

HUDROXYCHALKONES AND THEIR ANALOGUES. SYNTHESIS WITH THE USE OF THE WITTIG REACTION

I. Dytynchenko¹, lecturer
V. Listvan², Candidate of Chemistry, Senior Lecturer
Zhytomyr cooperative college of business and law, Ukraine¹
Zhytomyr Ivan Franko State University, Ukraine²

Synthesis of new hydroxychalkones and their analogs have been made on the base of aromatic and heterocyclic aldehydes with phosphonium salts.

Method of Wittig reaction in the presence of triethyl amine have been elaborated.

The compounds obtained can possess an appreciable physiological activity and valuable pharmacological action, they also are interesting as semi-product for synthesis of flavon type compounds.

Conference participants, National championship in scientific analytics, Open European and Asian research analytics championship

На современном этапе развития человечества известно большое количество синтетических органических соединений, которые используются в самых разнообразных отраслях промышленности, а также в медицине, быту и т.д. Однако поиск новых препаратов не утратил своей актуальности и привлекает внимание многих исследователей.

Соединения с двойной связью P=C – фосфорилиды (алкилиденфосфораны) – относительно новый и недостаточно изученный класс фосфорорганических веществ. Они известны прежде всего как исходные соединения в реакции с альдегидами (реакция Виттига) для получения сложных органических соединений со связью C=C.

В настоящее время реакция Виттига настолько широко используется, что с момента ее открытия трудно указать область органической химии, где бы она не нашла своего применения. Ее широко используют при синтезе ненасыщенных соединений алифатического, ароматического и гетероциклического рядов. Она применяется в области элементоорганических соединений, но особенно полезной оказалась при синтезе природных соединений (каротиноидов, стероидов, витамина D₂), их аналогов, а также физиологически активных веществ. За открытие этой реакции Г. Виттиг в 1979 г. был удостоен Нобелевской премии по химии.

Целью работы было:

- получение новых гидроксихалконов и их аналогов, используя в реакции Виттига ароматические альдегиды и фосфониевые соли;
- подбор основных методик и установка наиболее благоприятных условий, при которых выход этих веществ наибольший;
- исследование их свойств.

Исследование проводилось с помощью методов органического синтеза, методов выделения и очистки органических веществ, спектроскопии.

Фосфониевые соли являются исходными веществами для синтеза ненасыщенных соединений, аналогов гидроксихалконов по реакции Виттига. Суть её заключается

ГИДРОКСИХАЛКОНЫ И ИХ АНАЛОГИ. СИНТЕЗ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕАКЦИИ ВИТТИГА

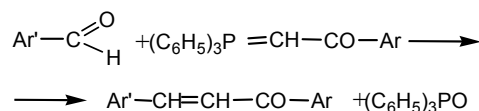
Дытынченко И.Н.¹, преподаватель
Листван В.Н.², канд. хим. наук, ст. преподаватель
Житомирский кооперативный колледж бизнеса и права, Украина¹
Житомирский государственный педагогический университет им. И. Франко, Украина²

Проведен синтез ряда новых гидроксихалконов и их аналогов на основе ароматических и гетероциклических альдегидов с фосфониевыми солями. Разработана методика проведения реакции Виттига в присутствии триэтиламина. Полученные вещества могут проявлять физиологическую активность, полезное фармакологическое действие, а также интересны в плане использования производных гидроксихалконов как соединений для синтеза веществ ряда флавонов.

Участники конференции, Национального первенства по научной аналитике, Открытого Европейско-Азиатского первенства по научной аналитике

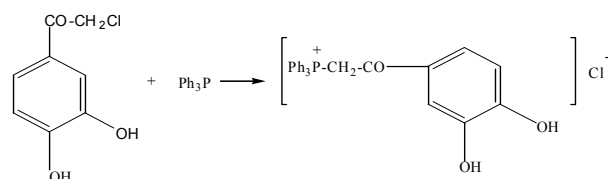
в том, что фосфониевые соли при действии оснований превращаются в алкилиденфосфораны, далее взаимодействуют с ароматическими альдегидами с непосредственным образованием ненасыщенных кетонов, аналогов халконов.

Реакция проходит по следующей схеме:

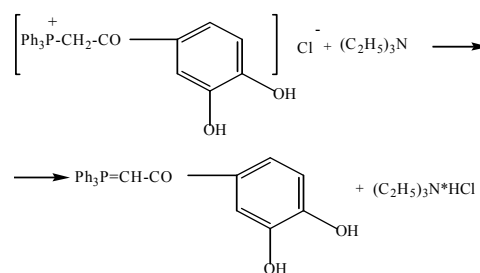


В результате реакции образуется производная халкона и трифенилфосфиноксид. Исходным веществом в синтезах является реактив – хлоркетон (2-хлор-3',4'-дигидроксиацетофенон). Это кристаллическое вещество с температурой плавления 174–176°C.

Реакция хлоркетона с трифенилфосфином образует фосфониевую соль:



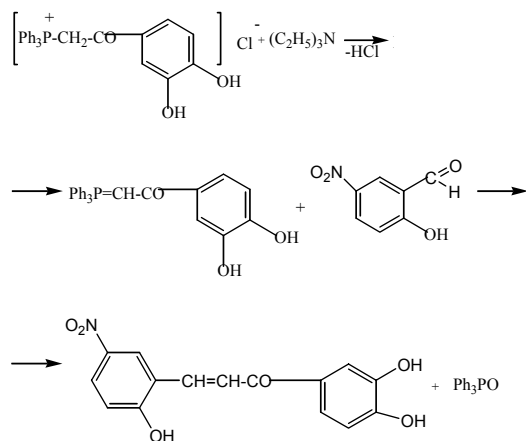
Данная реакция имеет важное практическое значение, поскольку фосфониевая соль является основным исходным соединением (полупродуктом) для следующих синтезов производных гидроксихалконов. Для отщепления HCl от фосфониевой соли и превращения ее в фосфорилид было использовано достаточно сильное основание – триэтиламин.



Часто с этой целью используют алкоголяты или металлоорганические соединения фениллитий или бутиллитий. Оказалось, что для получения илидов из солей достаточно такого основания как триэтиламин, с которым безусловно удобнее работать, чем с чувствительными к влаге алкоголятами или тем более металлоорганическими основаниями. Использование триэтиламина дает возможность проводить реакцию Виттига в одну стадию с использованием фосфониевых солей без предварительного выделения из них алкилиденфосфоранов. Реакция Виттига проходит в мягких условиях при комнатной температуре, нагрев необходим лишь в условиях малорастворимых альдегидов. Удобными растворителями для проведения реакции являются низшие спирты (этанол, 2-пропанол), в которых легко растворяется исходная фосфониевая соль, а продукты выпадают в осадок. В результате синтеза гидроксihalконов, их аналогов на основе ароматических альдегидов и дигидроксифосфониевой соли, гетероциклических аналогов гидроксihalконов получено 15 новых производных гидроксihalконов, содержащих фрагменты 5-нитрофурфурала, 5-фенилфурфурала, 1-нафтольного альдегида, нитросалицилового альдегида, ванилина и различные функциональные группы. Наиболее энергично происходят реакции с ароматическими альдегидами. Синтез халконов с гетероциклами в молекулах идет медленнее и с небольшим выходом.

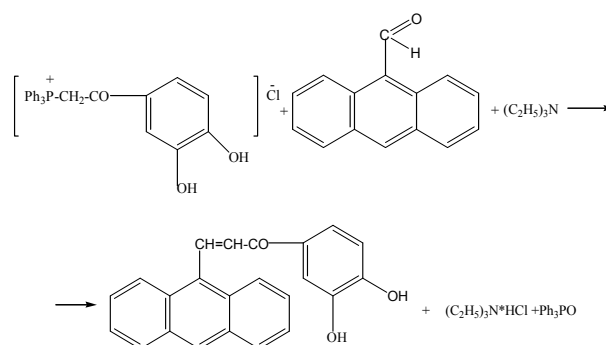
В результате синтеза гидроксihalконов, их аналогов на основе ароматических альдегидов и дигидроксифосфониевой соли, гетероциклических аналогов гидроксihalконов получен ряд производных гидроксihalконов, привлекающих внимание:

а) с 5-нитросалициловым альдегидом с образованием 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил) пропена:



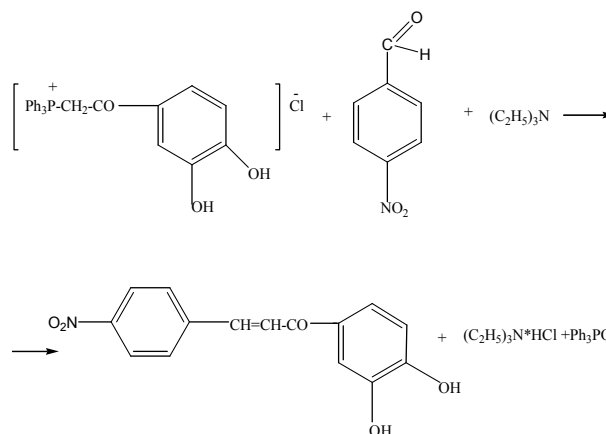
Производные салицилового альдегида – салициламид, аспирин (ацетилсалициловая кислота), натрий салицилат облагают жаропонижающим действием, фениловый эфир салициловой кислоты (фенилсалицилат) под названием салол используется в медицине как дезинфицирующее средство при некоторых кишечных заболеваниях. Поэтому полученное соединение может иметь ярко выраженные физиологические свойства и проявлять высокое антимикробное действие.

б) с 9-антраценкарбамидом:



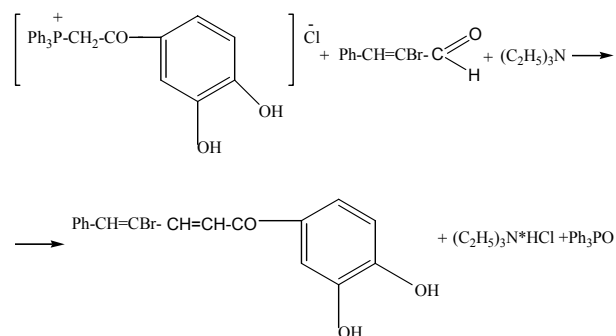
Большое значение как люминофоры имеют антрацен и его производные, которые интенсивно люминесцируют в кристаллах и растворах на границе УФ и видимой областей спектра. Антрацен используют для получения сцинтилляционных монокристаллов, а 9,10-дифенилантрацен, который относится к числу наиболее эффективных люминофоров фиолетового света, в оптических квантовых генераторах, в бессеребряной фотографии. Поэтому можно прогнозировать, что образованное вещество может обладать свойствами органического люминофора.

в) с п-нитробензальдегидом:



Продукт реакции интересен тем, что объединяет остатки бензойной кислоты и фосфониевой соли. Бензойная кислота и её производные применяются в медицине в качестве противомикробного, фунгицидного и отхаркивающего средств. Поэтому полученное соединение может иметь высокую физиологическую активность и может найти применение в медицине как аналог бензойной кислоты.

г) с α-бромкоричным альдегидом:



Данное вещество является особенно интересным. Это ненасыщенный кетон, который содержит две двойные связи фрагмент α -бромкоричной кислоты, является важным фармакологическим соединением. Ингибирует ряд ферментов замедляет развитие некоторых микроорганизмов и грибов. Именно поэтому полученный халкон при дальнейшем его фармакологическом анализе может проявлять антимикробное и фунгицидное действие или противопопалительные свойства.

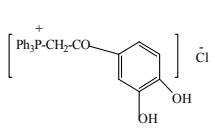
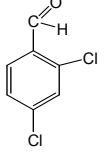
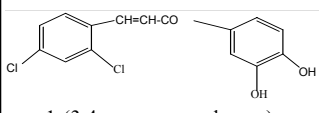
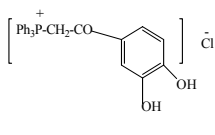
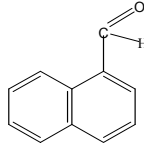
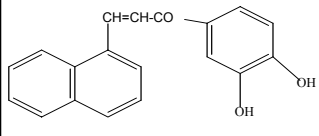
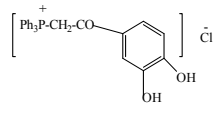
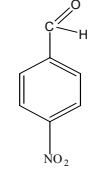
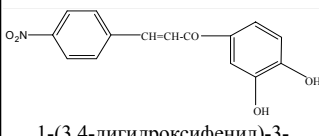
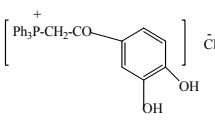
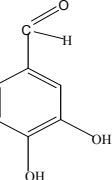
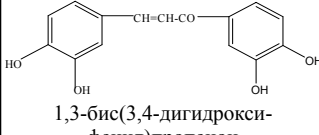
Для подтверждения строения полученных веществ использовались некоторые прямые и косвенные методы. В частности, уже сам метод, использованный для их синтеза, – реакция Виттига – хорошо известная, изученная реакция. На многочисленных примерах доказано, что она дает предполагаемые продукты с заданным расположением двойной связи даже при синтезе достаточно сложных соединений. Продукты очищались преимущественно

но перекристаллизацией из различных растворителей. Сравнивались свойства исходных веществ и продуктов реакции. Для некоторых веществ сняты спектры ЯМР. Они подтверждают структурные формулы этих соединений. Это уже прямое доказательство строения соединений, спектры которых сняты, и вместе с тем некоторое подтверждение для других веществ, поскольку для синтезов использовался тот же метод и преимущественно те же основные исходные вещества – фосфониевые соли и альдегиды.

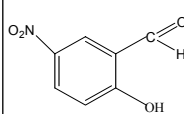
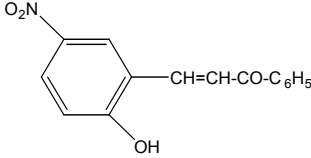
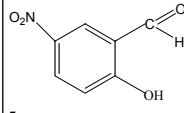
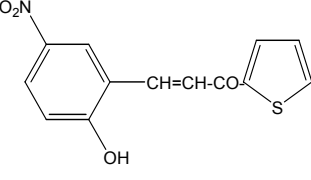
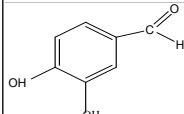
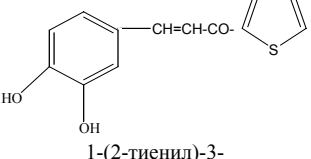
Полученные на основе ароматических и гетероциклических альдегидов производные халконы могут иметь заметную физиологическую активность, полезное фармакологическое действие при проведении соответствующих исследований, а также быть интересными в плане использования производных гидроксихалконов в качестве исходных веществ для синтеза соединений ряда флавонов.

Таблица 1.

Сравнительная таблица свойств гидроксихалконов и их аналогов

№ п/п	Фосфониевая соль	Альдегид	Продукт реакции	Mr	Практ. выход, %	Физическое состояние	T _{пл.} , °C	Растворитель
1	 3,4-дигидроксибензоилметил-(трифенил)-фосфоний хлорид	 дихлорбензальдегид	 1-(3,4-дигидроксифенил)-(2,4-дихлорофенил)-пропенон	309,1	37 %	Белый кристаллический осадок	207-208	2-пропанол, CCl ₄ петролейный эфир
2	 3,4-дигидроксибензоилметил-(трифенил)-фосфоний хлорид	 нафталенкарбальдегид	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(1-нафтил)пропенон	290,3	58 %	Маслянистое вещество		2-пропанол, CCl ₄ петролейный эфир
3	 3,4-дигидроксибензоилметил-(трифенил)-фосфоний хлорид	 нитробензальдегид	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(4-нитрофенил)-пропенон	285,3	62 %	Порошок жёлтого цвета	254	2-пропанол
4	 3,4-дигидроксибензоилметил-(трифенил)-фосфоний хлорид	 3,4-дигидроксибензальдегид	 1,3-бис(3,4-дигидроксифенил)пропенон	272,3	48 %	Коричневый осадок	258	2-пропанол

№ п/п	Фосфониевая соль	Альдегид	Продукт реакции	Mr	Практ. выход, %	Физическое состояние	T _{пл.} , °C	Растворитель
5		 4-гидрокси-3-метокси-бензальдегид	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)пропенон	286,3		Маслянистый чёрный продукт		2-пропанол C ₂ H ₅ OH, CHCl ₃
6		 нитросалициловый альдегид	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)пропенон	301,2	78 %	Мелкокристаллический жёлтый осадок	150-160	2-пропанол
7		 п-диметил-аминобензальдегид	 1-(3,4-дигидрокси-фенил)-3-(4-диметиламино-фенил)пропенон	283,3		Светлые игольчатые кристаллы	250-252	2-пропанол, CCl ₄
8		 антрацен-карбальдегид	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(9-антрил)пропенон	340,4	40 %	Кристаллы коричневого цвета	255-256	2-пропанол
9		 α-бромокоричный альдегид (2-бromo-3-фенилпропеналь)	 1-(3,4-дигидроксифенил)-4-бром-5-фенил-2,4-пентадиен	345,3		Маслянистое красное вещество		2-пропанол
10		 5-фенил-фурфураль	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(5-фенил-2-фурил)пропенон	306,3	20 %	Игольчатый светлый осадок	215-216	2-пропанол, CCl ₄
11		 5-(3-нитро-фенил)-фурфураль	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-[2-(3-нитрофенил)-фурил]пропенон	351,4		Чёрное маслянистое вещество		2-пропанол
12		 5-нитрофурфураль	 1-(3,4-дигидроксифенил)-3-(5-нитро-2-фурил)пропенон	275,2	59	Коричневый осадок	226-227	2-пропанол

№ п/п	Фосфониевая соль	Альдегид	Продукт реакции	Mr	Практ. выход, %	Физическое состояние	T _{пл.} , °C	Растворитель
13	$\left[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5 \right] \text{Br}^-$	 5-нитросалициловый альдегид	 1-фенил-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)пропенон	255,3	79	Мелкокристаллический желтый осадок	198-200	2-пропанол
14	$\left[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CO-C}_4\text{H}_3\text{S} \right] \text{Br}^-$	 5-нитросалициловый альдегид	 1-(2-тиенил)-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)пропенон	275,3	70	Кристаллический коричневый осадок	235-236	2-пропанол
15	$\left[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{-CH}_2\text{-CO-C}_4\text{H}_3\text{S} \right] \text{Br}^-$	 3,4-дигидроксibenзаль-дегид	 1-(2-тиенил)-3-(3,4-дигидроксифенил)-пропенон	246,3	23	Желто-коричневый порошок		2-пропанол CCl ₄

References:

1. Маеркер А. Реакция Виттига. // Органические реакции. – М.: Мир, 1967.-т.14. – С. 287-382.
2. Общая органическая химия./ Под. ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т.4. Карбоновые кислоты и их производные. Соединения фосфора. / Под ред. О.И. Сазерленда. – М.: Химия, 1983. – 728 с.
3. Смит В., Бочков А., Кейпл Р. Органический синтез. Наука и искусство: Пер. с англ. – М.: Мир, 2001. – 573 с.
4. Общая органическая химия./ Под ред. Д. Бартона и У.Д. Оллиса. Т.5. Соединения фосфора и серы / Под ред. Н.К. Кочеткова и Э.Е. Пифантьева. – М.: Химия, 1983. – 720 с.
5. Тогилкин А.Ц. Коричная кислота // Большая медицинская энциклопедия. – М., Советская энциклопедия. 1979. Т. 11. Коамид – Криотерапия. – С. 376-377.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2-х частях. Ч.2. – М.: Медицина, 1998. – 736 с.
7. Красовицкий Б.М., Афанасиади Л.М. Препаративная химия органических люминофоров. – Харьков: Фолио, 1997. – 208 с.
8. Листван В.М., Гончар Г.В., Руденко Е.С. и др. Синтез диарилэтиленов с конденсированными ядрами по реакции Виттига // Журн. орг. химии. – 1981. – Т.17. №13. – С. 1711-1716.
9. Листван В.Н., Листван В.В., Шекель А.Н. Холестерилловые эфиры гетероциклических аналогов коричной кислоты и гетароилоксикоричных кислот. Синтез по реакции Виттига // ХГС. – 2002. – №12. – С. 1678-1681.

