УДК 547.818:547-326

СИНТЕЗ ГИДРОКСИФОСФОНАТОВ ТЕТРАГИДРОТИОПИРАНОВОГО РЯДА И СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ НА ИХ ОСНОВЕ

[1]Ахатаев Н.А., [1]Барамысова Г.Т., [2]Джиембаев Б.Ж.

[1]Кызылординский государственный университет им. Коркыт Ата, Кызылорда, e-mail: nurlibek.83@mail.ru;

[2]Казахский государственный женский педагогический университет, Алматы, e-mail: bulat.dzhiembaev@gmail.com

Выявление новых перспективных биологически активных веществ на основе серо- и фосфорсодержащих гетероциклических соединений в настоящее время является актуальной задачей. С целью развития исследований по нуклеофильному соединению диалкилфосфористых и диалкилтиофосфористых кислот к тетрагидропиран-4-ону и тетрагидротиопиран-4-ону в данной статье рассматривается синтез цис-2,6-дифенил-4-диэтоксифосфорилтетрагидротиопиран-4-ола путем взаимодействия цис-изомера 2,6-дифенилтетрагидротиопиран-4-она конденсацией с диалкилфосфитом в условиях реакции Абрамова в присутствии свежеприготовленного алкоголята натрия. Далее с целью получения новых соединений проведен синтез сложных эфиров 2,6-дифенил-4-диэтоксифосфоротетрагидротиопиран-4-ола путем присоединения соответствующих ангидридов и хлорангидридов кислот. Синтез новых производных тетрагидротиопиранонов позволяет развивать направление по получению современных антимикробных, фунгицидных, противовирусных и радиопротекторных лекарственных препаратов. Состав и строение полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и ИК-спектроскопии.

Ключевые слова: гетероциклические тетрагидротиопираны, фосфорорганические производные, сложные эфиры, ангидриды, хлорангидриды, элементный анализ, ИК-спектроскопия, тонкослойная хроматография

SYNTHESIS HYDROXYPHOSPHONATES OF THE TETRAHYDROPYRANE RANGES AND ESTERS ON THEIR BASIS

[1]Akhataev N.A., [1]Baramysova G.T., [2]Dzhiembaev B.Z.

[1]Korkyt Ata Kyzylorda State University, Kyzylorda, e-mail: nurlibek.83@mail.ru;

[2]Kazakh State Women's Pedagogical University, Almaty, e-mail: bulat.dzhiembaev@gmail.com

Identification of new perspective biologically active compounds based on sulfur and phosphorus-containing heterocyclic substances currently is an urgent task. In order to develop researches on the nucleophilic compound of dialkylphosphorous acids to tetrahydropyran-4-ol and tetrahydrothiopyran-4-ol in this article regarded the synthesis cis-2,6-diphenyl-4-diethoxy phosphoryl tetrahydrothiopyran-4-ol by reacting the cis-isomer of 2,6-difeniltetrahydrothiopyran-4-ol, condensation with dialkyl phosphite under Abramov's reaction conditions in the presence of freshly prepared sodium alkoxide. Further, in order to obtain novel compounds were synthesized the esters of 2,6-diphenyl-4-diethoxy phosphoryl tetrahydrothiopyran-4-ol by joining respective corresponding anhydrides and acid chlorides of acids. Synthesis of new derivatives of tetrahydrothiopyranon allows to developing the direction for obtaining modern antimicrobial, antifungal, antiviral and radioprotective drugs. The composition and structure of the obtained compounds were confirmed by the data of elementary analysis and IR-spectroscopy.

Keywords: heterocycles tetrahydrothiopyran, organophosphorus derivatives, esters, anhydrides, acid chlorides, elemental analysis, infrared spectroscopy, thin layer chromatography

Значительный интерес к соединениям тетрагидротиопиранового ряда продиктован возможностью их практического использования в качестве биологически активных веществ, комплексообразователей, экстрагентов. Новым направлением в области гетероциклических серосодержащих соединений является синтез их фосфорорганических производных [5, 6].

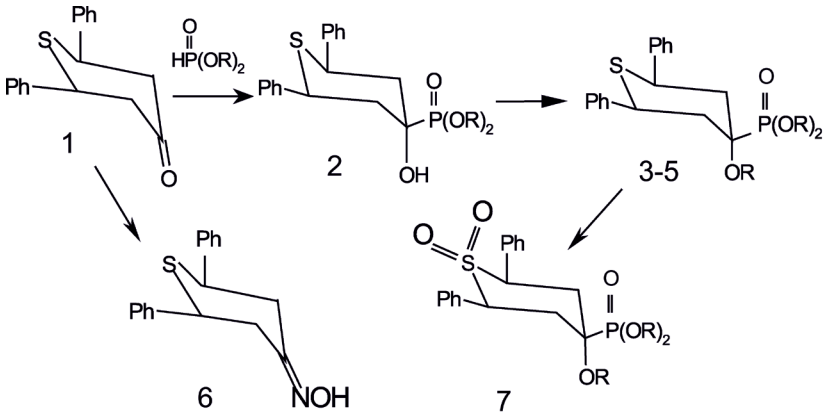
Цель исследования

В данной работе, используя в качестве исходных продуктов бензальдегида и ацетона с помощью кротоновой конденсации получен дибензальацетон. При действии сероводорода на дибензальацетон он замыкается в зависимости от количества ацетата натрия в транс- и цис-изомеры 2,6-дифенилтетрагидротиопиран-4-он (1). Строение цис-кетона (1) установлено на основании данных ИК- и ПМР-спектров, физико-химические константы соответствуют литературным данным [6]. Путем взаимодействия цис-изомера 2,6-дифенилтетрагидротиопиран-4-она (1) с диэтилфосфитом в условиях реакции Абрамова в присутствии свежеприготовленного алкоголята натрия получен цис-2,6-дифенил-4-диэтоксифосфорилтетрагид ротиопиран-4-ол (2) с физико-химическими характеристиками, соответствующими литературным данным [6].

Реакция проходит с саморазогреванием реакционной смеси, о конце взаимодействия судили по прекращению выделения тепла после прибавления очередной порции

катализатора. Конденсация диалкилфосфита с гетероциклическим кетоном протекает по ионному механизму.

Известны способы получения сложных эфиров реакцией карбонилирования олефинов моноксидом углерода и спиртами в присутствии фосфиновых комплексов переходных металлов [7, 8], реакцией прямой этерификации при конвекционном нагревании [1] и микроволновой активацией [2, 3]. Ранее нами были проведены синтез сложных эфиров на основе оксинитрилов 2,6-дифенилпиперидонов в присутствии метилата натрия [4], реакция протекает без нагрева с высоким выходом целевого продукта.



R = $COCH_3$; COC_2H_5; COC_6H_5

Материалы и методы исследования

В дальнейшем, с целью изучения реакционной способности α-оксифосфоната (2) и синтеза новых представителей тетрагидропиранового ряда, было осуществлен синтез сложных эфиров (3–5) и оксима (6). Соединения (3–5) были получены взаимодействием исходного α-оксифосфоната (2) с избытком смеси хлорангидридов и ангидридов соответствующих кислот при температуре 70–80 °C в течение 3–10 часов.

Индивидуальность полученных соединений контролировали тонкослойной хроматографией на окиси алюминия. Выход целевых продуктов составляет 78–85 %. Строение их подтверждено данными элементного анализа и ИК-спектроскопии (таблица). В ИК-спектрах (3–5) отчетливо проявляются полосы поглощения карбонильной группы C = O (1748–1744 $см^{-1}$) сложноэфирного фрагмента P = O (1234-1176 $см^{-1}$) и P-O-C-групп (1047–1023 $см^{-1}$) соответственно, а при 3226 $см^{-1}$ отсутствует полоса поглощения OH-группы.

Физико-химические характеристики соединений (3–5)

№ п/п	R	Выход, %	Т пл. °	R_f	Элементный анализ найдено,% (вычислено, %)				Брутто-формула
					C	H	S	P	
1	$COCH_3$	88,0	масло	0,90	61,9 (61.6)	6,57 (6,4)	7,09 (7,11)	7,03 (6,91)	$C_{23}H_{29}O_5SP$
2	COC_2H_5	90,0	масло	0,70	62,3 (61,8)	6,7 (6,6)	6,9 (6,53)	6,7 (6,1)	$C_{24}H_{31}O_5SP$
3	COC_6H_5	78,0	масло	0,82	65,2 (65,8)	5,9 (6,0)	6,1 (6,2)	5,9 (6,0)	$C_{28}H_{31}O_5SP$

Известно, что окисленные производные сульфидов используются в качестве экстрагентов, комплексообразователей, а также разнообразных физиологически активных веществ. Свободные электронные пары атома серы находятся в сопряжении с ароматическими циклами при углеродных атомах C_2 и C_6 тетрагидротиопиранового кольца. Поэтому окисление в целом затруднено как на стадии окисления до сульфоксида, так и на стадии превращения в сульфон. Ранее установлено, что эти процессы являются типичными электрофильными окислительными реакциями и строго подчиняются бимолекулярной кинетике [6].

В связи с этим изучено S–окисление цис-2,6-дифенил-4-диэтоксифосфорил-4-ацетокситетрагидротиопиранов (4) перекисью водорода (30%) в присутствии ледяной уксусной кислоты, в результате было выделено и охарактеризовано сульфоновое производное (7).

Глубокое окисление в этом случае объясняется тем, что при взаимодействии перекиси водорода с ледяной уксусной кислотой образуется надуксусная кислота, являющая сильным окислителем.

Результаты исследования и их обсуждение

ИК-спектры синтезированных соединений записаны на приборе «NIKOLET-5700» с Фурье-преобразованием (США) в таблетках KBr

и в тонком слое. Контроль за ходом реакций осуществлен в тонком слое оксида алюминия в системе растворителей (бензол:ацетон 1:1).

Синтез α–окифосфоната (2). Реакцию цис-изомера2,6-дифенилтетрагидропирана-4-она (1) с диэтилфосфитом проводили в среде бензола при перемешивании эквимолярных количеств реагентов при комнатной температуре в течение 3–4 часов с добавлением каталитического количества насыщенного раствора этилата натрия. При этом с выходом 94% выделен и охарактеризован α-оксифосфонат (2) .

Общая методика синтеза сложных эфиров (3–5). К раствору 0,003 моля 2,6-дифенил-4-диэтокси-фосфорилтетрагидротиопиран-4-ола (2) в 15 мл бензола и в 0,3 молях соответствующего ангидрида прибавляли 0,03 моля хлорангидрида соответствующей кислоты. Смесь нагревали при температуре 70–80 °C в течение 3–10 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ на окиси алюминия в системе различных растворителей. Физико-химические характеристики соединений (3–5) приведены в таблицах 1 и 2.

Выводы

Таким образом, нами был проведен синтез сложных эфиров цис-2,6-дифенил-4-ди этоксифосфорилтетрагидротиопиран-4-ола и охарактеризованы их физико-химические параметры полученных соединений. Полученные соединения идентифицированы данными элементного анализа и ИК-спектроскопии. Результаты проведенных исследований могут найти применение для поиска новых биологически активных соединений на основе сложных эфиров тиопиранона.

Список литературы

1. Аппазов Н.О., Абызбекова Г.М., Артамонов А.Ф., Джиембаев Б.Ж., Суербаев Х.А. Гликолиды и глицериды изовалериановой кислоты // Химический журнал Казахстана. – 2007. – № 2. – С. 13–17.

2. Аппазов Н.О., Ниязова Д.Ж., Акылбеков Н.И., Омаров Е.А, Еспенбетова Ш.О., Назаров Е.А. Синтез этилбензоата в условиях сверхвысокочастотного облучения // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 9. ч. 8. – С. 1721–1725.

3. Аппазов Н.О., Шигенова А.С., Акылбеков Н.И., Тулепова А.К., Сейтова А.А., Нарманова Р.А., Наренова С.М. Синтез изоамилацетата в условиях сверхвысокочастотного облучения // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 8. ч. 5. – С. 1075–1079.

4. Ахатаев Н.А., Джиембаев Б.Ж., Барамысова Г.Т., Нургожаева А.М. Синтез сложных эфиров оксинитрилов на основе шестичленных гетероциклических кетонов // Сб. трудов Евраз. научн. форума. Санкт-Петербург. – 2010. – ч. 1. – С. 27–28.

5. Джиембаев Б.Ж. а-окси- и а-аминофосфонаты шестичленных (N,O,S,Se) гетероциклов. – Алматы: Комплекс, 2003. – 234 с.

6. Кияшев Д.К. Биологически активные производные тетрагидротиопирана, триарилметана, салициловой кислоты и разработка новых лекарственных форм. Автореф… д.фарм.н. – Алматы, 1997. – 48 с.

7. Suerbaev Kh.A., Chepaikin E.G., Appazov N.O., Dzhiembaev B.Zh.. Hydroalkoxycarbonylation of isobutylene with polyhydric alcohols in the presence of catalytic systems based on palladium compounds and tertiary phosphines // Petroleum chemistry. – 2012. – V. 52, № 3. – P. 189–193.

8. Suerbaev K.A., Zhaksylykova G.Zh., Appazov N.O. Synthesis of Biological Active Esters of the isovaleric acid by isobutylene hydroalkoxycarbonylation // J. Pet. Environ. Biotechnol. – 2014. – V.4, №6. (Электронный журнал) URL: http://omicsonline.org/synthesis-of-biological-active-esters-of-the-isovaleric-acid-by-isobutylene-hydroalkoxycarbonylation-2157-7463.1000164.php?aid=21797 (дата обращения: 05.09.2014).

References

1. Appazov N.O., Abyzbekova G.M., Artamonov A.F., Dzhiembaev B.Zh., Suerbaev Kh.A. Glikolidy i glitseridy izovalerianovoi kisloty // Khimicheskii zhurnal Kazakhstana. 2007. no. 2. pp. 13–17.

2. Appazov N.O., Niiazova D.Zh., Akylbekov N.I., Omarov E.A, Espenbetova Sh.O., Nazarov E.A. Sintez etilbenzoata v usloviiakh sverkhvysokochastotnogo oblucheniia // Fundamental'nye issledovaniia. 2014. no. 9. ch.8. pp.1721–1725.

3. Appazov N.O., Shigenova A.S., Akylbekov N.I., Tulepova A.K., Seitova A.A., Narmanova R.A., Narenova S.M. Sintez izoamilatsetata v usloviiakh sverkhvysokochastotnogo oblucheniia // Fundamental'nye issledovaniia. 2014. no. 8. ch.5. pp. 1075–1079.

4. Akhataev N.A., Dzhiembaev B.Zh., Baramysova G.T., Nurgozhaeva A.M. Sintez slozhnykh efirov oksinitrilov na osnove shestichlennykh geterotsiklicheskikh ketonov // Sb. trudov Evraz. nauchn. foruma. Sankt-Peterburg. 2010. ch.1. pp.27–28.

5. Dzhiembaev B.Zh. a-oksi- i a-aminofosfonaty shestichlennykh (N,O,S,Se) geterotsiklov. Almaty: Kompleks, 2003. 234 p.

6. Kiiashev D.K. Biologicheski aktivnye proizvodnye tetragidrotiopirana, triarilmetana, salitsilovoi kisloty i razrabotka novykh lekarstvennykh form. Avtoref… d.farm.n. Almaty, 1997. 48 p.

7. Suerbaev Kh.A., Chepaikin E.G., Appazov N.O., Dzhiembaev B.Zh.. Hydroalkoxycarbonylation of isobutylene with polyhydric alcohols in the presence of catalytic systems based on palladium compounds and tertiary phosphines // Petroleum chemistry. 2012. V. 52, no. 3. pp. 189–193.

8. Suerbaev K.A., Zhaksylykova G.Zh., Appazov N.O. Synthesis of Biological Active Esters of the isovaleric acid by isobutylene hydroalkoxycarbonylation // J. Pet. Environ. Biotechnol. 2014. V. 4, no. 6. (Electronic journal) URL: http://omicsonline.org/synthesis-of-biological-active-esters-of-the-isovaleric-acid-by-isobutylene-hydroalkoxycarbonylation-2157-7463.1000164.php?aid=21797 (date of treatment: 05.09.2014).

Рецензенты:

Досжанов М.Ж., д.т.н., профессор, декан факультета Естествознания и аграрных технологий Кызылординского государственного университета им. Коркыт Ата Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Кызылорда;

Удербаев С.С., д.т.н., профессор, заведующий кафедрой «Архитектура и строительное производство» Кызылординского государственного университета им. Коркыт Ата Министерства образования и науки Республики Казахстан, г. Кызылорда.

Работа поступила в редакцию 09.09.2014.