

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и инженерной экологии

(наименование института полностью)

Кафедра «Химия, химические процессы и технологии»

(наименование кафедры)

04.03.01 «Химия»

(код и наименование направления подготовки, специальности)

«Медицинская и фармацевтическая химия»

(наименование(профиль)/специализации)

БАКАЛАВРСКАЯ РАБОТА

на тему: Синтез и исследование структуры
некоторых новых пиридиновых бетаинов

Студент

В.С.Переяславская

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Руководитель

А.А.Голованов

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Консультанты

Н.В. Яценко

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Допустить к защите

Заведующий кафедрой д.х.н., профессор Г.И. Остапенко

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

(личная подпись)

« _____ » _____ 2017 г.

Тольятти 2017

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ

КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ПРОЦЕССЫ»

Утверждаю: _____
(подпись)

Зав. Кафедрой Г.И. Остапенко

«___» _____ 20__ г.

ЗАДАНИЕ

на выполнение бакалаврской работы

Студенту Переяславской Виктории Сергеевне

1. Тема квалификационной работы

Синтез и исследование структуры некоторых новых пиридиновых бетаинов

2. Срок сдачи студентом готовой работы: 29 июня 2017 года

3. Исходные данные к работе (литературные источники, программное обеспечение): программное обеспечение - Mercury 3.9, MestReNova, ACD/Labs, PASS Online.

4. Содержание текстового документа (перечень подлежащих разработке вопросов)

4.1. Подготовить литературный обзор по вопросам синтеза и свойствам бетаинов.

4.2. Получение ранее неизвестных 2-карбоксии-5-(пиридиinium-1-ил)5-арилпента-2,4-диеноатов и оптимизация условий проведения синтеза.

- 4.3. Исследование структуры полученных бетаинов, методом ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа.
- 4.4. Оценить вероятности проявления биологической активности полученных соединений в программе PASS Online.
- 4.5. Подготовить аннотацию на английском языке (консультант по разделу к.ф.н., Н.В.Ященко).
5. Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): схематичное изображение методики синтеза 2-карбоксии-5-(пиридиinium-1-ил)5-арилпента-2,4диеноатов, ИК спектры, спектры ЯМР ¹N исследуемых соединений, таблицы с экспериментальными данными, характеристиками полученных соединений и PASS Online исследованиями, а также мультимедийная презентация.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы
12 октября, 2016 года

Руководитель _____
(подпись, дата)

Задание принял к исполнению

(подпись, дата)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТОЛЬЯТТИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ИНЖЕНЕРНОЙ ЭКОЛОГИИ
КАФЕДРА «ХИМИЯ, ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТЕХНОЛОГИИ»

УТВЕРЖДАЮ: _____
(подпись)

Зав. Кафедрой Остапенко Г.И.

«___» _____ 2016 г.

КАЛЕНДАРНЫЙ ПЛАН

бакалаврской работы

Студента: Переяславской Виктории Сергеевны

по теме: Синтез и исследование структуры некоторых новых пиридиновых бетаинов

Наименование раздела работы	Плановый срок выполнения раздела	Фактически й срок выполнения раздела	Отметка о выполнении	Подпись руководителя
Подбор литературных источников и написание раздела «Литературный обзор»	01.04.2017 г.			
Выполнение экспериментальной части работы	13.02.2017 г.			
Написание раздела «Экспериментальная часть»	04.05.2017 г.			
Написание остальных разделов	14.05.2017 г.			
Верстка работы, проверка научным руководителем	20.05.2017 г.			
Проверка ВКР в системе «Антиплагиат.ВУЗ»	7.06.2017 г. 16.06.2017 г.			
Верстка и переплетение пояснительной записки	Первая неделя июня 2017 г.			
Оформление демонстрационного материала и устного доклада	За пять дней до защиты ВКР			

Руководитель выпускной квалификационной работы

_____ (подпись)

А.А. Голованов
(И.О. Фамилия)

Задание принял к исполнению

_____ (подпись)

В.С.Переяславская
(И.О. Фамилия)

АННОТАЦИЯ

Выпускная квалификационная работа изложена на 49 страницах, включает в себя, 31 схему 6 таблиц, 5 рисунков. Список литературы представлен 50 источниками.

Объектами исследования в данной работе являются 2-карбоксит-5-(пиридииний-1-ил)5-арилпента-2,4-диеноаты.

Предмет исследования настоящей работы – изучение конденсации арилпропиналей, пиридинов и малоновой кислоты, с образованием новых бетаинов.

Целью данной работы является синтез 2-карбоксит-5-(пиридииний-1-ил)5-арилпента-2,4-диеноатов, и получение данных об их строении, физических свойствах и биологической активности.

В литературном обзоре изложены классификация и особенности структуры ранее изученных бетаинов, существующие методы их синтеза и химические свойства.

В экспериментальной части приведены общие методики проведенных синтезов и условия спектральных анализов.

В обсуждении рассмотрены полученные результаты. Приведены основные характеристики полученных соединений. Проанализированы состав и структура синтезированных соединений посредством масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектров, спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также методом рентгеноструктурного анализа. В работе приведены вероятности проявления некоторых видов биологической активности, определенные с помощью программы PASS Online.

ABSTRACT

The topic of the given graduation work is the synthesis and study of the structures of new pyridine betaines.

The goal of the work is to give some information about the structure, physical properties, and biological activity of 2-carboxy-5- (pyridinium-1-yl) 5-arylpenta-2,4-dienoates.

The object of the graduation work is pyridine betaines.

The subject of the graduation work is synthesis methods, structure, physical properties, and biological activity.

The issues of synthesis methods, structure, physical properties, and biological activity are highlighted in the project's general part. Much attention is given to the structure of synthesized compounds. We start with the statement of the problem and then logically pass over to its possible solutions.

Experimentally, we selected and optimized the general procedure for obtaining betaines. Then, NMR analysis, X-ray diffraction analysis, and mass spectrometric analysis of synthesized substances are performed. Having deciphered the spectra of the compounds, we obtained data on the structure of the compounds.

The results show clearly that arylpropional, malonic acid and pyridines enter into a three-component condensation to form 2-carboxy-5- (pyridinium-1-yl) 5-arylpenta-2,4-dienoates. The composition and structure of the synthesized compounds are confirmed by spectroscopic methods. Using the PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) program the probability of biological activity was calculated for the compounds obtained.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	8
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1. Классификация бетаинов.....	10
1.2. Химические свойства бетаинов.....	23
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	27
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	39
3.1. Условия проведения спектрального анализа.....	39
3.2. Методика синтеза соединений 36a-f, 39a-j.....	40
3.3. Расчет биологической активности.....	41
ВЫВОДЫ.....	43
ИСТОЧНИКИ ЛИТЕРАТУРЫ.....	44

ВВЕДЕНИЕ

Бетаины – это соединения, являющиеся цвистер-ионными структурами, в которых анионный и катионный ониеый центры, соединены друг с другом ковалентной и ионной связью. Такие группировки, разделяются одним или же несколькими атомами, например, структуры, встречающиеся в природе и содержащие четвертичный аммонийный заместитель (тригонеллин–бетаин); и, синтетические фосфоорганические и серосодержащие бетаины.

Бетаины часто встречаются в растительном мире и, в меньшей степени в животных организмах. Первые природные бетаины растительного и животного происхождения были выделены в 19 веке, а их тщательное изучение и анализ структуры начались с середины 20 века. Сейчас, они применяются в медицинской практике в качестве исходного сырья при изготовлении фармацевтических препаратов, например, ацидол как аналог соляной кислоты, если необходимо повышение кислотности желудочного сока. Среди производных бетаинов найдены эффективные гиполипидемические, антидиабетические, кардио-, гепатопротекторные лекарственные средства, и множество косметических препаратов. Также, есть элементоорганические бетаины, обладающие бактерицидными и дезинфицирующими свойствами, например, длинноцепочные эфиры.

На сегодняшний день данные соединения интересны, так как проявляют разнообразную биологическую активность, имеют широкий спектр практического применения: моющие средства, косметика, получение текстильных и химических волокон, отделка и переработка кожи и меха, лаки, краски, флотация, добыча нефти, защита растений, инсектициды и многое другое.

Сейчас, особое внимание уделяется органическим и элементоорганическим бетаинам, исходя из вышесказанного, именно они были выбраны основными объектами настоящего исследования.

Объектами исследования в данной работе являются 2-карбокситрифторметил-5-(пиридиний-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноаты.

Предмет исследования настоящей работы – изучение конденсации арилпропиналей, пиридинов и малоновой кислоты, с образованием новых бетаинов.

Целью настоящей работы является синтез 2-карбокситрифторметил-5-(пиридиний-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноатов, и получение данных об их строении, физических свойствах и биологической активности.

Исходя из поставленной цели, были определены следующие задачи:

1. Изучение литературы по методам синтеза, структурам, и свойствам существующих бетаинов.
2. Получение 2-карбокситрифторметил-5-(пиридиний-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноатов и оптимизация условий проведения синтеза.
3. Исследование структуры полученных бетаинов, методом ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа.
4. Оценка вероятности проявления биологической активности полученных соединений в программе PASS Online.

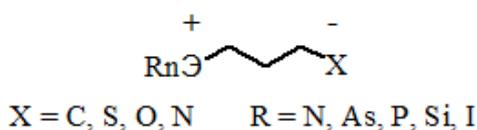
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Классификация бетаинов.

Бетаин — это внутренняя ониевая соль органических аминокислот, содержащих карбоксилатную группу и четвертичный аммониевый атом азота.

К бетаинам относят их производные структуры с ковалентно-связанными отрицательно и положительно заряженными центрами. В качестве катионных центров часто выступают ониевые атомы, такие как фосфор, мышьяк, сера, кислород, кремний, йод и др., образующие большой класс элементоорганических бетаинов. Определение «бетаин» на сегодняшний день практически приравнивают к понятию «цвиттер-ион», хотя ранее, оно могло относиться только к одному из его частных случаев (Схема 1).

Схема 1



К классу бетаинов относят и другие подобные структуры, однако название бетаин закрепилось за 2-триметиламмонийацетатом. В организме человека они выступают в роли доноров метильных групп. Работая в комплексе с витаминами, посредством этого бетаин нейтрализует токсичные аминокислоты.

Химия бетаинов – это сравнительно новая и быстро развивающаяся область химии элементоорганических соединений [1]. Так как, их строение и свойства весьма разнообразны, для данных соединений необходима классификация.

Серосодержащие бетаины.

Примером серосодержащих бетаинов является тетин **1**, – гораздо более реакционноспособное соединение при взаимодействии с фенилизотиоцианатом, чем их азотсодержащие аналоги [2]. Такая активность

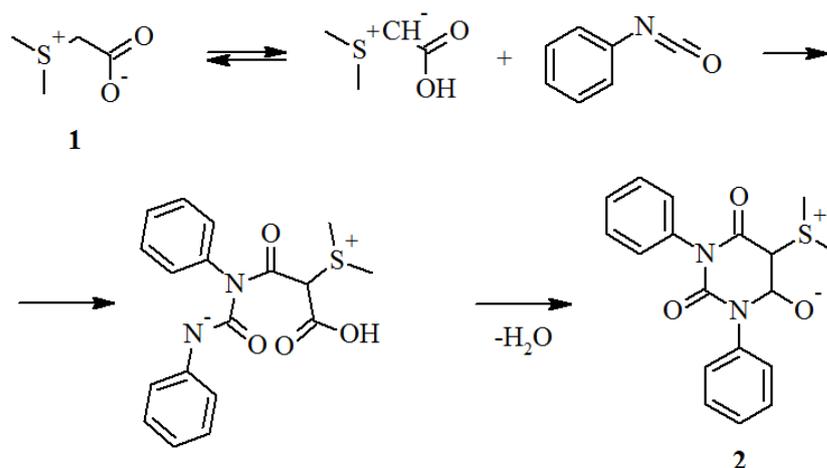
наблюдается из-за повышенного резонансного взаимодействия иона сульфония с илидным карбанионом, в результате чего бетаин-илидное равновесие смещается в сторону образования более устойчивого илида [3] (Схема 2).

Схема 2



Дальнейшее протекание реакции идет с образованием илида изоцианатной группы и образованием при этом аддукта, вступающего в реакцию со второй молекулой фенилизотиоцианата. Затем, барбитуровое кольцо **2** замыкается при элиминировании молекулы воды (Схема 3).

Схема 3

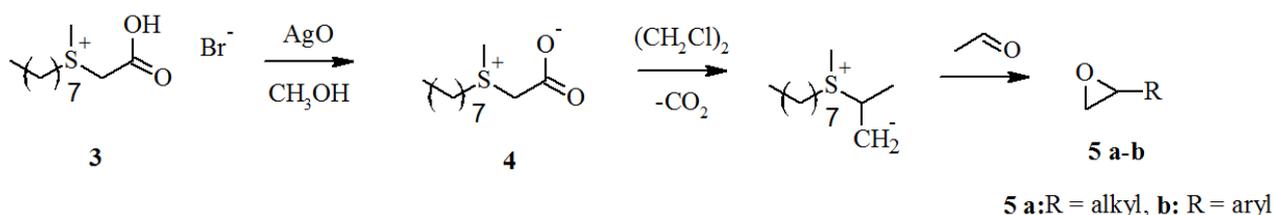


Также, в отличие от азотсодержащих бетаинов, тетин **1** не вступает в реакции гидролиза и образования сложных эфиров – эти свойства указывают на смещение равновесия в сторону илидной формы.

Способ получения серосодержащих илидов. Синтез включает в себя термическое декарбоксилирование карбоксиметилсульфониевых бетаинов **4**, в присутствии апротонных реагентов [4]. Взаимодействуя с альдегидами, синтезированные илиды образуют эпоксиды **5a-b**.

Исходный бетаин **4** в приведенной ниже схеме химических превращений (Схема 4) несложно синтезировать из соответствующего тетинбромида **3** [5].

Схема 4

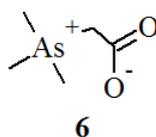


Мышьяксодержащие бетаины.

В литературе [6] довольно часто появляются статьи о получении органических соединений мышьяка и, в частности мышьяксодержащих бетаинов, из разнообразных биообъектов.

Известно, что в морских организмах мышьяк находится в неорганических формах и в виде жирорастворимых и водорастворимых органических соединений - бетаинов (первоначально названных «креветочным мышьяком») [7]. Ученными было доказано, что водорастворимое органическое соединение мышьяка, выделенное из хвостовых мышц лангуста, является триметиларсенобетаином **6** (Схема 5).

Схема 5



Устаовлено, что данный мышьяксодержащий бетаин **6**, можно выделить как из различных морских организмов (водорослей, беспозвоночных, рыб), так и из некоторых видов грибов [1].

На практике, были разработаны достаточно эффективные методы выделения арсенобетаинов из различных организмов. Выделение состоит из нескольких стадий:

- экстракция соединений мышьяка, растворимых в воде, водно-метанольным раствором;
- пропускание экстрактов через ионообменные смолы
- хроматографический анализ на колонках с цеолитом.

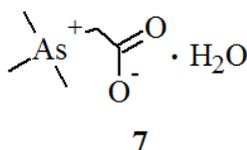
Из-за того, что возникла необходимость определения содержания мышьяка в различных коммерчески ценных морских продуктах, успешно применяются специально разработанные методы жидкостной и газожидкостной хроматографии [8].

Арсенобетаины хорошо растворимы в воде и спиртах, хуже, или вообще нерастворимы – в ацетоне и неполярных растворителях – эфире, бензоле, гексане.

Следует подчеркнуть то, что согласно данным рентгеноструктурного анализа (РСА) арсенобетаиновые структуры, как и азотистый бетаин, например триметилглицин, становятся стабильными из-за сольватации молекулами воды. Это свойство, является отличительной чертой для элементоорганических бетаинов.

Бесцветное кристаллическое вещество, которое представляет собой арсенобетаин **6**, безводно и плавится при 202-210°C с разложением. По данным рентгеноструктурного анализа арсенобетаин **7**, выделенный из смеси метанола и ацетона в виде бесцветных игольчатых кристаллов, представляет собой моногидрат [9] (Схема 6).

Схема 6

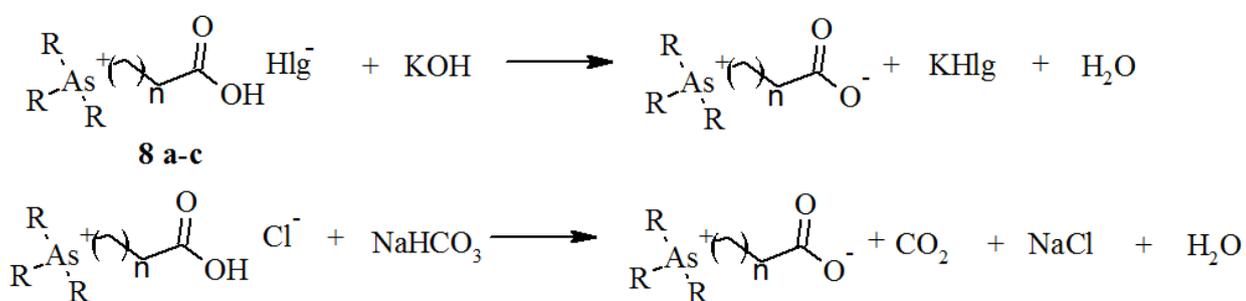


Таким образом, из изученной литературы следует, что триметиларсенобетаин **6** довольно хорошо изученное соединение с точки зрения его структуры, метаболизма и токсикологии. Однако свойства и синтез других мышьяксодержащих бетаинов и их производных изучены недостаточно, и эта область является очень перспективной для молодых

исследователей. Так как, среди подобных веществ могут быть обнаружены соединения с высокой биологической активностью и низкой токсичностью.

Цикл работ, посвященный синтезу, изучению структуры и химических свойств, новых арсенобетаинов, проводился казанскими исследователями. В частности, были разработаны оригинальные методы синтеза арсенобетаинов и их галоидоводородных солей **8a-c** – в том числе с использованием ионообменных смол. Так, были изучены их структура и некоторые физические, химические свойства (Схема 7) [10, 11, 12].

Схема 7



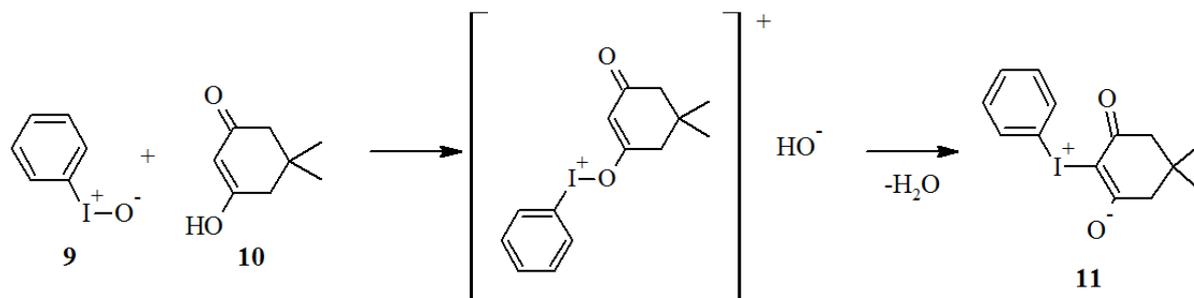
8 a:R = Ph, **b:**R = Et, **c:**R = Pr

n = 1,2

Йодониевые бетаины

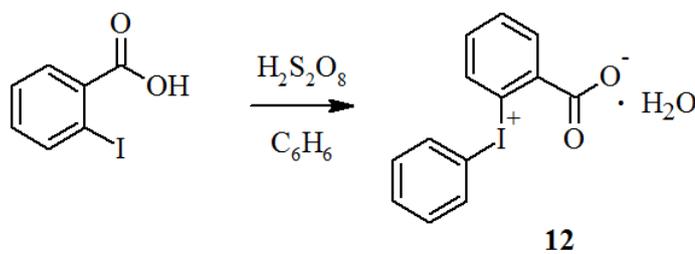
В 50-х гг XX века, были впервые синтезированы йодосодержащие бетаины. Путем реакции йодозобензола **9** с 5,5-диметилциклогексаноном-1,3 **10** химики открыли новое вещество, которое получило название фенилдимедонийодон **11**, и имело структуру внутренней соли (Схема 8).

Схема 8



Арилиодониевый карбоксилатный бетаин **12** – для синтеза такой цвиттер-ионной структуры в качестве исходного вещества использовали орто-йодбензойную кислоту [13] (Схема 9).

Схема 9

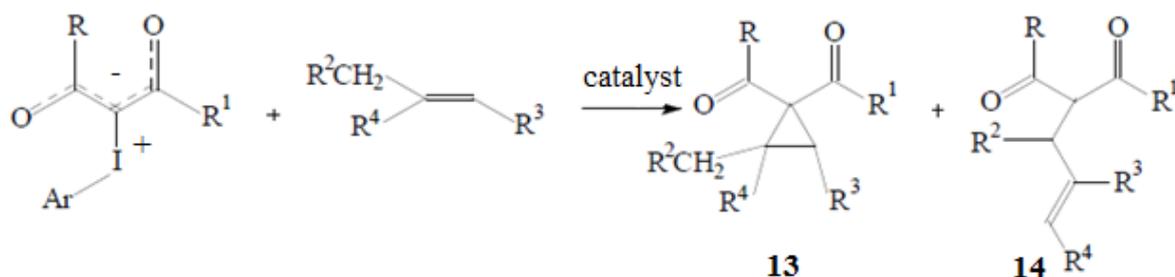


Исследования показали, что йодобетаины склонны к реакциям внедрения и циклоприсоединения. Выяснилось, что бетаин, реагируя с алкенами в присутствии катализаторов, образует новый цикл. С помощью этой методики были получены производные циклопропана **13**.

Такие превращения характерны для структур, содержащих двойную или тройную связи. Реакции протекают под действием родиевого или медного катализаторов, а также используют ультрафиолетовое излучение (Схема 10).

Взаимодействие бетаина и алкена может пойти и по другому пути, а именно, реакция внедрения или замещения атома водорода. Так, продуктом реакции будет нециклическое соединение **14**.

Схема 10



Ar = Ph; o, m, p-NO₂C₆H₄, p-CH₃C₆H₄

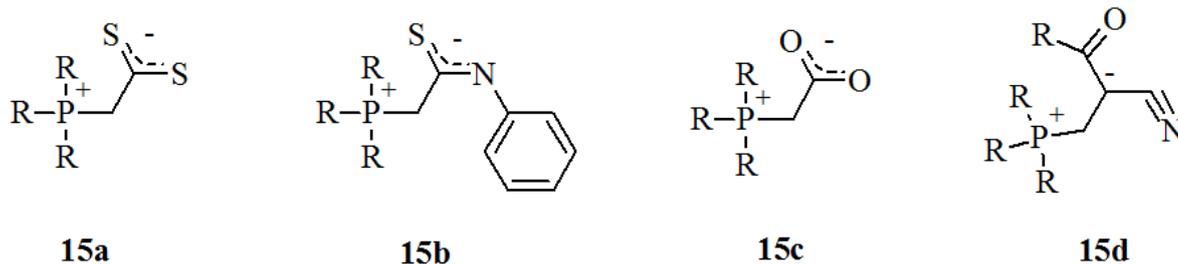
R, R₁ = OAlk, Alk, Ar

Фосфорорганические бетаины

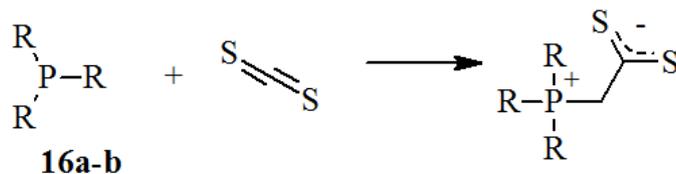
Синтез и химические свойства фосфатобетаинов – одно из самых перспективных направлений в органическом синтезе. Такое внимание к ним вызвано, тем, что они являются аналогами аминокислот. Это делает их потенциально биологически активными веществами. На сегодняшний день известно относительно небольшое число реакций, приводящих к образованию достаточно стабильных фосфатобетаиновых структур [14].

Фосфорорганические бетаины – интермедиаты во многих реакциях. Но, существуют и стабильные формы аналогичных структур **15a-d**, они представлены на схеме 11.

Схема 11

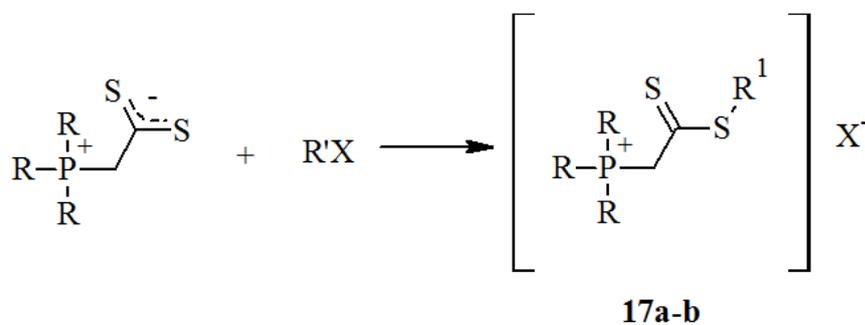


Гофманом [14] и Михаэлисом [15], были синтезированы первые стабильные фосфатобетаины в 1885 году в реакциях соответственно триалкил- **16a** и триарилфосфинов **16b** с сероуглеродом (Схема 12).



16a: R = Ar, **b:** R = Alk

Ученные провели реакции трифторметильных групп фосфора, которые обладают акцепторными свойствами, с фосфином [16]. В качестве органического растворителя использовали бензол, реакция протекала спокойно. Её продуктом было аморфное вещество, красного цвета. Строение полученного продукта впервые описал Йенсен [17], предложив бетаиновую структуру. Он показал, что при обработке аддуктов сероуглерода и фосфина галоидоводородными кислотами или галоидными алкилами получают соли четвертичного фосфония **14a-b** (Схема 13).

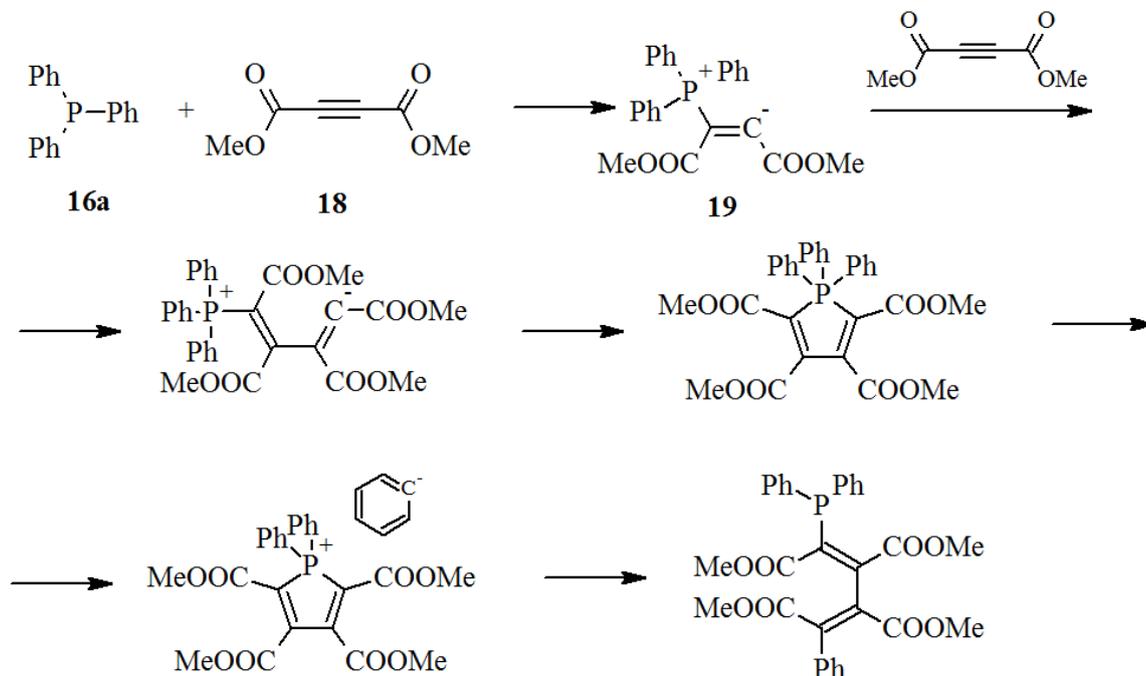


17a: R = H, **b:** R = Alk

Исследуя взаимодействие трифенилфосфина **16a** с ацетилендикарбоновым эфиром **18**, были получены заслуживающие внимания результаты [1]. Авторы предполагают, что на первом этапе синтеза, образуется цвиттер-ион, обладающий большей нуклеофильностью **19**, чем исходный фосфин **16a**. Затем он присоединяет вторую молекулу ацетилендикарбонового эфира **18**, это приводит к новому, усложненному цвиттер-иону, который ациклизуется в ходе

реакции. Продукт циклизации, имеющий атом фосфора - неустойчивое соединение, из-за этого происходят дальнейшие перегруппировки. (Схема 14).

Схема 14



Была опубликована серия работ нескольких авторов [19-21], по получению различных фосфорсодержащих бетаинов. Анализ структуры полученных соединений основан только на спектральных методах анализа, но при этом, предполагаемое строение ни разу не было подтверждено метом РСА, хотя все продукты реакций – кристаллические соединения.

В целом, обзор известных сегодня литературных источников еще раз подтверждает, что фосфорсодержащие бетаины - это класс фосфорорганических соединений, обладающий очень большим потенциалом для дальнейшего изучения. Он имеет многообразную реакционную способность и неординарные химические свойства. Этим и объясняется тот все более возрастающий в последние годы интерес к фосфорсодержащим бетаинам и их реакциям, которые, с другой стороны, на сегодня изучены недостаточно.

Карбоксилатные фосфобетаины начали исследовать не так давно – около 15 лет назад. До этого времени, в литературе имелись отрывистые данные.

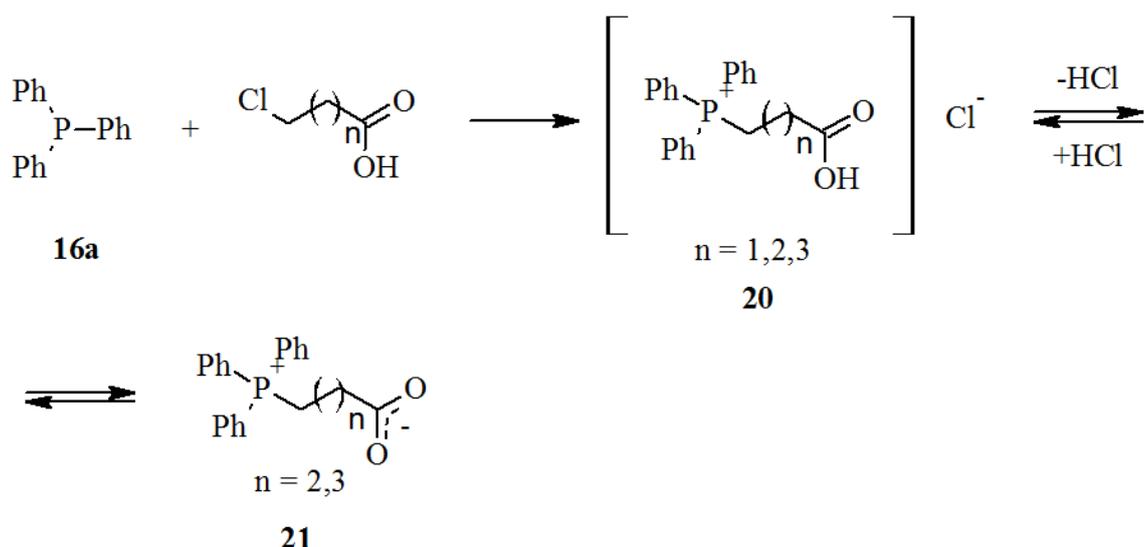
Одним из первых исследователей подобных структур был химик Акнес [18], в 1961 году он предпринял попытку получить карбоксилатные бетаины на основе фосфониевых солей, которые были синтезированы путем нагревания трифенилфосфина с соответствующими галоидными производными карбоновых кислот и спиртов. Но, обработка данных солей раствором щелочи не привела к предполагаемому образованию бетаинов.

Затем, в 1962 году, ученые из американского университета опубликовали свою научную работу [22], в которой описаны химические свойства и методы получения фосфорсодержащих бетаинов на основе производных карбоновых кислот. Проведенные исследования считаются основополагающими и наиболее глубокими в химии фосфатобетаинов. Химики получили интересующие соединения по реакциям ω-хлорзамещенных карбоновых кислот с трифенилфосфином **16a** (Схема 15).

Интермедиатами данной реакции служат соли карбоксилфосфония **20** – относительно стабильные соединения. При обработке их водным раствором бикарбоната натрия получают соответствующие бетаины **21**.

Также следует отметить исследования Нараянана (1980 год) [23], в которых были получены аналогичные фосфобетаины, путем обработки соответствующих солей карбоксилфосфония гидридом натрия в качестве растворителя использовали диметилсульфоксид. Но авторы не привели в работе необходимые для подтверждения структуры характеристики полученных соединений.

Схема 15

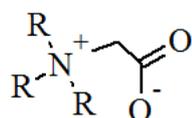


В последующие года интерес к этой, ставшей уже классической, реакции не утихал, шло множество споров, проводили различные синтезы, реакции, например серия работ химиков из Казанского университета [24-33]. И сегодня, многие исследователи со всего мира проявляют интерес к вопросам синтеза, строения и реакционной способности карбоксилатных фосфатаинов [34-38].

Азотсодержащие бетаины

Так как тема настоящего исследования «Пиридиновые бетаины», то наибольшее внимание уделяется азотсодержащим бетаинам. Они довольно хорошо изучены и являются основоположниками класса органических и элементоорганических бетаинов [1], потому что эти соединения – классический пример свойств и для остальных бетаинов (Схема 16).

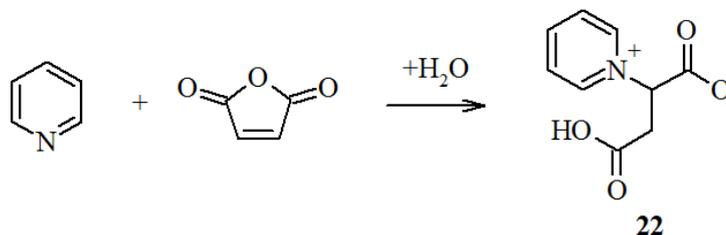
Схема 16



В зависимости от положения атома азота относительно карбоксильной группы различают α -, β -, γ -, δ -, ε - и другие бетаины. Для азотсодержащих бетаинов характерна хорошая растворимость в воде, в спирте; они плохо растворимы в эфире, также имеют высокие температуры плавления [39].

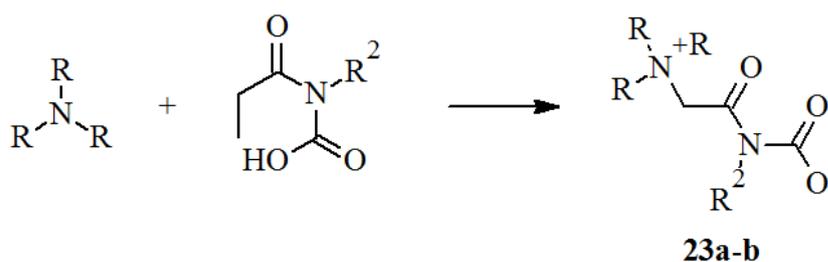
Бетаины, содержащие пиридиновое кольцо **22**, получают путем реакции малеинового ангидрида с пиридином (Схема 17):

Схема 17



О.А. Казанцев с коллегами, опубликовал исследования методов получения карбоксибетаинов **23a-b** на основе третичных аминов и непредельных кислот [40] (Схема 18):

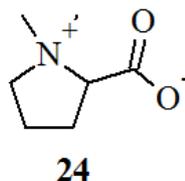
Схема 18



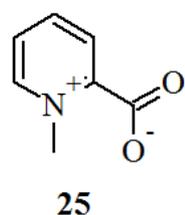
23 a: $R^2 = \text{Me}$, **b:** $R^2 = \text{Et}$

Азотистый обмен – важный процесс в жизнедеятельности растений, и переход аминокислот в бетаины – одна из его стадий. Бетаины имеют широкое распространение в природе, содержатся в растительных и животных тканях. Наиболее часто встречаются азотсодержащие бетаины, рассмотрим несколько примеров [41]:

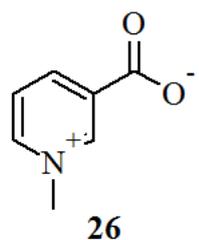
- Стахидрин или пролинбетаин **24** (Схема 19). Он принадлежит к классу алкалоидов, содержится в листьях буквицы и табака. На человеческий организм оказывает седативное действие, повышает свертывание крови, а также снижает артериальное давление.



- Гомарин или метилбетаинпиколиновая кислота **25** (Схема 20). Образуется в результате N-метилирования пиридинового кольца. Данный бетаин был обнаружен в тканях высших животных и некоторых беспозвоночных.

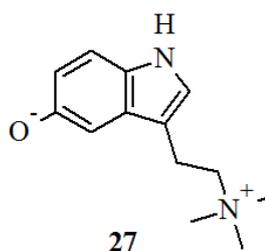


- Тригонеллин или метилбетаинникотиновая кислота **26** (Схема 21). Этот алкалоид был обнаружен в кофе, он обуславливает его вкус и аромат. При этом не обладает возбуждающими свойствами, как кофеин.



Буфотенидин **27** – был получен из яда, выделяемого жабами. Он является производным индола (Схема 22).

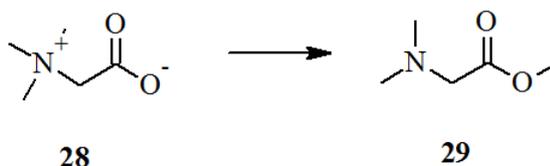
Азотсодержащие бетаины уникальны по своему строению, стабильности и реакционной способности, а также, их универсальной биологической активностью.



1.2. Химические свойства бетаинов

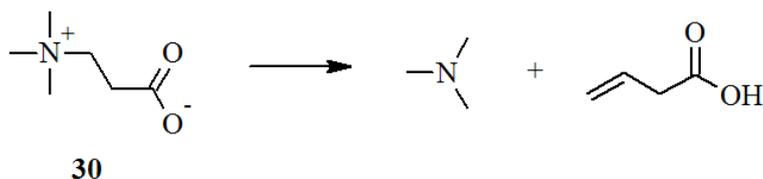
При температуре до 300°C бетаины N-метилованных α-аминокислот **28** переходят в метиловые эфиры аминок-карбоновых кислот **29** [39] (Схема23):

Схема23



Перегоняя бетаины N-метилованных β-аминокислот **30**, можно получить третичный амин и непредельную кислоту [39] (Схема 24):

Схема 24

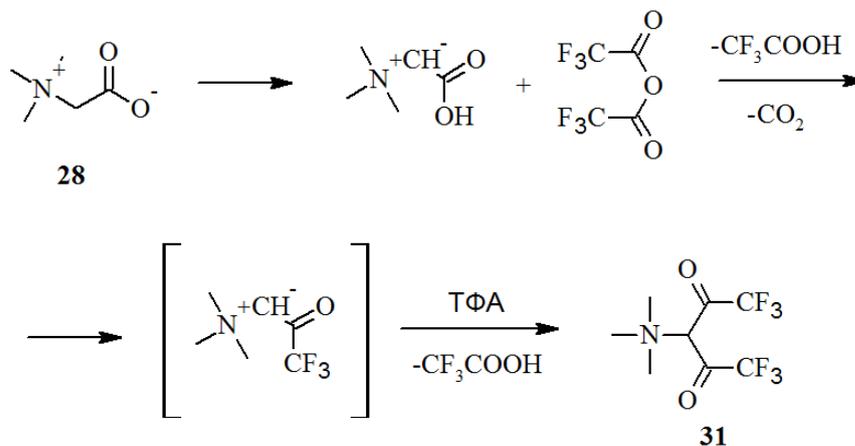


Реагируя с солями тяжелых металлов, например со свинцом, золотом или платиной, бетаины способны образовывать нерастворимые в органических растворителях комплексы, а, реагируя с сильными кислотами – соответствующие аммониевые соли [39].

Соединение **28** в концентрированной серной кислоте при температуре 140°C оставалось устойчивым, но, при этом, он обладало высокой реакционной способностью [42]. Бетаин **28** вступает в бурную реакцию с трифторэтановым ангидридом, идущую с отщеплением

углекислого газа, реакция проходит при температуре 20°C. При этом образуется стабильный триметиламмоний-дитрифторацетилметирид **31** [43-45]. Реакция идет через образование моноацетилметирида (Схема 25):

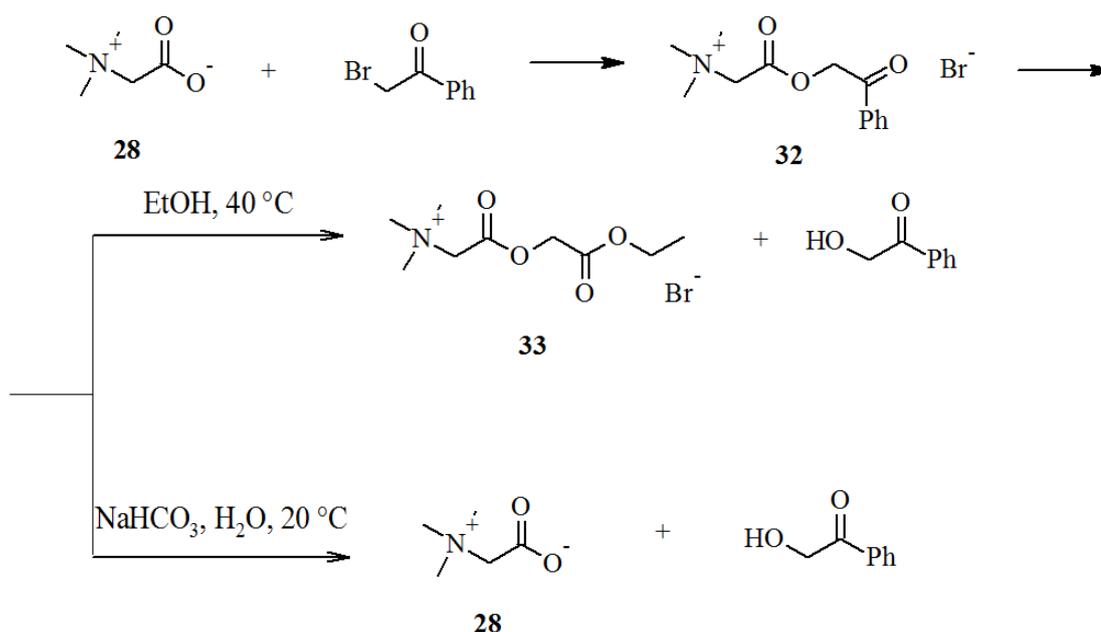
Схема 25



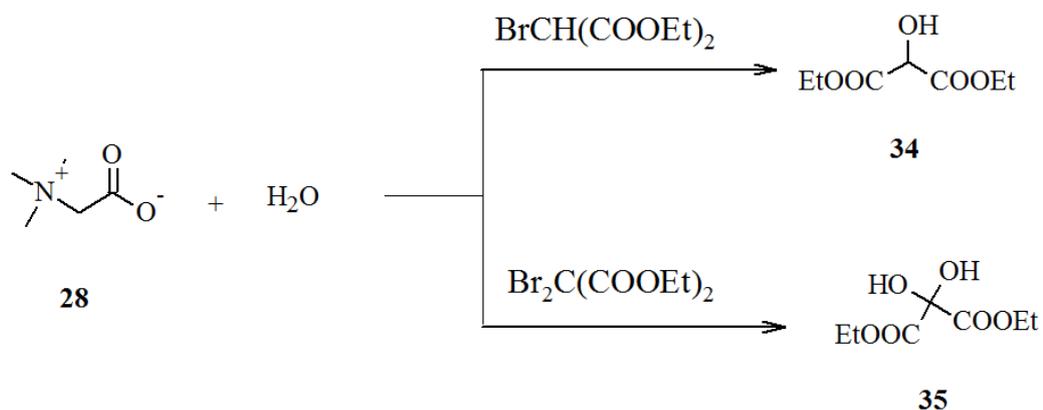
Данная реакция характерна для тех бетаинов, у которых атом азота находится в β -положении относительно карбонильной группы. Также, бетаин должен содержать подвижный кислый протон у α -углеродного атома [42].

Бетаины могут вступать в реакции с активными галогенидами, например, с фенацилбромидом и этиловым эфиром бромуксусной кислоты [46]; аммониевая соль является продуктом этой реакции (Схема 26).

При гидролизе водным раствором NaHCO_3 **32** структура дает исходный бетаин **28** и фенацилметанол. Следует заметить, что бетаин **28** может выступать как основание, катализируя превращение эфира **32** в растворе этанола, при этом продуктом реакции являются карбоксиметилентримети-ламмонийбромид **33**, а также фенацилметанол. Из вышесказанного следует что, возможно осуществление прямого синтеза фенацилметанола из бетаина и фенацилбромидом в соотношении 2:1.



Бетаины могут ускорять реакции гидролиза, протекающие в мягких условиях: бетаин **28** с этиловым эфиром бром- и диброммалоновой кислоты дает соответствующие эфиры оксималоновой **34** и лизоксальной кислоты **35** [46] (Схема 27):



Из-за того, что гидролиз промежуточного продукта протекает только по атомам галогена, не затрагивая сложноэфирную группу гидролизуемого субстрата; можно сделать вывод, что реакции галоидных соединений с бетаинами открывают новые возможности превращения галоидных соединений в эфиры гидроксикарбоновых кислот.

Ученные рассмотрели возможность синтеза полимерных бетаинов [47]. Такие бетаины содержат и основные, и кислотные группы, поэтому они напоминают по своим свойствам природные полимеры. Этим обоснован возрастающий интерес к представленному синтезу. Реакция идет по механизму радикальной полимеризации и является аналогом реакции Михаэля. Исходными продуктами для синтеза бетаиновых полимеров являются акриловая кислота и аминокротонаты. Синтезированные полимеры – полидентатные лиганды, поэтому они могут образовывать хелатные комплексы с ионами металлов, например с медью (II).

Представленные в литературном обзоре данные, свидетельствуют об актуальности исследования способов синтеза и анализа физических, химических свойств соединений бетаинового типа.

Открытым остается вопрос биологической активности описанных соединений, и поиска сфер для их практического использования.

Однако наиболее перспективными считаются исследования, связанные с особенностями строения и свойств азотсодержащих бетаинов, так как они более всех подобных структур распространены в живой природе. Также, интересны работы на тему влияния внешних и внутренних воздействий на стабильность бетаинов.

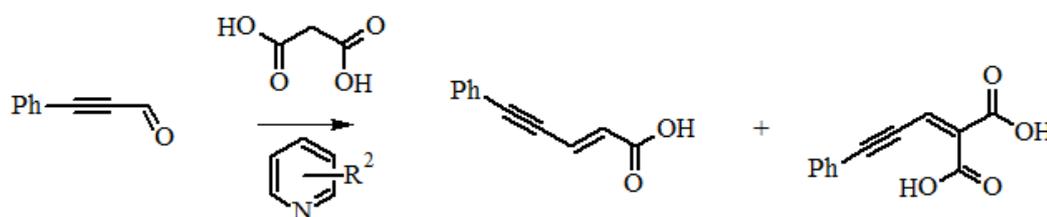
2. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Объектами исследования в настоящей работе были замещенные 2-карбоксо-5-(пиридиinium-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноаты **39 a-j**.

Предмет исследования настоящей работы – изучение конденсации арилпропиналей, пиридинов и малоновой кислоты, с образованием новых бетаинов.

Соединения были синтезированы в условиях реакции Кневенагеля, необходимо присутствие компонентов с активной метиленовой группой и оснований. Следует заметить, что в качестве продукта данной реакции предполагались арилзамещенные винилацетиленовые кислоты (Схема 28).

Схема 28



Однако настоящие исследования показали, что введение в реакцию арилпропиналя, дает вместо ожидаемых продуктов, цвиттер-ионные структуры - 2-карбоксо-5-(пиридиinium-1-ил)-5-арилпента-2,4диеноаты **39 a-j** (Схема 29). То есть, в данных условиях происходит трехкомпонентная конденсация с образованием неописанных ранее пиридиновых бетаинов.

В качестве растворителя для данной реакции лучше всего подошли абсолютированный метанол и тетрагидрофуран. Абсолютирование необходимо из-за хорошей растворимости продукта реакции в воде. В ходе работы было выяснено, что в метаноле выход продукта реакции выше, чем в тетрагидрофуране. По всей видимости, это связано с более высоким значением диэлектрической проницаемости для метанола.

В гексане и тетрахлорметане реагенты не растворимы. Исходя из этого, можно сделать вывод о том, что для синтеза необходимо использовать полярные растворители.

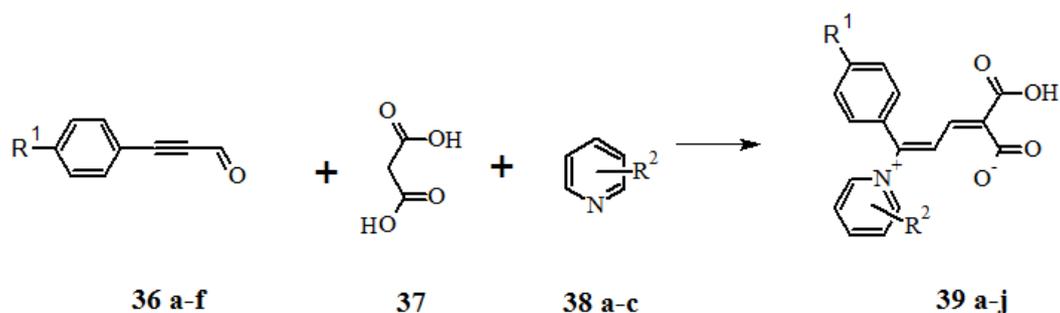
Дальнейшие опыты позволили выявить, что при замене фенильного кольца в альдегиде на бутильную группу, осадок не выпадает. Это можно объяснить стерическим эффектом кольца.

Замена малоновой кислоты на янтарную, то есть добавление еще одного метиленового фрагмента, отрицательно сказалась на ходе реакции – осадок не выпал.

В одном из опытов в качестве основания был введен хинолин - продукт не образовался.

Также исследовалось влияние заместителей в пиридиновом кольце. При введении в него акцепторных групп, таких как -Br, -Cl, -NO₂, осадок не выпадал.

Схема 29



36a: R₁ = H, **b:** 4-CH₃, **c:** 4-Cl, **d:** 4-F, **e:** 4-Br, **f:** 4-CH₃O

38a: R₂ = H, **b:** NH₂, **c:** N(CH₃)₂

39a: R¹ = H, R² = H, **b** R¹ = 4-CH₃, R² = H, **c** R¹ = 4-CH₃O, R² = H, **d** R¹ = 4-ClC₆H₄, R² = H, **e** R¹ = 4-F, R² = H, **f** R¹ = 4-Br, R² = H; **g** R¹ = H, R² = 2-NH₂, **h** R¹ = H, R² = 3-NH₂, **i** R¹ = H, R² = 4-N(CH₃)₂, **j** R¹ = 4-CH₃, R² = 4-N(CH₃)₂

Состав синтезированных соединений подтверждался методом масс-спектрометрии высокого разрешения. Характеристики синтезированных соединений представлены в Таблице 1.

Синтезированные бетаины практически не имеют примесей, их содержание в пробе составляет 98-99%, по данным ВЭЖХ.

Строение объектов исследования подтверждалось методами ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также рентгеноструктурным анализом.

На Рисунке 1 приведена масс-хроматограмма незамещенного бетаина **39a** с брутто-формулой $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_4$. Которая была зарегистрирована по точной массе молекулярного иона **39a** 296.09173 ± 10 ppm, в режиме диссоциации индуцированной соударениями молекулярного иона при 65В. Отклонение экспериментальной от теоретической масс составляет менее 0.1 ppm.

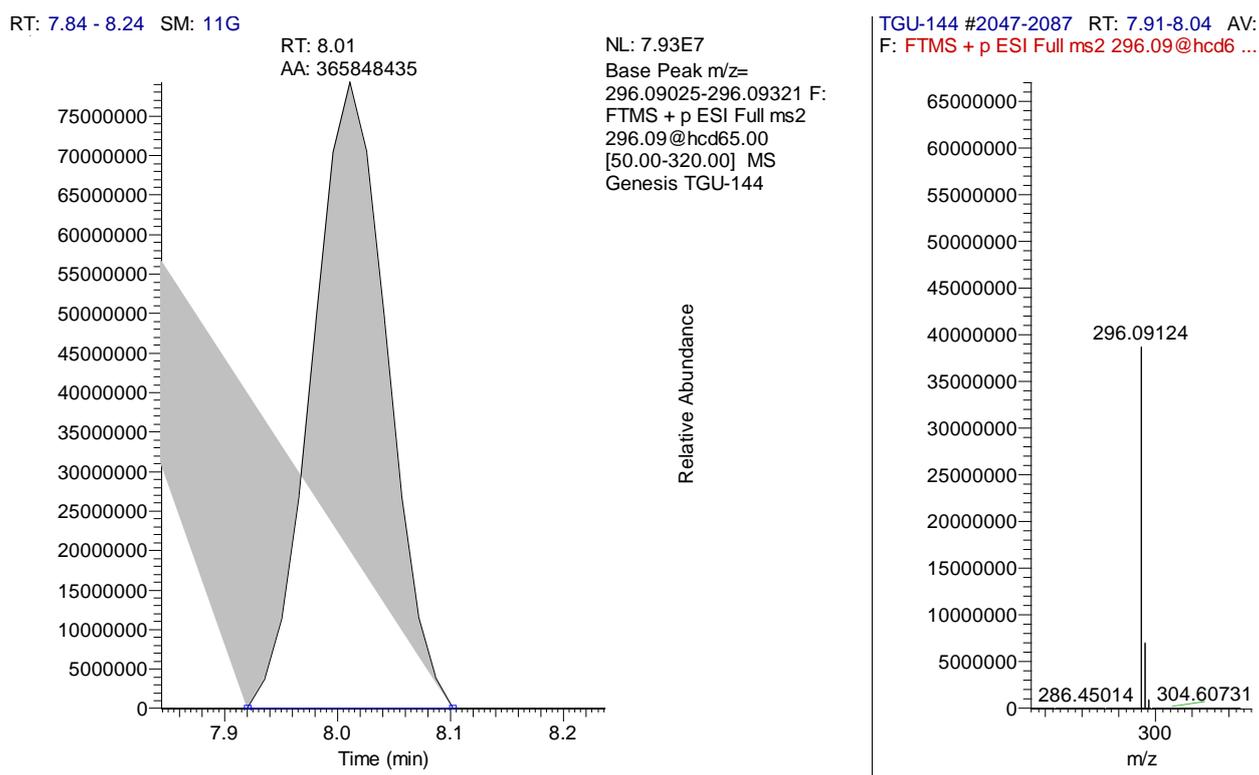


Рис. 1. Масс-хроматограмма 2-карбоксит-5-фенил-5-(пиридиниум-1-ил) пента-2,4-диеноата (**39a**)

Таблица 1 – Характеристики 2-карбоксии-5-(пиридиниум-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноатов **39 a-j**

Соединение	Брутто-формула	Найдено $[M + H]^+$, m/z Вычислено $[M + H]^+$, m/z	Т. пл., °C	Выход, %
1	2	3	4	5
39 a	$C_{17}H_{13}NO_4$	<u>296.09173</u> 296.09191	209-210	70
39 b	$C_{18}H_{15}NO_4$	<u>310.10738</u> 310.10748	209-210	69
39 c	$C_{18}H_{15}NO_5$	<u>326.10230</u> 326.10888	189-190	33
39 d	$C_{17}H_{12}ClNO_4$	<u>330.05280</u> 330.05426	203-204	56
39 e	$C_{17}H_{12}FNO_4$	<u>314.08195</u> 314.08177	216-217	40
39 f	$C_{17}H_{12}BrNO_4$	<u>375.00191</u> 375.00589	206-207	38
39 g	$C_{17}H_{14}N_2O_4$	<u>311.10263</u> 311.10454	255-256	12
39 h	$C_{17}H_{14}N_2O_4$		256-257	52
39 i	$C_{19}H_{18}N_2O_4$	<u>339.13393</u> 339.13579		10
39 j	$C_{20}H_{20}N_2O_4$		160-161	38

На рисунке 2 представлен ИК спектр незамещенного бетаина (**39a**). В спектре бетаина присутствует характеристическая полоса валентных колебаний группы карбонильной группы C=O в области 1713 см^{-1} [48].

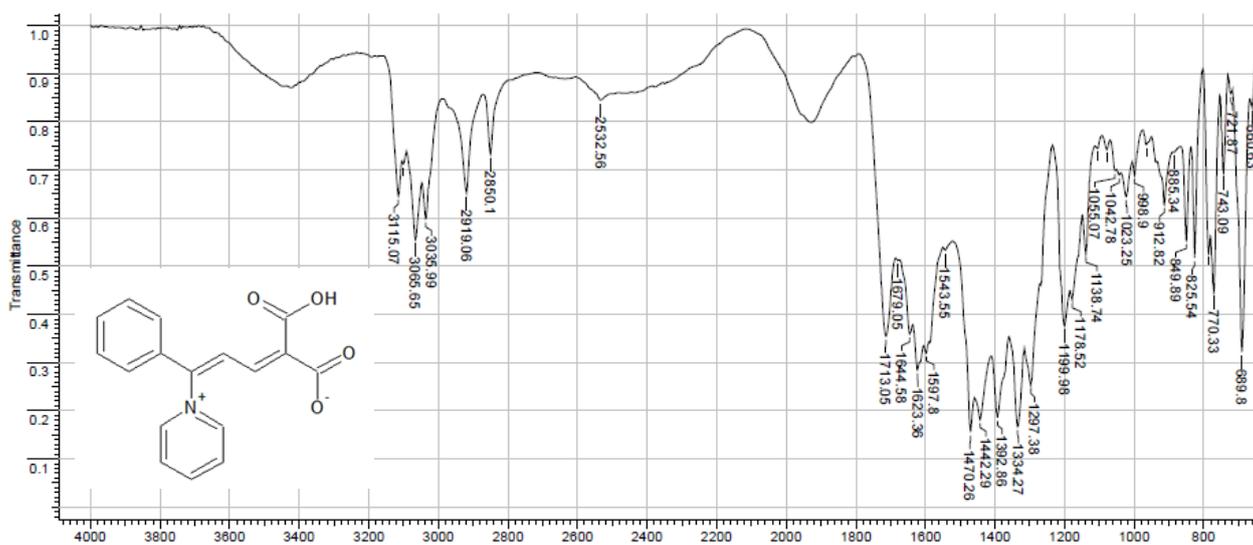


Рис. 2. ИК спектр 2-карбоксы-5-фенил-5-(пиридиinium-1-ил) пента-2,4-диеноата (**39a**) в таблетке КВr

В спектре ЯМР ^1H соединения **39c** (рис. 3) присутствуют сигналы протонов при двойной связи, появляющиеся в виде двух дублетов при 6.74 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H) и 8.79 (d, $J = 11.8\text{ Hz}$, 1H), сигнал протонов метокси-группы представлен в виде интенсивного синглета при 3.79 (s, 3H). Сигналы протонов в ароматическом кольце, также представлены в виде двух дублетов при 7.21 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H) и 7.04 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H). Сигналы пиридиновых протонов лежат в области 9.30 – 9.17 (m, 2H), 8.92 (tt, $J = 7.9, 1.4\text{ Hz}$, 1H), 8.46 – 8.36 (m, 2H) [49].

Предполагаемое число протонов и число протонов, рассчитанное при интеграции сигналов, совпадают. Величины химических сдвигов и КССВ основных сигналов для всей серии соединений приведены в таблице 2.

В спектре соединения **39b**, рисунок 3, число сигналов протонов при двойной связи удвоено, и КССВ различны 11.7 и 11.4, это свидетельствует о том, что соединение, возможно, представляет собой смесь изомеров. Причем, $J_E > J_Z$. Предполагаемые изомеры представлены на Схеме 30.

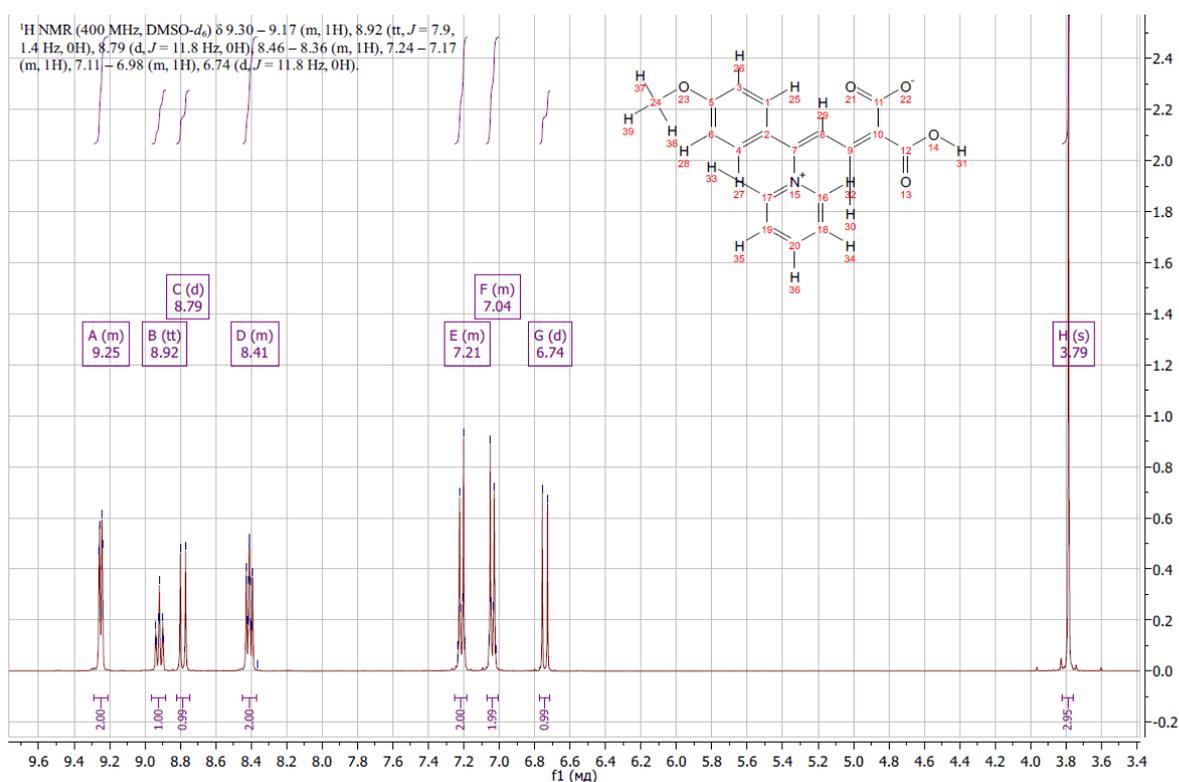


Рис. 3. Спектр ЯМР ^1H , 2-карбоксит-5-(4-метоксифенил)-5-(пиридиinium-1-ил) пента-2,4-диеноата (**39c**), растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС

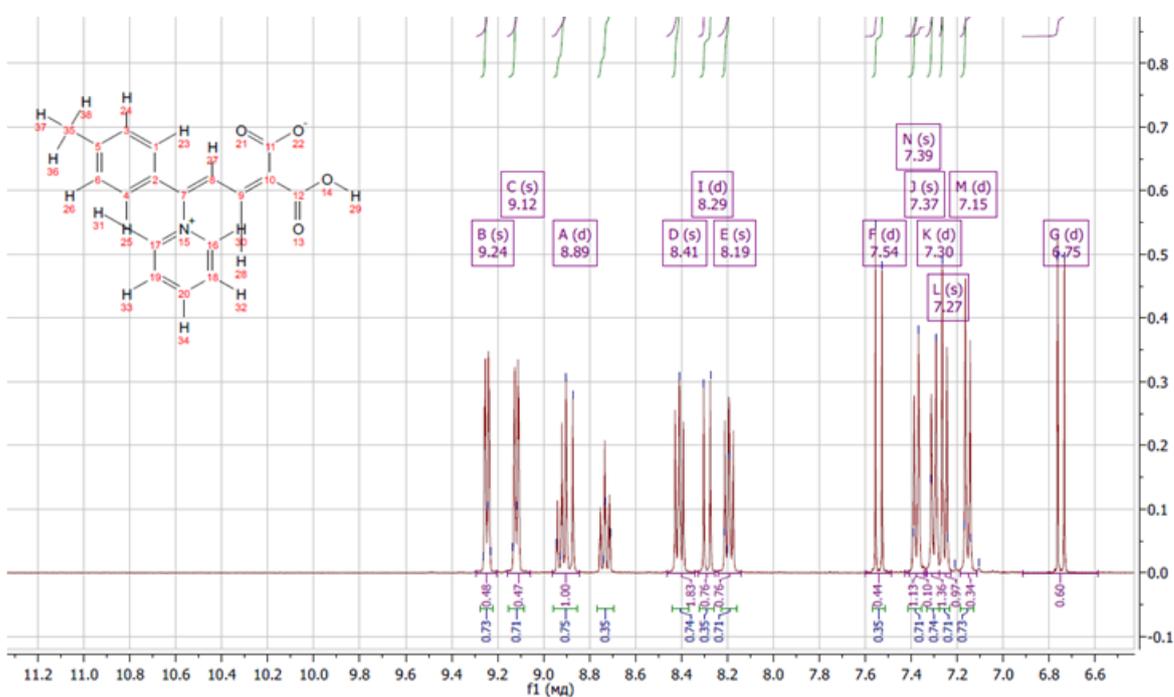
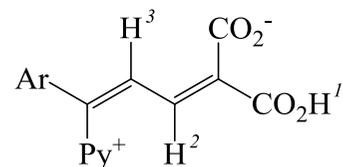


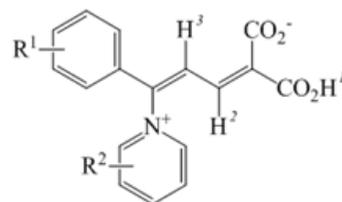
Рис. 4. Спектр ЯМР ^1H , 2-карбоксит-5-(4-метилфенил)-5-(пиридиinium-1-ил) пента-2,4-диеноата (**39b**), растворитель – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС

Таблица 2 – Спектральные характеристики 2-карбокси-5-(пиридиinium-1-ил)-5-арилпента-2,4диеноатов **39 а-ж** Спектры ЯМР

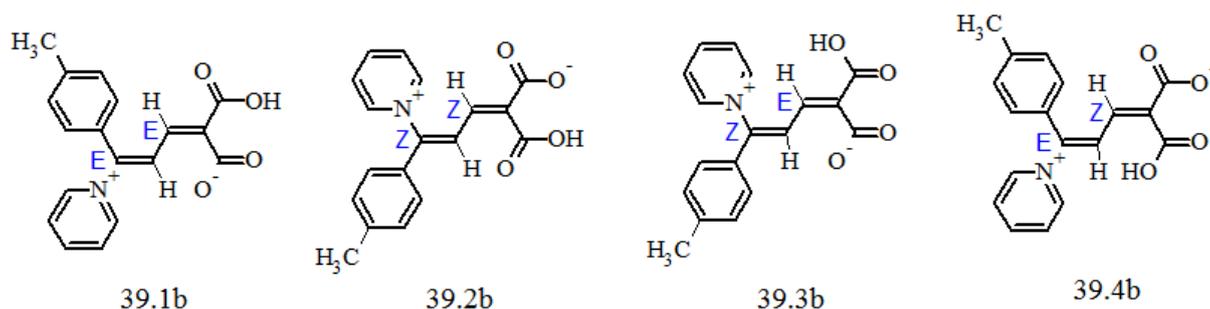


№ соед.	Ar	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)					Спектр ЯМР ¹³ C, δ, м. д.
		H ²	H ³	H _{Ar}	H _{Py}	H _{Me}	
39а	Ph	6.79 (d, J = 11.7, 1H).	8.93 (dd, J = 9.7, 6.8, 2H)	7.50 (d, J = 7.7, 3H), 7.34 – 7.23 (m, 2H),	9.28 (d, J = 5.9, 2H), 8.43 (t, J = 7.0, 2H)		123.66, 126.55, 127.69, 128.89, 129.65, 129.89, 130.16, 131.05, 131.79, 131.98, 132.01, 133.76, 134.49. 145.36, 146.02, 146.88, 149.05, 168.14, 168.41, 169.14
39b	4-MeC ₆ H ₄	6.75 (d, J = 11.6, 1H)	8.89 (d, J = 11.6, 1H)	7.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (d, J = 9.2, 1H), 7.27 (s, 1H),	9.24 (s, 1H), 9.12 (d, J = 6.9, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H),		122.66, 126.48, 127.17, 128.83 ,129.27, 129.60, 130.45, 130.56, 130.72, 131.02, 131.12, 134.61, 138.30, 145.33, 146.16, 146.84, 148.26, 148.87, 149.01, 169.17
39с	4-MeOC ₆ H ₄	6.74 (d, J = 11.8, 1H)	8.79 (d, J = 11.8, 1H),	7.21 (d, J=9.0, 2H), 7.04 (d, J=9.0, 2H)	9.30 – 9.17 (m, 2H), 8.92 (tt, J = 7.9, 1.4, 1H), 8.46 – 8.36 (m, 2H)	3.79(s,3H)	115.65, 121.41, 126.30, 128.43, 129.58, 129.83, 134.94, 146.20, 146.83, 148.99, 162.20, 168.28, 169.16

39d	4-ClC ₆ H ₄	6.76 (d, J = 11.7, 1H)	8.94 (d, J = 11.0, 1H)	7.65 (d, J = 8.5, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.43 (d, J = 5.9, 1H), 7.31 (d, J = 5.0, 1H)	9.26 (d, 2H), 9.15 (d, 2H), 7.49 (d, J = 11.5, 1H)		124.36, 128.29, 128.43, 128.89, 129.72, 129.98, 130.14, 130.78, 131.19, 131.26, 132.72, 133.03, 134.34, 136.44, 137.75, 144.87, 145.40, 146.89, 147.40, 148.37, 149.15, 168.05, 168.16, 168.40
39e	4-FC ₆ H ₄	6.81 (d, J = 11.6, 1H)	8.92 (d, J = 11.8, 1H)	7.80 (tt, J = 7.6, 1.9, 4H)	9.29 (d, J = 5.8, 2H), 9.17 (d, J = 6.0, 1H), 8.51 – 8.36 (m, 2H)		136.13, 144.74, 146.29, 148.50, 149.50, 149.94, 157.35, 162.47, 162.90, 164.06, 165.80
39f	4-BrC ₆ H ₄	6.79 (d, J = 11.6, 1H).	9.05 – 8.91 (m, 2H)	7.84 (d, J = 8.3, 2H), 7.74 (d, J = 8.3, 2H) or 7.39 (d, J = 8.2, 3H), 7.28 (d, J = 8.4, 2H)	9.30 (d, J = 6.1, 2H), 9.18 (d, J = 6.1, 3H)		123.82, 125.19, 127.73, 127.97, 128.30, 129.13, 130.56, 132.33, 132.48, 132.57, 133.62, 136.99, 144.82, 146.32, 146.82, 147.76, 148.55, 167.42, 167.51, 167.73



№ соед.	R ¹	R ²	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)				
39i	H	4-NMe ₂	7.11 (d, J = 11.7, 1H).	8.74 (d, J = 11.8, 1H),	7.48 (s, 3H), 7.26 (s, 2H)	8.37 – 8.28 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0, 2H)	3.30 (s, 6 H)



- 39b:** 1. (2E,4E)-2-карбокси-5-(4-метилфенил)-5-(пиридиinium-1-ил)-пента-2,4-диеноат
 2. (2Z,4Z)-2-карбокси-5-(4-метилфенил)-5-(пиридиinium-1-ил)-пента-2,4-диеноат
 3. (2Z,4E)-2-карбокси-5-(4-метилфенил)-5-(пиридиinium-1-ил)-пента-2,4-диеноат
 4. (2E,4Z)-2-карбокси-5-(4-метилфенил)-5-(пиридиinium-1-ил)-пента-2,4-диеноат

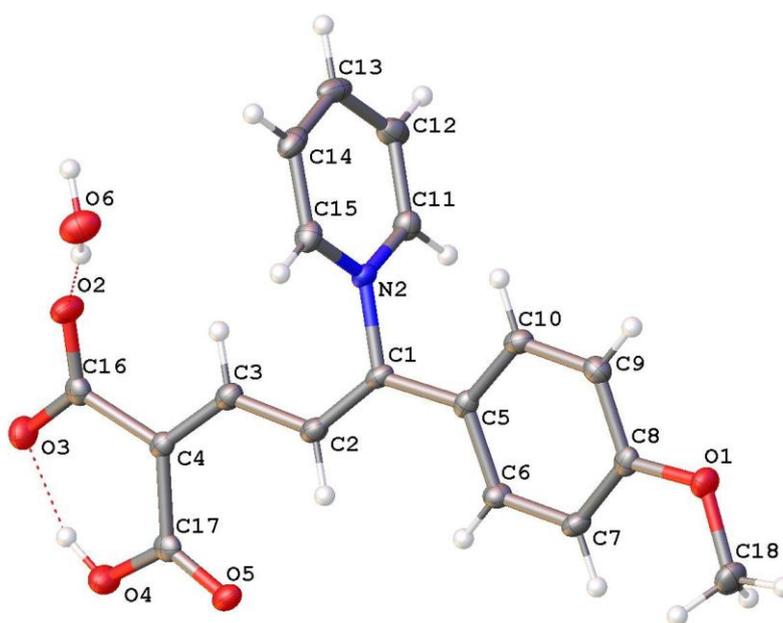


Рис. 5. Вид молекулы 2-карбокси-5-(4-метоксифенил)-5-(пиридиinium-1-ил) пента-2,4-диеноата

По данным рентгеноструктурного анализа связь между C(2)–C(3) несколько укорочена. Остальные длины связей и валентные углы в молекуле соединения **39c** близки к стандартным. Пиридиновое кольцо и остальные элементы молекулы образуют две плоскости (Таблица 3,4). Торсионный угол C(5)–C(1)–N(2)–C(11) близок к прямому, т. е. плоскость пиридинового кольца практически перпендикулярна остальной части молекулы. Торсионный угол C(6)–C(5)–C(1)–C(2) равен 10.17°, следовательно, арильное

кольцо при атоме С1 лежит в одной плоскости с карбоксильными группами молекулы (Таблица 5).

Таблица 3. Длины некоторых связей в молекуле соединения **39c**

СВЯЗЬ	$d, \text{Å}$	СВЯЗЬ	$d, \text{Å}$	СВЯЗЬ	$d, \text{Å}$
O ₍₁₎ –C ₍₈₎	1.364(3)	C ₍₁₇₎ –O ₍₄₎	1.309(3)	C ₍₃₎ –C ₍₄₎	1.342(4)
O ₍₁₎ –C ₍₁₈₎	1.412(3)	C ₍₁₇₎ –O ₍₅₎	1.210(3)	C ₍₄₎ –C ₍₁₇₎	1.504(4)
C ₍₁₎ –N ₍₂₎	1.461(3)	C ₍₁₎ –C ₍₅₎	1.449(4)	C ₍₆₎ –C ₍₁₄₎	1.512(4)
C ₍₁₆₎ –O ₍₂₎	1.233(3)	C ₍₁₎ –C ₍₂₎	1.336(4)		
C ₍₁₆₎ –O ₍₃₎	1.274(3)	C ₍₂₎ –C ₍₃₎	1.438(4)		

Таблица 4. Некоторые валентные углы в молекуле соединения **39c**

Угол	$\omega, ^\circ$	Угол	$\omega, ^\circ$
C ₍₁₈₎ –O ₍₁₎ –N ₍₈₎	116.05(2)	C ₍₂₎ –C ₍₃₎ –C ₍₄₎	128.64(2)
O ₍₁₎ –C ₍₈₎ –C ₍₇₎	124.62(2)	C ₍₃₎ –C ₍₄₎ –C ₍₁₆₎	117.03(2)
O ₍₁₎ –C ₍₈₎ –C ₍₉₎	115.40	C ₍₃₎ –C ₍₄₎ –C ₍₁₇₎	124.16(2)
C ₍₆₎ –C ₍₅₎ –C ₍₁₎	119.96(2)	C ₍₁₇₎ –C ₍₄₎ –C ₍₁₆₎	118.76(2)
C ₍₅₎ –C ₍₁₎ –N ₍₂₎	113.59(2)	C ₍₄₎ –C ₍₁₆₎ –O ₍₂₎	119.12(2)
N ₍₂₎ –C ₍₁₎ –C ₍₂₎	117.72(2)	C ₍₄₎ –C ₍₁₆₎ –O ₍₃₎	116.84(2)
C ₍₅₎ –C ₍₁₎ –C ₍₂₎	128.69(2)	C ₍₄₎ –C ₍₁₇₎ –O ₍₄₎	115.48(2)
C ₍₁₎ –C ₍₂₎ –C ₍₃₎	124.80(2)	C ₍₄₎ –C ₍₁₇₎ –O ₍₅₎	122.78(2)

Таблица 5. Некоторые торсионные углы в молекуле соединения **39c**

Угол	$\omega, ^\circ$	Угол	$\omega, ^\circ$
C ₍₁₈₎ –O ₍₁₎ –C ₍₈₎ –C ₍₉₎	174.09(3)	C ₍₂₎ –C ₍₃₎ –C ₍₄₎ –C ₍₁₆₎	178.53(4)
C ₍₁₀₎ –C ₍₅₎ –C ₍₁₎ –N ₍₂₎	12.80(2)	C ₍₃₎ –C ₍₄₎ –C ₍₁₆₎ –O ₍₂₎	–11.78(2)

$C_{(5)}-C_{(1)}-N_{(2)}-C_{(11)}$	81.77(3)	$C_{(4)}-O_{(2)}-C_{(16)}-O_{(3)}$	179.93(3)
$C_{(6)}-C_{(5)}-C_{(1)}-C_{(2)}$	10.17(2)	$C_{(16)}-C_{(4)}-C_{(17)}-C_{(3)}$	-177.60(2)
$C_{(13)}-N_{(2)}-C_{(1)}-C_{(2)}$	81.46(2)	$C_{(4)}-O_{(4)}-C_{(17)}-O_{(5)}$	179.15(3)
$C_{(1)}-C_{(2)}-C_{(4)}-C_{(4)}$	176.72(3)	$O_{(4)}-C_{(17)}-O_{(5)}-C_{(16)}$	-172.01(2)

Наличие в молекулах синтезированных бетаинов **39a-j** гетероциклической структуры делает их потенциально биологически активными соединениями. Так, для полученных структур, был произведен расчет биологической активности при помощи интернет ресурса PASS Online. В таблицу 6 сведены вероятности проявления биологической активности, составляющие более 70%.

Таблица 6. Расчёт биологической активности для соединений **39a-j** при помощи интернет ресурса PASS Online

R_1	P_a	P_i	Проявляемая биологическая активность
H	0.900	0.003	ингибитор фосфолипазы
H	0.893	0.002	ингибитор дегидрогеназы
H	0.840	0.008	противоопухолевая
Cl	0.878	0.010	лечение фобических расстройств
Cl	0.847	0.025	агонист целостности мембраны
Cl	0.831	0.013	противосеборейная
CH ₃	0.826	0.003	ингибитор триптофанамидазы
CH ₃ O	0.764	0.028	ингибитор сахаропепсина
Br	0.767	0.029	мукомембранный протектор
Br	0.744	0.009	ингибитор креатининазы

При анализе вероятной биологической активности, было выявлено, что все соединения в различной степени проявляют противоопухолевый эффект, наибольшее значение имеет незамещенный бетаин.

2-Карбокси-5-фенил-5-(пиридиinium-1-ил) пента-2,4-диеноат (**39a**), возможно применять для предотвращения гидролиза фосфолипидов.

Введение в арильное кольцо бетаина галогенов, обеспечивает вероятное проявление противосеборейной активности (лечение болезненного состояния кожи). Причем, -Cl-замещенное производное, проявляет наибольшую потенциальную активность.

Анализ показывает, что введение заместителей в молекулу, позволяет придавать различную биологическую активность 2-карбокси-5-(пиридиinium-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноатам.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Условия проведения спектрального анализа.

ИК спектры регистрировались на приборе ФСМ-1201 в таблетках KBr, использовали кюветы из KBr и CaF₂, толщина поглощающего слоя 0.2 мм. Спектры записывали в диапазоне 4000–400 см⁻¹.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометрах Bruker AM-300 (рабочая частота для спектров ЯМР ¹H 300.13 МГц, для спектров ¹³C 75.00 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт – (Me)₄Si.

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе QExactive, ионизация электрораспылением.

Анализ реакционных смесей и определение чистоты полученных соединений проводили методом ТСХ. Использовали пластины Sorbfil и Silufol с закрепленным слоем силикагеля. Элюент – система этилацетат-циклогексан в соотношении 1 : (1–6).

Чистоту веществ определяли методом хроматографии. Хроматографическое исследование проводили в условиях обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ ВЭЖХ). Эксперимент выполняли на жидкостном хроматографе Agilent 1220 с изократическим насосом, с УФ спектрофотометрическим детектором. Использовали хроматографическую колонку ZORBAX Eclipse Plus C18 (100x4.6 мм), с размером частиц 5 мкм.

В качестве подвижной фазы применяли водно-ацетонитрильный элюент (CH₃CN/H₂O) в объемном соотношении 80:20. Скорость подачи подвижной фазы 0.600 мл/мин. Детектирование проводили при длине волны УФ детектора в 230 нм.

Рентгеноструктурное исследование соединения 39с.

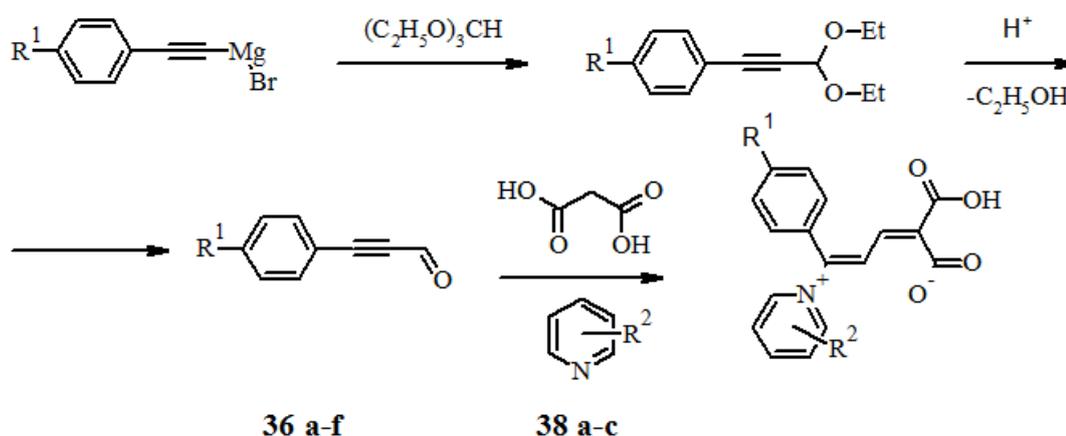
Рентгеноструктурное исследование проведено на дифрактометре BrukerApex II CCD areadetector при 120 К (излучение λ Cu-K α , $2\theta_{\max} = 130^\circ$). Монокристалл соединения 39с получен медленной кристаллизацией из воды.

Структура решена методом «варьирования заряда», все неводородные атомы локализованы в разностных синтесах электронной плотности и уточнены по F2hkl в анизотропном приближении. Все расчеты проведены с помощью комплексов программ SHELXTL и OLEX2.

3.2. Методика синтеза соединений 36а-f, 39а-j.

Получение целевых соединений велось в несколько стадий (Схема 31):

Схема 31



36a: R₁ = H, **b:** 4-CH₃, **c:** 4-Cl, **d:** 4-F, **e:** 4-Br, **f:** 4-CH₃O

38a: R₂ = H, **b:** NH₂, **c:** N(CH₃)₂

Диэтилацетали арилпропиолового альдегида. Общая методика. К реактиву Гриньяра, полученному из 2.01 г (0.085 моль) Mg и 9.30 г (0.085 моль) EtBr в 100 мл абсолютного Et₂O при охлаждении, добавляли по каплям 0.085 моль арилацетилена в 15 мл Et₂O, реакционную смесь кипятили при перемешивании 2 ч и оставляли на 9 ч. К образовавшемуся

осадку реактива Иоцича при интенсивном перемешивании добавляли 15 г (0.101 моль) ортомуравьиного эфира в 30 мл Et₂O, реакционную смесь оставляли на 10 ч, затем кипятили 4.5 ч. Комплекс разлагали раствором 26 г NH₄Cl в 74 мл воды при охлаждении льдом. Органический слой отделяли, водный экстрагировали Et₂O (3×10 мл). Объединенную органическую фазу сушили MgSO₄, Et₂O отгоняли на водяной бане, остаток перегоняли в вакууме.

3-Арилпроп-2-инали (36a-f). Общая методика. Смесь 38 ммоль диэтилацеталя, 10 мл 5%-ной H₂SO₄ и 10 мл ледяной уксусной кислоты нагревали на кипящей водяной бане 1 ч. Образующийся при гидролизе этанол отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Дистиллят и остаток в колбе после охлаждения объединяли и обрабатывали NaHCO₃ до нейтральной среды. Альдегид экстрагировали Et₂O (3×10), экстракт сушили MgSO₄, эфир отгоняли на водяной бане, остаток перегоняли в вакууме.

2-Карбокси-5-(пиридиinium-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноаты 39a-j. Общая методика. 0.01 моль малоновой кислоты, прокаленной при 105°C, и 0.01 моль пиридина растворяли в 3 мл абсолютированного метилового спирта. Затем добавляли 0,01 моль 3-арил-2-пропиналя (36a-f). Смесь оставляли на 2 дня при постоянном перемешивании. Отфильтрованный осадок перекристаллизовали из воды.

3.3. Расчет биологической активности.

Вероятность проявления некоторых видов биологической активности была определена посредством программы PASS Online.

Веб-ресурс PASS Online прогнозирует биологическую активность органических соединений по их структурным формулам, обеспечивающий предсказание более нескольких тысяч различных видов биологической активности с точностью около 95%. Вероятность рассчитывалась на основе

анализа связей структура–активность в выборке, содержащей информацию о биологической активности и структуре свыше 400 тысяч органических веществ.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что при взаимодействии арилпропиналей, малоновой кислоты и пиридина происходит трехкомпонентная конденсация с образованием бетаинов, вместо ожидаемой реакции Кнёвенагеля.
2. Получено 10 неописанных ранее 2-карбоксо-5-(пиридиinium-1-ил)-5-арилпента-2,4-диеноатов, с различными заместителями. Соединения имеют удовлетворительный выход от 10 до 62%.
3. Состав и структура синтезированных соединений подтверждены методом масс-спектрометрии высокого разрешения, ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также методом рентгеноструктурного анализа.
4. Анализ методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C свидетельствует о том, что соединение, возможно, представляет собой смесь изомеров. Рентгеноструктурный анализ показал соответствие основных связей и валентных углов стандартным.
5. С помощью программы Pass online, для полученных соединений произведен расчет и анализ вероятности проявления биологической активности.

ИСТОЧНИКИ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галкина, И.В. Элементоорганические бетаины / И.В. Галкина, Ю.В. Бахтиярова, В.И. Галкин. – 2005.
2. Wittmann H. Uber Reaktionen mit Betain, 3 Mitt. Uber das Verhalten von Betainen gegenuber Phenylisocyanat / H. Wittmann, E. Ziegler // *Monatsh. Chem.* – 1969. – P. 1362 -1367.
3. Джонсон А. Химия илидов. – М.: Мир,1969.
4. Forbs, F.K. Decarboxylation of Carboxymethylsulfonium Betaines / F.K. Forbs, M.C. Stanten, D.L. Lewis // *Org. Lett.* – 2004.
5. Шулаева, М. М. Синтез и исследование арсенобетаинов и их галоидоводородных солей / М.М. Шулаева; Казанский технологический университет. – 2008.
6. Гамаюрова В.С. Мышьяк в экологии и биологии / В.С. Гамаюрова. - 1993. – С. 208.
7. Edmonds, I.S. Arsenosugars from brown kelp as intermediats in cycling of arsenic in a marine ecosystem / I.S. Edmonds, K.A. Franceskoni // *Nature.* – 1981. - P. 708-712.
8. Гамаюрова, В. С. Синтез и исследование галоидных солей трифениларсенобетаинов / В. С. Гамаюрова, М. М. Шулаева, М. А. Сысоева, Ф.Г. Халитов // *ЖОХ.* - 1997. - Т. 67, Вып. 8. - С. 1294-1300.
9. Zingaro, R.A., Biochemistry of arsenic / Arsenic industrial, biomedical, environmental perspectives / R. A. Zingaro, N. R. Bottino. - 2008. - P. 327-347.

10. Гамаюрова, В.С. Мышьяк в экологии и биологии / В.С. Гамаюрова. - М.: Наука, 1993. – С. 208.
11. Rats, K.W. Stable Iids / K.W. Rats, A.N. Yao // J. Org. Chem. –1967.
12. Шулаева, М.М. Синтез и исследование арсенобетаинов и их галоидоводородных солей / М.М. Шулаева. - 1997. – С. 126.
13. Fiesler, L.F. 1,2,3-triphenylnaphthaline / L.F. Fiesler, H. Hadadin // J.Org.Synth.– 1985.
14. Пурдела, Д. Химия органических соединений фосфора / Д. Пурдела, Р. Вылчану. – М.: Химия – 2007. - С. 243-262.
15. Hazheldine, R. N. Radical Exchange in Organometallic Compounds / R. N. Hazheldine, B. O. West // J. Chem. Soc. – 2006.
16. Michaelis, A. Ueber Triphenylphosphine und einige Derivatedesselben. /A. Michaelis, H.V. Solden. - 1885.
17. Acsness G. Alkaline decomposition of some quarternary phousphonium compounds containing oxygen. / G.Acsness //Acta. Chem. Scand.-1961.-V.15, №2.-P.438-440.
18. Брусиловец, А. И. Реакция 1,3,2,4-оксазафосфатитанетидинов с сероуглеродом / А. И. Брусиловец, В. Г. Бджола - 1998. - С.171 - 173.
19. Jensen, К.А. Uber die Konstitutioneiniger Additions Verbindungen von tertiaren Aminen und Phosphinen. // К.А. Jensen, J. Prakt. Chem. - 1958. - P. 271-276.
20. Narayanan, S. Synthesis of alkylcarboxylic acids from triphenylcarboxyalkylphosponium solts / S. Narayanan, K. Darell. // J. Org. Chem. - 2008. - V. 45. - P. 2240-2243.

21. Галкин, В. И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур: трифенилфосфин и трифенилфосфит в реакциях с непредельными карбоновыми кислотами и их производными / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Н. А. Полежаева, Р. А. Шайхутдинов, В. В. Клочков, Р. А. Черкасов // ЖОХ. - 1998.- Т. 68. - С. 1104-1108.
22. Denney, D.B. Synthesis and structure of phosphobetaines / D.B. Denney, L.C. Smith // J. Org. Chem. - 2002. - V. 27, № 10. - P. 2214-2217.
23. Wittmann, H. Uber Reaktion en mit Betain // Mitt. H. Wittmann, G. Moller, E. Ziegler // Monatsh. Chem.- 2011.- P. 1207 -1215.
24. Бахтиярова, Ю. В. Синтез, строение и реакционная способность фосфабетаинов на основе третичных фосфинов и непредельных карбоновых кислот: дис. канд. хим. наук / Ю. В. Бахтиярова. - 2005. – С. 124.
25. Галкин, В. И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур: синтез и молекулярная структура трифенилфосфоний этилкарбоксилата и продуктов его алкилирования / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Н. А. Полежаева, И. В. Галкина, Р. А. Черкасов, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // ЖОХ. - 2002. - Т. 72, Вып. 3. - С. 404-411.
26. Галкин, В. И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур: фосфабетаины на основе третичных фосфинов и α , β -непредельных карбоновых кислот. Синтез, строение и химические свойства / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Н. А. Полежаева, И. В. Галкина, Р. А. Черкасов, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // ЖОХ. - 2002. - Т.72, Вып. 3. - С. 412-418.
27. Galkin, V. I. Phosphobetaines on the basis of triphenylphosphine and unsaturated dicarboxylic acids / V. I. Galkin, Y. V. Bakhtiyarova, I. V. Galkina, R.

A. Cherkasov, A. N. Pudovic, D.B. Krivolapov, A.T. Gybaidullin, I.A. Litvinov // Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem. - 2012. - Vol. 177.- P. 2063.

28. Сагдиева, Р.И. Третичные фосфины в реакциях с непредельными дикарбоновыми кислотами. / Р. И. Сагдиева, Ю. В. Бахтиярова // Успехи в химии и химической технологии. Том XVII. - 2006. - С. 58-71.

29. Галкин, В.И. Синтез и свойства фосфабетаиновых структур: трифенилфосфоний этилкарбоксилат в реакциях с диполярными электрофильными реагентами / В. И. Галкин, Ю. В. Бахтиярова, Р. И. Сагдиева, И. В. Галкина, Р. А. Черкасов, Д. Б. Криволапов, А. Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // Ж. общ. химии. - 2007. - Т.76, вып. 3.– С. 452-458.

30. Galkin, V.I. The main regularities in synthesis, structure and reactivity of carboxylate phosphobetaines and their derivatives / V. I. Galkin, Y. V. Bakhtiyarova, R. I. Sagdieva, I. V. Galkina, R. A. Cherkasov // Heteroatom Chemistry. - 2006. - V.17, №6. - P. 557-566.

31. Бахтиярова, Ю. В. Карбоксилатные фосфабетаины на основе третичных фосфинов и непредельных дикарбоновых кислот / Ю. В. Бахтиярова, Р. И. Сагдиева, И. В. Галкина, В.И. Галкин, Р.А. Черкасов, Д.Б. Криволапов, А.Т. Губайдуллин, И. А. Литвинов // ЖОрХ. – 2007.- Т.43, вып.3.

32. Сагдиева, Р.И. Синтез, строение и реакционная способность фосфабетаинов на основе реакций третичных фосфинов и с непредельными карбоновыми кислотами и их производными : дис. канд.хим. наук / Сагдиева Р.И.; Казан. гос. ун-т. – 2006. – С.117.

33. Нифантьев, Э. Е. Химия фосфорорганических соединений / Э. Е. Нифантьев.-М.:Изд-во Москв. Ун-та, 1997. - 352 с.

34. Wittmann, H. Über Reaktionen mit Betain // Mitt. H. Wittmann, G. Moller, E. Ziegler // Monatsh. Chem.- 2011.- P. 1239 -1243.
35. Wittmann, H. Über reaktionen mit betain // 4 Mitt.: Über das Thetin, Pyridin und Nicotinsäure betain. / H. Wittmann, P. Beutel, E. Ziegler // Monatsh. Chem. - 2011. - P. 1619 -1623.
36. Wittmann, H. Über reaktionen mit betain // 5 Mitt.: Über die Umsetzung von Betain mit Chlorsulfonyl Isocyanat / H. Wittmann, P. Beutel, E. Ziegler // Monatsh. Chem. - 2011. - P. 1624 -1627.
37. Wittmann, H. Über reaktionen mit betain // 22 Mitt.: Über Betain und Beziehungen stabiler Yliden. / Wittmann H., Ziegler E, Sterk H. // Monatsh. Chem. - 2009. - P. 115-125.
38. Wittmann, H. Bis-Trifluormethansulfonate aus Monoacyl Yliden / Wittmann H., Zieger E., Sterk H. // Monatsh. Chem. - 2011.- P. 531-533.
39. Кнунянц, И.Л. Бетаины / И. Л. Кнунянц // Краткая химическая энциклопедия. – 1961. - Т 1. - С. 428.
40. Казанцев, О. А. Синтез карбоксибетаинов и сульфобетаинов на основе третичных аминов и ненасыщенных кислот / О. А. Казанцев, С. А. Казаков, К. В. Ширшин, С. М. Данов // Ж. орг. химии. - 1999. – Т. 35, Вып. 3. - С. 363-368.
41. Збарекий, Б. И. Биологическая химия / Б. И. Збарекий, И. И. Иванов, Г. П. Мардашев. - 1972.
42. Wittmann, H. Über die Polyfunctionalität von N-Betaine. / H. Wittmann, E. Ziegler // Oester. Chem. Z. - 1988.- P. 217-220.

43. Wittmann, H. Über reaktionen mit betain // 13 Mitt. Darstellung von Trihalogenacetyl methylen und ihrer Salze aus Betaine. / H. Wittmann, E. Ziegler // Monatsh. Chem. - 1981. P. 1333-1343.
44. Wittmann, H. reaktionen mit betain // 14 Mitt. Darstellung von Trifluoracetyl methylen-trifluoracetaten aus Betaine / H. Wittmann, E. Ziegler // Monatsh. Chem. - 1982. P. 723-730.
45. Wittmann, H. Über reaktionen mit betain // 15 Mitt. Darstellung von stabilen Yliden aus Betaine / H. Wittmann, E. Ziegler // Monatsh. Chem. - 1982.- P. 1451-1458.
46. Wittmann, H. Über reaktionen mit betain // 21 Mitt. Über die Bildung von Formaziler bindungen durch Kupplung von Betainen mit 4-Nitrobenzoldiazonium tetrafluorborat / H. Wittmann, E. Ziegler // Monatsh. Chem.-1986.- P. 653-659.
47. Койжайганова, Р.Б. Синтез и перспективы использования полимеров бетаиновой структуры на основе этил-3-аминокротоната и акриловой кислоты. / Р. Б. Койжайганова, Л. А. Бимендина, С. Е. Кудайбергенов // Новости науки Казахстана. – 2006.
48. Тарасевич, Б.Н. ИК-спектры основных классов органических соединений. Справочные материалы / Б.Н. Тарасевич. – М., 2012. - 55 с.
49. Преч, Э. Определение строения органических соединений. / Э. Преч, Э. Бюльманн, К. Аффельтер. – 2006.
50. Никольский, Б. П. Справочник химика. / Б. П. Никольский. - 1971.