

Реакции нуклеофильного присоединения спиртов к (-)- α -сантонину

Reactions of nucleophilic addition of alcohols to (-)- α -santonin

Мерхатулы Н.¹, Балмагамбетова Л.Т.², Смоленков Ю.Ю.¹, Искандеров А.Н.¹, Омарова А.Т.¹

¹Карагандинский государственный университет им. Е.А.Букетова (e-mail: merhatuly@yandex.ru);

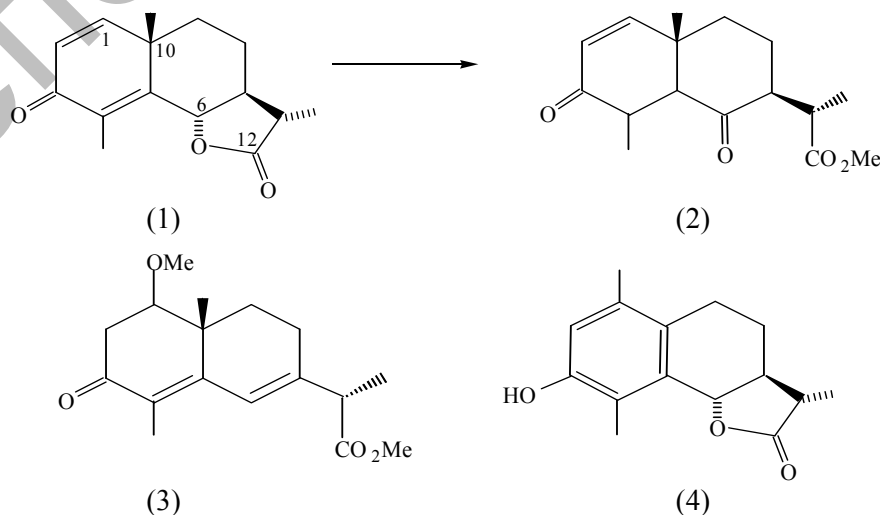
²Карагандинский экономический университет Казпотребсоюза

Қышкылдық және сілтілік катализ жағдайында сесквитерпенді γ -лактон (-)- α -сантонинге метил спиртін нуклеофильдік қосылу реакциялары зерттелінді. Реакциялар лактон сақинасының карбонил тобы бойынша, қайта этерификацияланған өнімдер түзе жүретіні анықталды. Сол кезде *кросс*-қосарланған циклодиенонды жүйе мен аралық *гидрокси*-эфирдің *окси*-тобының қатысуымен спецификалық прототропты-аллилді қайтатоптасулар инициирленеді және жоғары шығыммен практикалық маңызды әвдесманды *оксо*-эфирлерге әкеледі. Синтезделген қосылыстардың құрылысы ИК-, ЯМР ¹Н-спектрлері мәліметтерінің негізінде анықталды.

Reactions of nucleophilic additions of methanol to the natural sesquiterpenoid γ -lactone (-)- α -santonin in the conditions of acid and alkaline catalysis were studied. It was stated that reactions basically proceed on a carbonyl group of the lactone cycle of santonin with reesterification products formation. In this case there is initiated specific prototropic allylic rearrangement with participation of *cross*-conjugated cyclodienic system and *oxy*-group of an intermediate *hydroxy*-ester and leads to formation of practical valuable evdesmanic *oxo*-esters with high yields. The structure of the compounds synthesized was established on the base of IR, NMR ¹H-spectra.

Природный сесквитерпеновый γ -лактон (-)- α -сантонин (1) представляет большой интерес с точки зрения изучения реакций нуклеофильных присоединений спиртов, а также синтеза новых, потенциально биологически активных хиральных кислородсодержащих производных [1, 2]. Наибольший интерес вызывают реакции присоединения спиртов к сопряженной циклогексадиеновой системе молекулы, по структуре напоминающей *кросс*-сопряженное соединение. Но в то же время, как показывают данные литературы [3, 4] и собственные результаты, циклогексадиеновая система сантонина склонна к процессу ароматизации, например, легко подвергается в присутствии кислотных реагентов диенон-фенольной перегруппировке по Вагнеру-Меервейну, с образованием ароматического соединения.

Нами детально изучены реакции нуклеофильных присоединений первичных алифатических спиртов в условиях кислотного и щелочного катализа. Так, например, взаимодействие α -сантонина (1) с метанольным раствором хлористого водорода при кипячении в основном приводит к образованию продукта переэтерификации γ -лактонного цикла — оксоэфиру (2) с выходом 60 %. Минорными же продуктами реакции являются соединение (3) (также продукт переэтерификации) и известное ароматическое соединение десматропсантонин (4) [2], выходы которых составляют 15 и 5 % соответственно.

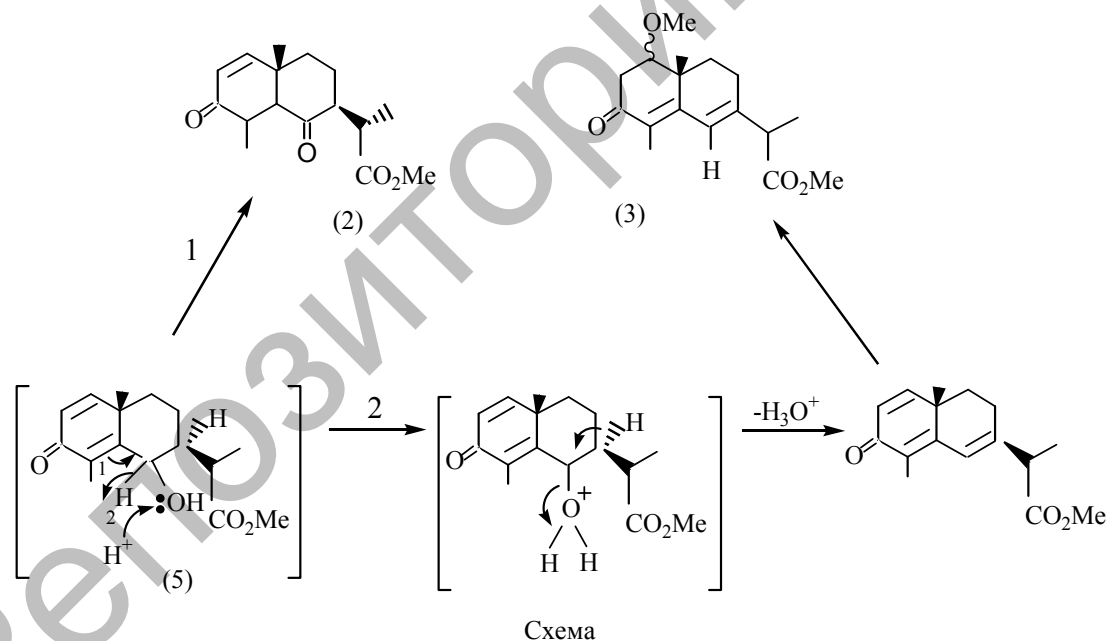


Оксозфир (2) является маслообразным оптически активным с $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$ (с 0,012; хлороформ) веществом состава $C_{16}H_{22}O_4$. Данные ИК-спектра (2) показывают наличие в его молекуле сложноэфирной (1750 см^{-1}), кето- (1700 см^{-1}) групп и двойной связи (1630 см^{-1}). В ЯМР ^1H -спектре данной молекулы (табл.) присутствуют сигналы протонов вторичных метильных групп при C_4 и C_{11} в виде двух дублетов при 1,30 и 1,26 δ ($J=6,5$; 6 Гц) соответственно, метильной группы сложноэфирного фрагмента при C_{12} — синглет с интенсивностью 3Н при 3,34 δ , олефиновых протонов — два дублета при 6,23 и 6,45 δ ($J=9$ Гц).

Метоксиметилловый эфир (3) имеет состав $C_{17}H_{24}O_4$, является оптически активным веществом с удельным вращением $[\alpha]_D^{20} +48^\circ$ (с 0,012; хлороформ). Данные ИК-спектра свидетельствуют о наличии сопряженной кетогруппы (1700 см^{-1}), двойной связи (1630 см^{-1}). В ЯМР ^1H -спектре (табл.) присутствуют сигналы протонов ангулярного метила при C_{10} в виде синглета при 1,28 δ , сигналы протонов метильной группы при C_4 — синглет при 2,06 δ , сигналы вторичных метильных групп при C_{11} в виде уширенного синглета при 1,99 δ . Также наблюдаются сигналы протонов метоксигруппы при C_1 — синглет при 3,53 δ , сигналы протонов метила сложноэфирной группы — синглет при 3,62 δ . Кроме того, отмечаются сигналы олефиновых протонов — синглет при 6,34 δ , сигнал *гем*-метоксильного протона — кватер при 3,18 δ ($J=10$; 6 Гц).

Десматропсантонию (4) соответствует формула состава $C_{15}H_{18}O_3$. В ИК-спектре данной молекулы присутствуют полосы поглощения ароматического ядра (1600 , 1510 , 1480 см^{-1}), гидроксильной группы (3450 см^{-1}), карбонильной группы лактонного кольца (1780 см^{-1}).

Образование оксогруппы (неожидаемое, обычно гидроксильная группа сохраняется) в 6 положении соединения (2), по-видимому, происходит вследствие прототропно-аллильной перегруппировки промежуточного гидроксиэфира (5) (схема). Очевидно, она инициируется кислотным раскрытием лактонного цикла и осуществляется с участием кросс-сопряженной циклодиеновой и гидроксильной групп промежуточного соединения (5).



Соединение (3), по всей вероятности, образуется в результате последовательных (или конкурирующих) реакций дегидратации и сопряженного присоединения метанола к циклодиеновой системе (реакция Михаэля) промежуточного 6-гидроксиэфира (5) (схема), а десматропсантонин (4) — вследствие диенон-фенольной перегруппировки по Вагнеру-Меервейну, с миграцией метильной группы при C_{10} α -сантонина (1).

В случае взаимодействия α -сантонина (1) с метиловым спиртом в присутствии следовых количеств метилата натрия (щелочной катализ) при нагревании до 50°C также осуществляется реакция переэтерификации-перегруппировки, но с образованием только 6-кетометилового эфира (2), с выходом 80 %.

Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для сантонина (1) и его производных (2) и (3)

Протоны	Соединения		
	(1)	(2)	(3)
Me-4	2,15 уш. с.	2,06 с.	2,36 с.
Me-10	1,33 с.	1,28 с.	1,07 с.
H-1	6,28 д. (10)	3,18 к. (10;6)	5,94 д. (10)
H-6	4,80 уш. д. (11)	6,34 с.	4,84 уш. д. (10)
Другие протоны	–	OCH ₃ ; 3,53 с. (3H); –CO ₂ CH ₃ ; 3,62 с. (3H)	H-16a; 5,06 уш. с. H-16в; 4,72 уш. д. (5)H-17 6,10 м. H-18a; 5,37 уш. д. (15) H-18в; 5,28 уш. д. (10)

Примечание: с. — синглет; д. — дублет; тр. — триплет; к. — квартет; м. — мультиплет; дд. — дублет дублетов; уш. — уширенный.

Таким образом, установлено, что реакции кислотной и щелочной переэтерификации лактонного цикла инициируют специфическую прототропно-аллильную перегруппировку с участием сопряженной циклодиеновой системы и оксигруппы промежуточного гидроксиэфира и приводят к образованию с высокими выходами практически ценных эвдесмановых оксоэфиров.

Экспериментальная часть

Для флеш-колоночной хроматографии использовали силикагель марки «Армсорб» с размером частиц 100–160 мкм, соотношение сумма-носитель 1:20, элюенты гексан, бензол, петролейный эфир с возрастающим содержанием этилацетата (от 0 до 100 %). Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали тонкослойной хроматографией (ТСХ) на пластинках Silufol UV-254. Хроматограммы проявляли насыщенным раствором перманганата калия.

ИК-спектры регистрировали на спектрометре «Алатар-360» в тонком слое и в таблетках с KBr.

Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе «Bruker WP-200 sy» (200,13 МГц) и «Bruker AM-400» (400,13 МГц) для растворов в CDCl₃, C₅D₅N, C₆D₁₂ и C₆D₆, химические сдвиги приведены в м.д. (δ -шкала) относительно ТМС, КССВ — в Гц.

Оптическое вращение определено на поляриметрах «СМ-2» и «Polomat А». Температуры плавления определены на приборе «Voetius». Элементный состав полученных веществ установлен методом сжигания и с использованием расчета на ЭВМ («Наири-С») по точному значению массовых чисел молекулярных ионов, которые определены методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе «Finnigan MAT-8200» (прямой ввод 120°, энергия ионизирующих электронов 70 эВ).

6-Кетометилловый эфир (2), 1-метоксиметилловый эфир (3) и десматропсантонин (3). К 200 мг (0,8 ммоль) α -сантонина добавили 6 мл 0,1 н. раствора HCl в метаноле. Реакцию проводили в течение 40 минут. Спирт упарили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и промыли водой, сушили над сульфатом натрия, и растворитель отогнали в вакууме. Остаток (0,64 г) хроматографировали на колонке с 10 г силикагеля.

При элюировании колонки смесью этилацетат–гексан (4:6) выделили маслообразное вещество (2) состава C₁₆H₂₂O₄, R_f 0,6 (этилацетат–гексан, 3:2). $[\alpha]_D^{18} +40^\circ$ (с 0,012; хлф.). Выход 141 мг (60 %). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 3450, 3000, 2900, 2850, 2000, 1710, 1630, 1460, 1350, 1260, 1210, 1100, 1080, 900, 700. Вычислено, %: С 69,06; Н 7,56. Найдено, %: С 69,4; Н 7,8.

При элюировании колонки смесью этилацетат–гексан (1:1) выделили маслообразное вещество (3) состава C₁₇H₂₄O₄, R_f 0,6 (этилацетат–гексан, 3:2). Выход 30 мг (15 %). $[\alpha]_D^{18} +48^\circ$ (с 0,012; хлф.). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 3030, 2945, 2870, 1720, 1630, 1580, 1460, 1420, 1350, 1300, 1280, 1170, 1080, 980, 800. Вычислено, %: С 73,8; Н 7,69. Найдено, %: С 73,1; Н 7,7.

При элюировании колонки этилацетатом выделили бесцветный кристаллический десматропсантонин (4) с т. пл. 175–177 °С. Состав C₁₅H₁₈O₃, выход 25 мг (5 %). ИК-спектр (ν_{\max} , см⁻¹): 3350, 2950, 1750, 1600, 1580, 1510, 1480, 1400, 1000, 900, 840, 800, 700. Вычислено, %: С 72,87; Н 7,69. Найдено, %: С 72,83; Н 7,62.

6-Кетометилловый эфир (2). 500 мг (2 ммоль) α -сантонина растворили в 25 мл метанола и добавили метилат натрия (рН=10–11). Смесь выдерживали при 50 °С в течение 4 часов. Затем спирт отогнали, остаток промывали водой, нейтрализовали соляной кислотой, экстрагировали хлороформом.

Органический слой сушили над сульфатом натрия, растворитель упаривали в вакууме. Остаток (0,6 г) хроматографировали на колонке с 10 г силикагеля.

При элюировании колонки смесью этилацетат-гексан (4:6) выделили маслообразное вещество (2) состава $C_{16}H_{22}O_4$, R_f 0,6 (этилацетат-гексан, 3:2). Выход 400 мг (80 %). $[\alpha]_D^{18} +40^\circ$ (с 0,012; хлф.). ИК-спектр (ν_{max} , cm^{-1}): 3450, 3000, 2900, 2850, 2000, 1710, 1630, 1460, 1350, 1260, 1210, 1100, 1080, 900, 700. Вычислено, %: С 69,06; Н 7,56. Найдено, %: С 69,4; Н 7,8.

References

1. Adekenov S.M., Kagarlitsky A.D. Chemistry sesquiterpenic lactones. — Alma-Ata: Science, 1990. — 187 p.
2. Merhatuly N., Adekenov S.M. Chemistry and biological activity sesquiterpenic γ -lactones. — Karaganda: KarSU, 2002. — 91 p.
3. Flohlich A., Maura P., Ishikowa K., McMurry T.B.H., Ranc D. // Proc r. Ir. Acad. — 1983. — Vol. 83. — P. 65.
4. Woodward R.B., Brutschy F., Baer H. The reaction on γ -lactones group // J. Amer. Soc. — 1948. — Vol. 70. — P. 4216.

ӘОЖ 541.64+678

Поливинил спиртiнiң дифосфон қышқылы мен сополимерiнiң химиялық модификациясын зерттеу

Investigation of chemical modification of polyvinyl alcohol and diphosphonic acid copolymers

Омашева А.В., Сұғралина Л.М., Сәлкеева Л.Қ., Апсалямова А.Р.

Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті (e-mail: valihanovna@mail.ru)

Статья посвящена изучению химической модификации поливинилового спирта с некоторыми известными мономерами и новым — дифосфоновой кислотой. Взаимодействие поливинилового спирта с метилметакрилатом осуществляли реакцией переэтерификации, а с дифосфоновой кислотой — поликонденсацией. В результате полученных экспериментальных данных установлено, что сополимеры поливинилового спирта метилметакрилата и дифосфоновой кислоты обладают огнезащитными свойствами и на основании ГОСТа 16363–76 относятся ко второй группе.

The article is devoted to study of chemical modification of polyvinyl alcohol with some known monomers and novel one such as diphosphonic acid. Interaction of polyvinyl alcohol and methylmetacrylate was realized by reesterification reaction and in the case of diphosphonic acid — by polycondensation. As a result of experimental data obtained it was stated that copolymers of polyvinyl alcohol with diphosphonic acid possess fireproof properties and are related to the second group on the basis of 16363–76 State Standard.

Полимерлердің қасиеті мен құрылысын зерттеудің көптеген модификациялау әдістерінің ішінде химиялық модификация ерекше орынға ие. Жақсартылған қасиет комплексі бар материалдарды түзудегі бұл әдіс кейінгіде де даму үстінде болады [1].

Қазіргі уақытта химиялық модификациялау арқылы алынған тігілген сополимерлерді перспективалы гетерополимерлі функционалды материалдар ретінде қарастырады. Оларды дисперстік жүйелердің тұрақтылығын реттеуде, полимерлік қоспалардың үйлесімділігін жақсарту үшін компатибилизатор ретінде, макромолекулалы терапевтік жүйелерде, биотехнологиялық үрдістерде байланыстырушы матрицалар ретінде және қағаз өндіруде, жартылай өткізгіш мембраналар, қоюландырғыштар, жұқа қабықша түзушілер, қорғағыш және лиофильдеуші жабындар, физикалық гельдер, сондай-ақ турбуленттік ағымдағы үйкелісу кедергісін төмендетуші агенттер ретінде кең қолданады [2–4].

Полимердің химиялық модификациясы — макромолекулалардың құрамына табиғаты басқа фрагменттің аз мөлшерін енгізгендегі полимерлер қасиеттерінің бағытталған өзгерісі.

Қазақстан Республикасындағы құрылыстық индустриялардың және химияның жоғары молекулалық қосылыстарының кейінгі он жылдықта динамикалық дамуы қорғанысты сипаттамалары бар, жо-