



Дмитрий Хрусталёв
Арстан Газалиев

Синтез азотсодержащих веществ в условиях микроволновой активации

История, теория, эксперимент



LAMBERT
Academic Publishing

**Дмитрий Хрусталёв
Арстан Газалиев**

**Синтез азотсодержащих веществ в условиях
микроволновой активации**

**Дмитрий Хрусталёв
Арстан Газалиев**

**Синтез азотсодержащих
веществ в условиях
микроволновой активации**

История, теория, эксперимент

LAP LAMBERT Academic Publishing

Impressum/Imprint (nur für Deutschland/only for Germany)

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek: Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Alle in diesem Buch genannten Marken und Produktnamen unterliegen warenzeichen-, marken- oder patentrechtlichem Schutz bzw. sind Warenzeichen oder eingetragene Warenzeichen der jeweiligen Inhaber. Die Wiedergabe von Marken, Produktnamen, Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen u.s.w. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Coverbild: www.ingimage.com

Verlag: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG
Dudweiler Landstr. 99, 66123 Saarbrücken, Deutschland
Telefon +49 681 3720-310, Telefax +49 681 3720-3109
Email: info@lap-publishing.com

Herstellung in Deutschland:
Schaltungsdienst Lange o.H.G., Berlin
Books on Demand GmbH, Norderstedt
Reha GmbH, Saarbrücken
Amazon Distribution GmbH, Leipzig
ISBN: 978-3-8443-5816-2

Только для России и стран СНГ

Библиографическая информация, изданная Немецкой Национальной Библиотекой. Немецкая Национальная Библиотека включает данную публикацию в Немецкий Книжный Каталог; с подробными библиографическими данными можно ознакомиться в Интернете по адресу <http://dnb.d-nb.de>.

Любые названия марок и брендов, упомянутые в этой книге, принадлежат торговой марке, бренду или запатентованы и являются брендами соответствующих правообладателей. Использование названий брендов, названий товаров, торговых марок, описаний товаров, общих имён, и т.д. даже без точного упоминания в этой работе не является основанием того, что данные названия можно считать незарегистрированными под каким-либо брендом и не защищены законом о брендах и их можно использовать всем без ограничений.

Изображение на обложке предоставлено: www.ingimage.com

Издатель: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG
Dudweiler Landstr. 99, 66123 Saarbrücken, Germany
Телефон +49 681 3720-310, Факс +49 681 3720-3109
Email: info@lap-publishing.com

Напечатано в России
ISBN: 978-3-8443-5816-2

АВТОРСКОЕ ПРАВО ©2011 принадлежат автору и LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG и лицензиарам
Все права защищены. Saarbrücken 2011

Автор: Дмитрий Хрусталёв, Арстан Газалиев

ISBN: 978-3-844-35816-2

Год издания: 2011

Формат книги: 60×90/16 (145×215 мм)

Количество страниц: 352

Издательство: LAP LAMBERT Academic Publishing

В классической органической химии есть «трудные» реакции. Химики органики привыкли, что такого рода реакции протекают долго, требуют высоких температур, давления, избытка реагентов, а выходы желаемого продукта в таких процессах, зачастую, совсем не высокие. Трудные реакции были сами собой разумеющимися до тех пор, пока не появилась микроволновая химия, позволяющая сократить время многих органических реакций в сотни, тысячи раз. В условиях микроволновой активации стали протекать реакции, считавшиеся ранее невозможными. В тоже время реакции, успешно протекающие в обычных условиях при микроволновой активации протекают не всегда успешно, а в ряде случаев меняют своё направление, приводя к нехарактерным продуктам. В книге подробно описаны теоретические воззрения на органический синтез в условиях микроволнового облучения; приведено описание современного микроволнового оборудования; подробно описаны методы получения синтеза практически востребованных гетероциклов, в том числе и лекарственных соединений. Книга будет полезна студентам, магистрантам, научным работникам и всем желающим освоить альтернативные методы проведения органических реакций в условиях микроволновой активации

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	1
ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ	5
Введение	7
Глава 1. История и перспективы развития, теоретические основы, экспериментальные особенности органического синтеза в условиях микроволнового облучения	9
1.1 История развития микроволновой химии	9
1.2 Рынок микроволновой химии	13
1.3 Микроволновая химия как инструмент концепции	
«Зеленая химия»	15
1.4 Теоретические основы воздействия микроволнового излучения на органические реакции	19
1.5 Особенности и отличие микроволнового нагрева	
от конвекционного	21
1.6 Механизмы преобразования микроволнового излучения в тепловую энергию	24
1.6.1 Дипольный(ориентационно-поляризационный) механизм (Dipolar Polarization)	26
1.6.2 Ионная проводимость (Conduction Mechanism)	29
1.6.3. Межповерхностный механизм (Interfacial Polarization)	30
1.6.4 Микроволновая фотохимия	31
1.7 Теоретические основы ускорения химических реакций в условиях микроволнового облучения	32
1.7.1 Термический эффект (ТЭ)	33
1.7.2 Специфический термический микроволновой эффект (СТЭ)	35
1.7.3 Специфический нетермический микроволновой эффект (СНТЭ)	36
1.7.4 Условия существования СНТЭ	41
1.7.5 Условия, благоприятные для наблюдения СНТЭ	42
1.7.6 Особенности протекания кинетически – и термодинамически контролируемых реакций в условиях микроволнового облучения	45
1.7.7 Примеры влияние вида активации на селективность реакции	48

1.8 Техника проведения эксперимента	60
1.8.1 Микроволновой синтез на твердых носителях	60
1.8.2 Синтез в условиях атмосферного давления.....	62
1.8.3 Синтез в условиях повышенного давления	64
1.8.4 Синтез с применением микроволнового активатора.....	65
1.8.5 Синтезы с применением ионных жидкостей.....	66
1.9 Приборы для проведения микроволнового синтеза	69
1.9.1 Лабораторные микроволновые установки для химического эксперимента.....	72
1.9.2 Установки применяемые в органическом синтезе в условиях микроволнового облучения на производстве и лаборатории	75
1.10 Наиболее перспективные и быстроразвивающиеся области применения микроволнового облучения	79
Глава 2. Особенности протекания некоторых органических реакций в условиях микроволнового облучения.....	82
2.1 Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов на основе диэтанолamina в условиях микроволнового облучения	82
2.2 Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов в условиях микроволнового облучения	107
2.3 Проведение реакции С-Н и N-Н аминотетилирования по Манниху в условиях микроволновой активации	129
2.3.1 Реакция С-Н аминотетилирования по Манниху в условиях МВ- облучения	143
2.3.2 Реакция N-Н аминотетилирования в условиях МВ-облучения.....	157
2.4 Реакция окисления в условиях МВ-облучения	167
2.4.1 Синтез N-оксидов азотсодержащих гетероциклов пиридинового ряда	168
2.4.2 Реакция окисления анабазина в условиях МВ-облучения.....	177
2.4.3 Синтез 1,4-ди-N-оксида 2-фенилхиноксалина в условиях МВ- облучения	186
2.4.4 Синтез изоникотиновой кислоты в условиях МВ-облучения	190
2.4.5 Окисление кетонв в условиях микроволнового облучения.....	197
2.5 Новые методы синтеза 2-фенилпиразина, 2-фенилхиноксалина, производных 2-аминотиазола и их модификация в условиях микроволнового облучения.....	203

2.5.1 Синтез 2-фенилпиразина и 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения.....	203
2.5.2 Синтез и модификация производных 2-аминотиазола в условиях микроволнового облучения.....	211
2.5.3 Модификация 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволнового облучения	224
2.6 Новые методы проведения реакции Биджинелли в условиях микроволнового облучения.....	235
2.6.1 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинов в условиях микроволнового облучения.....	240
2.6.2 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения.....	247
2.6.3 Моделирование влияния переменного электромагнитного поля на механизм реакции.....	252
2.7 Новые методы синтеза некоторых симметричных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения	262
2.8 Синтез несимметричных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения на примере «Нимодипина»	277
2.9 Методы получения гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК).....	284
2.10 Синтез производных ГИНКа противотуберкулезных препаратов «Фтивазид» и «Метазид» в условиях МВ-облучения	302
Глава 3. Экспериментальная часть.....	307
3.1 Описание использованных приборов и реактивов	307
3.1.1 Используемые приборы и вычислительная техника.....	307
3.2 Подготовка исходных веществ и катализаторов.....	307
3.3 Синтезы в условиях микроволнового облучения	308
3.3.1 Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов.....	308
3.3.2 Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов	311
3.3.3 Синтез 1-амино-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения	314
3.3.4 Синтез 1,1-аминофенил-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения	316
3.3.5 Синтез 1,1-амино- <i>n</i> -метоксифенил-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения	317
3.3.6 Синтез 1,1-аминоизопропил-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения	319
3.3.7 Синтез диаминометанов в условиях МВ-облучения.....	320

3.3.8 Синтез аминалей в условиях МВ-облучения	322
3.3.9 Синтез N-оксидов азотсодержащих гетероциклов пиридинового ряда в условиях МВ-облучения.....	323
3.3.10 Синтез изоникотиновой кислоты в условиях МВ-облучения	325
3.3.11 Окисление кетонов.....	327
3.3.12 Синтез производных пиразина	328
3.3.13 Синтез производных 2-аминотиазола	329
3.3.14 Модификация 2-амино-4-фенилтиазола	331
3.3.15 Синтез производных 3,4-дигидропириимидинонов	333
3.3.16 Синтез производных 3,4-дигидропириимидинтионов	337
3.3.17 Синтез симметричных 1,4-дигидропиридинов	341
3.3.18 Синтез гидразида изоникотиновой кислоты в условиях МВ-облучения	344
3.3.19 Синтез изоникотиноил-(3-метокси-4-оксибензаль)-гидразона, гидрата («Фтивазид») (2.208) в условиях МВ-облучения.....	345
3.3.20 Синтез бис-изоникотиноил-гидразинометана («Метазид») (2.209) в условиях МВ-облучения.....	346

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей работе применяют следующие термины с соответствующими определениями.

ChemOffice 9.0 – пакет программ для рисования (ChemDraw Ultra 9.0), компьютерного моделирования (Chem3D Ultra 9.0) и структурированного хранения данных о химических соединениях (ChemFinder Ultra 9.0).

HyperChem 8.03 – программа для выполнения различных квантово-химических расчетов методами молекулярной механики, полуэмпирическими и неэмпирическими методами корпорации HyperCube inc.

WinMoras 7.0 – программа Морас на основе версии 7.0, снабженная графическим интерфейсом RasWin.

В монографии также использованы следующие обозначения и сокращения:

АЭ	–	атомная эффективность
ГИНК	–	гидразид изоникотиновой кислоты
Гц	–	герц
ГГц	–	гигагерц
д.	–	дублет
д.д.	–	дублет дублетов
ИК	–	инфракрасный спектр
ИНК	–	изоникотиновая кислота
МГц	–	мегагерц
МВ	–	микроволны
МВА	–	микроволновая активация
МВИ	–	микроволновое излучение МВО
	–	микроволновое облучение
МЭР		массовая эффективность реакции
м.	–	мультиплет

м.д.	—	миллионных долей
мм.рт.ст.	—	миллиметр ртутного столба
ПМР	—	протонно-магнитный резонанс
ПТ	—	противотуберкулезный
РСА		рентгено-структурный анализ
РС	—	реакционная способность
РЦ	—	реакционный центр
с.	—	синглет
СВЧ		сверхвысокочастотное излучение
СТЭ		специфический термический эффект
СНТЭ		специфический нетермический микроволновой эффект
т.	—	триплет
т.кип.	—	температура кипения
т.пл.	—	температура плавления
ТСХ	—	тонкослойная хроматография
ТЭ		Термический эффект
ЯМР	—	ядерный магнитный резонанс
ν	—	длина волны
MAOS		Microwave Assisted Organic Synthesis
MORE		Microwave-induced Organic Reaction Enhancement
CH		Conventional Heating (Конвекционный нагрев)
MW		Microwave Heating (Микроволновой нагрев)

Введение.

Многие химики-органики из поколения в поколение колдовали над химическими реакциями, проводя их на газовой горелке или на масляной бане. И только через много и много часов рутинной работы становилось понятно: достигнут ли успех или все надо начинать заново.

Возникшая в 1986 году после работ Robert Gedye и Raymond Giguere как лабораторный курьез, в настоящее время микроволновая активация в органическом синтезе (Microwave Assisted Organic Synthesis (MAOS)) совершила революцию, как в технике химического эксперимента, так и в мышлении экспериментатора. Сейчас органический синтез в условиях микроволнового облучения является общепризнанным и одним из наиболее бурно развиваемых направлений в органическом синтезе.

Неподдельный коммерческий интерес обусловлен, прежде всего, многократным (в десятки, сотни и тысячи раз) сокращением времени химических реакций и, как правило, заметным увеличением выхода желаемых продуктов. Потенциальный экономический эффект является бесспорным стимулом для интенсивного и всестороннего развития и продвижения данного направления органического синтеза: от лабораторных методик к созданию промышленных технологий.

Накопленный экспериментальный опыт применения микроволновой активации в органическом синтезе меняет и расширяет сложившиеся теоретические представления о реакционной способности известных органических реакций. Уже не редкость, когда в условиях микроволнового облучения протекают реакции, ранее считавшиеся невозможными. Никого уже не удивляют примеры, в которых применение микроволновой активации меняет привычное направление классических реакций, приводящее к нетипичным продуктам. Небольшое изменение условий реакции может кардинально изменить ее направление. Именно эта непредсказуемость обуславливает постоянно возрастающее научное любопытство исследователей к этой благодарной области органического синтеза.

Безусловно, эффективность микроволновых технологий более дру-
гих оценили сотрудники исследовательских лабораторий, которые получи-
ли уникальную возможность оценить перспективность той или иной хими-
ческой реакции быстрее, чем можно выпить чашку кофе.

В первой главе книги приведен исторический обзор становления
микроволновой химии как науки, перспективные направления ее развития,
описание современной приборной базы, и особое внимание уделено опи-
санию имеющихся микроволновых эффектов, влияющих на ускорение и
селективность химических реакций.

Во второй главе подробно описаны новые методы синтеза в условиях
микроволновой активации таких классов органических веществ, как 1,3-
оксазолидины, 1,3-диоксоланы, производные пиразина, хиноксалина, тиа-
зола. Рассмотрены новые методы проведения реакции Манниха, Ганча,
Биджинелли, изучены реакции окисления, N-оксидирования. Впервые
приводятся результаты синтеза известного противотуберкулезного препа-
рата, гидразида изоникотиновой кислоты, прямым взаимодействием гидра-
зина и изоникотиновой кислоты. Подробно описаны аномально протекаю-
щие реакции. Рассмотрено соответствие разработанных методик концеп-
ции «Зеленая химия».

Книга предназначена в первую очередь химикам-органикам, как
начинающим студентам и магистрантам, так и специалистам, всем, кому
приходится по долгу службы или из познавательного интереса иметь дело
с органическим синтезом.

Хотелось бы отметить, что многие синтезы, описанные в книге,
настолько просты в осуществлении, что могут быть использованы для обу-
чения студентов основам органического синтеза в условиях микроволно-
вого облучения.

Авторы

Глава 1.

История и перспективы развития, теоретические основы, экспериментальные особенности органического синтеза в условиях микроволнового облучения

1.1 История развития микроволновой химии

Применение микроволнового излучения как средства нагрева имеет более чем 60-летнюю историю. Началось все с курьезного случая, когда в 1945 году П. Спенсер, ведущий специалист компании «Raytheon Manufacturing Company» (США) по разработке радиолокационных установок, проводя лабораторные исследования с недавно сконструированной вакуумной трубкой под названием «Магнетрон», обнаружил, что при работе этого прибора в кармане его халата плавился леденец¹. Через год им был оформлен патент, в котором предлагалось использовать эффект теплового воздействия микроволнового излучения для разогрева пищевых продуктов². Несколько позже идея разогрева продуктов микроволновым излучением получила дальнейшее развитие, и П. Спенсером в 1947 г была разработана и внедрена в производство первая бытовая микроволновая печь³. Размерами она была с большой холодильник (180 см), весила 350 кг, стоила 5000 долларов и использовалась для разогрева пищи в военных столовых и госпиталях армии США. Однако, нельзя не заметить, что её конструкция была столь удачна, что она стала прототипом для всех последующих микроволновых печей. Спустя 20 лет с момента изобретения первой микроволновой печи, в 1967 году компания Sharp наладила выпуск бытовых микроволновых печей для широкого употребления. Стоимость их составляла 1250 долларов¹.

¹ Kingston H. M., Haswell S.J. Microwave Enhanced Chemistry. - Weinheim:Wiley-VCH, 1999. - 840 p.

² Пат. 2495429 USA. Method of treating foodstuffs / Spencer P.I.; опубли. 08.10.1945. -3с.

³ Пат. 2593067 USA. High-Frequency Apparatus / Spencer P.I.; опубли. 13.02.1947. -4с.

Несмотря на то, что возможность нагрева микроволновым излучением активно и широко использовалась в быту, а также военными для создания травмирующего, не смертельного оружия, как средство проведения химических реакций оно было использовано только в 60-х годах прошлого века. Так, в 1966 году в Массачусетском технологическом университете было защищено две диссертации на степень доктора PhD. В них диссертантами изучалось воздействие микроволнового излучения на органические и неорганические вещества. Несмотря на то, что уже в этих работах авторы отмечали значительное ускорение химических реакций (в 5-15 раз) при микроволновом облучении, полученные авторами результаты остались незамеченными и их работы не получили дальнейшего развития^{4,5}.

Применение микроволновых технологий в химической промышленности произошло гораздо позже, в 1978 г, когда Michael J. Collins разработал первый микроволновой лабораторный прибор для анализа влажности твердых частиц. В последствии, в начале 80-х годов микроволновое излучение, уже в промышленных масштабах, было использовано как метод термической сушки органических веществ, а также сушки сельскохозяйственных продуктов, масел^{6,7}.

С середины 80-х годов дальнейшее развитие применения микроволнового излучения проходило в области аналитической химии. Микроволновое излучение применялось для распространенных аналитических процедур, таких как озоление, сушка, экстракция, упаривание реактивов⁸.

Только в 1986 году тремя группами исследователей под руководством Robert Gedye (Laurentian University in Ontario, Canada) и Raymond

⁴ Cooper W.W. The oxidation of hydrogen Chloride in a microwave discharge: дисс. ... докт. хим. наук. -Массачусетс.: Массачусетский технологический институт, 1966. -177 с.

⁵ Brockmeier N.F. Chemical reaction induced in a microwave discharge: дисс. ... докт. PhD:- Массачусетс.: Массачусетский технологический институт, 1966. -156 с.

⁶ Пат. EP20070111135 USA. Loss-on-drying instrument with a microwave source and an infrared source / Collins M. J., Revesz R. N.; опубли. 01/16/2008. -13с.

⁷ Пат 4566804 USA. Apparatuses, processes and articles for controllably heating and drying materials by microwave radiation / Collins M. J., Hargett Jr., Wyatt P.; опубли. 13.02.1947. -15с.

⁸ Laszlo T.S. Industrial Applications of Microwaves// The Physics Teacher.-1980.- P. 570-579.

Giguerce (University of Mercer, USA)^{9,10} была сделана попытка использования микроволнового излучения в химическом синтезе. Ими было открыто, что многие химические реакции протекали в тысячи раз быстрее в условиях микроволнового облучения, по сравнению с обыкновенным термическим нагревом. После этих революционных исследований интерес научной общественности к изучению влияния микроволнового нагревания для органических реакций резко возрос. В ходе этих исследований было установлено, что органические реакции в условиях микроволнового нагрева имеют существенные преимущества в сравнении с традиционными методами нагрева. К настоящему времени, некоторые ведущие специалисты выделяют Микроволновую химию в самостоятельную дисциплину¹¹.

Научные исследования 90-х годов были посвящены созданию и разработке специализированного микроволнового оборудования. Так, в это время были созданы крупные компании Milestone (Italy), CEM (USA). Также конструированием оборудования занялась компания Biotage AB (Sweden). Несмотря на то, что в настоящее время эти три компании контролируют большую часть рынка специализированного микроволнового оборудования (более 50%), многие страны, даже входящие в так называемые «страны третьего мира», считают необходимым финансировать разработки в области конструирования микроволнового оборудования¹².

Так, компании Milestone первыми удалось разработать аппараты для проведения микроволновых процессов под высоким давлением. С 1992 по 1996 компания CEM разрабатывала мультимодовые реакторы, позволившие осуществлять одновременное микроволновое облучение серии образцов. Это позволило увеличить число одновременно проводимых экспери-

⁹ Gedye R.N., Smith F., Westaway K., Baldisera L., Laberge L., Rousell J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis // *Tetrahedron Lett.*-1986. - Vol.27. - P.279-282.

¹⁰ Giguire R.J., Bray T.L., Dunkan S.M., Majetich G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis // *Tetrahedron Lett.*- 1986.-Vol.27. - P.4945-4958.

¹¹ Galema S.A. Microwave chemistry// *Chemical society Reviews.*- 1997.- Vol.26.- P.233-238

¹² Phutdhawong W., Buddhasukh D. Facile Microwave assisted synthesis of 9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11-carboxylic acid methyl ester // *Molecules.* 2005.- № 10. -P. 1409-1412.

ментов. На протяжении этого же периода времени компания СЕМ проводила разработку мономодового микроволнового реактора, внедрение которого позволило гораздо качественнее контролировать условия проведения химических реакций¹³.

Несмотря на впечатляющие успехи в лабораторном применении микроволнового излучения в органическом синтезе, промышленное производство сдерживалось невозможностью решения ряда технических задач, прежде всего связанных с безопасностью. Это сдерживало внедрение микроволновых технологий в промышленность. Первый изготовленный на заказ микроволновой синтезатор для коммерческих целей был построен в 2000 году в США. Он был разработан таким образом, что внутри реактора создавалось однородное микроволновое поле, был оснащен системой контроля температуры, механизмами обеспечения безопасности. Строение прибора позволяло проводить органический синтез независимо от строения исходных реагентов. И в настоящее время конструирование микроволнового оборудования является более чем актуальной задачей.

За период с 1986 года, химиками всего мира активно изучалась применимость микроволнового нагрева к тем реакциям, которые раньше были хорошо изучены в условиях конвекционного нагрева, о чем свидетельствует стабильный рост публикаций с 500 в 1996 году до 2000 в 2004¹³.

Таблица 1.1– Основные этапы развития микроволновой химии

Год	Событие
1945	Открыто, что электромагнитное излучение микроволнового диапазона может быть использовано как метод нагрева
1947	Была внедрена в пользование первая коммерческая бытовая микроволновая печь
1966	В массачусетском Технологическом университете защищены две диссертации, посвященные изучению влияния микроволнового излучения на органические и неорганические вещества

¹³ Teylor M., Atri S.S., Minhas S. Developments in microwave chemistry. –Evalueserve, 2005.-50с.

1967	Компания Sharp начало серийное производство бытовых микроволновых печей
1978	Корпорацией СЕМ был разработан первый специализированный микроволновой лабораторный прибор для аналитических целей
1980-1982	Исследована применимость микроволнового излучения для сушки органических веществ
1983-1985	Микроволновое излучение было использовано для таких аналитических операций как: озоление, упаривание, экстракция
1986	Опубликована первая статья о влиянии микроволнового излучения на химический синтез
С 1990	Микроволновая химия признана как область химической науки. Проводятся активные исследования по применимости микроволнового излучения в химическом синтезе
1990	Итальянская компания Milestone разработала первый автоклав, работающий на микроволновом излучении, позволявший проводить энергозатратные органические и неорганические реакции.
1992-1996	Корпорация СЕМ разработала мономодовый микроволновой реактор для органического синтеза
1997	Выпущена первая книга, посвященная микроволновой химии «Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications»
2000	Был внедрен первый коммерческий микроволновой реактор для проведения органических синтезов
2006	Вышла первая статья казахстанских авторов, посвященная синтезу в условиях микроволнового облучения ¹⁴

1.2 Рынок микроволновой химии¹³

В настоящее время объем рынка микроволновой химии составляет около 150 млн. долларов, оставаясь стабильным и быстрорастущим сектором экономики. Темпы роста составляют около 10% в год, что сопоставимо с такими же показателями для туристического бизнеса в странах ЕЭС, США и Канады. При этом темпы роста сегмента рынка химического синтеза (в том числе и органического) в условиях микроволнового облучения составляют 20% в год. Прогнозируется, что в ближайшие 5-6 лет доля сег-

¹⁴ Хрусталёв Д.П. Газалиев А.М. Сулейменова А.А. Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в условиях СВЧ-облучения как пример процесса соответствующего концепции «Green Chemistry» // Тезисы докл. междунар. Конф. «Валихановские чтения-11».-Кокчетав, 2006. -С. 150-154.

мента химического синтеза станет больше аналитической. Динамика роста объема рынка аналитической и органической химии в условиях микроволнового облучения приведено на рисунке 1.1

Считается, что основной вклад в объем рынка будут вносить компании, разрабатывающие микроволновое оборудование и осуществляющие синтез в условиях микроволнового облучения.

Также на этом рынке прогнозируется активный рост исследований и создание интеллектуальной собственности, особенно в области адаптации и масштабирования известных химических реакций.

Прогнозируется, что активными потребителями будут: фармацевтические и биотехнологические компании; химические компании; образовательные и исследовательские учреждения. Так, к настоящему времени ряд крупных фармацевтических компаний, таких как «AstraZeneca», «Eli Lilly», «Merk», «Pfizer», используют микроволновое оборудование на определенных технологических стадиях.

Так как многие химические реактивы могут быть произведены в условиях микроволнового облучения с лучшим качеством, быстрее, с большим выходом и с гораздо меньшей себестоимостью, то многие химические компании всерьез задумываются о переоснащении своих производственных мощностей. Пионером в этой области является «ChevronTexaco» США, компания, производящая химические реактивы и продукты.

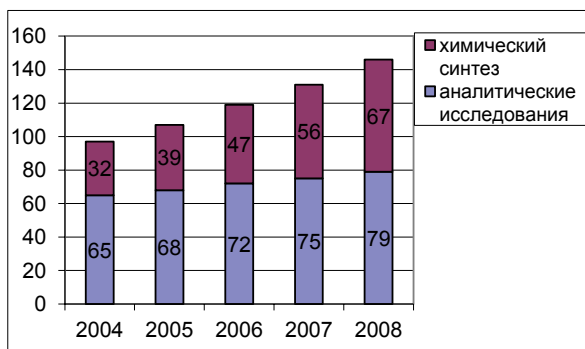


Рисунок 1.1- Динамика роста объема рынка аналитической и органической химии в условиях микроволнового облучения

Учебные и исследовательские учреждения медленно вводят микроволновую химию в образовательный процесс. Прежде всего, это связано с высокой стоимостью специализированного микроволнового оборудования. Но некоторые учебные заведения, такие как Эдинбургский университет (Великобритания), Королевский колледж Великобритании, Организация содружества науки и промышленности (Австралия), Кембриджский университет (Великобритания), Питсбургский университет (США), Карагандинский государственный технический университет (Республика Казахстан) и некоторые другие уже внедрили микроволновую химию в учебный процесс.

1.3 Микроволновая химия как инструмент концепции

«Зеленая химия»¹⁵

В настоящее время весьма актуальными являются вопросы защиты окружающей среды от промышленных загрязнений, автомобильных выбросов и отходов химического производства. Интенсивное развитие химической науки обусловлено всевозрастающей потребностью общества в новых эффективных лекарствах, средствах защиты растений, новых материалах и т.д. И в то же время, несовершенство многих методов приводит к загрязнению природы. Это является причиной необходимости поиска и разработки экологически чистых способов производства как новых, так и известных веществ и материалов.

В развитых странах мира стандартом пригодности химического процесса к промышленному воплощению стала концепция «Зеленая химия». Концепция «Зеленая химия» относится к разработке химических продуктов и процессов, сокращающих или устраняющих образование и применение опасных веществ. Практическое применение «Зеленой химии» началось в США после принятия Закона о предотвращении загрязнения окружающей среды в 1990 г., в котором определяется национальная

1. ¹⁵ Кустов Л.М., Белецкая И.П. Green Chemistry – новое мышление //Рос. Хим. Ж. – 2004.- Т.XLVIII, №6. - С. 3-12.

политика предотвращения или сокращения масштабов загрязнения окружающей среды, начиная с источника.

К «Зеленой химии», с точки зрения химика, можно отнести любое усовершенствование химических процессов, которое положительно влияет на окружающую среду. В книге П.Т. Анастаса и Дж.С. Уорнера «Зеленая химия: теория и практика»¹⁶ сформулированы двенадцать принципов «Зеленой химии», которыми следует руководствоваться исследователям, работающим в данной области.

1. Следует предотвращать образование выбросов и побочных продуктов, чем заниматься их утилизацией, очисткой или уничтожением.

2. Стратегия синтеза должна быть выбрана таким образом, чтобы все материалы, использовавшиеся в процессе синтеза, в максимальной степени вошли в состав продукта.

3. По возможности должны применяться такие синтетические методы, которые используют и производят вещества с максимально низкой токсичностью по отношению к человеку и окружающей среде.

4. Производимые химические продукты должны выбираться таким образом, чтобы сохранить их функциональную эффективность при снижении токсичности.

5. Использование вспомогательных веществ (растворителей, экстрагентов и др.) по возможности должно быть сведено к минимуму (нулю).

6. Энергетические расходы должны быть пересмотрены с точки зрения их экономии и воздействия на окружающую среду и минимизированы. По возможности химические процессы должны проводиться при низких температурах и давлениях.

7. Сырье для получения продукта должно быть возобновляемым, а не исчерпаемым, если это экономически целесообразно и технически возможно.

¹⁶ Anastas P.T., Warner J.C. Green Chemistry: Theory and Practice. -New York: Oxford University Press, 1998. – P.30.

8. Вспомогательные стадии получения производных (защита функциональных групп, введение блокирующих заместителей и др.) должны быть по возможности исключены.

9. Каталитические системы и процессы (как можно более селективные) во всех случаях лучше, чем стехиометрические.

10. Производимые химические продукты должны выбираться таким образом, чтобы по окончании их функционального использования они не накапливались в окружающей среде, а разрушались до безвредных продуктов.

11. Вещества и их агрегатное состояние в химических процессах должны выбираться таким образом, чтобы минимизировать вероятность непредвиденных несчастных случаев, включая утечки, взрывы и пожары.

12. Необходимы аналитические методы контроля в реальном режиме времени с целью предотвращения образования вредных веществ.

Обращение внимания на эти принципы способствует охране окружающей среды и, в конечном счете, может сэкономить компаниям деньги путем снижения затрат на контроль над загрязнением и использования меньшего количества энергии.

В настоящее время для оценки химических процессов с точки зрения «Зеленой химии» разработаны методы количественной оценки в «Зеленой химии». В работах^{17,18} авторами предложены новые термины «Массовая эффективность реакции» (МЭР *RME reaction mass efficiency*) и «Атомная экономия» (АЭ), вычислив значение которых, можно определить, насколько реакция или химический процесс соответствует концепции «Зеленой химии».

Значение МЭР, применяемое для простой химической реакции, может быть вычислено по следующей формулой:

¹⁷ Andraos J. On Using Tree Analysis to Quantify the Material, Input Energy, and Cost Throughput Efficiencies of Simple and Complex Synthesis Plans and Networks: Towards a Blueprint for Quantitative Total Synthesis and Green Chemistry // Org. Process Res. Dev. - 2006. - №10. - P.212-240.

¹⁸ Andraos J. Unification of Reaction Metrics for Green Chemistry: Applications to Reaction Analysis // Org. Process Res. Dev. - 2005. - №9. - P.149-163.

$$MЭР = (\varepsilon)(AЭ) \left(\frac{1}{CФ} \right) (ПВМ) \quad (1)$$

где ε – выход реакции ($0 < \varepsilon < 1$); АЭ – атомная экономия ($0 < AЭ < 1$); СФ – стехиометрический фактор (для стехиометрических реакций без избытка реагентов $CФ=1$, для остальных $CФ>1$); ПВМ – параметр возобновляемости материала ($0 < ПВМ < 1$).

Атомная экономия определяется следующим известным уравнением:

$$AЭ = \frac{M_{\text{продукт}}}{\sum M_{\text{реагент}}} \quad (2)$$

где $M_{\text{продукт}}$ – молекулярная масса продукта, $M_{\text{реагент}}$ – молекулярная масса реагентов.

Р. Шелдон¹⁹ предложил в качестве критерия Е-фактор, который определяется как отношение суммарной массы всех образующихся в процессе отходов к массе полезного продукта. Наименьшее значение Е-фактора характерно для процессов нефтепереработки ($< 0,1$), несколько большие значения получаются для нефтехимии и основного органического синтеза ($0,1-10$). Наиболее «грязные» процессы фармацевтической и других отраслей, в которых используются процессы тонкого органического синтеза (многостадийные синтезы, большие объемы растворителей и вспомогательных веществ, стадии очистки), они оказались аутсайдерами по Е-фактору ($10-1000$).

Химическую реакцию можно отнести к реакциям, полностью соответствующим принципам концепции «Зеленой химии» если при расчете уравнений (1, 2) выполняются следующие требования:

- Атомная эффективность (АЭ) $> 61,8\%$;
- Массовая эффективность реакции $> 61,8\%$;

¹⁹ Sheldon R.A. Atom efficiency and catalysis in organic synthesis // Pure Appl.Chem. - 2001. - №72. - P.1233-1246.

- Растворители, используемые в реакции и стадиях очистки, а также побочные продукты, должны быть возобновляемыми или легко утилизируемыми.

Современными инструментами реализации принципов концепции «Зеленой химии» являются²⁰:

- ионные жидкости;
- сверхкритические жидкости (CO_2 и H_2O);
- реакции без растворителя;
- микроволновая химия;
- биокатализ;
- органический синтез с мультикомпонентным подходом;
- микроструктурные реакторы.

Среди перечисленных методов, соответствующих концепции «Зеленая химия», эффективным и быстроразвивающимся направлением является химический синтез в условиях микроволнового облучения.

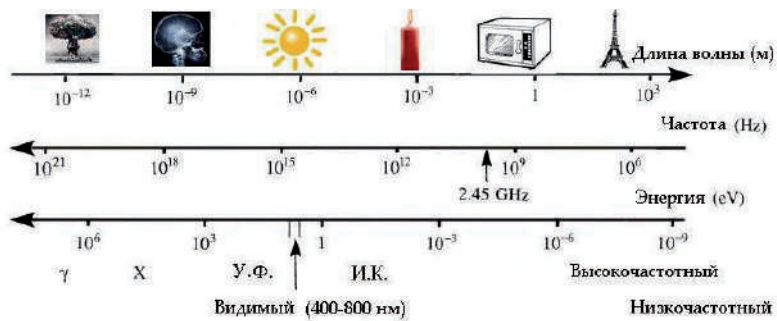
1.4 Теоретические основы воздействия микроволнового излучения на органические реакции

Микроволновым излучением называется электромагнитное излучение с частотой в диапазоне от 0.3 до 300 ГГц, соответствующим длине волны от 1 см до 1 м. Микроволновая область электромагнитного спектра лежит между инфракрасной и радиочастотной областью электромагнитного спектра. Диапазон микроволнового излучения между 1 см и 25 см активно используется в технике для работы радаров и телекоммуникационных устройств.

Термины «микроволны», «микроволновое излучение», «микроволновое облучение» заимствованы из иностранной литературы и употребляется наряду с более устоявшимся на территории стран СНГ термином «сверхвысокочастотное излучение» или «СВЧ», который определяет тот же диа-

²⁰ Andraos J., Izhakova J. Perspectives on the application of green chemistry principles to total synthesis design. // Chemistry today. – 2006. - Vol.24, №6. - P.31-36.

пазон частот. Термины «микроволновой синтез (Microwave Synthesis)», «микроволновая химия (Microwave Chemistry)» широко используются в иностранной литературе для обозначения органических или неорганических реакций, процессов, проводимых в условиях микроволнового облучения.



Во избежание интерференции с коммуникационными устройствами выработаны международные соглашения, согласно которым для промышленных научных и медицинских целей (Industrial, Scientific and Medical frequencies) определено несколько частот. Для работы бытовых микроволновых печей, а также для промышленных микроволновых реакторов определена частота 2.45 ГГц.

Помимо частоты 2.45 ГГц, для работы микроволновых нагревательных устройств выделено еще четыре радиочастоты в микроволновом диапазоне спектра. Значения частот электромагнитного излучения, выделенные для промышленного применения в микроволновом диапазоне электромагнитного спектра, приведены в таблице 1.2.

Таблица 1.2 - Электромагнитная область, выделенная для промышленного, научного и медицинского использования²¹

Частота (МГц)	Длина волны (см)
1	2
433.92±0.2	69.14
915±13	32.75
2450±50	12.24
5800±75	5.17
24125±125	1.36

Фактически, для работы микроволновых нагревательных устройств, в частности реакторов для синтетической химии используется частота 2.45 ГГц. В числе опубликованных в литературе примеров проведения органического синтеза крайне редко встречаются упоминания другой частоты, кроме 2.45 ГГц.

1.5 Особенности и отличие микроволнового нагрева от конвекционного

Традиционно органические реакции проводят при конвекционном нагревании (например, на масляной, водяной бане или сплаве Вуда), где тепло передается от источника тепла стенкам реакционного сосуда и уже от них – реакционной массе. Это медленный и неэффективный способ передачи энергии в систему, потому что зависит от термической проводимости и термостойкости материала, из которого сделан реакционный сосуд, т.к. температура реакционного сосуда при нагревании намного выше, чем температура реакционной массы. В условиях конвекционного нагрева энергия передается от стенок сосуда реакционной массе и далее распространяется посредством диффузии и теплопередачи, что обуславливает наличие в реакционной смеси небольшого содержания молекул, энергии которых достаточны для протекания химических реакций. На глубину протекания химических реакций влияют вязкость, теплоемкость как растворителя, так и реагентов. Широко наблюдаемые в органической химии про-

²¹ Nüchter M., Ondruschka B., Bonrath W., Gum A. Microwave assisted synthesis – a critical technology overview // Green Chem. – 2004.- №6. –P. 128 – 141.

цессы осмоления реакционной смеси обусловлены локальным перегревом реакционной массы.

Метод проведения органических реакций в условиях МВ-облучения позволяет отказаться от использования растворителей, обеспечивает более высокие выходы, сокращает время реакции, увеличивает в значительной степени скорость реакции, улучшает селективность и упрощает обработку реакционных смесей. К преимуществам проведения реакций в условиях микроволнового облучения относятся следующее: равномерность прогрева реакционной массы по всему объему; безынерционность нагрева, высокая динамичность регулирования температуры; отсутствие теплоносителя; возможность мгновенного прекращения подачи энергии в случае необходимости и т.д.

На рисунке 1.2 показан температурный профиль процесса нагревания пробирки в течение 1 минуты в микроволновом реакторе (левый) и на масляной бане (правый). Как видно из рисунка, при нагревании в условиях МВ-облучения, начиная изнутри, происходит равномерный «объемный нагрев» всей реакционной массы. В случае нагревания пробирки на масляной бане сначала нагреваются стенки сосуда, затем тепло передается реакционной массе²².

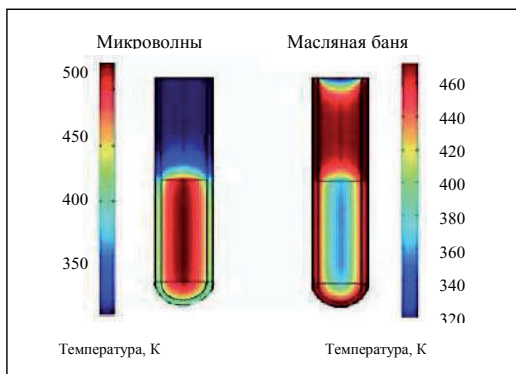


Рисунок 1.2 - Температурный профиль процесса нагревания пробирки в микроволновом реакторе (левый) и на масляной бане (правый)

²² Mahmoud E.E., Dostlov J., Pokorn J., Lukešov D., Doležal M.. Oxidation of Olive Oils during Microwave and Conventional Heating for Fast Food Preparation // Czech J. Food Sci.- 2009. – Vol. 27.- P. 173-177.

На графике (рисунок 1.3) показана разница в скорости нагрева оливкового масла в мультимодовом микроволновом реакторе и на открытой масляной бане²². Как следует из графика на рисунке 1.4, диэлектрическое нагревание под действием микроволнового излучения значительно эффективнее. Так, в условиях МВО оливковое масло нагревается до 200°C в течение 5 минут. Тогда как в условиях конвекционного нагрева через 5 минут температура достигает только 120°C. Спустя 30 минут температура нагрева оливкового масла в условиях конвекционного нагрева достигает лишь 165-170°C. Оба эксперимента были выполнены в одном и том же реакционном сосуде, снабженным внутренним температурным датчиком. Этот пример наглядно показывает преимущества диэлектрического нагревания.

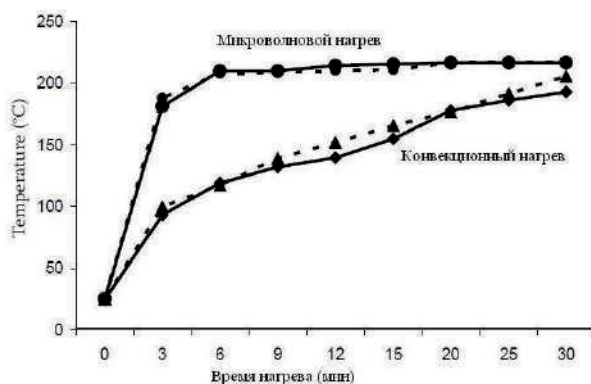


Рисунок 1.3- Температурный профиль при нагревании в закрытом мономодовом микроволновом реакторе и на открытой масляной бане

Таким образом, преимуществами синтеза в условиях МВИ являются:

- могут быть достигнуты более высокие температуры реакции за счет быстрого излучения в микроволновой печи в закрытом автоклавном сосуде;
- во многих случаях значительно уменьшалось время проведения реакции, зафиксированы более высокие выходы и чистота продуктов реакции, тем самым увеличивается оптимизация процесса;

- растворители с более низкими точками кипения под давлением (в закрытых сосудах) при МВ-излучении могут быть нагреты до температур значительно более высоких, чем их точка кипения;
- микроволновое нагревание позволяет вести нагревание реакционной смеси изнутри, что приводит к более быстрому нагреванию;
- существует так называемый микроволновой эффект излучения, который не может быть воспроизведен обычным нагреванием, например, селективный синтез при применении микроволновых-абсорбирующих катализаторов;
- доступный контроль температуры и давления системы;
- микроволновое нагревание обеспечивает больше эффективной энергии, чем классическая масляная баня, нагревающаяся за счет прямого молекулярного нагревания;
- метод может легко быть приспособлен к автоматизированному последовательному или параллельному синтезу.

1.6 Механизмы преобразования микроволнового излучения в тепловую энергию

Микроволновое диэлектрическое нагревание зависит от возможности специфических материалов (например, растворителей или реагентов) поглощать микроволновую энергию и конвертировать её в тепло. Микроволновое излучение – это электромагнитное излучение, которое содержит как магнитную, так и электрическую компоненты. Для большинства практически значимых микроволновых синтезов электрическая компонента электромагнитного поля более важна для взаимодействия волна – материал. Магнитное поле имеет значение в определенных случаях, например в случае введения в реакцию оксидов переходных металлов. Необходимо заметить, что область применения магнитной компоненты электромагнитного поля неуклонно возрастает.

Электрический компонент электромагнитного поля является причиной нагрева по трем известным механизмам: ионной проводимости, ди-

польной поляризации, межповерхностного взаимодействия. Фактором, определяющим возможность преобразования микроволнового излучения в тепловую энергию, является наличие дипольного момента в облучаемой молекуле. В этом случае полярная молекула или ион начинают совершать колебательные движения с частотой прилагаемого электромагнитного поля.

Фундаментальный механизм микроволнового нагрева включает колебания полярной молекулы или иона, возникающие в переменном электромагнитном поле. Частота этих колебаний зависит от частоты электромагнитного поля и может достигать 1 миллиарда раз в секунду. Таким образом, электромагнитные колебания приводят к механическому трению между частицами, что в свою очередь приводит к образованию тепловой энергии.

Разные материалы по-разному воздействуют с микроволновым излучением. Некоторые, например сера, являются проводником микроволнового излучения, медь – отражает микроволновое излучение, вода – поглощает микроволновое излучение, трансформируя электромагнитное излучение в тепловую энергию²³.

В первом приближении только материалы, поглощающие микроволновое излучение, могут вступать в химические реакции в микроволновом поле. В работах^{24,25,26} изложены основные принципы взаимодействия МВИ с веществом. Среди физических явлений, происходящих при взаимодействии МВИ с веществом, к выделению тепла приводят главным образом два эффекта: ориентационная поляризация диполей и ионная проводи-

²³ Bogdal D. Microwave assisted Organic Synthesis: One Hundred Reaction Procedures. - UK.:Elsevier, 2005. -P. 1-5.

²⁴ Бердоносков С.С. Микроволновая химия // Соросовский образовательный журнал. - 2001. - Т.7, №1. - С.32-38.

²⁵ Baghurst D.R., Mingos D.M.P. Superheating effects associated with microwave dielectric heating // Chem. Commun. - 1992. - P.674.

²⁶ Stuerga D., Gonon K., Lallemand M. Microwave heating as a new way to induce selectivity between competitive reactions. Application to isomeric ratio control in sulfonation of naphthalene // Tetrahedron. - 1993. - Vol.49. - P.6229-6234.

мость. Некоторые авторы добавляют еще один: межповерхностный механизм²⁷.

1.6.1 Дипольный(ориентационно-поляризационный) механизм (Dipolar Polarization)²⁸

Под действием электрической составляющей переменного электромагнитного поля молекулы полярных веществ ориентируются так, чтобы векторы их дипольных моментов были антипараллельны силовым линиям поля. В газовой фазе ориентация молекул осуществляется легко, а в жидкой фазе вследствие высокой плотности среды ориентация затрудняется процессами межмолекулярного взаимодействия (трения), сопровождается поглощением микроволнового излучения и зависит от частоты приложенного поля и вязкости раствора. При низкой частоте поля переориентирование молекулы происходит в фазе колебаний поля, и жидкость нагревается незначительно. При высокой частоте поля молекулы не успевают переориентироваться, они не движутся, и энергия излучения не превращается в тепло. В микроволновом диапазоне (например, при частоте 2,45 ГГц) дипольные молекулы реагируют на приложенное поля и начинают вращение, но вследствие несоответствия по фазе между колебаниями поля (1×10^9) и вращением диполей (1×10^5) происходит превращение энергии микроволнового излучения (МВИ) в кинетическую энергию молекул и нагревание раствора.

Способность материала превращать электромагнитную энергию в тепло характеризуется тангенсом угла диэлектрических потерь, который может быть рассчитан по формуле:

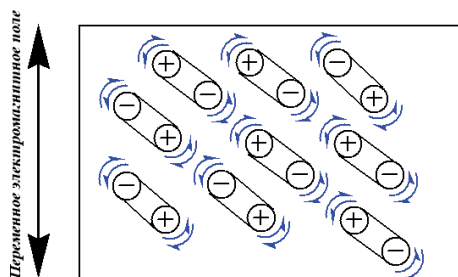
$$\operatorname{tg} \delta = \varepsilon'' / \varepsilon'$$

где ε'' — коэффициент диэлектрических потерь — характеризует эффективность, с которой энергия электромагнитного поля преобразуется

²⁷ Kappe C.O., Dallinger D., Murphree S.S. Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists.— Weinheim: Wiley-VCH, 2009. -300 p.

²⁸ Lidström P., Tierney J., Wathey B., Westman J. Microwave assisted organic synthesis—a review // Tetrahedron.-2001. — Vol. 57, № 51.- P. 9225-9283.

в тепло, а ϵ' – диэлектрическая проницаемость растворителя.



Чем выше значение тангенса угла диэлектрических потерь, тем лучше вещество поглощает микроволновое излучение и, следовательно, нагревается. В таблице 1.3 приведены характеристики диэлектриков, плохо взаимодействующих с МВИ. В таблице 1.4 приведены некоторые физические характеристики растворителей и их поведение в условиях микроволнового облучения.

Таблица 1.3 - Характеристики некоторых диэлектриков²⁹

Диэлектрик	ϵ'	$\text{tg}\delta$	Диэлектрик	ϵ'	$\text{tg}\delta$
1	2	3	4	5	6
Винипласт	4,0	0,02	Слюда	5,4	0,0003
Гетинакс	7,5	0,015	Стекло С5-1	3,8	0,0001
Капрон	4,5	0,06-0,1	Стекло С63-1	12,0	0,0131
Кварц плавленный	3,8	0,0001	Текстолит	3,67	0,06
Нейлон	4,6	0,04	Фарфор	5,7	0,009
Пластмассы	7,5-9,5	0,08	Фреон-215	2,76	6,0
Плексиглас	2,61	0,0084	Фторопласт-4 (2,0	0,0003
Полистирол	2,55	0,0005	Эбонит	2,67	0,006
Полиэтилен	2,26	0,0004	Электрофарфор	5,0-8,0	0,025
Сапфир	11,0	0,000026	Эпоксидный компаунд Д1	4,0	0,02

²⁹ Рахманкулов Д.Л., Бикбулатов И.Х., Шулаев Н.С., Шавшукова С.Ю. Микроволновое излучение и интенсификация химических процессов. -М.: Химия, 2003. - С.20.

Таблица 1.4 – Физические константы растворителей, применяемых в микроволновых синтезах³⁰

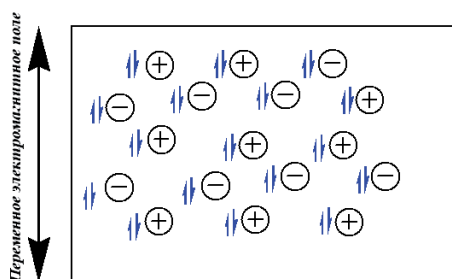
Растворитель	ε	μ , Д	Т. кип., °C	$\text{tg}\delta^a$	Скорость нагрева ^b , град/с	Т после 1 мин нагре- ва, °C ^b	Т. заки- пания, MW, °C
Ацетон	20.7	2.88	56	0.054	2.23	56	81 (89)
Ацетонитрил	36.2	3.92	82	0.062	2.36		107 (120)
Бутанол-1	17.1	1.66	117		1.87	109	138
Бутанол-2	15.8	1.7	100				127
Вода	84.2	2.2	100	0.123	1.01	81	104 (105)
Гексан	1.89	0.08	69			25	
Диглим			162		2.17		175
Диметилсульфоксид	49	3.96	189	0.825			
Диметилформамид	36.7	1.60	152	0.161	2.18	131	170
Диметоксиметан		1.15	83		2.54		106
Дихлорметан	8.9	1.82	40	0.042	2.16		55
Диэтиловый эфир	4.34	1.7	35			32	
Изопентанол	14.7	2.5	132		1.92		149
Метанол	32.6	1.41	65	0.659	2.11	65	84
Метилэтилкетон	18.5	1.63	80		2.57		97
Муравьиная кислота	58	0	101	0.722			
Тетрагидрофуран	7.32	0.77	66	0.047	2.04	81	81
Тетрахлорметан	2.23	1.74	77			28	
Трихлорэтилен	3.14	2.8	87		1.54		108
Уксусная кислота	6.19	1.69	118	0.174		110	
Уксусный ангидрид	21	1.87	140		1.97		155
Хлорбензол	5.62	1.69	132		2.63		150
Хлороформ	4.70	1.87	62	0.091		49	
Этанол	24.3	1.69	78	0.941	2.06	78	103
Этилацетат	6.02	1.78	77	0.059	1.78	73	95 (102)

³⁰ Кузнецов Д.В., Раев В.А., Куранов Г.Л., Арапов О.В., Костиков Р.Р. Применение микроволнового облучения в органическом синтезе// ЖОХ. -2005.- Т.41, №.12. - С.1759.

Взаимодействие МВИ с различными растворителями изучено в работах^{12,13}. Было установлено, что под действием МВИ можно достичь значительного перегрева жидкостей выше их температуры кипения. Причиной этого эффекта является то, что в отличие от конвекционного нагрева, при микроволновом облучении жидкость нагревается во всем объеме раствора, а не у стенок сосуда, где находятся центры парообразования.

1.6.2 Ионная проводимость (Conduction Mechanism)³¹

Другой механизм преобразования энергии МВИ в тепловую энергию связан с наличием ионов в образце. Переменное электрическое поле вызывает колебательное движение ионов, а сопротивление среды потоку ионов приводит к тепловыделению. При этом, чем выше концентрация и подвижность ионов, тем интенсивнее нагрев. Поэтому, проводя реакции в прозрачных для микроволнового излучения растворах, к ним добавляют незначительные количества солей, например, тетрабутиламмоний хлористый или небольших количеств (10-25 мг/мл) ионных жидкостей. Ионная добавка позволяет очень быстро нагревать жидкости до высоких температур³² (таблица 1.5).



³¹ Leadbeater N.E., Torenus H.M. A study of the ionic liquid mediated microwave heating of organic solvents //J. Org. Chem. -2002. -№ 67. -P. 3145.

³² Leadbeater N.E., Torenus H.M., Tue H. Ionic liquids as reagents and solvents in conjunction with microwave heating: rapid synthesis of alkyl halides from alcohols and nitriles from aryl halides //Tetrahedron. -2003. -№ 59. -P. 2253.

Таблица 1.5 - Влияние добавок ионных жидкостей на температуру нагрева растворителей ³¹

Растворитель	Время нагрева, мин	$T_1, ^\circ\text{C}^1$	$T_1, ^\circ\text{C}^2$
Гексан	10	46	217
Толуол	150	109	195
Тетрагидрофуран	70	112	268
1,4-диоксан	90	76	264

Примечание. 1-Температура нагрева чистого растворителя при мощности излучения 200 Вт. 2-Температура нагрева растворителя с добавкой бромид N-метил-N'-изопропилимидазолия при той же мощности.

Увеличение полярности среды также усиливает микроволновой эффект. Так, например, реакция 2,3-диметилбута-1,3-диена с метилакрилатом при МВА с добавлением ионных жидкостей проходит за 5 мин (выход 80%), без добавок за 3 ч, а при конвекционном нагреве за 18-24 ч. Аналогичный эффект наблюдался при использовании ионных жидкостей для цианирования арилгалогенидов из спиртов. Скорость алкилирования вторичных аминов при МВА тем больше, чем выше ионная сила раствора.

1.6.3. Межповерхностный механизм (Interfacial Polarization)³³

Этот механизм представляет собой комбинацию двух предыдущих. Для такой системы важно наличие двух компонентов: компонента, пропускающая микроволновое излучение, и компонента, отражающая микроволновое излучение. Например, сера является проводником микроволнового излучения, а металл, например, железо – отражает большую часть микроволнового излучения. Однако смесь этих двух компонентов хорошо поглощает микроволновую энергию, приводя к желаемому продукту реакции. Важно, чтобы вещества использовались в мелкодисперсной форме. Это объясняется тем, что металлический порошок, в отличие от листового металла, хорошо поглощает микроволновое излучение, и крупинки металла,

³³ Nightingale S.A. Interfacial phenomena in microwave sintering //Ionics.- 2001.- Vol. 7, № 4-6.- P.327-331.

нагреваясь, передают тепловую энергию в объем реакционной смеси что и приводит к протеканию химической реакции.

1.6.4 Микроволновая фотохимия

Известно, что гамма и рентгеновское излучения, благодаря высокой энергии фотона, являются проникающими и ионизирующими, т.е. способны для возбуждения внутренних и основных электронов. Ультрафиолетовая и видимая область спектра способны возбуждать валентные электроны и инициировать фотохимические реакции. Менее энергоемкие фотоны инфракрасной области способны вызывать колебательные движения, тогда как волны микроволнового диапазона частот способны вызывать только молекулярное вращение.

Фотон микроволнового облучения при частоте 2,45 ГГц имеет энергию равную $9,6 \times 10^{-4}$ эВ. Этого недостаточно даже для разрыва водородной связи. Зависимость энергии кванта от типа излучения и энергии химической связи приведены в таблице 1.6.

Таким образом, специалисты в области микроволновой химии склонны считать реакции, протекающие в условиях микроволнового облучения, не фотохимическими. Однако микроволновая фотохимия как дисциплина существует и изучает особенности протекания фотохимических реакций (инициируемых УФ, видимым светом) в условиях микроволнового облучения. К настоящему времени на большом числе экспериментальных примеров показано синергетическое влияние микроволнового излучения и облучение реакционной смеси излучением в ультрафиолетовой или видимой области спектра. Считается, что ускорение фотохимических реакций в условиях МВО объясняется термическими факторами и специфическим не термическим микроволновым эффектом. Микроволновой фотохимии посвящен ряд обзоров^{34,35,36}.

³⁴Cirkva V., Klan P., Loupy A. Microwaves in Photochemistry, in Microwave in Organic synthesis. – Wienheim: Wiley-VHC, 2006.- P.860-897.

Таблица 1.6 - Энергии кванта соответствующие различным типам излучения и средние значения энергии некоторых видов химической связи³⁷

Тип излучения	Частота (МГц)	Энергия кванта (Эв)	Тип связи	Энергия связи (Эв)
γ - излучение	3.0×10^{14}	1.24×10^6	C–C	3.61
x- лучи	3.0×10^{13}	1.24×10^5	O=C	6.35
Ультрафиолет	1.0×10^9	4.1	C–O	3.74
Видимый	6.0×10^8	2.5	O=O	7.71
Инфракрасный	3.0×10^6	0.012	C–H	4.28
Микроволновое	2450	0,00096	O–H	4.80
	300	$1,2 \times 10^{-6}$	Ионная связь	7,6
	30000	$1,2 \times 10^{-3}$	Водородная связь	0.04-0.44
Радиочастоты	1	4.0×10^{-9}	Броуновское движение	0,017 (200 К)

1.7 Теоретические основы ускорения химических реакций в условиях микроволнового облучения

К настоящему времени установлено, что многократное ускорение химических реакций (в сотни, тысячи и в некоторых случаях в десятки тысяч раз) происходит в силу влияния одного или всех трех эффектов: термического эффекта (ТЭ), специфического термического микроволнового (СТЭ) эффекта, специфического не термического микроволнового эффекта (СНТЭ).

³⁵ Klan P., Hajek M., Cirkva V. The electrodeless discharge lamp: a prospective tool for photochemistry. The microwave photochemistry reactor // J. Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. – 2001.- № 140. – P.185-189.

³⁶ Cirkva V., Vlková L., Relicha S., Hájeka M. Microwave photochemistry IV: Preparation of the electrodeless discharge lamps for photochemical applications // Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry. -2006.- Vol. 179, № 1-2.- P. 229-233.

³⁷ Kappe O., Stadler A. Microwave in Organic and Medicinal Chemistry.- Wienheim: Wiley-VHC, 2005.- P.10.

1.7.1 Термический эффект (ТЭ)

Различие между конвекционным и микроволновым нагревом наглядно иллюстрирует рисунок 1.4.

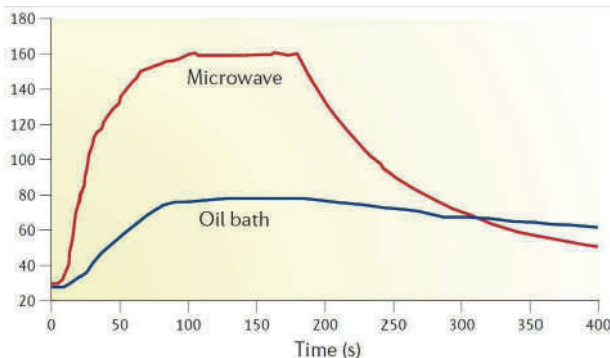


Рисунок 1.4 – различие между конвекционным и микроволновым нагревом этанола в закрытом сосуде

Авторы³⁸ провели нагрев 5 мл этанола в условиях микроволнового облучения в закрытом сосуде и в открытом сосуде на масляной бани (температура бани 100 °С). Нагрев проводился в течении 3 минут. Максимальный нагрев этанола до 160°C был достигнут за 110 секунд. Как видно из графика, диэлектрическое нагревание приводит к более резкому нагреву, чем на масляной бани. После прекращения облучения на 180 секунде, этанол стал также резко остывать, в то время как температура этанола, нагреваемого на масляной бани, изменилась незначительно, что подчеркивает инерционность стандартных теплоносителей. Подобный профиль нагрева характерен не только для нагрева чистых жидкостей, но и реакционных смесей. Быстрый нагрев реакционной массы до высоких температур послужил основой предположения, что наблюдаемое повышение скорости химических процессов происходит по причине простого теплового (кинетического) эффекта.

³⁸ Kappe C.O., Dallinger D. The impact of microwave synthesis on drug discovery // Nature review. - 2006. -Vol.5, №1. -P.52.

Известно, что скорость реакции определяется уравнением Аррениуса:

$$k = A \cdot e^{-E_a / RT}$$

Из уравнения следует, что скорость можно увеличить тремя путями: увеличением предэкспоненциального множителя A , температуры и уменьшением энергии активации E_a . На основании проведенных исследований и теории диэлектрического нагрева можно заключить, что частота соударений молекул в результате многочисленных пульсаций ионов и диполей в реакционной смеси в высокочастотном переменном электрическом поле значительно выше, чем при конвекционном нагреве и теплопередаче, что увеличивает числовое значение предэкспоненциального множителя A . Из таблицы 1.7 видно, что реакция, идущая при температуре 27 °С в течение 4126 ч (68 дней), проходит за 1,61 с при температуре на 200 °С большей³⁹!

Таблица 1.7 - Влияние температуры на скорость реакции первого порядка

T, °C	Время (выход 90 %)	k, моль ⁻¹ с ⁻¹
27	4126 ч	155·10 ⁻⁷
77	13,4 ч	4,76·10 ⁻⁵
127	11,4 мин	3,49·10 ⁻³
177	23,4 с	9,86·10 ⁻²
227	1,61 с	1,43

$$A=4 \times 10^{-10} \text{ мол}^{-1} \text{ с}^{-1}, E_a=100 \text{ кДж мол}^{-1}$$

Данных об увеличении скорости реакций за счет повышения энергии активации в поле МВИ в литературе не найдено. Авторами⁴⁰ исследовано микроволновое окисление некоторых классов природных органических соединений (сахаров, аминокислот, жирных кислот). Результаты расчета энергии активации микроволновых реакций окисления показали, что вели-

³⁹ Baghurst D. R.; Mingos D. M. P. Application of Microwave Dielectric Heating Effects to Synthetic Problems in Chemistry // Chem. Soc. Rev. -1991.- № 20.-Р. 1-47.

⁴⁰ Кубракова И.В. Микроволновое излучение в аналитической химии: возможности и перспективы использования // Успехи химии. - 2002. - Т.71. -С.327.

чины Еа лежат в том же диапазоне, что и Еа, характерные для термического окисления.

Авторы ряда работ^{41, 42, 43, 44} утверждают, что скорости реакции исследованных ими процессов, проведенных под воздействием МВИ и с использованием термического нагрева, совпадают в пределах экспериментальной ошибки, а наблюдаемое сокращение их продолжительности - есть результат влияния повышенной температуры реакционной смеси, а не активирующего действия микроволн. Авторы⁴⁵ определили зависимость выхода целевых продуктов от времени в ряде реакций конденсации в открытых микроволновой и термической системах и не нашли влияния микроволнового нагрева на продолжительность исследованных реакций.

1.7.2 Специфический термический микроволновой эффект (СТЭ)

СТЭ относится к уникальным по своей природе тепловым эффектам, возникающим только под действием микроволнового облучения. Этот эффект может быть определен как ускорение химических реакций в микроволновом поле, которое не может быть достигнуто обычным нагреванием.

Жидкости, нагреваемые в условиях микроволнового облучения, закипают при температуре, значительно превышающей их температуру кипения в условиях конвекционного нагрева. В ряде случаев эта разница составляет 20-30°C, следовательно, за счет специфического термического микроволнового эффекта, реакция, проводимая в условиях микроволнового облучения, завершится в 2-8 раз быстрее, чем идентичная в условиях

⁴¹ Gabriel C., Gabriel S., Grant E.H., Halstead B.S., Mingos D.M. Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating // Chem.Soc.Rev.-1998. - Vol.27. - P.213-223.

⁴² Gronnow M.J., White R.J., Clark J.H., Macquarrie D.J. Energy efficiency in chemical reactions: a comparative study of different reaction techniques // Org.Process Res. Dev. - 2005. - Vol.9. - P.516-518.

⁴³ Perreux L., Loupy A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium and mechanistic considerations // Tetrahedron. - 2001. - Vol.57. - P.9199-9223.

⁴⁴ Hoz D.L., Diaz-Ortiz A., Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal effects // Chem. Soc. Rev. - 2005. - Vol.34. -P.164-178.

⁴⁵ Hayes B. L. Recent advances in microwave-assisted synthesis.- Aldrichim: Acta 37, 2004. -P. 66-77.

конвекционного нагрева. В таблице 1.8 приведены температуры кипения некоторых, растворителей в условиях микроволнового и конвекционного нагрева^{46, 47}.

Таблица 1.8 – Температуры кипения некоторых растворителей в условиях микроволнового и конвекционного нагрева⁴⁸

Растворитель	Т.кип. °С		Растворитель	Т.кип. °С	
	(MW)	(CH)		(MW)	(CH)
Вода	104	100	Этанол	103	79
Метанол	84	65	Дихлорметан	55	40
THF	81	66	Ацетонитрил	107	81
Пропанол-2	100	82	Ацетон	81	56
Бутанол-1	132	118	Диметоксизтан	106	85
Диглим	175	162	Этилацетат	102	77
Бутанон-2	97	80	Хлорбензол	150	132
Трихлорэтилен	108	87	1-Хлорбутан	100	78
Хлороформ	89	61	Циклогексанон	186	155

1.7.3 Специфический нетермический микроволновой эффект (СНТЭ)

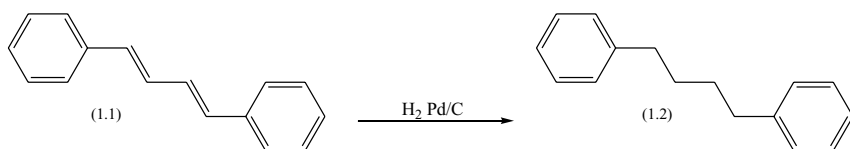
Долгое время, до 1996-1998 гг., сокращение времени реакции в условиях микроволнового облучения пытались объяснить только термическим и специфическим термическим эффектом. Однако накопленный к тому времени фактический материал свидетельствовал о невозможности объяснить значительное сокращение времени реакции только термическим эффектом.

Так, например, каталитическое гидрирование водородом (Pd/C) 1,4-дифенилбутадиена-1,4, в среде этилацетата проводилось при поддержании постоянной температуры, равной 80°C, в течении 5 минут⁴⁹.

⁴⁶ Baghurst D.R., Mingos D.M. Superheating effects associated with microwave dielectric heating. //J. Chem. Soc., Chem. Commun. -1992.- P. 674–677.

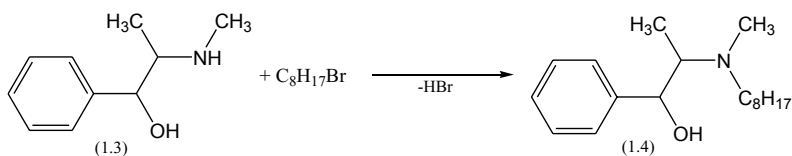
⁴⁷ Chemat F., Esveld E. Microwave superheating of organic liquids : origin, effect and application// Chemical Engineering & Technology.-2001.- № 7- P. 735-744.

⁴⁸ Leadbeater N. E. Fast, easy, clean chemistry by using water as a solvent and microwave heating: the Suzuki coupling as an illustration// Chem. Commun. -2005.- P. 2881–2902.



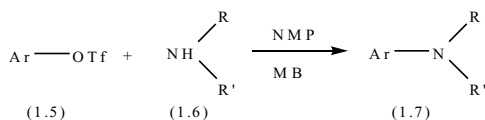
В случае, когда нагрев проводился конвекционным способом, выход составил 55%, когда температура поддерживалась микроволновым облучением, конечный продукт был получен с выходом 99%.

Более значительная разница была получена при алкилировании 1-эфедрина октилбромидом в отсутствие растворителя.



Реакция проводилась в течении 30 минут, при контроле температуры 95°C. Выход продукта в условиях конвекционного нагрева составил 6%, тогда как в условиях микроволнового облучения - более 85%⁵⁰.

Иногда в условиях МВА протекают реакции, которые не идут при обычном нагреве. Например, арилирование вторичных аминов неактивированными арилтрифлатами⁵¹ в 1-метил-2-пиридоне при МВА без катализаторов заканчивается за 45-60 мин. При конвекционном нагревании тех же реагентов при той же температуре не дает анилинов даже в течение 2 сут:

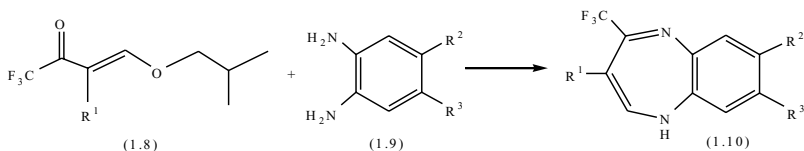


⁴⁹ Vanier G.S. Simple and Efficient Microwave-Assisted Hydrogenation Reactions at Moderate Temperature and Pressure //Synlett. – 2007. - P. 131-135.

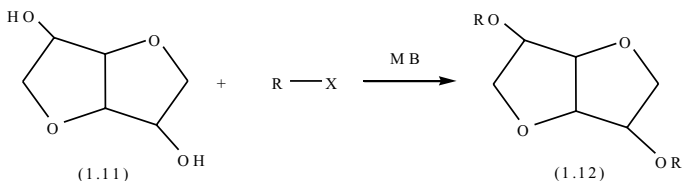
⁵⁰ Thanh G.V., Pegot B., Loupy A. Solvent-Free Microwave-Assisted Preparation of Chiral Ionic Liquids from (-)-N-Methylephedrine // Eur. j. org. chem.- 2004.-P. 1112-1116

⁵¹ Xu G., Wang Y.-G. Microwave-Assisted Amination from Aryl Triflates without Base and Catalyst // Org. Lett. - 2004. - №6. - P.985.

Аналогично конденсаций о-арилендиаминов (1.9) с еноловыми эфирами 1,3-дикетоннов (1.10) за 10-20 мин приводит к образованию замещенных диазепинов (1.10)⁵². При конвекционном нагреве эта реакция не протекает.



Специфический микроволновой эффект обнаружен при алкилировании бисангидрогекситолов⁵³. Выход продукта реакции изосорбида и октилбромида в присутствии КОН и межфазного катализатора (тетрабутиламмоний бромида) в условиях МВ-облучения достигает за 5 мин 96 % вместо 10 % при обычном нагреве. Следует заметить, что при этом МВИ поглощалось только исходными молекулами, поскольку реакция проводилась в малополярном растворителе.



Специфический микроволновый эффект наблюдался также при получении амидов из сложных эфиров и аминов в условиях межфазного катализа⁵⁴ и из аминов и карбоновых кислоты⁵⁵.

⁵² Reddy A.C.S., Rao P.S., Venkataratnam R.V. Fluoro organics: Facile syntheses of novel 2- or 4-trifluoromethyl-1H-arylo-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles and thiazoles // *Tetrahedron Lett.* - 1997. - Vol.53. - P.5847-5854.

⁵³ Chatti S., Bortolussi M., Loupy A. Synthesis of New Diols Derived from Dianhydrohexitols Ethers under Microwave-Assisted Phase Transfer Catalysis // *Tetrahedron Lett.* - 2000. - Vol.56. - P.5877-5883.

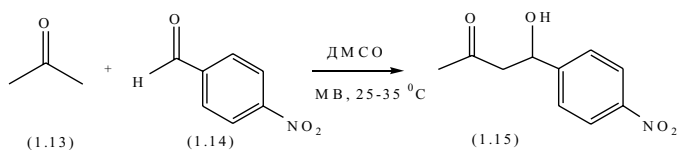
⁵⁴ Perreux L., Loupy A., Delmotte M. Microwave effects in solvent-free esters aminolysis // *Tetrahedron.* - 2003. - Vol.59. - P.2185-2189.

⁵⁵ Perreux L., Loupy A., Volatron F. Solvent-free Preparation of Amides from Acids and Primary amines under Microwave Irradiation // *Tetrahedron.* - 2002. - Vol.58. - P.2155-2162.

Ярким примером существования специфического микроволнового эффекта могут служить реакции, проводимые в условиях микроволнового облучения при охлаждении.

Так, авторы⁵⁶ в своей работе изучили некоторые органические реакции в условиях микроволнового облучения при охлаждении и доказали, что существует «нетермальный» специфический микроволновой эффект.

Аналогичные исследования реакции альдольного присоединения в условиях МВ-активации при охлаждении провели авторы работы⁵⁷:



Значительного ускорения химической реакции, повышения выхода, а также большей чистоты конечного продукта удалось добиться, проводя органический синтез (в частности синтез пептидов) в условиях микроволнового облучения при контроле температуры от -78°C до $+35^{\circ}\text{C}$.

Вывод очевиден – решающую роль в ходе приведенных реакции играет не температура, а ранее не известный эффект, получивший название «специфический не термический микроволновой эффект».

Специфический не термический микроволновой эффект может быть классифицирован как эффект, ускоряющий химические процессы в микроволновом поле, способом, который не может быть объяснен с помощью теплового (кинетического) или специфического теплового микроволнового

⁵⁶ Leadbeater N.E., Pillsbury S.J., Shanahan E., Williams A.V. An assessment of the technique of simultaneous cooling in conjunction with microwave heating for organic synthesis // Tetrahedron. - 2005. - Vol.61. - P.3565-3585.

⁵⁷ Mosse S., Alexakis A. Organocatalyzed asymmetric reactions via microwave activation // Org.Lett. - 2006. - Vol.8, №16. - P.3577-3580.

эффекта. Исследователи^{58,59} склоняются к мнению, что, специфический не термический микроволновой эффект является результатом прямого взаимодействия электромагнитного поля с определенными молекулами или фрагментами молекул в реакции ходе химической реакции.

Предэкспоненциальный фактор А в уравнении Аррениуса [$k = A \exp(-\Delta G^\ddagger/RT)$] характеризует вероятность молекулярного взаимодействия. Эффективность столкновений может быть увеличена вследствие взаимной ориентации полярных молекул, вовлеченных в реакцию. Поскольку этот фактор зависит от частоты колебания атомов в переходном состоянии, можно постулировать, что микроволновое поле взаимодействует с переходным состоянием⁵⁹. Уменьшение энергии активации ($-\Delta G^\ddagger$) химических реакций есть основное достоинство специфического не термического микроволнового эффекта⁶⁰.

Рассматривая вклад энтальпии и энтропии в значение энергии Гиббса of $-\Delta G^\ddagger$ ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$), можно предположить, что значение $-T\Delta S^\ddagger$ уменьшилось бы в реакциях, индуцируемых микроволновым излучением, так как в случае диполярной поляризации процесс носит более упорядоченный характер, чем в случае конвекционного нагрева.

Это предположение справедливо в тех случаях, когда полярность системы возрастает от основного состояния к переходному. Чем более разница в полярности переходного состояния от основного, тем большее значение будет играть специфический нетермический микроволновой эффект на ускорение химической реакции в микроволновом поле.

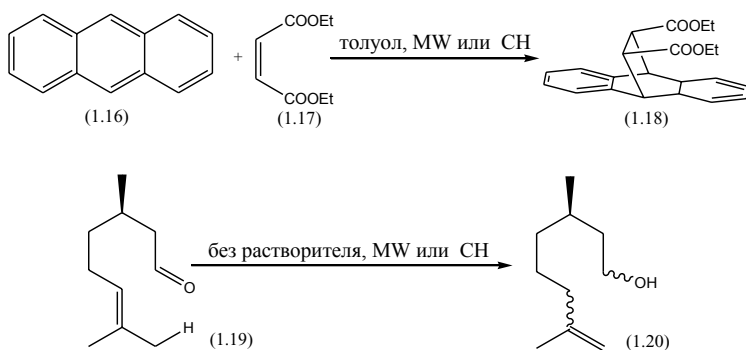
⁵⁸ Eycken E.V.D. Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles. Topics in Heterocyclic Chemistry. - Berlin: Springer, 2006. 310 p.

⁵⁹ Hoz A.D.L., Diaz-Ortiz A., Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects //Chem. Soc. Rev. -2005- P. 164-178.

⁶⁰ Miklavc A. Strong Acceleration of Chemical Reactions Occurring Through the Effects of Rotational Excitation on Collisional Geometry //Chem. Phys. Chem. – 2001. - P. 552-555.

1.7.4 Условия существования СНТЭ⁶¹

1. Реакция протекает через изополярное переходное состояние. В этом случае, строение переходного состояния по геометрическим параметрам и полярности схоже со строением исходного вещества. Эта ситуация типична для синхронных процессов и переклещивающихся реакций, проводимых в неполярных растворителях или без растворителя. В этих случаях результаты проведения синтеза в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева не отличаются^{62, 63}.



2. Очень рано наступающее переходное состояние вдоль оси координаты реакции (постулат Хаммонда), в которых не происходит увеличение полярности между основным и реагент-подобным переходным состоянием. Это легко инициируемые реакции, протекание которых в классических условиях не требует жестких условий проведения (экзотермические реакции). Иллюстрациями к этому примеру является взаимодействие фталового

⁶¹ Ketcha D.M. Microwave-Assisted Synthesis of Heterocycles. Topics in Heterocyclic Chemistry// J. Am. Chem. Soc.- 2006.- Vol. 128, № 44. – P.14415–14416.

⁶² Raner K.D., Strauss C.R., Vyskos F., Mokbel L. A comparison of kinetics observed under microwave irradiation and convectional heating // J. Org. Chem. – 1993.- № 58. – P. 950-953.

⁶³ Garbacia S., Desai B., Lavastre O., Kappe C.O. Microwave-Assisted Ring-Closing Metathesis Revisited. On the Question of the Nonthermal Microwave Effect //J. Org. Chem.- 2003.- Vol. 68, №23.- P. 9136–9139.

ангидрида с аминами⁶⁴ и синтез халконов взаимодействием ароматических альдегидов с ацетофеноном⁶⁵. Небольшие различия могут появиться, если выполнять эту реакцию в присутствии растворителя, из-за эффекта перегрева жидкости, если не использовать перемешивание.

3. Очень высокая температура, которая благоприятствует получению вещества с хорошим выходом в течение короткого промежутка времени, в условиях конвекционного нагрева. Чтобы обнаружить влияние микроволнового эффекта, необходимо уменьшить температуру конвекционного нагрева таким образом, чтобы выход желаемого продукта был плохим, меньше 30-40%. Если при применении микроволнового облучения, при поддержании температуры и времени в диапазоне тех же значений, что и в конвекционных условиях, выход продукта заметно возрастает – можно утверждать о наличии микроволнового эффекта. Если выходы в условиях микроволнового и конвекционного нагрева сопоставимы и отличаются на величину ошибки эксперимента, то основную роль в проведении реакции играет температура. Необходимо помнить, что высокая температура, как правило, маскирует специфический микроволновой эффект^{66,67}.

1.7.5 Условия, благоприятные для наблюдения СНТЭ⁶⁸

1. Реакция протекает через полярное переходное состояние. Если полярность системы изменяется от основного состояния к переходному, ускорение реакции может быть результатом увеличения взаимодействия микроволнового излучения с веществом в процессе реакции. Примеры, с

⁶⁴ Vidala T., Petita A., Loupy A., Gedyeb R.N. Re-examination of Microwave-Induced Synthesis of Phthalimides // Tetrahedron.-2000.-Vol.56, № 30. – P. 5473-5478.

⁶⁵ Gall E.L., Texier-Boullet F., Hamelin J. Simple Access to, α,β Unsaturated Ketones by Acid-Catalyzed Solvent-Free Reactions // Synthetic Communications.- 1999.- Vol. 29, №20. – P. 3651 – 3657.

⁶⁶ Chatti S., Bortolussi M., Loupy A. Synthesis of New Diols Derived from Dianhydrohexitols Ethers under Microwave-Assisted Phase Transfer Catalysis // Tetrahedron. – 2000. - Vol. 56, № 32.- P. 5877-5883.

⁶⁷ Jun C.H., Chung J.H., Lee D.Y., Loupy A., Chatti S. Solvent-free chelation-assisted intermolecular hydroacylation: effect of microwave irradiation in the synthesis of ketone from aldehyde and 1-alkene by Rh(I) complex // Tetrahedron Letters.- 2001.- Vol. 42, № 29.- P. 4803-4805.

⁶⁸ Ingersoll A.W., Brown J.H., Kim C.K., Beauchamp W.D., Jennings G. Extensions of the Leuckart Synthesis of Amines // J. Am. Chem. Soc. – 1936. – Vol.58, № 9.-P. 1808–1811.

которыми наиболее часто сталкиваются, - мономолекулярные или бимолекулярные реакции между нейтральными молекулами (значение дипольных моментов увеличивается в переходном состоянии), и анионные реакции ионных пар, то есть вовлечения анионов с локализацией зарядов (приводящий к диссоциации на ионы в переходном состоянии).

2. Медленно реагирующие системы, требующие высокой энергии активации и, следовательно, протекающие с образованием более позднего продукт-подобного переходного состояния на координате реакции, что согласуется с постулатом Хаммонда.

3. Проведение реакции в неполярных растворителях или, еще лучше, без растворителей (это особенно актуально при введении концепции «Зеленая химия»), при этом микроволновые эффекты проявляются в чистом виде и не маскируются эффектами растворителя.

4. Соответствующие температуры. Проведение реакции в условиях микроволнового облучения при высокой температуре реакционной массы может маскировать микроволновой эффект. Использование более мягких условий может позволить зафиксировать определенные эффекты МВИ. Необходимо учитывать, что сбалансированные условия синтеза могут привести к меньшим количествам побочных продуктов, потому что степень разложения продукта всегда тем больше, чем при более высокой температуре происходит реакция. Особенно очевидно влияние специфического микроволнового эффекта на ускорение химической реакции при проведении синтеза при охлаждении.

Один из многих характерных примеров, реакция О-алкилирования, приведена на схеме ниже. Микроволновой эффект будет замечен для наблюдения при температуре 80°C и маскироваться при температуре 110°C и выше⁶⁶.

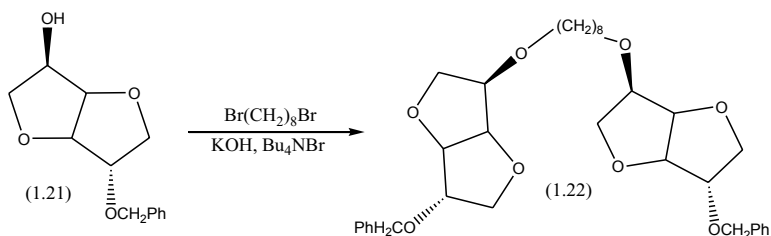


Таблица 1.9 - Влияние температуры реакции на возможность наблюдения СНТМЭ

Растворитель	T (°C)	t (мин)	Выход (%)	
			MW	CH
Толуол	110	10	95	91
Циклогексан	80	10	96	39

Поразительным примером, в котором выполнены все эти условия, является восстановительное аминирование по Лейкарту (Leuckart) карбонильных соединений. Эта реакция известна, но, к сожалению, в классических условиях ее проведение требует очень жестких условий: в течение длительного времени необходимо поддерживать высокую температуру (240°C) и повышенное давление. Несмотря на это, выходы продукта реакции скромные и не превышают 30%⁶⁸.

Предпосылкой успешности применения микроволнового облучения является предположение, что реакция протекает через полярное переходное состояние, как это показано на примере соединения (1.25). Данные, приведенные в таблице 1.10, также подтверждают влияние микроволнового эффекта, потому, что переходное состояние встречается очень поздно по координате реакции, что и определяет трудности её проведения в условиях конвекционного нагрева^{67,68,69}.

⁶⁹ Loupy A., Monteux D., Petit A., Aizpuru J.M., Domínguez E., Palomo C. Towards the rehabilitation of the Leuckart reductive amination reaction using microwave technology // Tetrahedron Letters.- 1996. – Vol. 37, № 45. – P. 8177-8180.

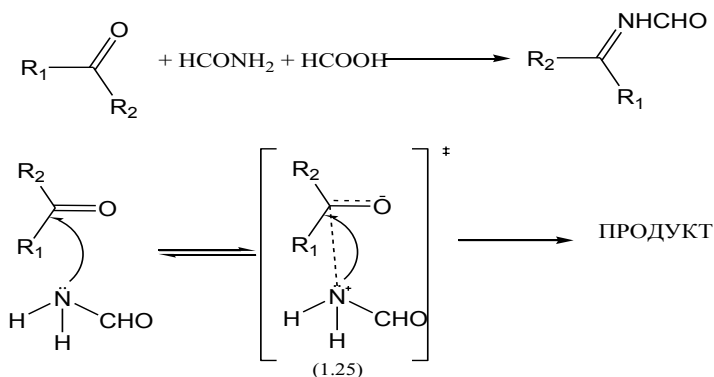


Таблица 1.10 - Зависимость выхода продукта реакции от типа активации

R ₁	R ₂	T (°C)	Вид активации	Выход
Ph	Ph	202	MW	98
		202	CH	2
p-CH ₃ OC ₆ H ₄	p-CH ₃ OC ₆ H ₄	193	MW	95
		193	CH	3
Ph	CH ₂ Ph	210	MW	95
		210	CH	12

Это отличительный пример явного микроволнового эффекта для реакции, которая протекает с образованием позднего, дипольного переходного состояния.

1.7.6 Особенности протекания кинетически – и термодинамически контролируемых реакций в условиях микроволнового облучения⁷⁰

В органической химии часты случаи, когда из одних и тех же реагентов образуется смесь продуктов. Однако, в микроволновом синтезе, зачастую наблюдается резкое увеличение селективности проводимых реакций вплоть до образования только одного из нескольких возможных продуктов.

Химические реакции можно подразделить на два главных типа: кинетически и термодинамически контролируемые. В кинетически контро-

⁷⁰ Hayes B.L. Microwave synthesis. Chemistry at the speed of light.- Matthews: CEM Publishing, 2003. - P. 10-11.

лируемых реакциях переходное состояние по полярности и строению переходного состояния не сильно отличается от исходных реагентов (reagent-like transition state). Это обуславливает относительно низкую энергию активации, что способствует образованию соединений, которые получаются быстрее всего. Как правило, условия проведения таких реакций сравнительно мягкие. Кинетически контролируемые реакции в условиях микроволнового облучения протекают благодаря термическим эффектам. В случае образования нескольких продуктов их соотношение зависит от энергии образования переходных состояний⁷¹.

В термодинамически контролируемых реакциях переходное состояние, напротив, удалено по координате реакции. По своей полярности и пространственному строению переходное состояние сильно отличается от исходных веществ и больше похоже на конечный продукт (product-like transition state). Эти реакции характеризуются высоким барьером активации. Решающую роль в ускорении подобного рода реакций наряду с термическими эффектами играет специфический, не термический микроволновой эффект. В случае образования нескольких продуктов их соотношение зависит от энергии образования конечных продуктов⁷¹ (рис.1.5).

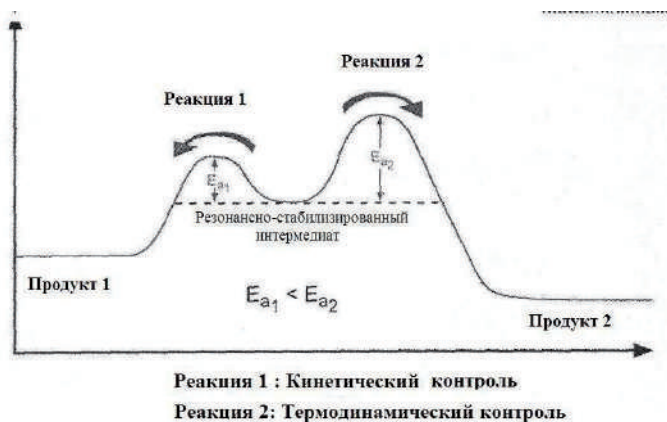


Рисунок 1.5 – График образования кинетически и термодинамически контролируемого продукта

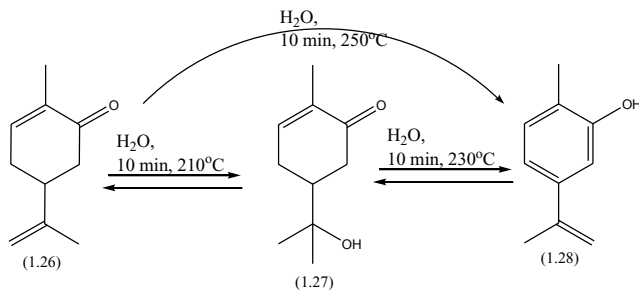
⁷¹ Hammond G.S. A Correlation of Reaction Rates //J. Am. Chem. Soc. – 1955. –Vol. 77, № 2. P. 334–338.

Постулат Льюиса, сформулированный как: «медленные в условиях конвекционного нагрева, реакционные системы имеют тенденцию показывать больший микроволновой эффект в сравнении с «быстрыми» реакциями». Это объясняется такими особенностями микроволнового излучения как: быстрый нагрев, перегрев выше точки кипения, а также взаимодействие микроволнового излучения с полярными связями отдельных молекул (активированных комплексов и переходных состояний), способствуют передаче реакционной системе энергии, необходимой для образования термодинамически контролируемого продукта⁷².

Получение кинетически-контролируемого продукта в условиях микроволнового облучения долгое время представляло собой сложную задачу, которая была решена инженерными методами.

Были разработаны установки (Liberty, Explorer (CEM, USA)), способные контролировать температуру реакционной смеси и химический состав в режиме реального времени.

Так, например, было подробно изучено влияние температуры на превращение карвона в карвокрол в условиях микроволнового облучения. При температуре 210°C реакция протекает с образованием кинетически контролируемого продукта (1.27). Повышение температуры всего на 20°C, приводит к образованию термодинамически контролируемого продукта – карвокрола. При проведении реакции при 250°C наблюдается образование термодинамически стабильного продукта⁷³.



⁷² Lewis D.A. Microwave Processing of Materials III// Mater. Res. Soc.-1992. - P. 21-31.

⁷³ An J., Bagnell L., Cablewski T., Strauss C., Trainor R. Applications of High-Temperature Aqueous Media for Synthetic Organic Reactions //J. Org. Chem. -1997.- Vol. 62, №8.- P. 2505–2511

1.7.7 Примеры влияние вида активации на селективность реакции

С момента публикаций первых статей в области микроволновой химии, ускорение химических реакций в десятки, сотни и даже в десятки тысяч раз воспринимается как само собой разумеющееся. Однако, высокий теоретический и практический интерес сохраняется к реакциям, протекающим аномально. К ним относятся реакции, которые в условиях конвекционного нагрева считались невозможными и реакции, в которых незначительные изменения в условиях проведения меняют ход течения процесса, что приводит к неожиданным продуктам. Примеры некоторых таких процессов приведены ниже.

Как показали исследования, выход продуктов перегруппировки Фриса⁷⁴ (таблица 1.11), а также их соотношение зависит от условий проведения эксперимента. Так, проведение реакции на глине марки K-10 clay в условиях микроволнового и конвекционного нагрева приводит к практически одинаковым результатам, как по общему выходу, так и по соотношению полученных продуктов, что свидетельствует об идентичности механизмов превращения в обоих случаях. Сокращение продолжительности реакции в 45 раз свидетельствует, что реакция ускоряется, благодаря термическим эффектам.

Иная картина наблюдается при использовании в качестве подложки безводного хлорида алюминия. Общий выход в условиях микроволнового облучения почти вдвое превышает выход в условиях конвекционного нагрева. В условиях микроволнового облучения выход орто-изомера составляет 75%, тогда как в условиях термического нагрева образуется практически равная смесь продуктов.

Перегруппировка Фриса на порошке цинка в условиях микроволнового облучения и термического нагрева протекает строго стереоселектив-

⁷⁴ Klán P., Literák J., Relich S. Molecular photochemical thermometers: investigation of microwave superheating effects by temperature dependent photochemical processes // J. Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 143.-2001.-P. 59-57.

но. Однако, при этом в случае микроволнового облучения образуется исключительно орто-стереоизомер, а в случае термического нагрева стереоселективно образуется пара-стереоизомер.

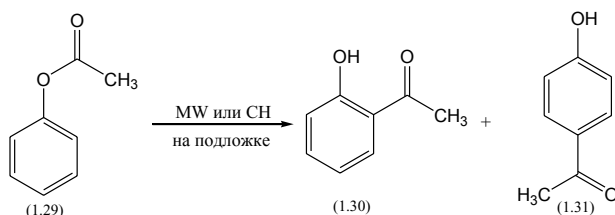
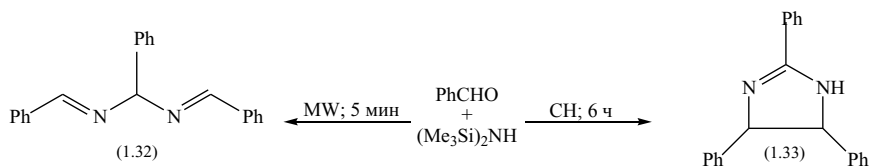


Таблица 1.11 - Зависимость селективности протекания реакции Фрисса от типа активации и природы подложки

№	Материал подложки	Вид активации	Время реакции	Соотношение изомеров		Общий выход
				орто	пара	
1	Цинковый порошок	MW	3 ч	100	0	75
2		CH	6 ч	0	100	69
3	Безводный хлорид алюминия (III)	MW	3 мин	73	23	70
4		CH	5 мин	58	42	43
5	K-10 clay	MW	4 мин	90	10	90
6		CH	3 ч	90	10	80

Особое внимание исследователей притягивают реакции, протекающие в условиях микроволнового облучения по другим механизмам и приводящим к иным продуктам, чем в условиях конвекционного нагрева. Так, в работе⁷⁵ описано взаимодействие бензальдегида с ди(триметилсиллил)амином. В условиях микроволнового облучения образуется основание Шиффа линейного строения, тогда как в условиях конвекционного нагрева трифенилимидазол.

⁷⁵ Fuwa H., Sasaki M., Tachibana K. Synthetic studies on a marine polyether toxin, gambierol: stereoselective synthesis of the FGH ring system via B-alkyl Suzuki coupling // Tetrahedron Letters. - 2000.-Vol. 41, № 43.-P. 8371-8375.



Авторами⁷⁶ установлено, что направление алкилирования циклических лактамов зависит от природы алкилирующего агента и метода активации реакции. При контроле времени и температуры реакции в условиях микроволнового облучения с выходом более 98% образуются продукты N-алкилирования. При применении конвекционного нагрева направление течения реакции меняется и с выходом 98% образуется смесь продуктов C-алкилирования.

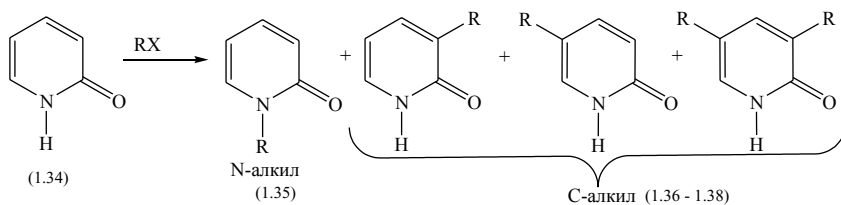


Таблица 1.12- Зависимость региоселективности алкилирования циклических лактамов от типа активации

№	RX	Вид активации	Время (мин)	Температура (°C)	Выход (%)	
					N-алкил	C-алкил
1	PhCH ₂ Br	MW	5	196	>98	-
2		CH			-	>98
3	PhCH ₂ I	MW		180	>98	-
4		CH			-	-

При одинаковом и временном режиме проведения алкилирование триазола бензил бромидом в условиях микроволнового облучения образуется исключительно продукт N-алкилирования, а в условиях конвекционного нагрева образуется исключительно продукт 1,4-диалкилирования.

⁷⁶ Almena I., Díaz-Ortiz A., Díez-Barra E., Hoz A.D.L., Loupy A. Solvent-Free Benzylations of 2-Pyridone. Regiospecific N- or C-Alkylation // Chemistry Letters.- 1996.- Vol. 25, № 5. -P.333.

Однако общий выход продуктов в условиях микроволнового и конвекционного нагрева составляют 70% и 14% соответственно⁷⁷.

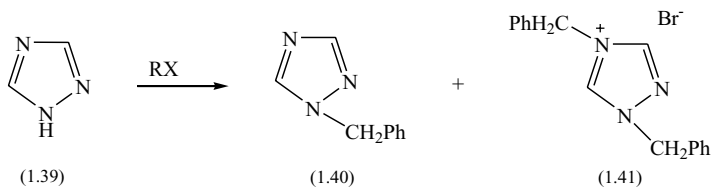
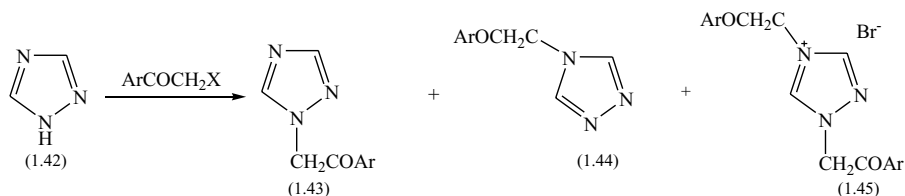


Таблица 1.13- Зависимость стереоселективности алкилирования 1,2,4-триазолов от типа активации реакции

№	RX	Вид активации	Время (мин)	Температура (°C)	Общий выход (%)	Селективность (%)	
						(1.40)	(1.41)
1	PhCH ₂ Br	MW	5	160	70	100	0
2		CH			14	0	100

В следующем примере⁷⁸, алкилирования триазинов хлор и бром ацетофеноном, общий выход конечного продукта в условиях конвекционного нагрева больше, чем при микроволновой активации процесса. Однако, если в условиях конвекционного нагрева образуется смесь всех возможных продуктов, то в условиях микроволнового облучения протекает строго стереоселективно приводя к образованию продукта N-алкилирования. Температуру и время нагрева поддерживали на одинаковой для обоих видов активации реакции.



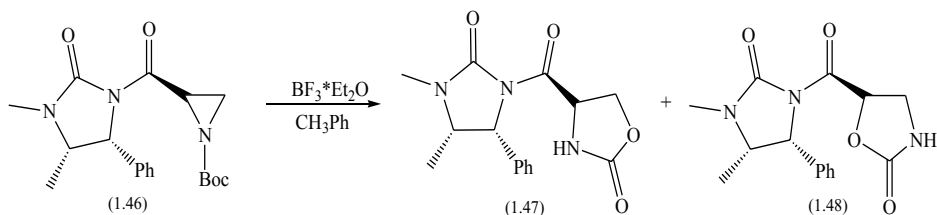
⁷⁷ Abenhaïm D., Díez-Barra E., Hoz A.D.L., Loupy A., Sánchez-Migallón A. Selective Alkylations of 1,2,4-Triazole and Benzotriazole in the Absence of Solvent //HeterocyclesVolume. - 1994.- Vol. 38, № 4. - P. 793-802.

⁷⁸ Péreza E.R., Loupy A., Liagreb M., Guzzi A.M.D., Cordeiroa P., Cordeiroa P.J. Clean and efficient microwave-solvent-free synthesis of 1-(2',4'-dichlorophenacyl) azoles //Tetrahedron. -2003.- Vol. 59, № 6.- P. 865-870.

Таблица 1.14- Зависимость селективности процесса алкилирования 1,2,4-триазолов галогенкетонами от типа активации реакции и природы галогена

№	Ar	X	Вид активации	Время (мин)	Температура (°C)	Общий выход (%)	Селективность (%)		
							1.43	1.44	1.45
1	C ₆ H ₅	Cl	MW	20	140	90	100	0	0
			CH			98	33	29	28
2	C ₆ H ₃ Cl ₂	Cl	MW	25	140	95	100	0	0
			CH			98	38	27	35
3	C ₆ H ₅ Br	Br	MW	25	170	90	100	0	0
			CH			98	38	28	24

Перегруппировка, приведенная в следующем примере⁷⁹, также чувствительна к способу проведения реакции. Общий выход продуктов реакции в условиях микроволнового облучения составил 100%, при селективности образования продукта (1.47)-99%. Проведение этой же реакции в условиях конвекционного нагрева приводит к общему выходу желаемого продукта 65%. При этом образуется смесь продуктов (1.47) и (1.48) в соотношении 85:15.



⁷⁹ Cardillo D., Giuliana F., Gentilucci Q., Luca A., Gianotti P., Massimo F., Tolomelli I., Alessandra F. Influence of Lewis Acids on the Regioselectivity of N-Boc-Aziridine-2-carboxylate Microwave-Assisted Rearrangement //Synlett. -2000. -P. 1309-1311.

Таблица 1.15- Зависимость стереоселективности перегруппировки от типа активации

№	Вид активации	Температура реакции (°C)	Соотношение изомеров		Общий выход
			1.47	1.48	
1	MW	55	99	1	99
2	CH	50	85	15	65

Перегруппировка четвертичной аммонийной соли⁸⁰ проводилась как в условиях микроволнового, так и конвекционного нагрева. Температура и продолжительность реакции были одинаковыми, а полученные выходы близкими, однако соотношение продуктов реакции в случае микроволновой активации составляло 7:3, тогда как в случае термического нагрева 1:9.

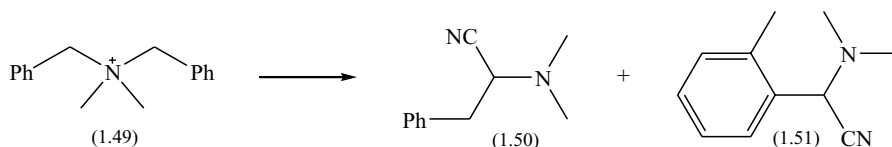


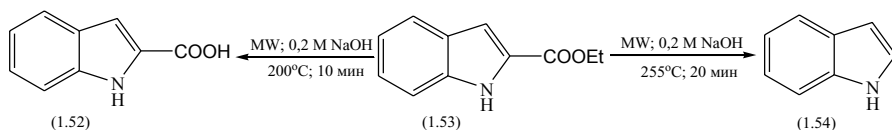
Таблица 1.16- Зависимость селективности протекания реакции от типа проведения

№	Вид активации	Время (мин)	Температура (°C)	Общий выход (%)	Селективность (%)	
					1.50	1.51
1	MW	2	140	69	70	30
2	CH			56	10	90

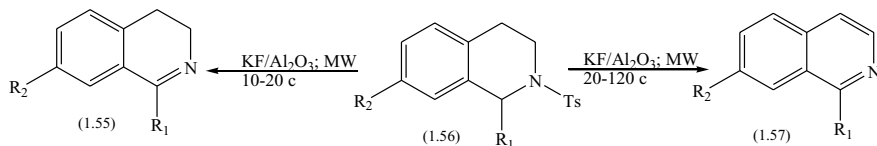
Из следующих двух примеров становится очевидным, что даже небольшие изменения в температурном и временном режиме проведения синтеза в условиях микроволнового облучения, чреваты образованием неожиданных продуктов. Так, микроволновое омыление этилового эфира

⁸⁰ Perreux L., Loupy A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations// Tetrahedron. – 2001. – Vol. 57.- P. 9199–9223.

индолилуксусной кислоты, при температуре 200°C и времени 10 минут приводит к образованию индолилуксусной кислоты. Повышение температуры до 225°C, а времени до 20 минут приводит к образованию индола⁸¹.



Снятие тозильной защиты, проводимое в течении 10-20 с у соединения (1.56) фторидом калия нанесенного на подложку из окиси алюминия приводит к образованию соответствующего дигидроизохинолина. Увеличение времени экспозиции до 20-120 с приводит к реакции дегидрирования и образованию соответствующего изохинолина⁸².



Необходимо заметить, что реакций, чувствительных к малейшим изменениям времени и мощности облучения достаточно много. Основная проблема их изучения, прежде всего, заключается в сложности контроля состава реакционной смеси в режиме реального времени. Именно такого рода процессы вносят путаницу в понимание направлений протекания реакций в условиях микроволнового облучения.

Одной из наиболее важных областей применения микроволнового облучения является проведение реакций, которые либо не протекают в условиях конвекционного нагрева, либо их осуществление требует жестких условий (высокая температура, повышенное давление, длительность

⁸¹ Strauss C.R., Trainor R.W. Developments in Microwave-Assisted Organic Chemistry//Australian Journal of Chemistry.-1995. – Vol. 48, № 10. –P. 1665-1692.

⁸² Silveira C.C., Bernardia C.B., Bragaa A.L., Kaufman T.S. Desulfonylation of *N*-Sulfonyl Tetrahydroisoquinoline Derivatives by Potassium Fluoride on Alumina Under Microwave Irradiation: Selective Synthesis of 3,4-Dihydroisoquinolines and Isoquinolines //Synlett. - 2002:- P.0907-0910.

проведения процесса). Нуклеофильное замещение в ароматическом кольце относится к «трудным» реакциям. Так, кипячение хлорбензола, содержащего электроноакцепторные заместители с морфолином или же пиперидином в присутствии карбоната калия в течении 6 часов в среде этанола приводит к образованию желаемого продукта с выходом 60%. Использование для активации идентичной реакционной смеси микроволнового облучения позволяет сократить продолжительность реакции до 6 минут с повышением выхода желаемого продукта до 70%. Проведение этой же реакции на подложке из основной окиси алюминия позволяет сократить время реакции до 75 с, а выход (табл.1.17) увеличить до 92%⁸³!

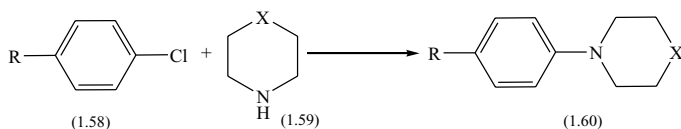


Таблица 1.17- Влияние типа активации на эффективность нуклеофильного замещения в ароматическом кольце

№	Акцептор хлороводорода	Вид активации	Время реакции	Общий выход (%)
1	$\text{K}_2\text{CO}_3/\text{EtOH}$	CH	16 ч	60
2		MW	6 мин	70
3	Основная окись алюминия	MW	75 с	92

Для реакций, проводимых в условиях микроволнового облучения, характерно нивелирование разницы эффектов заместителя. Например, орто-фторнитробензол при нагревании с 4-метоксианилином в течении 8 минут при температуре 90°C образует желаемый продукт с выходом 23%. Орто-хлорнитробензол в идентичных условиях в указанную реакцию не вступает. В условиях микроволнового облучения, разница в реакционной

⁸³ Kidwai M., Sapra P., Dave B. A Facile Method for Nucleophilic Aromatic Substitution of Cyclic Amine //Synthetic Communications.- 2000.- Vol. 30, № 24. – P. 4479 – 4488.

способности галогенсодержащих нитробензолов стирается. Выходы продуктов примерно равны и составляют 93% и 94%⁸⁴ (табл.1.18).

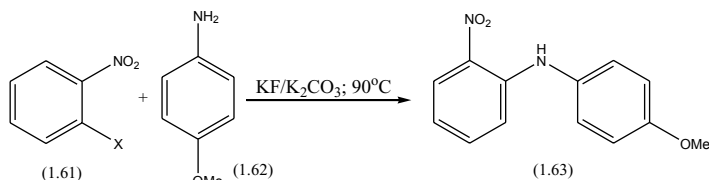


Таблица 1.18- Зависимость эффективности нуклеофильного замещения в ароматическом кольце от типа активации

№	X	Время (мин)	Температура (°C)	Выход (%)	
				MW	CH
1	F	8	90	93	23
2	Cl	10		94	0

Из курса органической химии известно, что скорости протекания од-
нотипных реакций, например синтез или омыление сложных эфиров, отли-
чаются и напрямую зависят от электронного и пространственного строения
реагирующих веществ. При проведении органических реакций в условиях
микроволнового облучения зачастую время завершения реакции не зави-
сит от электронного и пространственного строения реагирующих веществ.
Этот эффект получил название нивелирования эффекта заместителя⁸⁵.

Нивелирование зависимости скорости реакции от природы замести-
теля наблюдается при омылении эфиров ароматических кислот. Омыление
проводилось при одинаковом времени и температуре реакции как в усло-
виях микроволнового, так и конвекционного нагрева. Изменение выхода
продукта в условиях микроволнового нагрева находится в границах ошиб-
ки эксперимента и составляет 90-98%. В противоположность, в условиях
конвекционного нагрева выход желаемого продукта снижается при увели-

⁸⁴ Lloung M., Loupy A., Marque S., Petit A. Etherificaiton of Heterocyclic Compounds by Nucleo-
philic Aromatic Substitutions under Green Chemistry Conditions //Heterocycles. – 2004. -Vol 63, №
2. –P. 297-308.

⁸⁵ Gronnow M. J., White R. J., Clark J. H., Macquarrie D. J. Energy efficiency in chemical reactions:
a comparative study of different reactiontechniques// Org. Process Res. -2005.-Vol.9. -P.516–518.

чении объема заместителя. Незначительное увеличение выхода продукта омыления эфиров бензойной кислоты в условиях микроволнового облучения в сравнении с конвекционным нагревом свидетельствует о том, что решающую роль в реакции играет термический эффект. Однако, в случае омыления 2,4,6-триметилбензойной кислоты, выход в условиях МВ-облучения более чем в два раза превышает выход в условиях конвекционного нагрева⁸⁶.

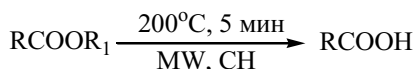


Таблица 1.19- Эффективность реакции омыления от природы заместителей и типа активации реакции

№	R	R ₁	Выход (%)	
			MW	CH
1	Ph	Me	92	73
2		n-Oct	98	86
3	2,4,6-триметилфенил	Me	90	48
4		n-Oct	97	39

Этот пример еще раз иллюстрирует, что небольшие изменения в строении реагирующих веществ могут принципиально изменить механизм протекания химической реакции.

Основным признаком отсутствия микроволновых эффектов является равенство выходов конечного продукта в условиях микроволнового и конвекционного нагрева при условии, что реакции проводились в одинаковом температурном и временном режиме. Обычно микроволновая активация бесполезна при проведении реакций, протекающих через неполярные или малополярные переходные состояния. К таким относится алкилирование диэтилового эфира малоновой кислоты в присутствии третбутилата калия

⁸⁶ Glasnov T. N., Stadlbauer W., Kappe, C. O. Microwave-assisted multistep synthesis of functionalized 4-arylquinolin-2(1H)-ones using palladium-catalyzed cross-coupling chemistry// J. Org.Chem.-2005.- Vol. 70. -P. 3864–3870.

и Aliquat-336. При температуре 130°C в течение 2 минут образуются практически равные количества желаемого продукта⁸⁷ (табл. 1.20).

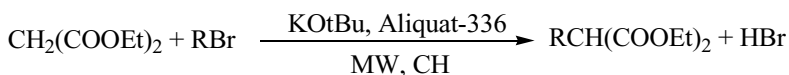


Таблица 1.20 – Пример низкой эффективности использования микроволнового облучения в реакции алкилирования диэтилмалонового эфира

№	R	Время (мин)	Температура (°C)	Выход (%)	
				MW	CH
1	C ₁₀ H ₂₁	2	130	69	60
2	C ₁₈ H ₃₇			65	62

Равенство выходов конечного продукта в условиях микроволнового и конвекционного нагрева при соблюдении равенства температурного и временного профиля реакции, приведен на примере алкилирования замещенных бензойных кислот октилбромидом⁸⁸ (табл. 1.21).

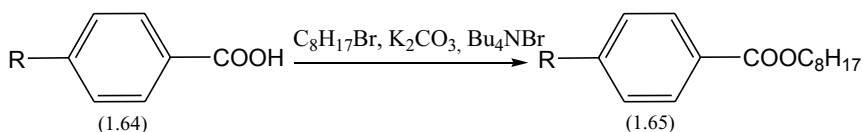


Таблица 1.21 – Пример низкой эффективности использования микроволнового облучения в реакции межфазного алкилирования бензойных кислот

№	R	Время (мин)	Температура (°C)	Выход (%)	
				MW	CH
1	H	2,5	145	98	97
2	OCH ₃	2	145	99	95
3	CN	2	202	95	98

⁸⁷ Hernandes L., Casanova E., Loupy A., Petit A. The alkylation some malonate-anion under microwave irradiation //Czech. J. Phys. -2003.- № 53. –P. 751-754.

⁸⁸ Loupy A., Pigeon P., Ramdani M. Synthesis of long chain aromatic esters in a solvent-free procedure under microwaves //Tetrahedron.- 1996. –Vol. 52, № 19. –P. 6705-6712.

На основе предыдущего примера, можно было бы предположить, что алкилирование октил бромидом симметричной терефталевой кислоты в условиях микроволнового и конвекционного нагрева должно приводить к одинаковым результатам. Однако, при температуре 175°C и времени реакции 5 минут, в условиях МВО желаемый продукт образуется с выходом 85%. В условиях конвекционного нагрева, выход составляет всего 20%⁸⁸ (табл. 1.20).

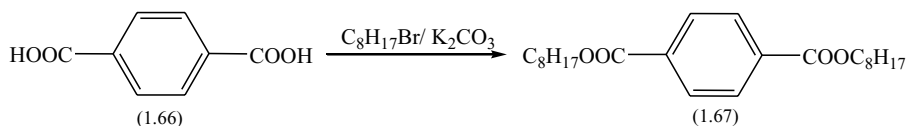


Таблица 1.22 – Зависимость выхода диоктиловых эфиров терефталевой кислоты от типа активации реакции

№	Вид активации	Время (мин)	Температура (°C)	Выход (%)
1	MW	6	175	85
2	CH			20

Процесс взаимодействия этилового эфира бензойной и фенилуксусной кислот с н-октиламином также подчеркивает зависимость условий образования конечного продукта от строения исходных веществ. В отсутствие основания, ни при конвекционном, ни при микроволновом нагреве, не происходит амидирования бензойной кислоты. Этиловый эфир фенилуксусной кислоты образует в условиях МВО конечный продукт с выходом 63%. Из таблицы 1.23 следует, что на образование октиламида бензойной кислоты решающую роль играет природа основания. Образование октиламида фенилуксусной кислоты не зависит от наличия и природы основания, выход продукта, в условиях микроволнового облучения одинаков.

Несмотря на то, что в присутствии третбутилата калия Aliquat-336 выход продукта реакции увеличивается в шесть раз. Образование октиламида фенилуксусной кислоты не зависит от наличия и природы основания,

выход продукта, в условиях микроволнового облучения одинаков^{89, 90}, (табл. 1.23).

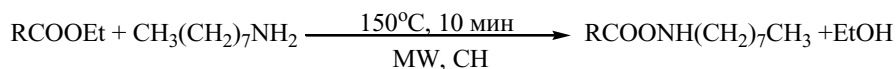


Таблица 1.23 – Зависимость выхода продуктов аминирования от строения реагирующих веществ и типа активации реакции

№	R	Основание	Выход (%)	
			MW	CH
1	Ph	-	0	0
2		KOtBu	80	22
3		KOtBu+ Aliquat 336	87	70
4	PhCH ₂	-	63	6
5		KOtBu+ Aliquat 336	63	36

Таким образом, можно утверждать, что небольшие изменения в строении реагирующих веществ могут изменить направление течения реакции, что делает строение продукта, образующегося в условиях микроволнового облучения не всегда достоверно предсказуемым.

1.8 Техника проведения эксперимента

1.8.1 Микроволновой синтез на твердых носителях

В комбинаторной химии и в химии пептидов одним из наиболее распространенных методов является метод синтеза на твердых носителях в условиях микроволнового облучения^{91,92,93,94,95}. Один из реагентов сорби-

⁸⁹ Perreux L., Loupy A., Delmotte M. Microwave effects in solvent-free esters aminolysis //Tetrahedron.-2003.- Vol. 59, № 12.- P. 2185-2189.

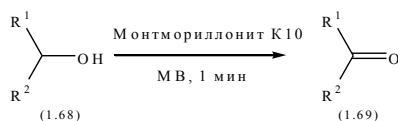
⁹⁰ Varma R.S., Naicker K.P. Solvent-free synthesis of amides from non-enolizable esters and amines using microwave irradiation //Tetrahedron Letters.-1999.- Vol. 40, № 34. – P. 6177-6180.

⁹¹ Пат. 0025567 USA. Microwave-assisted peptide synthesis/ Collins J.M., Joseph J., Lambert J.J., John M., Collins M.J.; опубли. 02.02.2006. – 8с.

руется или прививается к поверхности носителя, после чего носитель с первым реагентом обрабатывается вторым реагентом. Также известно, что метод использования твердых носителей в условиях МВА широко применяются в синтезе белков.

В работе⁹⁶ авторами установлено, что реакции на носителях завершаются в течение нескольких минут с высоким выходом, хотя в условиях конвекционного нагрева в жидкой фазе реакции проходят за часы, а на носителе для завершения реакции требуется нескольких суток. Авторы работы⁹⁷ отметили большую эффективность применения в качестве носителей, являющихся приемниками МВИ, кислые глины монтмориллонит K10 или KSF, оксиды алюминия и кремния, цеолиты.

Например, исследователи в работе⁹⁸ установили, что реакцию окисления спиртов до альдегидов можно проводить в условиях МВ-облучения, применяя подложку глины монтмориллонит K10, пропитанного нитратом железа (III):



⁹² Пат. 0012264 USA. Microwave-assisted peptide synthesis/ Collins J. K., Lambert J.J., Collins M.J.; опубли. 08.01.2009. – 8с.

⁹³ Wan Y. Desing, synthesis and biological evaluation of the first selective nonpeptide AT2 receptor antagonist // J.Med.Chem. - 2004. - Vol.47. - P.5995-6008.

⁹⁴ Erdélyi M., Gogoll A. Rapid Microwave-Assisted Solid-Phase Peptide Synthesis // Synthesis. - 2002. - Vol.11. - P.1592-1596.

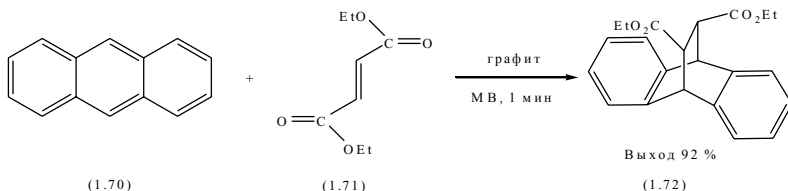
⁹⁵ Murray J.K. Efficient synthesis of a β -peptide combinatorial library with microwave irradiation // J.Am. Chem. Soc. - 2005. - Vol.127. - P.13271-13280.

⁹⁶ Bogdal D., Lukaszewicz M. Microwave-Assisted Oxidation of Alcohols Using Aqueous Hydrogen Peroxide // Synlett. - 2000. - №1. - P.143-145.

⁹⁷ Hashemi M.M., Rahimi A., Karimi-Jaberi Z., Ahmadibeni Y. A Mild and Efficient Oxidation of Benzylic Alcohols Without Solvent Using Iodic Acid Supported on Wet Montmorillonite K10 or Silica Gel Under Microwave Irradiation//Acta Chim. Slov. – 2005. - №52. - P.86-87.

⁹⁸ Kumar S., Sharma P., Kapoor K., Hundal M.S. An efficient, catalyst- and solvent-free, four-component, and one-pot synthesis of polyhydroquinolines on grinding // Tetrahedron. - 2008. - Vol.64 - P.536-542.

В работе⁹⁹ проведена реакция циклоприсоединения Дильса-Альдера путем взаимодействия молекулы антрацена (1.44) и диэтилфумарата (1.45) на подложке графита по следующей схеме:



Также авторы в работе^{100, 101} отметили некоторые преимущества метода твердофазного синтеза, заключающиеся в отсутствии необходимости перемешивания и применения летучих органических растворителей. В то же время невозможность контроля температуры и небольшая поверхность соприкосновения органических реагентов с твердым носителем ограничивает его возможности.

1.8.2 Синтез в условиях атмосферного давления

При проведении эксперимента в открытой микроволновой системе используют традиционные колбы Эрленмейера или пробирки из пирексового стекла. К достоинствам такой системы можно отнести максимальное приближение к условиям термического эксперимента, поэтому можно считать достаточно корректным сравнение результатов двух способов нагрева. Недостатками метода являются: большая трудоемкость подготовки системы, необходимость исключения утечки излучения во внешнюю среду, затрудненный контроль температуры в ходе процесса, потенциальная пожа-

⁹⁹ Laporterie A., Marquie J. Microwave in organic synthesis- Weinheim: Wiley-VCH, 2002. - P. 219-252.

¹⁰⁰ Varma R.S., Dahiya R. Sodium borohydride on wet clay: Solvent-free reductive amination of carbonyl compounds using microwaves // Tetrahedron Lett. - 1998. - Vol.54. - P.6293-6298.

¹⁰¹ Alcbzar J. Reproducibility across microwave instruments: preparation of a set of 24 compounds on a multiwell plate under temperature-controlled conditions// J. Comb. Chem. – 2005.- Vol. 7. –P. 353–355.

роопасность, связанная с применением летучих органических растворителей¹⁰².

А. Bose^{103,104} для условий открытой системы предложен метод, называемый в зарубежной литературе «MORE» (Microwave-induced Organic Reaction Enhancement)¹⁰². Поскольку верхний температурный предел реакционной смеси в открытой системе ограничен, как правило, температурой кипения растворителя, то для сокращения продолжительности реакции в условиях микроволнового нагрева выбирают высококипящие полярные растворители (ДМФА, ДМСО, этиленгликоль, диглим, N-метилморфолин), являющиеся активными приемниками микроволновой энергии, тем самым искусственно повышая температуру кипения реакционной смеси. При этом, в целях безопасности, температуру реакции необходимо поддерживать несколько ниже точки кипения растворителя.

Авторы^{105,106} отмечают ограниченное применение данного метода на примере реакции арилирования. Его недостатком является сложность выделения продуктов реакции из высококипящих растворителей. Например, при использовании ДМФА и ДМСО ускоряются реакции арилирования по атому кислорода, но в реакции арилирования по атому азота эффект ускорения не наблюдается.

¹⁰² Hayes B.L. Recent advances in microwave-assisted synthesis // *Aldrichim. Acta.* - 2004. - Vol.37. - P.66-77.

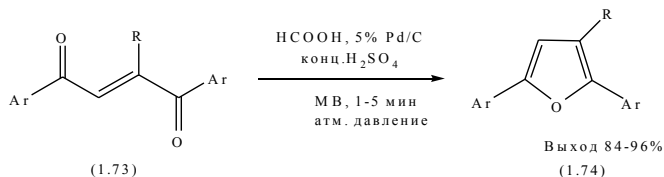
¹⁰³ Bose A.K., Manhas M.S., Ganguly S.N., Sharma A.H., Banik B.K. More Chemistry for Less Pollution: Applications for Process Development // *Synthesis.* - 2002. - P.1578-1591.

¹⁰⁴ Dzierba C.D., Combs A.P. Microwave-Assisted Chemistry as a Tool for Drug Discovery // *Annual Reports in Medicinal Chemistry.* - 2002. - Vol.37. - P.247-256.

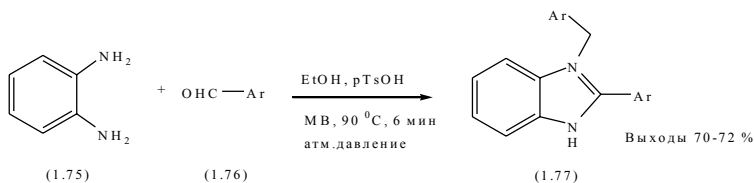
¹⁰⁵ Ельцов А.В., Мартынов В.П., Соколова Н.В., Дмитриева Н.М., Брыков А.С. Микроволновая активация гетероциклизаций с участием карбоновых кислот // *ЖОХ.* - 1995. - Т.65, Вып.3. - С.511-513.

¹⁰⁶ Григорьев А.Д., Дмитриева Н.М., Ельцов А.В., Иванов А.С., Панарина А.Е., Соколова Н.Б. Микроволновая активация синтеза динитрофениламинов // *ЖОХ.* - 1997. - Т.67, №6. - С.1042-1043.

МВ-облучение повышает выходы продуктов реакции циклизации α,β -1,4-дионов до 84-96 % в течение 1-5 мин при атмосферном давлении¹⁰⁷:



В работе¹⁰⁸ авторами показана эффективность применения МВ-облучения при атмосферном давлении бензимидазолов:



1.8.3 Синтез в условиях повышенного давления

Проведение микроволнового синтеза в закрытой системе, т.е. в условиях повышенного давления, позволяет получить наиболее впечатляющие результаты – ускорение реакций до 1240 раз¹⁰⁹.

Для создания повышенного давления реакции проводят в запаянных ампулах, толстостенных стеклянных (пирексовых, боросиликатных) трубках или специально сконструированных для микроволновых экспериментов сосудах с закручивающимися крышками¹¹⁰.

¹⁰⁷ Rao H.S.P., Jothilingam S. Various di- and triarylfurans were prepared in high yields from but-2-ene-1,4-diones and but-2-yne-1,4-diones using formic acid in the presence of a catalytic amount of palladium on carbon in poly(ethylene glycol)-200 as solvent under microwave irradiation // J.Org.Chem. - 2003. - Vol.68. - P.5392-5394.

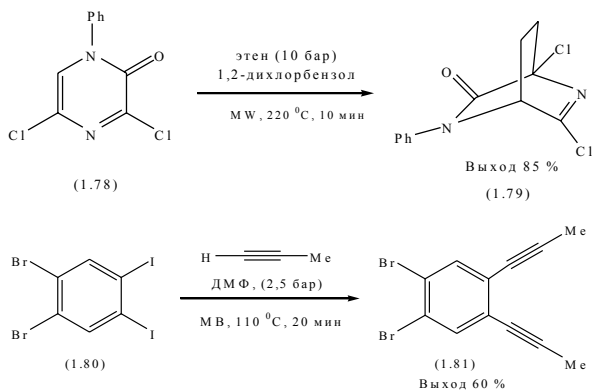
¹⁰⁸ Dymock B., Barril X., Beswick M., Collier A., Davies N., Drysdale M. Adenine derived inhibitors of the molecular chaperone HSP90-SAR explained through multiple crystal structure // Bioorg.Med.Chem.Lett. – 2004. – Vol.19. – P.325-328.

¹⁰⁹ Saxena R. K. , Isar J., Saran S., Kaushik R., Davidson W.S. Efficient microwave-assisted hydrolysis of triolein and synthesis of bioester, bio-surfactant and glycerides using *Aspergillus carneus* lipase // Curr.Sci.-2005. - Vol.89, №6. - P.1000-1003.

¹¹⁰ Mingos D.M., Whittaker A.G. The application of microwave heating to chemical syntheses// Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy.-1994. - Vol.29. - P.195-219.

Авторы в работах¹⁰⁹ отмечают как недостаток метода – частые случаи взрывов запаянных стеклянных сосудов в случае превышения давления выше нормы. Их иногда помещают в теплоизолирующий полимер, например, вермикулит, который поглотит содержимое сосуда в случае взрыва.

Ниже представлены некоторые примеры проведения реакций в условиях повышенного давления с применением МВ-активации^{111, 112, 113}:



1.8.4 Синтез с применением микроволнового активатора

При проведении органических реакций с инертными в МВИ реагентами применяют активатор. Активатор служит приемником излучения и передатчиком тепла реакционной смеси. Так, авторами в работах^{114,115} в реакциях разложения солей карбоновых кислот, которые незначительно

¹¹¹ Kaval N., Dehaen W., Kappe C.O., Eycken E.V.D. The effect of pressure on microwave-enhanced Diels-Alder reactions. A case study // *Org.Biomol.Chem.* - 2004. - Vol.2. - P.154-156.

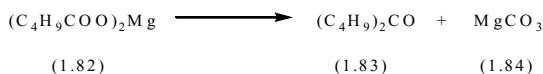
¹¹² Miljani O.S., Vollhardt K.P.C., Whitener G.D. An Alkyne Metathesis-Based Route to ortho-Dehydrobenzannulenes // *Synlett.* - 2003. - P.29-34.

¹¹³ Andappan M.M.S., Nilsson P., Larhed M. Arylboronic acids as versatile coupling partners in fast microwave promoted oxidative Heck chemistry // *Molecular Diversity.* - 2003. - Vol.7. - P.97-106.

¹¹⁴ Рахманкулов Д.Л., Зорин В.В., Шахова Ф.А., Масленников С.И., Шавшукова С.Ю. Применение микроволнового излучения для интенсификации химических процессов // Тезисы докл. XVI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Москва, 1997. – 146 с.

¹¹⁵ Рахманкулов Д.Л., Шавшукова С.Ю., Латыпова Ф.Н., Зорин В.В. Применение микроволнового нагрева для интенсификации органических реакций // Баш. хим. ж. – 2003. – Т. 10, № 2. – С.5–13.

нагреваются посредством микроволнового воздействия (до 10-30 °С), с целью получения кетонов в качестве активаторов были использованы NiO, CuO, Fe₃O₄ и уголь. Из них наилучшие результаты показали уголь, оксид железа, карбид кремния при использовании которых в концентрации 5-7 % мас. процесс шел наиболее быстро и селективно. Так, при разложении бутирата магния выход соответствующего дибутилкетона составил 70,9 % (уголь) и 71,2 % (Fe₃O₄):



В целом, при использовании микроволнового нагрева в процессе разложения смесей карбоксилатов (ацетаты, бутираты, валераты), авторами отмечено увеличение выходов целевых кетонов по сравнению с термической системой на 6-12 %.

1.8.5 Синтезы с применением ионных жидкостей

Ионные жидкости – это ионные соединения, в которых в качестве катионов выступают катионы органического типа. Ионные жидкости обладают свойствами жидких ионных соединений, иногда это могут быть и растворимые соли. Так ионные жидкости находятся в жидкой фазе только при низких температурах (< 100 °С) и имеют относительно низкую вязкость.

Ионные жидкости стали привлекать внимание ученых в последнем десятилетии, так как обладают важнейшими свойствами. В следующих работах авторами изучено применение ионных жидкостей в органическом синтезе¹¹⁶, катализе¹¹⁷, биокатализе¹¹⁸, жидкость-жидкостном разделе-

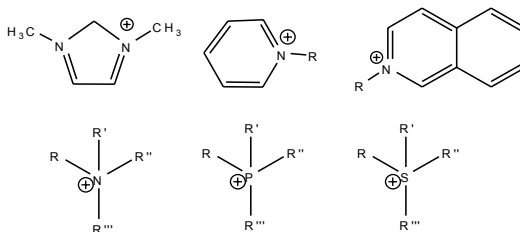
¹¹⁶ Wasserscheid P., Keim W. *Ionic Liquids in Synthesis*. – Weinheim: Wiley-VCH, 2004. – P.250.

¹¹⁷ Le Z.G., Xie Z.B., Ying M. *Ionic Liquid-promoted Ring-closure Reactions between 1,4-Dihydroxyanthraquinone and Diamines* // *Molecules*.- 2006. - Vol.11. - P.464-468.

¹¹⁸ Yadav L. D. S., Rai V.K., Yadav S.B. *The first ionic liquid-promoted one-pot diastereoselective synthesis of 2,5-diamino-2-amino-5-mercapto-1,3-thiazin-4-ones using masked amino/mercapto acids* // *Tetrahedron*. - 2009. - Vol.65. - P.1306-1315.

нии¹¹⁹, экстракции¹²⁰, микроволновом синтезе¹²¹, синтезе наноматериалов¹²², реакциях полимеризации¹²³ и электрохимии¹²⁴.

Ниже приведены некоторые примеры катионов ионных жидкостей:



Анионы ионных жидкостей могут быть как неорганическими, так и органическими, и варьирование составляющих катионов и анионов позволяет сконструировать растворитель, точно подходящий для предстоящего использования. Ряд типичных анионов ионных жидкостей: Cl^- , Br^- , $[\text{BF}_4]^-$, $[\text{PF}_6]^-$, $[\text{SbF}_6]^-$, $[\text{AlCl}_4]^-$, $[\text{AuCl}_4]^-$, $[\text{NO}_3]^-$, $[\text{NO}_2]^-$, $[\text{SO}_4]^-$, $[\text{AcO}]^-$, Tf^- , $[\text{N}(\text{OTf})_2]^-$, $[\text{CF}_3\text{CO}_2]^-$, $[\text{CF}_3\text{SO}_3]^-$, $[\text{PhCOO}]^-$, $[\text{C}(\text{CN})_2]^-$, $[\text{RSO}_4]^-$, $[\text{OTs}]^-$, $[\text{SCN}]^-$.

Ионные жидкости являются лучшей альтернативой органическим растворителям, так как их применение делает синтез более «дружествен-

¹¹⁹ Siyutkin D.E., Kucherenko A.S., Zlotin S.G. Hydroxy- α -amino acids modified by ionic liquid moieties: recoverable organocatalysts for asymmetric aldol reactions in the presence of water // *Tetrahedron*. - 2009. - Vol.65. - P.1366-1372.

¹²⁰ Wang L., Li H., Li P. Task-specific ionic liquid as base, ligand and reaction medium for the palladium-catalyzed Heck reaction // *Tetrahedron*. - 2009. - Vol.65. - P.364-368.

¹²¹ D'Anna F., Frenna V., Marullo S., Noto R., Spinelli D. Mononuclear rearrangement of heterocycles in ionic liquids catalyzed by copper(II) salts // *Tetrahedron*. - 2008. - Vol.64. - P.11209-11217.

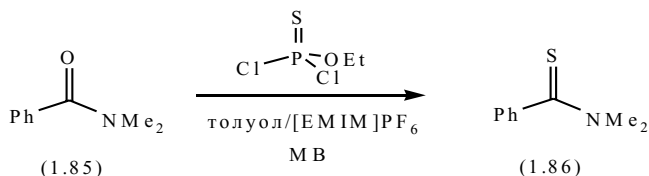
¹²² Lombardo M., Easwar S., Pasi F., Trombini C., Dhavale D. Protonated arginine and lysine as catalysts for the direct asymmetric aldol reaction in ionic liquids // *Tetrahedron*. - 2008. - Vol.64. - P.9203-9207.

¹²³ Hasegawa E., Ogawa Y., Kakinuma K., Tsuchida H., Tosaka E., Takizawa S., Muraoka H., Saikawa T. Tris(trimethylsilyl)silane promoted radical reaction and electron-transfer reaction in benzonitrile // *Tetrahedron*. - 2008. - Vol.64. - P.7724-7728.

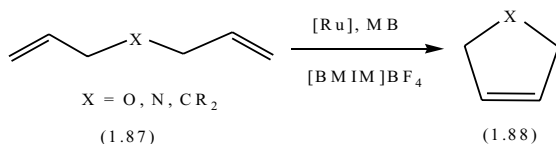
¹²⁴ Li P., Wang L., Zhang Y., Wang G. Silica gel supported pyrrolidine-based chiral ionic liquid as recyclable organocatalyst for asymmetric Michael addition to nitrostyrenes // *Tetrahedron*. - 2008. - Vol.64. - P.7633-7638.

ным», либо «зеленым». Также учеными ведутся исследования по применению ионных жидкостей в микроволновом синтезе¹²⁵.

В 2001 г. Ley с соавторами¹²⁶ были проведены реакции синтеза тиоамидов из амидов в течение 15 минут в условиях МВ-облучения в среде толуола и с добавлением каталитических количеств 1-этил-3-метилимидазол гексафторофосфата ([EMIM]PF₆). Эта реакция в условиях конвекционного нагрева протекает в течение 30 ч.



Mayo и соавторы¹²⁷ показали, что МВ-нагревание является эффективным методом для ускорения реакции замыкания кольца 1,6-диенов. Реакция проводится в среде ионной жидкости 1-бутил-3-метилимидазол тетрафторобората, а также катализируется рутением.



Guo и Yuan в работе¹²⁸ нашли, что скорость реакции нуклеофильного замещения эффективно возрастает с применением микроволновой активации в среде 1-бутил-3-метилимидазол тетрафторобората. Нуклеофильные реагенты (анилин, тиофенол) взаимодействуют с этоксиметилен изо-

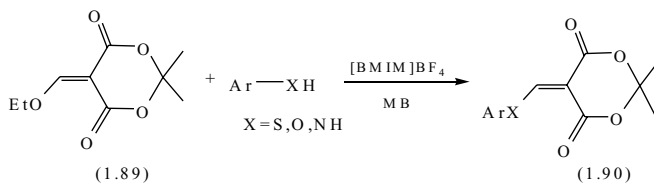
¹²⁵ Martinez-Palou R. Ionic liquid and microwave assisted organic synthesis: a “green” and synergic couple // J.Mex.Chem.Soc. - 2007. - Vol.51. - P.252-264.

¹²⁶ Ley S.V., Leach A.G., Storer R.I. A polymer-supported thionating reagent // J.Chem.Soc.Perkin Trans. - 2001. - Vol.1. - P.358-361.

¹²⁷ Mayo K.G., Nearhoof G.H., Kiddle J. Microwave Accelerated Ruthenium-Catalyzed Olefin Metathesis// J.Org.Lett. - 2002. - Vol.4. - P.1567-1570.

¹²⁸ Davis A.A., Rosun J.J., Kiddle J.J. A New Bisphosphonate Reagent for the Synthesis of (Z)-Olefins and Bis(trifluoroethyl) Phosphonates // Tetrahedron Lett.-1998.- Vol. 39, № 35.-P.6263-6266.

пропилиден малонатом (1.63), образуя соответствующие продукты (1.64) в течение 5-10 мин с хорошими выходами.



1.9 Приборы для проведения микроволнового синтеза¹²⁹

Как подчеркивалось на протяжении всей 1-й главы, успешность проведения органического синтеза в условиях микроволнового облучения может зависеть от целого ряда факторов и один из них это строение микроволнового оборудования, в котором проводился синтез.

Принципиальная схема любой микроволновой установки включает генератор электромагнитного излучения (магнетрон), волновод, камеру для нагрева или резонатор, систему вентиляции и охлаждения магнетрона и камеры, систему защиты от избыточного излучения, систему измерительных приборов и блок управления.

Микроволновые установки могут представлять собой систему с ограниченным и неограниченным объемом. Химические реакторы имеют камеру с ограниченным объемом. Камера традиционной бытовой микроволновой печи представляет собой объем, ограниченный поверхностью из шлифованного металла. МВИ, поступающее в камеру нагрева, частично поглощается образцом, частично отражается от стенок камеры. Тип распределения энергии может быть мультимодовым (multimode) и мономодовым (monomode) (рисунок 1.6).

При отражении от стенок мультимодовой печи в трех направлениях генерируются стоячие стационарные волны, называемые модами. В камере бытовой печи создается обычно от 3 до 6 таких мод, обеспечивающих рав-

¹²⁹ Bremner W.S., Organ M.G. Multicomponent Reactions to Form Heterocycles by Microwave-Assisted Continuous Flow Organic Synthesis // J. Comb. Chem.- 2007.- Vol. 9, №1. – P.14–16.

номерный обогрев, достаточный для пищевых продуктов. Интенсивность поля в ней неодинакова, существуют «горячие и холодные» зоны. Степень нагрева образца в разных точках камеры может существенно различаться, особенно если образец небольших размеров.

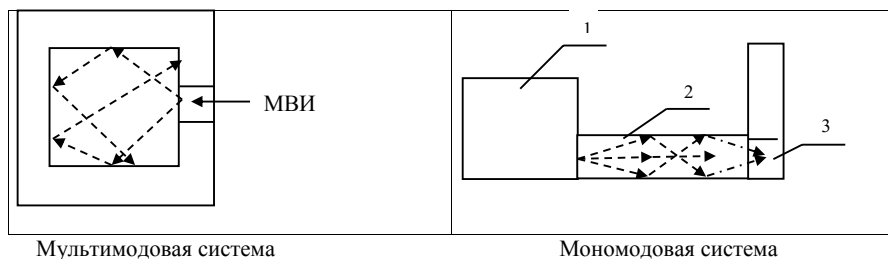


Рисунок 1.6 - Типы распределения МВ-энергии (1 – магнетрон, 2 – волновод, 3 – объект)

Кроме того, неравномерному распределению электромагнитной энергии способствует периодический режим работы магнетрона (периоды нагрева чередуются с периодами охлаждения).

Часть энергии поглощается образцом, другая часть рассеивается в виде тепла в окружающую среду. Специализированные мультимодовые микроволновые реакторы по своей конструкции очень похожи на бытовую микроволновую печь и отличаются от нее более равномерным распределением мод внутри камеры, что достигается синхронной работой нескольких магнетронов. Также они снабжены датчиками контроля давления, температуры, видеокамерой, магнитной мешалкой и интерфейсом для подключения компьютера. Мультимодовые микроволновые реакторы предназначены для получения крупных количеств реагентов для проведения параллельного синтеза.

В мономодовых реакторах энергия через волновод поступает непосредственно на обрабатываемый объект. Потери энергии минимальны при значительно меньшем энергопотреблении по сравнению с мультимодовыми системами. В химических мономодовых реакторах МВ-излучение подводится к основанию реакционного сосуда в виде сфокусированного луча. Изначально мономодовые микроволновые реакторы были способны рабо-

тать с малыми количествами веществ (0,2-10 мл) и поэтому использовались для исследовательских целей. Однако найденные инженерные решения позволили разработать проточные мономодовые реакторы, пригодные для масштабирования и наработки больших количеств вещества.

Некоторые химические реакции чувствительны к типу облучения: т.е., которые плохо, с низким или средним выходом протекают в мультимодовых микроволновых печах, будут успешно осуществлены в мономодовом химическом реакторе. При этом мощность применяемого мономодового микроволнового излучения, как правило, в несколько раз меньше мультимодового.

В таблице 1.24 показаны сравнительные характеристики мономодового и мультимодового реакторов на примере реакции декарбоксилирования диэтилового эфира фенилпропандиовой кислоты при использовании микроволнового минерализатора Maxidigest MX 350 фирмы Prolabo.

Таблица 1.24 - Влияние способа нагрева на выход этилового эфира фенилпропановой кислоты

Способ нагрева	Мощность МВИ (температура)	Время реакции	Выход эфира, %
Мультимодовый реактор	600 Вт	10 мин	50
Мономодовый реактор	60 Вт	10 мин	90
Термический нагрев	160 °С	4 ч	90

По способу загрузки реакционной массы, микроволновые реакторы бывают банного (прерывистого) и проточного (непрерывного) типа. Первые, как правило, являются мультимодовыми реакторами, роль реакционного сосуда выполняет сосуд емкостью от 0,1 до 2 литров. Микроволновые реакторы банного типа могут использоваться для наработки больших количеств органических веществ. Также они используются для проведения параллельного синтеза. Промышленно выпускаемые лабораторные синтезаторы типа MARS могут использоваться для одновременного синтеза от

10 до 60 образцов. Мономодовые установки банного типа используются для пробных синтезов и предназначены для работы с небольшими (до 2 мл) количествами веществ. Они особенно эффективны в тех случаях, когда реакция ускорится за счет термических эффектов. В случае проведения реакции с небольшими количествами веществ (до 50 мл) в реакторах банного типа эффективно проведение реакций при охлаждении или контроле температуры

Микроволновые реакторы проточного типа, как правило, являются мономодовыми. Через реакционный сосуд, находящийся в области сфокусированного микроволнового излучения прокачивается реакционная смесь. Инженерные решения позволяют набирать большие количества продукта. Данный тип реакторов особенно эффективен в тех случаях, когда химическая реакция ускоряется за счет специфического нетермического микроволнового эффекта. Если это необходимо, то в проточном реакторе реакция может быть проведена при охлаждении.

1.9.1 Лабораторные микроволновые установки для химического эксперимента

Как следует из обзора оригинальных публикаций, даже в настоящее время 90% научных исследований проводится в бытовых не модифицированных или самостоятельно модифицированных экспериментаторами микроволновых печах. Только около 10% научных исследований проводится на специализированном микроволновом оборудовании. Подобное соотношение определяется двумя факторами: пригодностью бытовой печи для проведения необходимых исследований и высокой стоимостью специализированного оборудования.

Разработка микроволнового оборудования активно проводится в разных странах мира. В настоящее время признанными мировыми лидерами в разработке профессионального микроволнового оборудования являются три компании: CEM (USA), Milestone (Italy), Biotage AB (Sweden). Их

доля на рынке профессионального микроволнового оборудования составляет 11%, 19% и 22%, т.е. 52% рынка микроволнового оборудования¹³.

В настоящее время создано большое количество лабораторных микроволновых установок. Наиболее совершенные из них разработаны австралийскими учеными совместно с CEM Corp. (США). Это CMR (Continuously Microwave Reactor) – микроволновый реактор непрерывного действия (рисунок 1.8)^{130,131} и MBR (Microwave Bath Reactor) – микроволновый реактор периодического действия (рисунок 1.7)¹³⁰.

Мощность CMR составляет 600-800 Вт. Реакционная смесь подается под давлением в змеевик, расположенный в зоне микроволнового нагрева, затем через теплообменник в сборник продуктов. Установка оборудована средствами измерения температуры и давления, клапанами регулировки давления и микропроцессорным устройством, с помощью которого задаются параметры (скорость подачи реагентов, температура нагрева или охлаждения), которые могут быть изменены в ходе процесса.

Авторами в работе¹³¹ приведены результаты 26 реакций проведенных в реакторах CMR, скорость протекания которых в среднем была в 3 раза выше по сравнению с литературными данными. Среди них реакции нуклеофильного замещения, этерификации, трансэтерификации, ацеталирования, кислотного и щелочного гидролиза, изомеризации, декарбоксилирования и элиминирования.

Одна и та же реакция в реакторах проточного и банного типа при одинаковых значениях мощности и времени протекают с различной скоростью. Это определяется различием в распределении плотности микроволнового излучения внутри резонансных камер микроволновых установок обоих типов. Подобная особенность приводит к тому, что, как правило, перенос реакции с одного типа реактора на другой требует дополнитель-

¹³⁰ Hayes B.L. Recent advances in microwave-assisted synthesis // Aldrichim.Acta. - 2004. - Vol.37. - P.66-77.

¹³¹ Bose A.K., Manhas M.S., Ganguly S.N., Sharma A.H., Banik B.K. More Chemistry for Less Pollution: Applications for Process Development // Synthesis. - 2002. - P.1578-1591.

ной оптимизации процесса. Установка периодического действия MBR (рисунк 1.8) обеспечена многими важными системами и устройствами: устройством для определения поглощенной и отраженной энергии, устройством нагрузки для максимального поглощения вводимой энергии, системой непосредственного измерения температуры и давления, мешалкой, системой ввода и вывода реакционной смеси в ходе нагрева, химически инертными поверхностями.

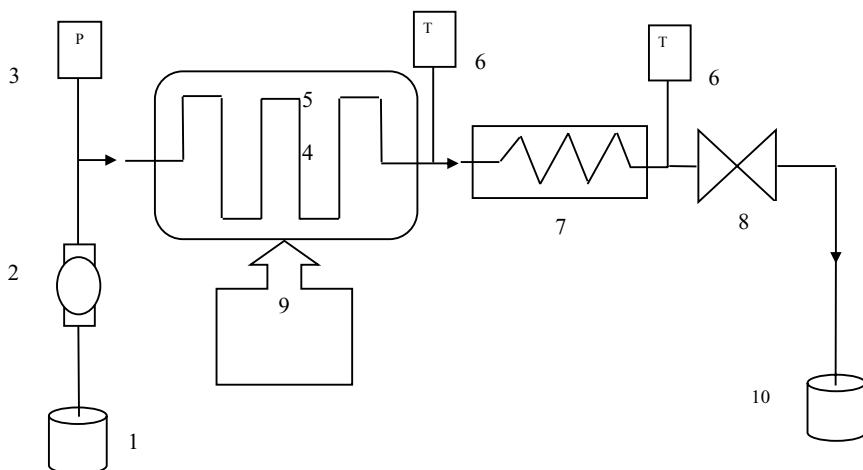


Рисунок 1.7 - Схема лабораторной установки непрерывного действия
1 – реакционная смесь, 2 – дозировочный насос, 3 – датчик давления, 4 – микроволновая камера, 5 – змеевик, 6 – датчик температуры, 7 – теплообменник, 8 – регулятор давления, 9 – микропроцессорный контроллер, 10 – сборник продуктов

В нем можно проводить реакции при атмосферном давлении или в среде инертного газа.

Авторы работы ¹³⁰ продемонстрировали высокую скорость достижения нужной температуры в MBR на примере нагрева в нем образца пропан-1,3-диола объемом 100 мл: в MBR температура кипения пропан-1,3-диола 214 °C достигалась через 2 мин нагрева, в автоклаве – через 14 мин.

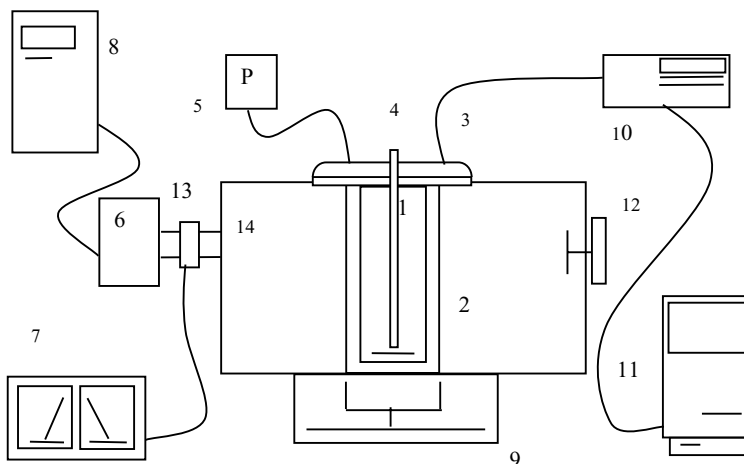


Рисунок 1.8 - Схема лабораторной установки периодического действия

1 – реакционный сосуд, 2 – кожух, 3 – фланец, 4 – охлаждающая трубка, 5 – датчик давления, 6 – магнетрон, 7 – ваттметры входной и отраженной мощности, 8 – источник переменного тока, 9 – мешалка, 10 – оптоволоконный термометр, 11 – компьютер, 12 – устройство нагрузки, 13 – волновод, 14 – микроволновая камера

1.9.2 Установки применяемые в органическом синтезе в условиях микроволнового облучения на производстве и лаборатории¹³²

Современная профессиональная микроволновая печь имеет набор стандартных опций. Прежде всего, это опции контроля в режиме реального времени температуры реакционной среды и давления, встроенная магнитная мешалка, возможность быстрого охлаждения реакционной смеси холодным газом, возможность проведения реакции в среде инертного газа. Возможность автоматического прекращения реакции в случае возникновения опасности взрыва. Сами микроволновые установки отличаются повышенной надежностью.

Как правило, эти приборы имеют два режима управления: программируемую панель на корпусе прибора и разъем для подключения компьютера. Оба этих режима позволяют программировать скорость и диапа-

¹³² Официальный сайт производителя профессионального микроволнового оборудования «CEM», США www.cem.com

зон нагрева. Подключение компьютера позволяет отцифровывать получаемые данные и визуализировать основные параметры процесса.

Разработаны микроволновые печи, например Liberty (CEM), которые имеют библиотеки режимов синтеза тех или иных соединений, исключает необходимость в подборе условий для синтеза известных описанных индивидуальных веществ или даже их библиотек. Некоторые микроволновые печи снабжаются видеокамерами, позволяющими наблюдать за ходом реакции в безопасных условиях.

К настоящему времени разработаны более сложные устройства позволяющие осуществлять автоматизированный синтез и даже контролировать состав реакционной смеси в режиме реального времени. Наиболее передовая технология в этой области – это использование раман спектроскопии. Но стоимость этого оборудования остается очень высокой.

Одним из наиболее известных для проведения органических реакций является **микроволновые системы для органического синтеза DISCOVER (CEM)** (рис. 1.9).

Discover— серия мономодовых микроволновых приборов для оптимизации известных реакций и синтеза новых соединений с использованием фокусированного микроволнового излучения (**Focused Synthesis™**) с функцией автоподстройки поля под различные типы образцов.

Круглый самонастраивающийся СВЧ-резонатор систем Discover (патент CEM Corp.) сконструирован таким образом, что образец всегда находится в гомогенном поле высокой плотности излучения. Это позволяет добиться максимальной эффективности воздействия микроволнового излучения на образец и использовать для синтеза различные ёмкости. Компактные размеры системы Discover позволяют помещать его в вытяжной шкаф.

Проточная микроволновая система VOYAGER SF для органического синтеза - компактная проточная система на базе реакционного модуля Discover для быстрого получения больших количеств соединений

и масштабирования процесса, в том числе разработана модификация для проведения реакции в гетерогенной фазе.

Voyager — компактная проточная система на базе реакционного модуля Discover и модуля автоматического перемещения реагентов для быстрого получения от миллиграммов до килограмма соединений и масштабирования процесса. Особенно ценно, что, что методы, разработанные для относительно дешевых систем Discover можно непосредственно переносить на гораздо более дорогостоящие системы Voyager, что позволяет проводить масштабирование процесса без длительной трудоемкой оптимизации.

Лабораторная микроволновая система MARSxS – мультимодовая, двухмагнетронная рабочая станция предназначена для параллельного органического синтеза (в том числе при высокой температуре и давлении) и для работы с большими объемами реакционной смеси при атмосферном давлении (возможность установки колб объемом до 2 л.).

Преимущества: ускорение реакций в десятки раз; повышение выхода основного продукта; параллельный синтез как при повышенном, так и при атмосферном давлении; использование колб объемом от 250 мл до 2 л с холодильниками для синтеза при атмосферном давлении.

Автоматизированная микроволновая система Explorer для органического синтеза - предназначена для автоматизации синтеза и повышения производительности. Explorer объединяет в одно целое реакционный модуль Discover и модуль автоматической загрузки и выгрузки образцов. Система Explorer выпускается в нескольких вариантах. Поддерживает возможность проведения синтеза в сосудах разного размера. Снабжена видеокамерой для возможности дистанционного контроля реакции.

Микроволновая система Liberty (полностью автоматизированный синтез до 12 пептидов одновременно) на базе реакционного модуля Discover предназначена для твердофазного синтеза пептидов (Fmoc или t-Boc) от 0.025 ммоль до 5 ммоль. Полная автоматизация всех операций позволяет ускорить процесс в 10 раз по сравнению с традиционным и полу-

чить более чистые пептиды. Использование микроволнового излучения не только ускоряет реакции – они проходят более полно, а кроме того, появляется возможность синтеза пептидов, которые невозможно получить в традиционных условиях.

Микроволновая система Discover CoolMate: предназначена для микроволнового синтеза органических веществ при низкой температуре. Добавление к системе Discover модуля CoolMate позволяет поддерживать низкую температуру реакционной смеси (от -80 до 35°C), предотвращая термодеструкцию продукта, а энергия микроволнового излучения обеспечивает прохождение реакций, невозможных в обычных условиях.

Специальный реакционный сосуд с рубашкой (объем реакционной смеси от 0.25 до 6 мл) и эксклюзивный охлаждающий агент прозрачны для микроволн, и вся энергия микроволнового излучения передается непосредственно реагирующим соединениям. Для контроля температуры используется оптоволоконный датчик.



а



б



в



г



д



ж

Рисунок 1.9- Микроволновые системы для органического синтеза
а –DISCOVER, б - VOYAGER SF, в – MARSxS, г- Explorer, д- Liberty,
ж-CoolMate

1.10 Наиболее перспективные и быстроразвивающиеся области применения микроволнового облучения

По прогнозам аналитиков в ближайшее время подавляющую долю рынка микроволновой химии будут занимать разработки новых методов синтеза практически-полезных веществ (особенно лекарственных соединений) и разработка специализированного оборудования. Гораздо меньший объем рынка по общему объему финансирования и количеству печатных работ займут разработки в некоторых уникальных, перспективных и быстроразвивающихся направлениях.

К одним из них, безусловно, относится органический синтез в газовой фазе. Микроволновое облучение смеси газов, как правило, не способно инициировать химические реакции, но найденные научные и инженерные решения позволяют проводить каталитические газофазные процессы. Объем публикаций в этой области исчисляется десятками, но наблюдается тенденция к их быстрому росту. К классическим процессам относится синтез арилкарбоновых кислот карбонилированием в условиях микроволнового облучения арилгалогенов¹³³.

Потребности в разработке методов и способов глубокой переработки нефти, обуславливают изучение способов применения микроволнового нагрева на стадиях крекинга, риформинга и прочих специфических процедур. Низкая электромагнитная восприимчивость нефти обуславливает необходимость разработки специфических методов ее переработки. Интерес к переработке нефти с использованием наработанных микроволновых технологий обусловлен высоким коммерческим потенциалом и заинтересованностью крупных корпораций в проведении данных работ¹³⁴.

¹³³ Pericci E., Tadel M. Microwave assisted reactions with gas reagents //Chemistry Today. - 2007. - Vol.25, N.3. - P. 40-45.

¹³⁴ Рахманкулов Д.Л., Шавшукова С.Ю., Даминев Р.Р., Бикбулатов И.Х. Применение микроволнового излучения в нефтехимических процессах. //Рос. Хим. Ж. - 2008. - Т. 52, №4. - С.136-141.

Не меньший интерес вызывает возможность применения микроволнового излучения в ускорении ферментативных реакций. Во избежание инактивации ферментов, эти процессы в условиях контроля температуры. Так, например, ферментативный синтез хемотрипсина ускоряется под действием микроволнового облучения в 2,1-4,7 раз. В работах^{135,136,137} изложены и другие примеры использования микроволнового облучения в биокатализе.

Относительно мало исследованным остается синтез полимеров в условиях микроволнового облучения. Однако число публикаций в этой области ежегодно возрастает. Промышленная востребованность данных исследований стимулирует их быстрое развитие.

Как уже отмечалось ранее, активное развитие получили исследования в области микроволновой фотохимии. Под этим направлением следует понимать не инициирование химических реакций под действием микроволнового излучения, а ускоряющее влияние микроволнового излучения на фотохимические реакции, иницируемые ультрафиолетовым или видимым светом.

Весьма интересными являются исследования по разработке новых сред для проведения органических синтезов. Весьма перспективной и быстро развивающейся областью является разработка новых ионных жидкостей, которые могут использоваться как среда для проведения реакции, экстрагент, катализатор. При этом регенерируемость и пожаробезопасность указанных растворителей близки к 100%¹³⁸.

¹³⁵ Gelo-Pujic M., Guibe-Jampel E., Loupy A., Trincone A. Enzymatic Glycosidation in dry media under microwave irradiation // J. Chem. Soc. Perkin Trans. - 1997. - №1. - P. 1001.

¹³⁶ Roy I., Gupta M.N. Non-thermal effects of microwaves on protease-catalyzed esterification and transesterification // Tetrahedron. - 2003. - Vol. 59, № 26. - P. 5431.

¹³⁷ Kidway M., Poddar R., Mothsra P. N-acylation of ethanolamine using lipase: a chemoselective catalyst. // Belstein Journal of Organic Chemistry. - 2009. - Vol.5, №10. - P.2-7.

¹³⁸ Johnson K.E. Whats an Ioniq Liquid? // The electrochemical society interface. - 2007. - №2. - P. 38-41.

Как было показано в литературном обзоре, эффективность воздействия на реакционный процесс зависит от способа проведения реакции. Недавно были разработаны приемы проведения химической реакции на подложке из графита. Особенности взаимодействия микроволнового излучения с графитом позволили провести с высокими выходами те реакции, которые плохо проходили в условиях микроволнового облучения. Поэтому одним из современных направлений развития органического синтеза в условиях микроволнового облучения является разработка высокоэффективных подложек для проведения тех или иных химических реакций. В настоящее время основная задача в этой области заключается не просто в разработке подложки для проведения реакции, а подложки для селективного проведения реакции¹³⁹.

Быстрый рост исследований в области нанотехнологий не мог не затронуть синтез в условиях микроволнового облучения как средство быстрого проведения ряда химических процессов. Применение микроволнового излучения позволяет получать материалы, строение поверхности которых обладает уникальными свойствами. Наиболее разработанными областями являются: получение наноразмерных неорганических веществ. Селективность действия микроволнового излучения используется для синтеза органических наноматериалов¹⁴⁰.

¹³⁹ Lopes C.M.A., Peixoto G.G., Rezende M.C. Microwave absorption effectiveness of nonwoven support impregnated with carbon black // Microwave and Optoelectronics Conference. - 2003. - Vol. 2, № 20. - P.771 – 774.

¹⁴⁰ Qurashi A., Tabet N., Faiz M., Yamzaki T. Ultra-fast Microwave Synthesis of ZnO Nanowires and their Dynamic Response Toward Hydrogen Gas // Nanoscale Research Letters. -2009.- Vol. 4, № 8. – P. 948-954.

Глава 2

Особенности протекания некоторых органических реакций в условиях микроволнового облучения

2.1 Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов на основе диэтанолamina в условиях микроволнового облучения

1,3-Оксазолидинами (тетрагидрооксазолами, циклическими аминокеталами) называются предельные пятичленные гетероциклические соединения, содержащие два гетероатома: азот и кислород, разделенные атомом углерода.

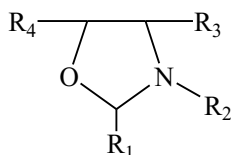
Научный и практический интерес к 2-замещенным-1,3-оксазолидинам обусловлен несколькими причинами. Во-первых, наличием в их числе веществ, обладающих выраженной биологической активностью. Во-вторых, применением в технике для создания материалов, особенно полимеров, с уникальными свойствами. Особо необходимо отметить, что применение оксазолидинов в тонком органическом синтезе позволяет осуществить синтез крайне труднодоступных веществ (табл. 2.1).

Биологическая активность 1,3-оксазолидинов представлена, прежде всего, препаратами, проявляющими выраженную рострегулирующую активность. Так, еще в 1958 году было описано гербицидное действие 2-пиперонил-1,3-оксазолидина на ростки томата и бобовых в концентрации 250 мг/л¹⁴¹. Авторами патента¹⁴² была предложена к употреблению в медицинской практике оксазолидиновая форма известного агониста α -адренорецепторов фенилэфрина ((R)-3-[-1-гидрокси-2-(метиламино)этил]фенол) (2.1).

¹⁴¹ Электронная база данных регуляторов роста растений Compendium of Pesticide Common Names <http://www.alanwood.net/pesticides/>

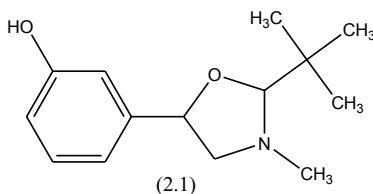
¹⁴² Пат. 4866083 USA. 2-T-butyl-3alkyl-5-(m-hydroxyphenyl)-oxazolidines having mydriatic effect/ Schoenwald R. D.; опубл. 29.07.75.- 5с.

Таблица 2.1 – Промышленно выпускаемые пестициды, внесенные в базу данных «Compendium of Pesticide Common Names Index of IUPAC Systematic Names» (за 2009 г)¹⁴¹



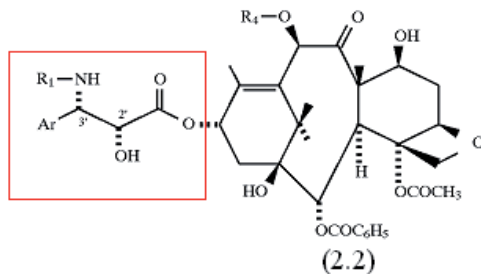
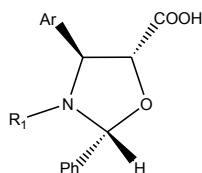
Торговое название	Название радикала			
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Furilazol	Диметил	дихлорацетил	водород	2-фуранил
Dichlozolin	Водород	3,5-дихлорфенил	водород	диметил
Dichlozolin-2	Метил	3,5-дихлорфенил	водород	метоксиметил
Vinchlozolin	Метил	3,5-дихлорфенил	водород	винил
Piperozolin	пиперонил	Водород	водород	водород

Также ими установлено, что производные фенилэфрина, а именно 2-трет-бутил-3-алкил-5-(3-гидроксифенил)-1,3-оксазолидин (2.1) обладают выраженным мидриатическим эффектом.

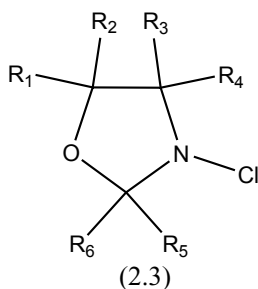


1,3-Оксазолидин-5-карбоновые кислоты являются незаменимыми синтонами в процессе синтеза известных противораковых препаратов «Taxol», «Taxotere», «Paclitaxel» (2.2) и т.д. Ранее действующее вещество получали из коры тихоокеанского тисового дерева¹⁴³.

2. ¹⁴³ Пат. 5811550 USA. Process for the preparation of a 1,3-oxazolidine-5-carboxylic acid /Denis J.N., Green A.E.; опубли. 22.09.98. – 7с.



Как было установлено группой исследователей¹⁴⁴ 3-хлорпроизводные - 1,3-оксазолидинов (2.3) обладают выраженной антибактериальной активностью широкого спектра действия.

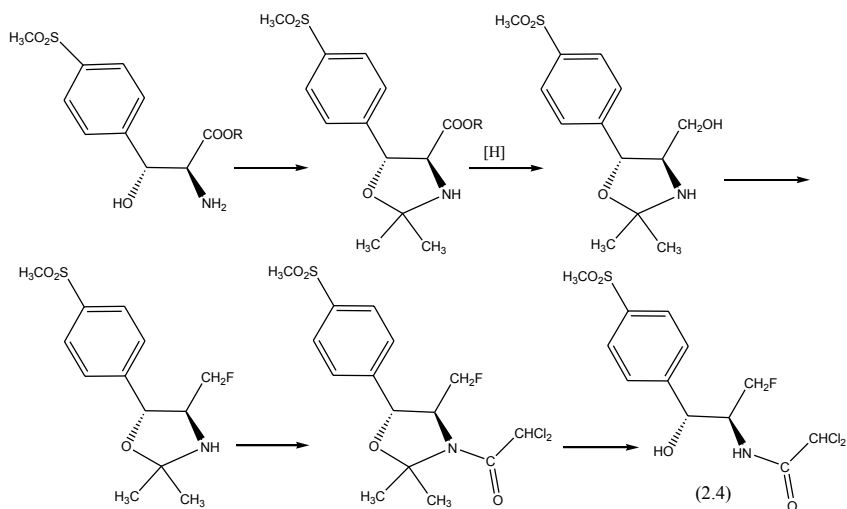


Группы R₁, R₂, R₅, R₆ могут иметь различную природу и содержать число атомов углерода от 1 до 20, предпочтительно 5-6. Проведенное исследование зависимости активности от структуры показало, что усиливают антибактериальный эффект амино-, аммонийные, сложноэфирные и карбоксильная группа на месте заместителей R₃ и R₄.

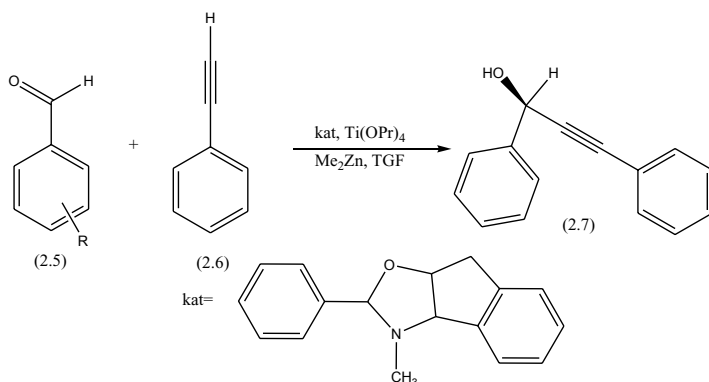
Авторы¹⁴⁵ использовали стадию образования 1,3-оксазолидинового фрагмента для промышленного производства современного антибиотика широкого спектра действия «Фторфеникол» (2.4) по следующей схеме:

¹⁴⁴ Пат. 3897425 USA. 3-Chloro-tetrahydro-1,3-oxazolidines / Bodor N. S., Kaminslti J.J., Kans L.; опубли. 10.10.88. -11с.

3. ¹⁴⁵ Пат. 20070055066 A1 USA. Process for preparing oxazolidine protected aminodiols useful as intermediates to florfenicol / Towson J.C.; опубли. 08.03.07. -5с.



Использование ранее не доступных и очень дорогих хиральных 1,3-оксазолидинов в сочетании с титанорганическими соединениями позволило провести авторам реакцию Фаворского на примере различных ароматических альдегидов и фенилацетилена. Применение оптически-активного катализатора позволило провести процесс с общим выходом 98% с энантиоселективностью свыше 95%¹⁴⁶.



4. ¹⁴⁶ Xu Z., Mao J., Zhang Y. Highly enantioselective alkylation of aldehydes catalyzed by a new oxazolidinone-titanium complex. //Org.Biomol.Chem. - 2008. -№ 6. – P. 1288-1292.

Уникальные аспекты образования и химические свойства 2-замещенных-1,3-оксазолидинов делают их незаменимыми в некоторых стадиях тонкого органического синтеза, особенно в исследовании стереоселективных процессов^{34,147}.

Образование 1,3-оксазолидинов используется в аналитических целях для анализа как карбонильных соединений, так и вицинальных аминоспиртов хроматографическими методами.

Так, получение 1,3-оксазолидинов конденсацией соответствующего альдегида и 2-(гидроксиметил)пиперидина является одной из стадий газо-жидкостного анализа содержания альдегидов в пищевых, парфюмерных и прочих товарах бытового назначения. Подробные методики разработаны National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (USA). В частности, сертифицированы методики анализа низших альдегидов, фурфурола и водорастворимого глутарового альдегида¹⁴⁸.

Перевод в соответствующий 1,3-оксазолидин является необходимой стадией газо-жидкостного анализа биогенного амина октопамина, структурного аналога норадреналина, известного нейрогормональным и нейрорегуляторным действием.

Неожиданное применение 1,3-оксазолидинам было найдено турецкими учеными¹⁴⁹. Ими была изучена реакция дубления кожи, природными дубильными веществами в присутствии различных 1,3-оксазолидинов. Образующиеся в ходе гидролиза альдегиды взаимодействовали с фенольными группами дубильных веществ, образуя высокомолекулярные соединения, что придавало коже ранее не известные потребительские свойства. Ими было изучено влияние 1,3-оксазолидинов на процесс дубления и установлена зависимость придаваемых свойств от строения 1,3-оксазолидина.

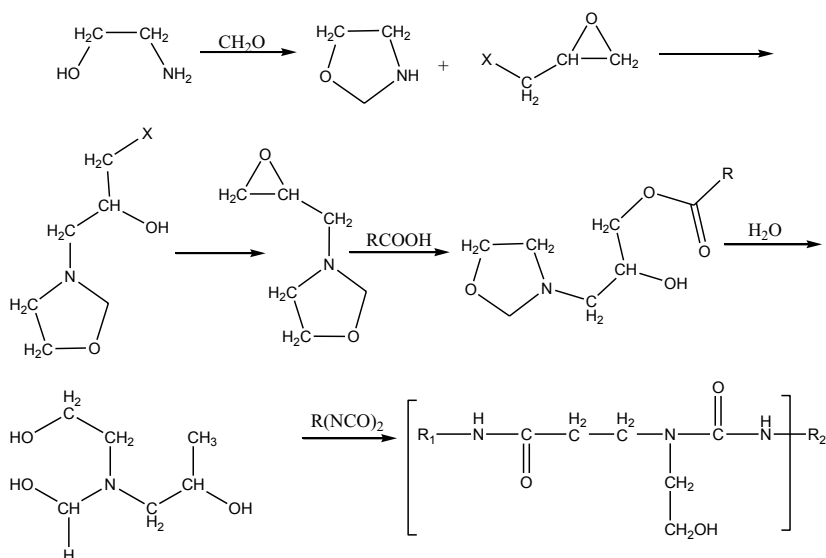
¹⁴⁷Хрусталева Д.П., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. О механизме образования 2-фенилэтинил-5-фенил-3,4-диметил-1,3-оксазолидина // Вестник ПГУ. -2002. -№ 4. - С. 37-42.

¹⁴⁸ National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (USA) NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM), Fourth Edition, 8/15/94 <http://www.cdc.gov/niosh/nmam/>

¹⁴⁹ Afsar A., Sekeroglu O. An investigation about the effect of oxazolidine on modified valonia extract tanning//African Journal of Biotechnology. - 2008. - Vol. 7 (20), № 10. - P. 3737-3742.

Особое значение 1,3-оксазолидины играют в полимерной промышленности. Так, различными группами исследователей предложена серия патентов¹⁵⁰, в которых предлагается использовать 1,3-оксазолидины алифатического строения, в качестве добавки к различным фоточувствительным пластическим массам, что защищает последние от ультрафиолетового излучения и продлевает их срок службы.

Авторами¹⁵¹ 3-глицидил-1,3-оксазолидины, получаемые N-алкилированием 1,3-оксазолидина эпихлоргидрином были использованы в сополимеризации для получения полиуретановых полимеров как показано на схеме:



Для этого, оксирановый цикл раскрывали взаимодействием с соответствующей карбоновой кислотой, что приводило к образованию полиоксазолидинового производного. Дальнейшее взаимодействие с водой приводит к гидролизу оксазолидинового кольца с образованием свободных гидроксильных и

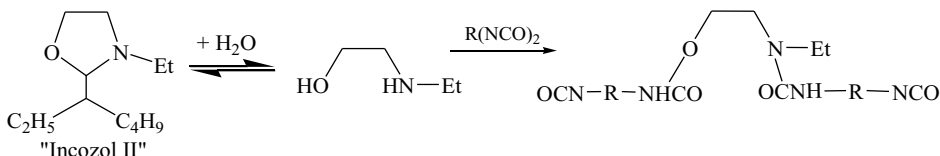
¹⁵⁰ Пат. 4104254 USA. Method for stabilization of UV sensitive plastics with substituted 1,3-oxazolidine. /Lai J.T.; опубли. 01.08.78.-8с.

¹⁵¹ Пат. 3937716 USA. Oxazolidine derivatives. /Lewis S.N., Levy J.F., Hordon N.L.; опубли. 10.02.76.-13с.

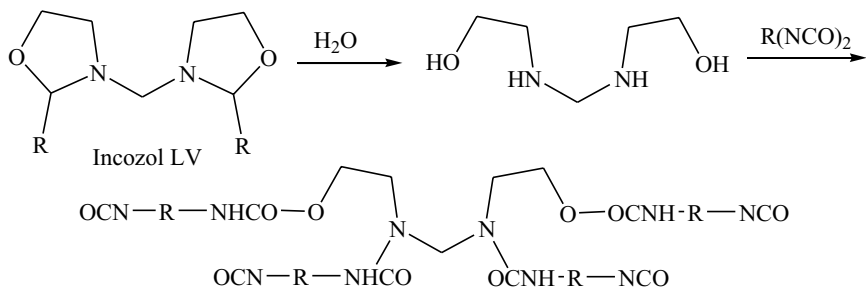
амино-групп. Взаимодействие последних с алифатическими диизоцианатами приводит к образованию соответствующих полиуретановых полимеров.

В многотоннажных объемах 2-замещенные-1,3-оксазолидины выпускаются английской компанией Industrial Copolymer Limited. Область применения производных 1,3-оксазолидинов очень широка и разнообразна: композиционные материалы, улучшающие механические свойства стекол; составы антикоррозийных покрытий; реактив для цветной фотографии, компонент всех видов покрытий (напольных, настенных, упаковочных и многих других) с широчайшим выбором необходимых свойств¹⁵².

В отличие от предыдущего примера, 1,3-оксазолидины, применяются не в качестве основного реагента, а в качестве добавок при получении высокотвердых, химически стойких, водоотталкивающих материалов и полимеров, клеев. При этом они, как и в предыдущем случае, используются в двух качествах: как осушитель и сшивающий агент одновременно. Изоцианатные производные, реагируя со следовыми количествами воды, образуют углекислый газ, пузырьки которого принципиально снижают прочность получаемого полимера. «Incozol II» и более современная структура «Incozol LV» реагируя с водой быстрее, чем вода реагирует с диизоцианатами, что приводит к образованию аминоспиртов, которые, в свою очередь, взаимодействуя с изоцианатами, образуют сшитые полимеры, обладающие повышенной механической прочностью. «Incozol II» является моноциклическим, а «Incozol LV» бициклическим оксазолидином. Оба оксазолидина энергично реагирует с водой, образуя линейные аминоспирты, с выделением альдегида.

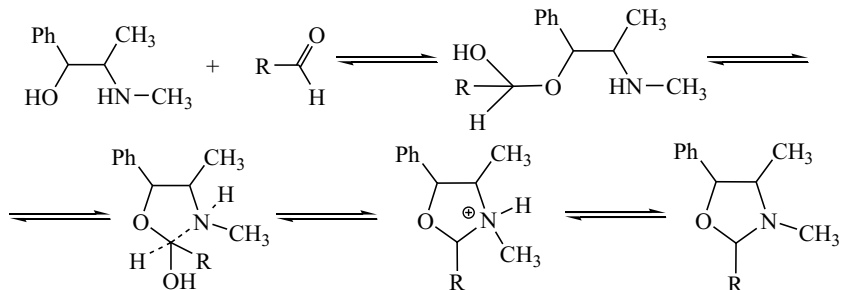


¹⁵² Официальный сайт компании «Incorez Ltd» крупнейшего производителя промышленно востребованных 1,3-оксазолидинов. <http://www.incorez.com/>



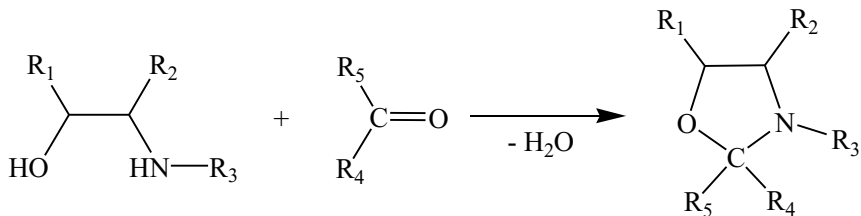
Гидролиз «Incozol II» и «Incozol LV» приводит к высушиванию реакционной смеси. Образующиеся этаноламины реагирует с изоцианатными группами образующегося полимера, сшивая цепи.

Общепринятый механизм образования 1,3-оксазолидинов конденсацией аминспирта и соответствующего альдегида (кетона) описан в литературе. Согласно этому, считается, что реакция протекает через стадию образования полуаминала. Однако классический механизм не раскрывает механизма стереоселективности образования некоторых оксазолидинов, например на основе эфедриновых алкалоидов. Альтернативный механизм подробно изучен и описан в работе¹⁴⁷. Считается, что ключевой стадией, приводящей к образованию цикла, является образование полуацеталя, что приводит к активации гидроксильной группы и возможности ее внутримолекулярного нуклеофильного замещения действием электронной пары атома азота:



В условиях конвекционного нагрева наблюдается корреляция выходов 2-1,3-оксазолидинов от природы карбонильной компоненты. Наибольшие значения выходов 1,3-оксазолидинов (85-95 %) достигаются при применении арома-

тических¹⁵³ альдегидов и более скромные для алифатических альдегидов (65-85 %)¹⁵⁴.



Конвекционные условия синтеза 1,3-оксазолидинов заключаются в длительном кипячении (4-18 ч) исходных веществ, в среде органического растворителя, с отделением выделяющейся в процессе синтеза воды¹⁵³⁻¹⁵⁵. Необходимо заметить, что, длительность процесса, необходимость в использовании растворителя, его приготовления, хранения, утилизации делают процесс синтеза 1,3-оксазолидинов экологически не безопасным и экономически затратным.

Метод активации химической реакции волнами микроволнового диапазона для синтеза 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в литературе не описан. В связи с этим, процесс гетероциклизации был изучен нами^{156, 157} на примере конденсации диэтанолamina с различными кетонами, такими как – ацетон, метилэтикетон, циклогексанон, ацетофенон в условиях микроволнового облучения, как показано на схеме:

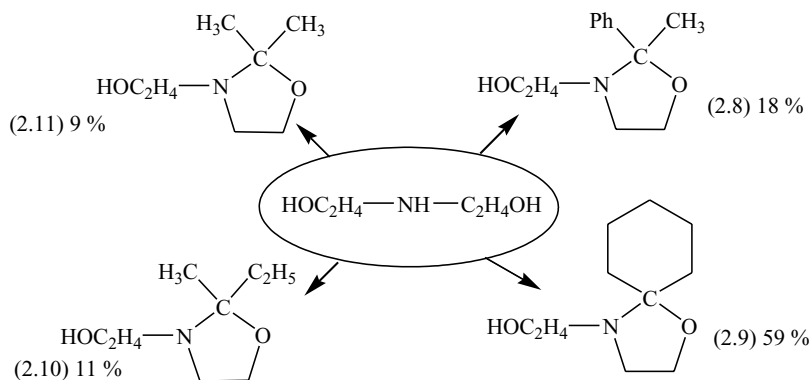
¹⁵³Neelakantan L. Asymmetric synthesis. II. Synthesis and absolute configuration of oxazolidines derived from (-)-ephedrine and aromatic aldehydes //J.Org.Chem. -1971. - Vol. 16, № 36. -P. 2256-2259.

¹⁵⁴ Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Власова Л.М., Журинов М.Ж. Образование оксазолидинов d-псевдоэфедрина //ЖОХ. -1996.- Т. 66, № 4. -С.696.

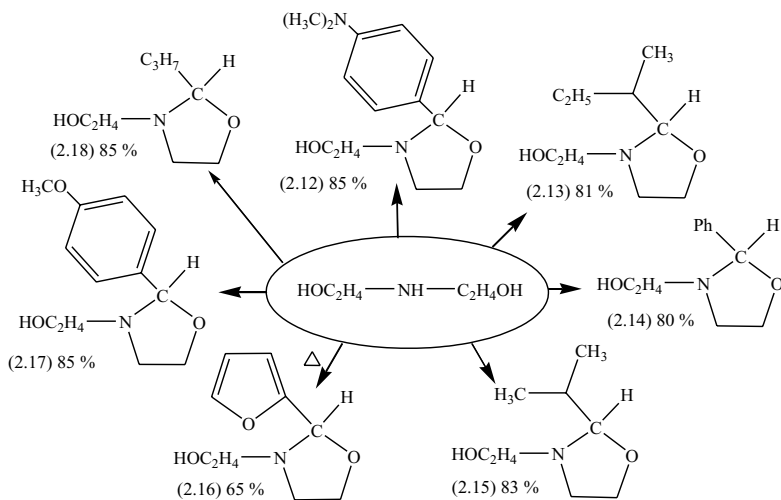
¹⁵⁵Давтян С.М., Папаян Г.Л., Оганян М.А. Синтез и изучение биологических свойств производных оксазолидина //Армянск.хим.ж. -1984. –Т.4, №34. -С. 242-246.

¹⁵⁶Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в условиях микроволнового облучения // Журнал общей химии. -2007. -Т. 77, № 5. - С.875.

¹⁵⁷Хрусталеv Д.П., Газалиев А.М., Сулейменова А.А. Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в условиях СВЧ-облучения //Известия НАН РК. -2007. -№ 2. -С.40-44.



Реакция взаимодействия диэтаноламина с различными альдегидами, такими как – п-диметиламинобензальдегид, изовалериановый альдегид, бензальдегид, изомасляный альдегид, фурфурол, анисовый альдегид, в условиях микроволнового облучения представлена ниже:



В ходе подбора оптимальных условий было установлено, что 10-30 минут облучения смеси алифатического либо ароматического альдегида и диэтаноламина в микроволновой печи при мощности облучения 70 Вт достаточно для образования целевых продуктов с выходами 75-85 %. При повышении мощности излучения до 350 Вт наблюдается заметное осмоление реакционной смеси и

снижение выхода желаемого продукта. На основании этого наблюдения можно предположить, что решающую роль в процессе образования оксазолидинов на основе альдегидов, играют специфический термический и специфический не термический микроволновые эффекты. В пользу этого предположения свидетельствует тот факт, что при взаимодействии диэтанолamina с низкикопящими альдегидами, например, изомасляным (т. кип. 64 °C), происходит образование соответствующего оксазолидина с высоким выходом, причем испарение альдегида, несмотря на двукратный избыток, происходит в незначительной степени. В случае применения высококипящих альдегидов, таких как бензальдегид (т. кип. 179 °C), анисовый альдегид (т. кип. 249,5 °C) и диметиламинобензальдегид (т. кип. 176 °C/17 мм рт. ст.), мольное соотношение реагентов было 1:1.

Также необходимо отметить, что образование 1,3-оксазолидина происходит через полярное переходное состояние с выделением воды. Т.е. реализуются условия, необходимые для возникновения специфического нетермического микроволнового эффекта.

Как было отмечено ранее, в классических условиях синтеза заметна разница в реакционной способности ароматических и алифатических альдегидов. Первые более энергично вступают в реакцию, в течение 4-5 часов. С алифатическими альдегидами реакция протекает на 2-4 часа дольше. Это связано с большим положительным зарядом на карбонильном атоме углерода и, соответственно, большей реакционной способностью ароматических альдегидов. Необходимо подчеркнуть, что в условиях микроволнового облучения этой разницы в реакционной способности замечено не было.

Кетоны вступают в реакцию гетероциклизации труднее альдегидов. Так, ацетофенон образует соответствующий гетероцикл с выходом только 18 % при облучении в течение 60 минут. Циклогексанон реагирует значительно лучше. При мощности облучения 70 Вт и времени, равном 30 минут, желаемый продукт образуется с выходом 59 %. Ацетон и метилэтилкетон образуют желаемые продукты с выходами 9 и 11% соответственно. Низкие выходы в случае применения ацетона и метилэтилкетона можно было бы объяснить их низкими тем-

пературами кипения. Эта версия не убедительна, так как ацетофенон имеет температуру кипения сравнимую с бензальдегидом. Стерическая доступность и электронные факторы ацетофенона не являются препятствием при проведении реакции в условиях конвекционного нагрева в среде растворителя.

Таким образом, крайне сомнительным представляется предположение, что стерические и электронные факторы являются причиной низкого выхода продукта конденсации ацетофенона. Анализ дипольных моментов (HyperChem 8.03) показал, что он увеличивается в ряду бензальдегид (2,69 D), ацетофенон (2,79 D), циклогексанон (2,8 D), следовательно, наибольшей восприимчивостью к микроволновому излучению обладает циклогексанон. Иными словами, значения дипольных моментов карбонильных соединений тоже не могут объяснить разницу в их реакционной способности.

Наложенное переменное электромагнитное поле заставляет диполи совершать ориентационные движения, что приводит к нагреву реакционной смеси. Полярные карбонильные группы способны воспринимать изменения направления микроволнового поля и совершать соответствующие внутримолекулярные движения по связи бензольное кольцо – карбонильная группа.

Математически кинетическая энергия вращения зависит от момента инерции вращения и угловой скорости вращения¹⁵⁸

$$E=(I \cdot w^2)/2 \quad (1)$$

Где w – угловая скорость вращения; I – момент инерции вращения.

$$I= m \cdot r^2 \quad (2)$$

Где m – масса вращающейся частицы; r – радиус движения материальной точки

¹⁵⁸ Стромберг А.Г., Семченко Д.П. Физическая химия. М.: «Высшая школа», 1973.- 475 с.

Момент инерции тела представляет собой сумму моментов инерции материальных точек, составляющих данное тело, и определяется по уравнению.

$$I = \sum m_i \cdot r_i^2 \quad (3)$$

Если условно разбить молекулы бензальдегида и ацетофенона на 2 части: бензольное кольцо (обозначим как А) и карбонильную группу (В), то момент инерции вращения можно вычислить по следующим формулам:

$$a = r m_b / (m_a + m_b) \quad (4)$$

$$b = r m_a / (m_a + m_b) \quad (5)$$

При этом центры масс фрагментов А и В находятся на расстоянии r друг от друга. Расстояние от центра масс каждого фрагмента до оси фрагмента будут a и b . При вращении должны выполняться следующие условия: $m_a \cdot a = m_b \cdot b$, где m_a и m_b - массы фрагментов А и В; $a + b = r$.

Момент инерции молекулы АВ равен сумме моментов инерции фрагментов А и В и может быть рассчитана по следующему уравнению.

$$I = m_a \cdot a^2 + m_b \cdot b^2 \quad (6)$$

Подставляя в уравнение (6) выражения для a и b вычислим момент инерции двухатомной молекулы

$$I = \mu \cdot r^2 \quad (7)$$

$$\text{Где } \mu = [(m_a \cdot m_b) / (m_a + m_b)] (m_e / 12) \quad (8)$$

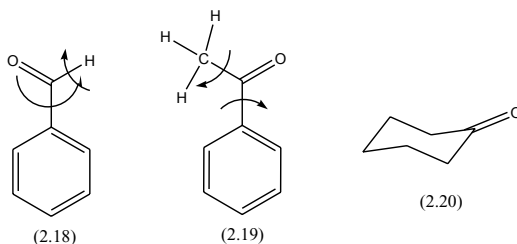
Энергию вращательного движения E можно вычислить по уравнению

$$E = (h^2 / (8\pi^2 I)) i(i+1) \quad (9)$$

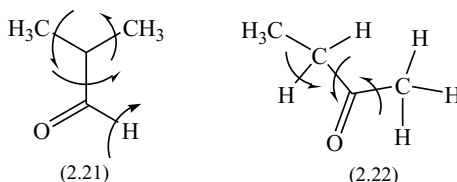
Где i - вращательное квантовое число, равное 0, 1, 2, 3...

Таким образом, энергия вращательного движения зависит от величины момента инерции вращения, который в свою очередь, определяется массой вращающихся фрагментов и радиусом их вращения. Принудительное переориентирование, значительно большая масса и размеры метильного радикала в молекуле ацетофенона (2.19), в сравнении с водородом в бензальдегиде (2.18), обладают большим моментом инерции вращения и, предположительно создают механохимические препятствия (в частности за счет вращения метильной группы) к образованию переходного состояния и, как следствие, к образованию продукта.

Отсутствие возможности вращательного движения в молекуле циклогексанона (2.20) (при переходах «кресло-ванна» карбонильный атом углерода не экранируется), что объясняет троекратно больший выход продукта (2.9) в сравнении с продуктом (2.8). В условиях конвекционного нагрева ацетофенон (2.19) более реакционно способен.



Аналогично, а именно увеличением вращательного движения заместителей при карбонильном атоме, своего рода динамическим (механохимическим) экранированием, углерода в алифатических кетонах (ацетоне (2.22), метилэтилкетоне) можно объяснить принципиально меньшую реакционную способность кетонов в сравнении с альдегидами (2.21).



Как следует из схемы, вращение водорода карбонильной группы вокруг своей оси не может как-либо мешать образованию переходного состояния, что приводит к образованию желаемого продукта. Метильная группа имеет значительно больший объем, большую массу, большую кинетическую энергию и, вероятно, совершая вращательные движения в переменном электромагнитном поле, разрушает переходное состояние.

Синтезированные 1,3-оксазолидины представляют собой прозрачные бесцветные или желтоватые подвижные, легко гидролизующиеся жидкости с характерным запахом исходного альдегида. Индивидуальность веществ была подтверждена методом тонкослойной хроматографии. Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа синтезированных в условиях микроволнового облучения 2-замещенных-1,3-оксазолидинов представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Выходы и физико-химические характеристики соединений (2.8-2.17)

№ соед.	n_D^{20}	Т.кип./ мм. рт. ст.	Выход, %		Время реакции, ч		Вычислено, %		Брутто- формула	Найдено, %	
			Кл. усл. ¹⁵⁹	МВ	Кл. усл. ¹⁵⁹	МВ	С	Н		С	Н
2.8	1,5197	202/6	60	18	5-7	1	69,54	8,27	C ₁₂ H ₁₇ NO ₂	69,61	8,39
2.9	1,4969	150/5	60	59	5-7	0,5	64,83	10,34	C ₁₀ H ₁₉ NO ₂	63,79	10,23
2.10	1,4659	130/15	45	11	5-7	1	60,35	10,76	C ₈ H ₁₇ NO ₂	60,48	10,53
2.11	1,4664	125/10	40	9	5-7	1	59,60	10,41	C ₇ H ₁₅ NO ₂	59,93	10,70
2.12	1,5579	210/2	70	85	5-7	0,5	66,07	8,53	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O ₂	66,29	8,75
2.13	1,4680	104/3	75	81	5-7	0,5	62,39	11,05	C ₉ H ₁₉ NO ₂	62,47	10,85
2.14	1,5399	145/2	85	80	5-7	0,5	68,37	7,82	C ₁₁ H ₁₅ NO ₂	68,55	7,52
2.15	1,4650	94/2	70	83	5-7	0,5	60,35	10,76	C ₈ H ₁₇ NO ₂	60,42	10,87
2.16	1,4926	150/5	65	-	5-7	-	59,00	7,15	C ₉ H ₁₃ NO ₃	59,25	7,38
2.17	1,5449	198/7	80	85	5-7	0,5	64,55	7,67	C ₁₂ H ₁₇ NO ₃	64,43	7,89

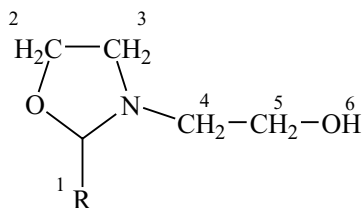
¹⁵⁹ Хрусталев Д.П. Синтез, строение и реакционная способность новых этинилсодержащих 1,3-оксазолидинов: дисс. ... канд. хим. наук. 02.00.03.-Караганда.:ИОСУ, 2003. -116 с.

Структура соединений была однозначно доказана данными элементного анализа, ИК- и ЯМР- ^1H -спектроскопии. ИК-спектр соединений (2.8-2.17) содержит следующие полосы поглощения, характерные для оксазолидинового кольца¹⁶⁰ (KBr , cm^{-1}): 3416 (ОН), 2941, 2836, 2023, 1681, 1612, 1513, 1448, 1302, 1169, 1055, 1031, 932, 830, 777, 700, 585, 550, 515. ИК-спектр соединения (2.14) представлен на рисунке 2.1.

Так, ЯМР- ^1H -спектр (CDCl_3) соединений (2.8-2.17) содержит пики, характерные для протонов в положениях 4 и 5 оксазолидинового кольца в виде мультиплетов в областях 2,47-2,59 и 3,40-3,65 м. д. соответственно¹⁶⁰. Этанольный радикал выписывается в виде триплета и мультиплета в областях 3,60-3,89 и 2,31 (4,75) м.д. соответственно. Данные ЯМР-спектров соединений (2.8-2.17) приведены в таблице 2.3. ЯМР- ^1H -спектр соединения (2.15) представлен на рисунке 2.2.

¹⁶⁰ Сильверстейн Р., Басслер Г., Моррил Т. Спектрометрическая идентификация органических соединений. -М.:Мир, 1977. - 590 с.

Таблица 2.3 – Данные спектров ЯМР-¹Н соединений (2.8-2.18)



№ соед.	ЯМР- ¹ Н спектр, δ, м.д., в CDCl ₃						
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	R
2.8	-	3,42- 3,52 м	2,58, 2,48 м	2,55 м	3,65 т	4,8 с	1,63 с (-CH ₃), 7,19, 7,37 м (-Ph)
2.9	-	3,45- 3,52 м	2,50- 2,55 м	2,52- 2,57 м	3,60- 3,67 т	4,8 с	1,39-1,75 м (-CH ₂) ₅)
2.10	-	3,42- 3,52 м	2,48- 2,57 м	2,54- 2,57 м	3,62- 3,66 т	4,75 с	1,35 с (-CH ₃), 1,52 к (-CH ₂ CH ₃), 0,95-0,99 т (-CH ₂ CH ₃)
2.11	-	3,40- 3,50 т	2,50- 2,55 м	2,51- 2,80 м	2,61- 2,70 т	4,70 с	1,30 с (-CH ₃)
2.12	5,28 с	3,41- 3,52 м	2,48- 2,58 м	2,56 м	2,60- 2,65 т	4,75 с	6,70 д, 7,01 д (-Ph), 8,23 с (-CH ₃)
2.13	3,96- 3,99 д	3,41- 3,53 м	2,49- 2,58 м	2,50- 2,61 м	2,61- 2,65 т	4,77 с	2,21-2,25 м (-CH(CH ₃)C ₂ H ₅), 1,06 д (-CH ₃), 1,25-1,30 м (-CH ₂ CH ₃), 0,96 т (-CH ₂ CH ₃)
2.14	5,26 с	3,40- 3,53 м	2,47- 2,59 м	2,45- 2,56 м	3,63- 3,65 т	4,78 с	7,19, 7,37 (-Ph)
2.15	3,91- 3,93 д	3,55- 3,65 м	2,60- 2,67 м	2,75- 2,80 м	3,77- 3,80 т	2,31 с	2,50-2,55 м (-CH(CH ₃) ₂), 0,85-0,92 (2 -CH ₃)
2.16	5,49 с	3,41- 3,55 м	2,48- 2,59 м	2,53- 2,57 м	3,60 т	4,75 с	6,19-6,25, 7,30 м
2.17	5,26 д	3,43- 3,54 м	2,47- 2,59 м	2,45- 2,56 м	3,63 т	4,78 с	6,70, 7,26 (-Ph), 3,72 с (-CH ₃)
2.18	4,10- 4,13 т	3,55- 3,65 м	2,46- 2,52 м	2,57- 2,69 т	3,79- 3,89 т	2,31 с	1,48-1,55 м (-CH ₂ CH ₂ CH ₃), 1,35-1,45 м (-CH ₂ CH ₂ CH ₃), 0,87-0,92 т (-CH ₂ CH ₂ CH ₃)

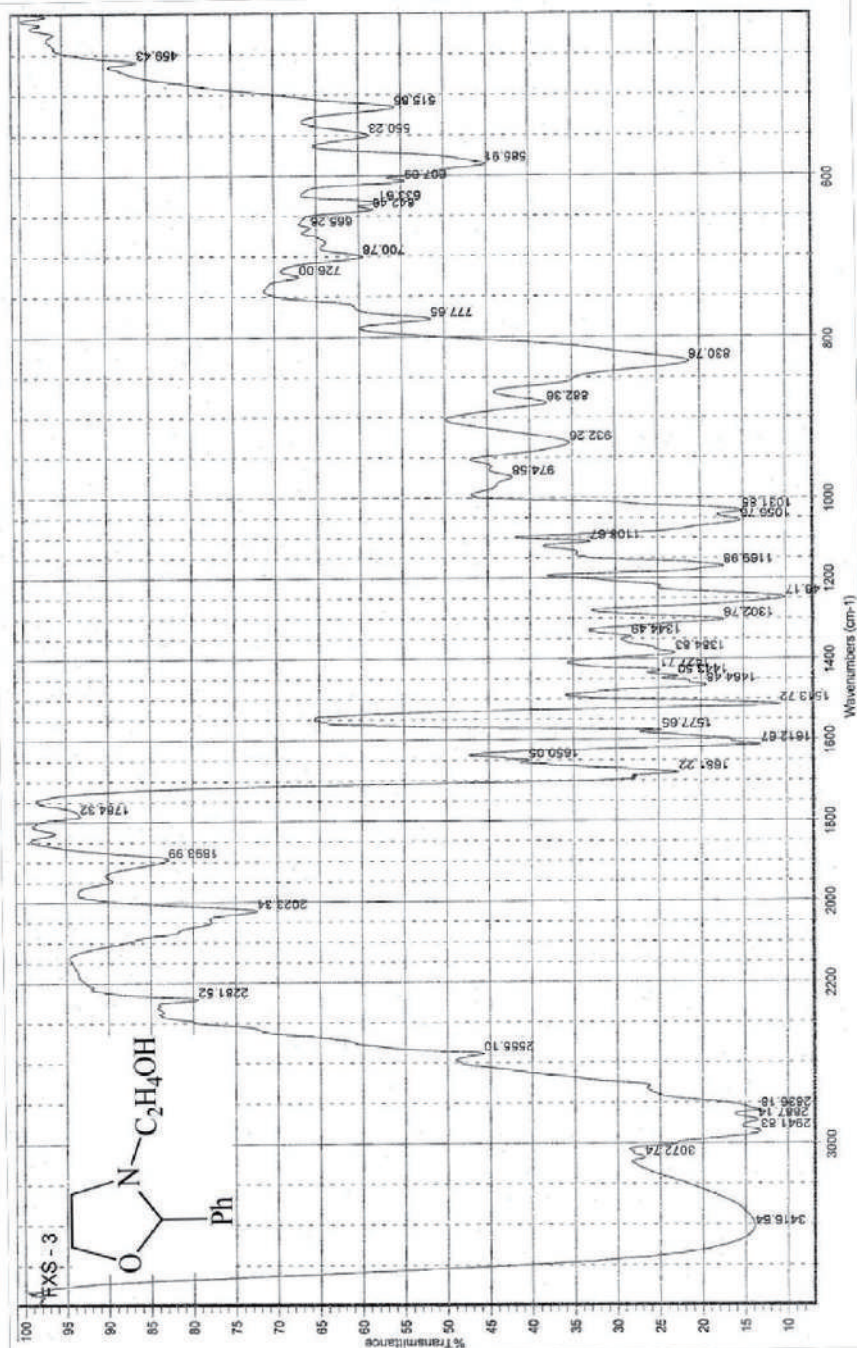


Рисунок 2.1 – ИК – спектр соединения 2-фенил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.14)

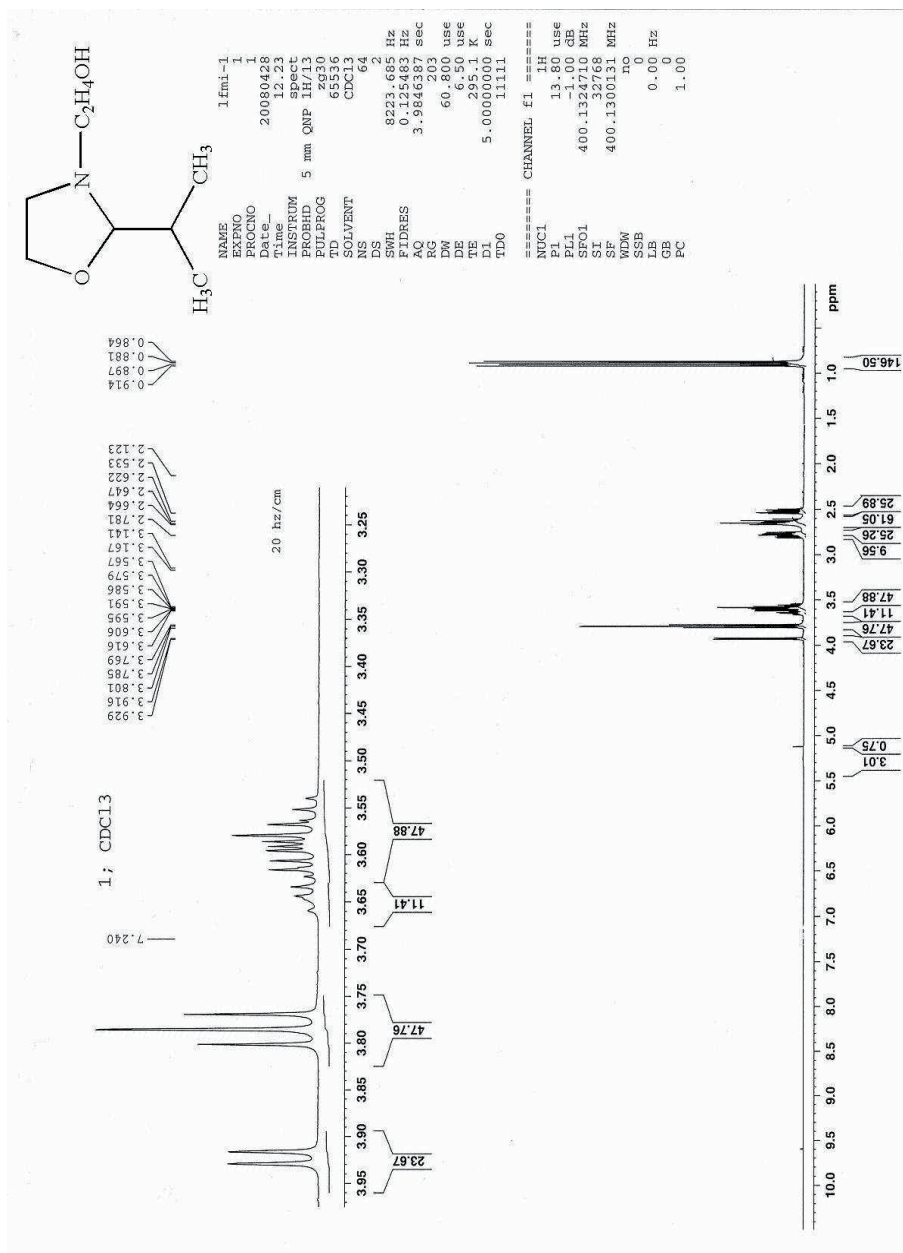
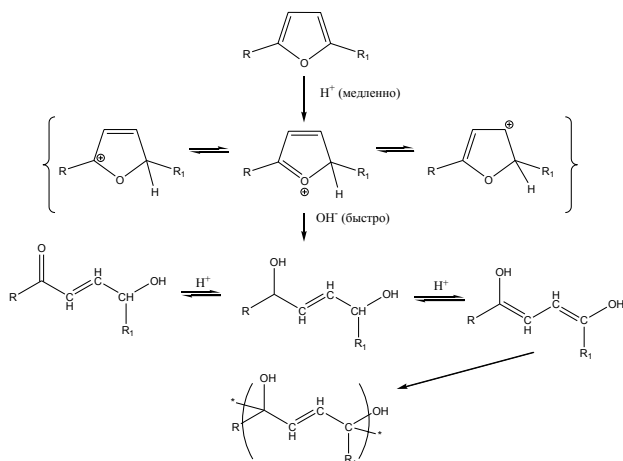


Рисунок 2.2 – ЯМР-¹H – спектр соединения 2-изопропил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.15)

Условия получения 1,3-оксазолидинов на основе алифатических и ароматических альдегидов заключается в микроволновом облучении эквимольной смеси реагентов в течении 10-20 минут при мощности облучения 70-90 Вт. Облучение эквимольной смеси диэтанолamina и фурфурола в течении 10 секунд (т.е. за время в 60-120 раз меньшее, чем требуется для синтеза оксазолидинов) инициировало самопроизвольную экзотермическую реакцию, приводящую к образованию высокомолекулярного продукта, не растворимого в органических растворителях, легко растворимого в воде. Необходимо подчеркнуть, что при облучении чистого фурфурола в течении 10 минут при мощности 70Вт наблюдалось лишь незначительное окрашивание фурфурола в розовый цвет, заметных следов осмоления или полимеризации не наблюдалось.

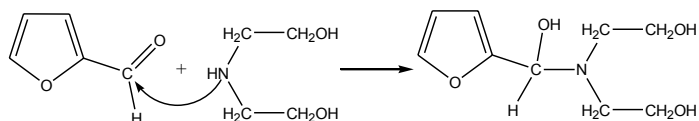
Химия фурфурола подробно изучена. Так, по мнению^{161, 162} раскрытие и последующая полимеризация фурфурола происходит последовательно: сначала происходит протонирование фуранового кольца; вторая стадия заключается в атаке фуранового кольца нуклеофильным реагентом, что приводит к замещенному диену. Последняя стадия – полимеризация диена. Классическая стадия приведена на схеме:



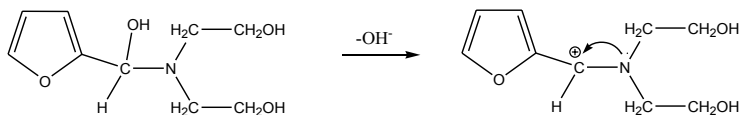
¹⁶¹ Пономарев А.А. Синтезы и реакции фурановых веществ. – Саратов: Изд. Саратовского университета, 1960. - С. 137-142.

¹⁶² Иванский В.И. Химия гетероциклических соединений. М.: «Высшая школа», 1978. - С.112-122.

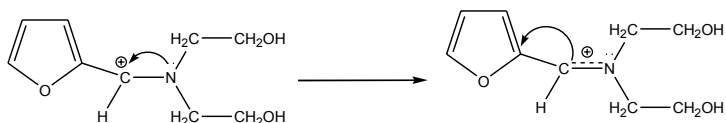
Как следует из схемы, необходимым условием раскрытия кольца, является его протонирование (в более общем смысле происходит образование карбокатиона) действием какой-либо кислоты. Однако, в случае реакции фурфурола с диэтаноломином кислота не использовалась. Нами предположено, что на первой стадии реакции при взаимодействии фурфурола с диэтаноломином образуется полуаминаль.



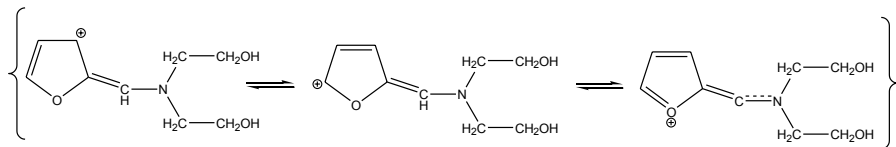
Известно, что наиболее чувствительны к микроволновому облучению частотой 2,45 ГГц – это гидроксильные группы и молекула воды. Под действием микроволнового облучения гидроксильная группа отщепляется, образуя соответствующий третичный карбокатион.



При этом образующийся карбокатион может взаимодействовать с электронной парой атома азота.

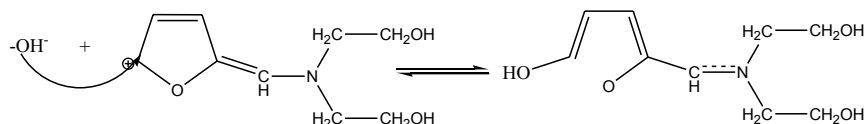


Но это взаимодействие не приводит к протонированию фуранового кольца и дальнейшему его раскрытию. Мы предполагаем протонирование фуранового кольца с образованием следующих резонансных структур:

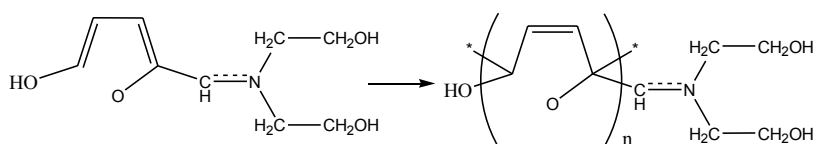


Взаимодействие этих резонансных структур с нуклеофильным реагентом приводит, согласно известным литературным данным, к разрыву связи между атомами C5 и O фуранового цикла, с образованием соответствующих диеновых структур. Потенциально, в данной реакции нуклеофилами

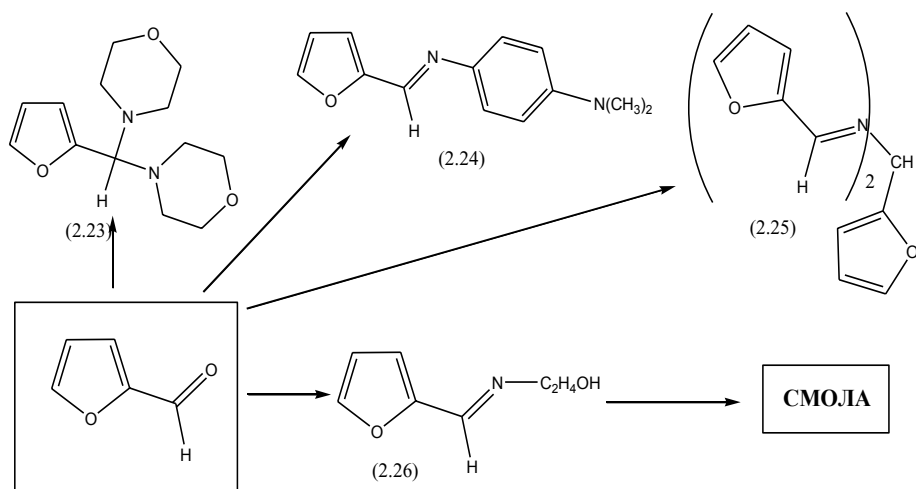
могут быть: отщепившаяся гидроокисильная группа, спиртовая группа диэтаноламина, электронная пара атома азота диэтаноламина, не вступившего в реакцию образования полуаминала. Предположим, что роль нуклефила играет отщепившаяся гидроокисильная группа.



При этом образуется диеновая структура, способная к дальнейшей полимеризации



По предполагаемому механизму первая стадия, приводящая к полимеризации – это образование карбокатиона. Следовательно, подобное течение реакции должно наблюдаться для всех вторичных аминов. Однако, после длительного нагревания смеси фурфурола с морфолином в условиях микроволнового облучения привело к образованию соответствующего аминаля (2.23), температура плавления которых совпала с описанными в литературе¹⁶¹. Взаимодействие с пара-диметиламиноанилином и аммиаком также привело к образованию известных продуктов (2.24) и (2.25) соответственно. Так как целью эксперимента было добиться полимеризации, то реакция проводилась в жестких условиях, что приводило к потемнению и даже незначительному осмолению реакционной среды, но выраженного смолообразования не происходило. К образованию смолы привело взаимодействие фурфурола с моноэтаноламином.



Причем, при непродолжительном нагревании (0,5-1 мин, 90 Вт) образуется соответствующее основание Шиффа (2.26) и только длительное нагревание приводит к смолообразованию. Необходимо отметить, что если реакция с диэтаноламином протекает экзотермично и требуется только активация реакции (10-12 с при мощности 90Вт), то образование смолы в реакции с моноэтаноламином происходит при облучении смеси исходных реагентов в течении 5 минут при мощности излучения 90 Вт. Следовательно, наличие гидроксильной группы в составе амина оказывает определенное влияние на процесс.

Таблица 2.4 – Выходы и физико-химические характеристики (2.23-2.26)

№ соед.	n_d^{20}	Т. кип.	Литературный источник
2.23	1,5197	202/6	161
2.24	1,4969	150/5	
2.25	1,4659	130/15	
2.26	1,4664	125/10	

Несмотря на то, что «Зеленая химия» является очень молодой наукой, критерии, предъявляемые ею к экологической безопасности химических процессов de-facto стали критериями пригодности технологии для промышленного внедрения во всех развитых странах мира. Последствиями «GreenChemistry» постепенно вырабатываются новые как качественные, так и количественные методы оценки экологичности проводимого процесса, с ними можно подробно ознакомиться в работе¹⁶³.

На рисунке 2.3 приведена диаграмма сравнения хронометрических затрат на примере синтеза 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.15) в условиях конвекционного нагрева и микроволнового облучения. Из графика следует, что проведение реакции в классических условиях требует четыре полных рабочих дня, в то время как в условиях микроволнового облучения производственный цикл можно завершить за неполный один.

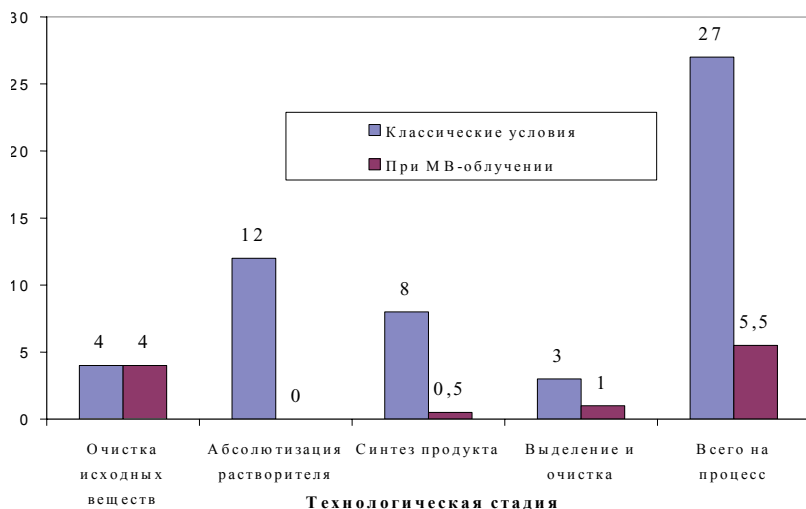


Рисунок 2.3 – Хронометрические затраты на синтез 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.15) в классических условиях и условиях микроволнового облучения

¹⁶³ Geoffrey R. Akien and Martyn Poliakoff A critical look at reactions in class I and II gas-expanded liquids using CO₂ and other gases // Green Chem.- 2009.- Vol.11.- P. 1083 – 1100.

Одним из наиболее информативных показателей является «Массовая производительность» (МР) - он рассчитывается как соотношение массы полезного продукта реакции к массе всех компонентов, использованных в синтезе (включая, катализатор, растворитель, дополнительные реагенты). Исходные данные для расчетов массовой производительности на примере 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.15) мы приводим в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Сравнение массовой производительности 2-изопропил-3-(N-этан-2-ол)-1,3-оксазолидина в классических и в условиях микроволнового облучения

Параметр	Синтез в классических условиях	Синтез в условиях микроволнового облучения
1	2	3
Масса продукта реакции (M1)	6,201	7,91
Масса диэтанолamina (M2)	6,3	6,3
Масса изомасляного альдегида (M3)	4,32	8,64
Масса растворителя (M4)	100	0

На основе приведенных данных массовая производительность рассчитывается согласно формуле $MP = M1/(M2+M3+M4)$.

Как следует из вычислений, значения массовой производительности для классических условий и при микроволновом облучении составляют 0,056 и 0,529 соответственно, т.е. в условиях микроволновой активации массовая производительность процесса в приблизительно в 10 раз выше, чем при обычном методе синтеза.

Синтез 1,3-оксазолидинов на основе ароматических и алифатических альдегидов может быть успешно проведен в условиях МВО. Время реакции, затрачиваемое на процесс, сокращается с 4-12 часов до 10-15 минут. Пропорционально снижению времени реакции происходит снижение про-

изводственных издержек, обусловленных экономией воды, электричества, трудовых ресурсов.

Синтез 1,3-оксазолидинов был проведен в отсутствие растворителя, что исключает из себестоимости продукта затраты на его транспортировку, очистку, хранение, использование, регенерацию.

Вероятно, причина низкой реакционной способности кетонов заключается в наличии динамических эффектов, индуцируемых микроволновым излучением. Также необходимо заметить, что в настоящее время проблема низкого выхода того или иного продукта успешно решается инженерными методами.

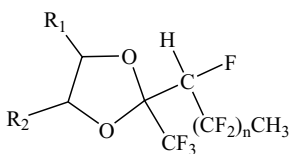
Предложенный метод синтеза 2-замещенных-1,3-оксазолидинов полностью соответствует концепции «Зеленая химия» и может быть рекомендован для внедрения в промышленность.

2.2 Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов в условиях микроволнового облучения

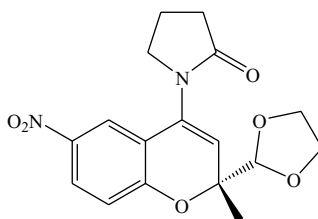
Несмотря на то, что производные 1,3-диоксолана относительно хорошо изучены, а получение многих из них проводится в промышленных масштабах, они по-прежнему привлекают внимание исследователей как потенциальные носители практически полезных свойств и активно используются в медицине, сельском хозяйстве, полимерной, лакокрасочной промышленности и других областях науки и техники. Например, достаточно простые по своему строению, фторпроизводные 1,3-диоксоланов (2.27) успешно применяются в фармакологии в качестве анестезирующих и седативных средств¹⁶⁴. Исследования Канадских ученых показали, что соединения гораздо более сложного строения (2.28) проявили активность, схожую с аминотином¹⁶⁵.

¹⁶⁴ Henschel O., Keith E. Gipson and Angelique Bordey GABAA Receptors, Anesthetics and Anticonvulsants in Brain Development// CNS & Neurological Disorders - Drug Targets. – 2008.- № 7.- P. 211-224.

¹⁶⁵ Shin W., Chae C.H., Yoo S.E. Antihypertensive 2-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-methyl-6-nitro-4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-2H-1-benzopyran. //Acta Crystallographica. - 1996. - Vol.52, №52. - P.2058-2060.

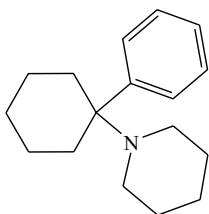


(2.27)

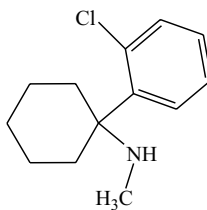


(2.28)

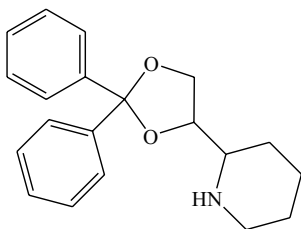
Еще более широкое применение в медицине, в качестве анестетиков и седативных препаратов нашли структурные аналоги «Фенциклидина» (2.29) и «Кетамина» (2.30) такие как «Dexodrol» (2.31) и «Etoxadrol» (2.32)¹⁶⁶. Как видно из схемы, структурная аналогия очевидна.



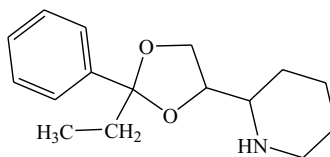
(2.29)



(2.30)



(2.31)



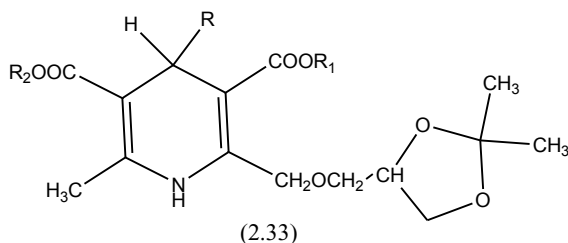
(2.32)

Исследователями¹⁶⁷ было проведено изучение корреляции «структура-активность» на примере введения диоксоланового фрагмента в структуру 1,4-дигидропиридинов, что привело к получению высокоэффективных

¹⁶⁶ Chen G. Sympathomimetic anesthetic. // Canadian Journal of Anesthesia. - 1973. - Vol. 20, №2. - P. 180-185.

¹⁶⁷ Пат. 4892881 USA. Dihydropyridine anti-ischaemic and antihypertensive agent / Alker D., Campbell S.F., Cross P.E.; опубли. 09.01.1990. – 4с.

блокаторов кальциевых каналов, обладающих выраженным антиишемическим и антигипертензивным эффектом.



$R_1, R_2 = C_1 - C_4; R = C_6H_4Cl, C_6H_3Cl_2$

Биологическая активность гетероциклических структур, обладающих антигипертензивным действием, содержащих в своей структуре диоксолановый фрагмент активно изучается, что отражено в соответствующей литературе¹⁶⁸.

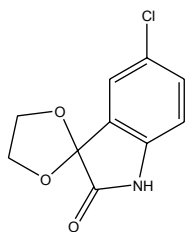
Несмотря на то, что 1,3-диоксоланы активно изучаются более 100 лет, они по-прежнему являются благодарной почвой для исследования и не перестают удивлять исследователей. Так в настоящее время, разными группами исследователей, в ряду соединений, содержащих диоксолановый фрагмент, обнаружены соединения, обладающие выраженным противосудорожным эффектом^{169,170,171}.

¹⁶⁸ Пат. 4975444 USA. Cycloalkyl-substituted glutaramide antihypertensive agents / Danielewicz J.C., James K., Kobylecki R.J.; опубли. 04.12.90 -15с.

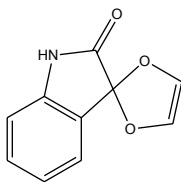
¹⁶⁹ Rajopadhye M., Popp F.D. Potential anticonvulsants. Synthesis and anticonvulsant activity of spiro[1,3-dioxolane-2,3'-indolin]-2'-ones and structure analogues // J.Med.Chem. - 1988. - Vol.31, №5. - P. 1001-1005.

¹⁷⁰ Zappala M., Micale N., Grasso S., Menniti F., Sarro G.D., Micheli C.D. Synthesis of 5-substituted 7,9-dihydro-8-H-[1,3]dioxolo[4,5-h][2,3]benzodiazepine-8-ones as anticonvulsant agent. // Arkivoc. - 2004. -P. 196-203.

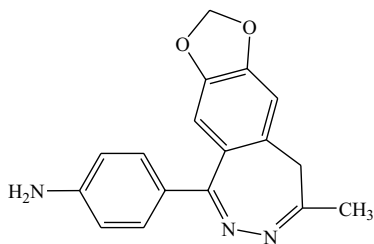
¹⁷¹ Ozkanli F.,Guney A., Calis U., Uzbay T. Synthesis and anticonvulsant activity of some new dioxolane derivatives //Arzneimittelforschung. - 2003. - Vol. 53, № 11. - P.758-762.



(2.34)



(2.35)



(2.36)

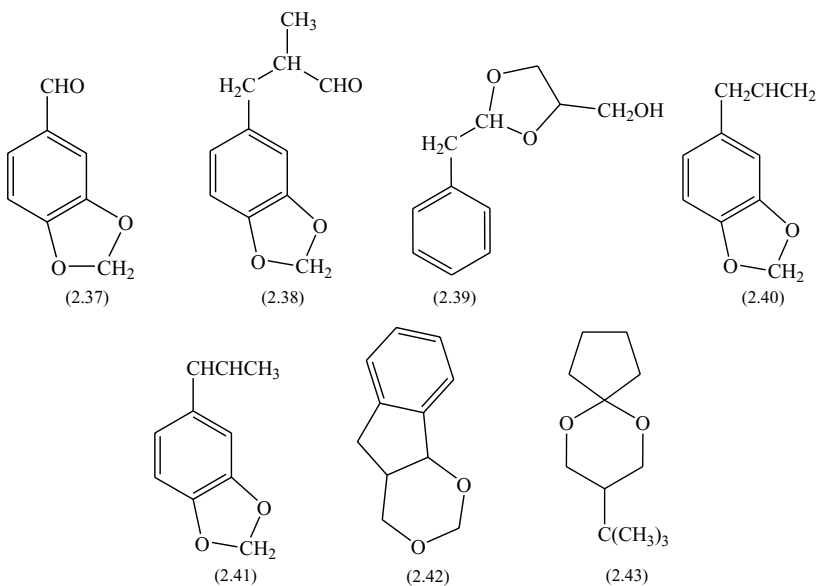
Новый способ применения ранее известных 1,3-диоксоланов¹⁷² был разработан в американской компании «Macrochem Corporation». Разработчиками было предложено использование 1,3-диоксоланов для транспорта через кожу человека антибиотиков группы макролидов имеющих молекулярный вес от 500 до 1200 дальтон. Для транспорта макролидов ими были предложены 1,3-диоксоланы, синтезируемые на основе этиленгликоля, глицерина и некоторых других гликолей и карбонильных соединений C1-C40 различного строения. Как показали исследования авторов, 1,3-диоксоланы, синтезированные на основе доступных гликолей, в том числе и глицерина, и высших алифатических альдегидов, активно способствуют проникновению через кожу многих лекарственных препаратов.

Широкое применение 1,3-диоксоланы нашли в парфюмерной промышленности благодаря тонкому, пикантному аромату¹⁷³. Несмотря на то, что многие из применяемых препаратов давно известны, они до сих пор не потеряли своего практического значения. К ним относятся гелиотропин (2.37), пиональ (2.38), глицеринацеталь фенилацетальдегида (2.39), сафрол (2.40), изосафрол, индоксан (2.41), кипреналь (2.42)¹⁷⁴.

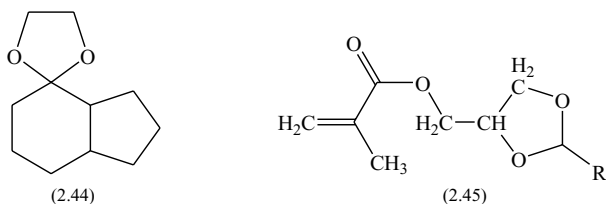
¹⁷² Пат. WO 2006099390 USA. Enhancement of macrolide penetration through human skin / Chan T.; опубли. 21.09.06. -7с.

¹⁷³ Хейфиц Л.А., Дашунин В.М. Душистые вещества и другие продукты для парфюмерии.-М.: «Химия», 1994. – С. 255.

¹⁷⁴ Керимов А.Х. Синтез хлорсодержащих производных 1,3-диоксолана из 4-циклогексенкарбальдегидов и изучение их свойств // ЖОХ. -2003. -Т. 73, № 1. -С. 139-142.



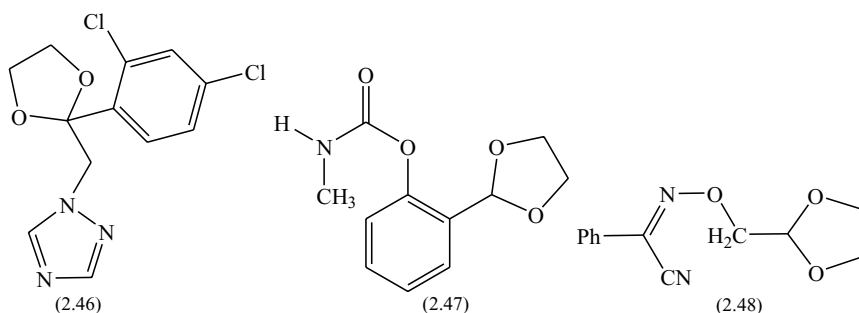
Как следует из обзора патентной литературы, в настоящее время парфюмерная промышленность активно развивается в двух направлениях: создание композиций на основе известных веществ^{175, 176} и созданию новых душистых веществ, носителей оттенков тех или иных запахов. В частности, разрабатываются новые вещества, содержащие в своей структуре 1,3-диоксолановый фрагмент, как это показано на схеме:



¹⁷⁵ Пат. 7176324 USA. Hexahydroindan acetal and ketal compounds and their use in perfume compositions / Levorse A.T., Newirth B.D., Margaux D.J., Belko R.P., Michael G.; опубли. 13.02.07. -6с.

¹⁷⁶ Пат. 7413731 USA. Fragrance compositions / Gabor H., Janszen J.A., Mattila J.M., Lynette A.M.; опубли. 19.08.08. – 9с.

1,3-Диоксолановый центр является структурной единицей многих применяемых в сельском хозяйстве полезных веществ, таких как гербициды, фунгициды, инсектициды, регуляторы роста растений. Они описаны в соответствующей литературе, а с наиболее современными из них можно ознакомиться на сайте организации «Compendium of Pesticide Common Names Index of IUPAC Systematic Names»¹⁷¹. Строение наиболее современных диоксолансодержащих рострегуляторов таких как фунгицид «Azoxonazol» (2.46), инсектицид «Dioxocarb» (2.47) и «Oxobetrinil» (2.48) гербицид приведены ниже:



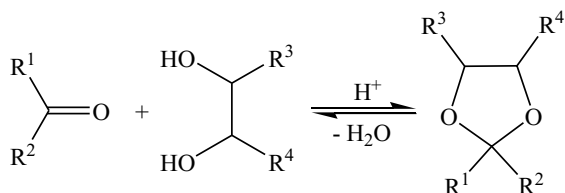
Производные 1,3-диоксолана применяются в качестве пластификаторов в полимерной промышленности, в роле растворителей - в лакокрасочной и целлюлозно-бумажной. Они используются как и ингибиторы коррозии, как термостойкие и незамерзающие жидкости¹⁷⁷.

В лабораторном органическом синтезе к получению 1,3-диоксоланов прибегают при необходимости защиты карбонильной группы или смежных гидроксильных групп¹⁷⁸.

Необходимо заметить, что основным методом получения 1,3-диоксоланов остается реакция карбонильных соединений с 1,2-диолами по следующей схеме.

¹⁷⁷ Керимов А.Х. Синтез производных 1,3-диоксолана из 3-(2-пропенилокси)-1,2-пропандиола и изучение их свойств //ЖОХ. -2001. -Т. 71, № 4. -С. 583-587.

¹⁷⁸ Погребной С.И. Ацетофеноны в синтезе гетероциклических соединений: дисс. ...докт. хим. наук. 02.00.03. –Кишинев: КГУ, 2006. -32 с.



Реакция является обратимой, обычно проводится в среде инертного растворителя (бензол, толуол) и протекает в присутствии кислотных катализаторов. Хорошие выходы 1,3-диоксоланов получают в присутствии щавелевой кислоты, бензол- или толуолсульфокислот, HClO_4 , ZnCl_2 , BF_3 , SnCl_4 ¹⁷⁹. Например, в работе¹⁸⁰ описывается пятичасовой синтез 1,3-диоксоланов в присутствии катионообменной смолы КУ-2 (H^+ -форма). Предложены и другие гетерогенные катализаторы: сульфированные полистирольные смолы, цеолиты, природные каолиновые глины, полимеры, содержащие комплексно связанные металлы или трифенилфосфинийиодид¹⁸¹. Формирование 1,3-диоксоланов отмечено в условиях трансацилирования или под действием триметилхлорсилана.

Для смещения равновесия в сторону образования 1,3-диоксолана необходимо удалять из реакционной смеси образующуюся воду¹⁷⁸.

К основным недостаткам описанных методов синтеза 1,3-диоксоланов можно отнести: длительность проведения реакции (5-9 часов), необходимость в использовании катализаторов, применение растворителя и связанная с этим необходимость его приготовления, хранения, утилизации. Все это делает процесс синтеза экологически небезопасным и экономически затратным.

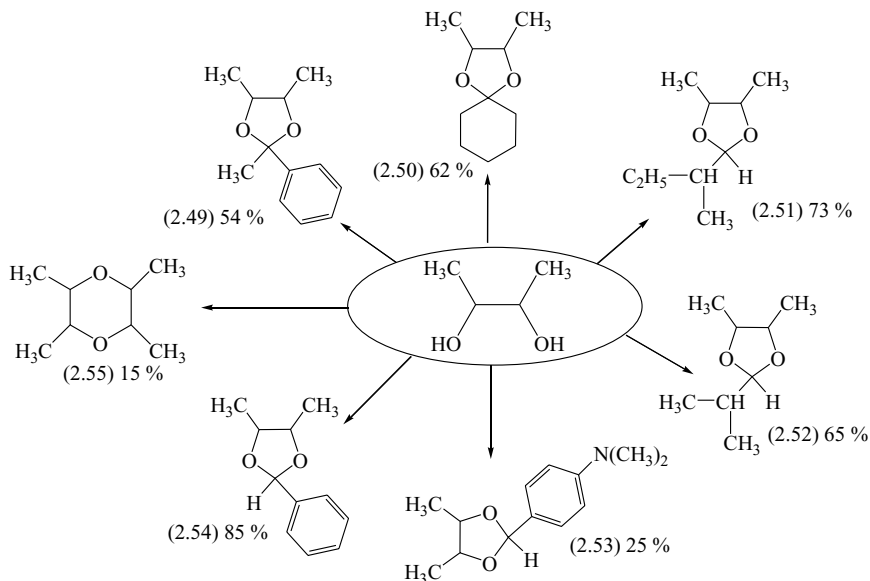
Как было показано в предыдущей главе, синтез 1,3-диоксоланов является промышленно востребованным процессом, обладающий двумя недостатками: длительностью протекания реакции и необходимостью в при-

¹⁷⁹ Певзнер Л.М. Синтез и свойства (1,3-диоксолан-2-ил)фуранов // ЖОХ. -2001. -Т. 71, № 7. -С. 1110-1115.

¹⁸⁰ Керимов А.Х. Синтез непредельных производных 1,3-диоксолана и изучение их свойств // ЖОХ. -2004. -Т. 74, № 2. -С. 287-292.

¹⁸¹ Балашов А.Л., Данов С.М., Чернов А.Ю., Квашенников А.И. Получение алкилзамещенных 1,3-диоксоланов каталитической гидратацией 1,2-гликолей // ЖОХ. -1999. -Т. 69, № 9. - С. 356-359.

менении растворителя. В целях изучения возможности интенсификации процесса синтеза 1,3-диоксоланов нами была изучена конденсация бутандиола-2,3 с различными альдегидами и кетонами под воздействием микроволнового излучения^{182,183} по схеме приведенной ниже.



В ходе подбора оптимальных условий проводилось варьирование времени облучения в диапазоне от 30 сек до 60 мин и мощности излучения от 70 до 800 Вт. В качестве катализатора использовалась паратолуолсульфокислота.

Найдено, что оптимальное время облучения микроволнами составляет 5-15 минут для альдегидов и 40-60 минут для кетонов при мощности излучения 70 Вт. Увеличение мощности не желательно, так как это приводит не столько к увеличению интенсивности процесса, сколько к образованию продуктов осмоления и снижению выхода желаемого продукта. Контроль протекания реакции и индивидуальности полученных соединений прово-

¹⁸² Хрусталев Д.П., Газалиев А.М., Сулейменова А.А., Власова Л.М. Синтез 1,3-диоксоланов на основе бутандиола-2,3 в условиях СВЧ-облучения //Тезисы докл. междунар. научно-практ. конф. «Современные проблемы органического синтеза, электрохимии и катализа». - Караганда, 2006. -366 с

¹⁸³ Хрусталёв Д.П.. Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов на основе бутандиола-2,3 в условиях микроволнового облучения в отсутствие растворителя // Известия НАН РК. Сер. хим. -2008. -№1 (367). -С.51-54.

дился с помощью метода тонкослойной хроматографии. Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа полученных продуктов представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Физико-химические характеристики соединений (2.49-2.55), полученных на основе бутандиола-2,3

№ соед.	Выход, %	Т.кип./ мм. рт. ст.	n_D^{20}	Вычислено, %		Брутто- формула	Найдено, %	
				С	Н		С	Н
2.49	54	120/5	1,5023	74,97	8,39	$C_{12}H_{16}O_2$	75,10	8,45
2.50	62	82/10	1,4489	70,55	10,66	$C_{10}H_{18}O_2$	70,68	10,45
2.51	73	161	1,4175	68,31	11,47	$C_9H_{18}O_2$	68,48	11,55
2.52	65	140	1,4121	66,63	11,18	$C_8H_{16}O_2$	66,52	11,25
2.53	25	120/5	1,4804	70,56	8,65	$C_{13}H_{19}NO_2$	70,43	8,72
2.54	85	130/30	1,5055	74,13	7,92	$C_{11}H_{14}O_2$	74,23	7,81
2.55	15	130	1,4079	66,63	11,18	$C_8H_{16}O_2$	66,51	11,24

Строение соединений (2.49-2.55) подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР- 1H -спектроскопии. Так, ЯМР-спектр содержит 4 дублета в области 1,21-1,40 м. д., что говорит об образовании цис-транс-стереоизомеров¹⁸⁴. Протоны в положениях 4, 5 диоксоланового кольца записываются в виде мультиплета в области 3,75-3,85 м. д. Протон в положении 2 диоксоланового кольца выписывается в диапазоне 4,85-6,18 м. д. Данные ЯМР-спектров соединений (2.49-2.55) приведены в таблице 2.6.

¹⁸⁴ Шрайнер Р., Фьюзон Р., Кертин Д., Морилл Т. Идентификация органических соединений. - М: Мир, 1983. - С. 647.

ИК-спектр соединений (2.49-2.55) содержит характерные полосы поглощения (KBr , cm^{-1}): 3478, 2977, 2878, 1715, 1602, 1453, 1379, 1313, 1276, 1220, 1096, 1026, 981, 923, 901, 759, 714, 698, 634.

На рисунках 2.4 и 2.5 представлены ИК- и ЯМР- ^1H -спектры соединения (2.54) соответственно.

Низкий выход (25 %) диоксолана, полученного на основе диметиламинобензальдегида (2.53), объясняется склонностью этого производного к спонтанному разложению при сильном нагреве во время выделения его из реакционной смеси методом фракционной перегонки в вакууме. Вероятно, использование других методов выделения, например, колоночной хроматографии, позволит повысить выход желаемого продукта. Синтез и выделение остальных продуктов (2.49-2.52, 2.54) не представляет экспериментальной сложности и проводится перегонкой в вакууме.

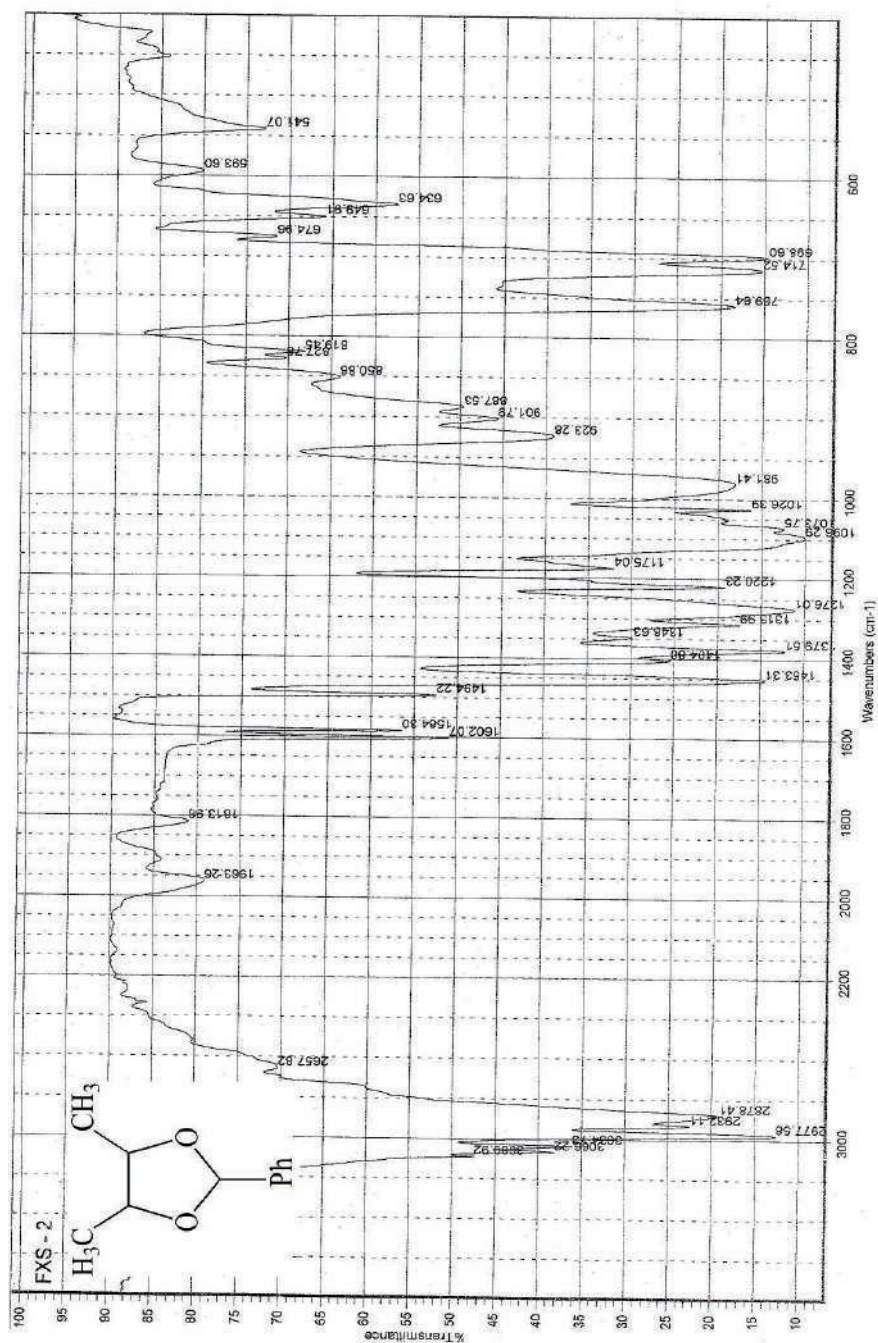
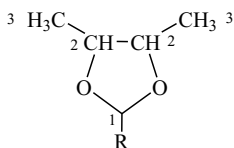


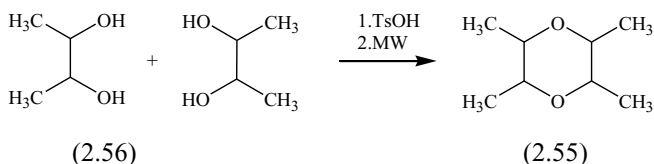
Рисунок 2.4 – ИК – спектр соединения 2-фенил-4,5-диметил-1,3-диоксолана (2.54)

Таблица 2.7 – Данные спектров ЯМР- ^1H соединений (2.49-2.54)



№ соед.	ЯМР- ^1H спектр, δ , м.д., в CDCl_3			
	H_1	H_2	H_3	R
2.49	-	3,70-3,75 м	1,21-1,25 д	1,75 (-CH $_3$), 7,22, 7,35 (-Ph)
2.50	-	3,77-3,85 м	1,20-1,22 м	1,44, 1,70 (-CH $_2$) $_5$)
2.51	4,85 д	3,75-3,80 м	1,23-1,25 д	2,30 м (-CH), 1,06 д (-CH $_3$), 1,31 м (-CH $_2$ CH $_3$), 0,95-0,99 т (-CH $_2$ CH $_3$)
2.52	4,89 д	3,85-3,88 м	1,20-1,25 д	2,45-2,50 м (-CH(CH $_3$) $_2$), 0,98-1,06 д (-CH(CH $_3$) $_2$)
2.53	6,18 с	3,76-3,84 м	1,20-1,23 д	6,70 д, 7,01 д (-Ph), 2,80-2,83 с (-CH $_3$)
2.54	5,75, 5,94, 6,11 с	3,75-3,85 м	1,25-1,40 д	7,3-7,5 м (Ph)

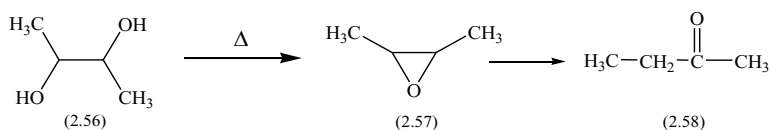
При проведении всех указанных реакций наблюдалось образование побочного продукта с температурой кипения 130°C , идентифицированного нами как тетраметилдиоксан (2.55), т. е. продукт, образующийся в результате кислотно-катализируемого процесса циклизации исходного бутандиола-2,3 (2.56). В контрольном опыте микроволновому облучению мощностью 70 Вт был подвергнут бутандиол-2,3, содержащий такие же количества пара-толуолсульфокислоты, как и в синтезе 1,3-диоксоланов. В результате был выделен тетраметилдиоксан, что является химическим подтверждением строения последнего:



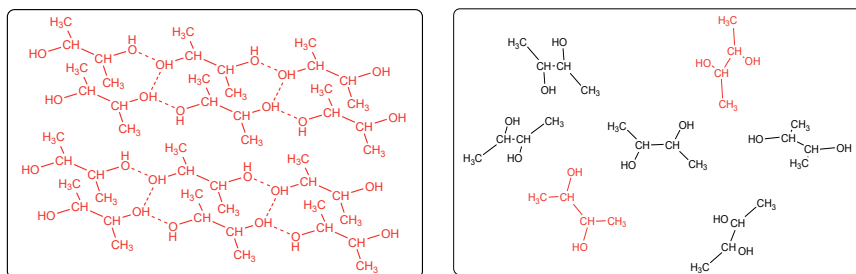
Строение синтезированного тетраметилдиоксана и (2.55) было подтверждено данными ЯМР- ^1H спектроскопии. Наличие дублета дублетов метильной группы в области 1,13-1,18 м. д. говорит об образовании не-

скольких стереоизомеров. Протоны диоксанового кольца записываются широким мультиплетом в области 3,4-3,63 м. д.

При нагревании смеси бутандиола-2,3 с каталитическими количествами пара-толуолсульфокислоты на сплаве Вуда, нагретого до 210°C получена смесь продуктов – цис- и транс-изомеры окиси бутилена-2,3 (т. кип. 56-57 °С, n_D 1,3785; литературные данные¹⁸⁵: цис-изомер – т. кип 59,5-60,4 °С, n_D 1,3826; транс-изомер – т. кип. 53-54 °С, n_D 1,3736) и незначительные количества метилэтилкетона, который был выделен и идентифицирован в виде 2,4-динитрофенилгидразона (т. пл. 117 °С; литературные данные¹⁸⁴: т. пл. 117 °С):



Подобное течение реакции легко объясняется, если предположить, что раствор бутандиола-2,3 при комнатной температуре имеет трехмерную структуру, образованную за счет межмолекулярных водородных связей (рисунок 2.6 А).



А

Б

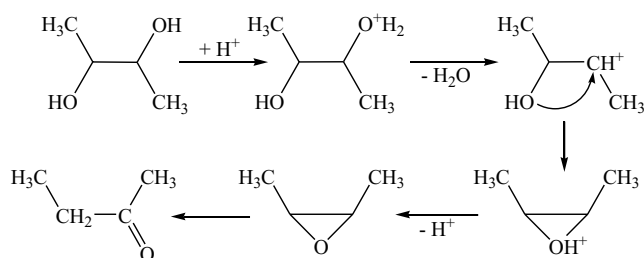
Рисунок 2.6 – Трехмерная модель раствора А – в условиях МВО; Б – в условиях конвекционного нагрева (красным цветом выделены молекулы обладающие энергией достаточной для химического превращения)

Термический нагрев от стенок сосуда создает градиент температуры и вызывает конвекционное перемешивание раствора. Необходимо заме-

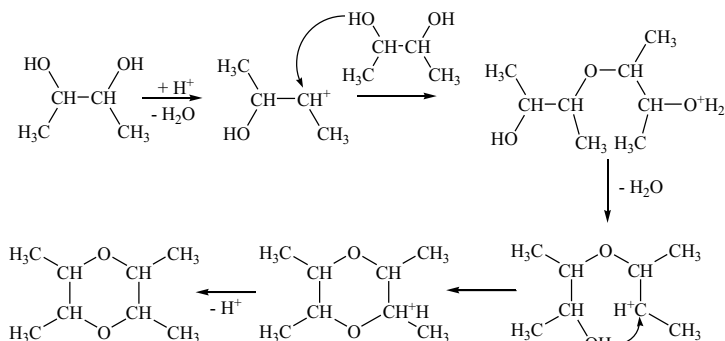
¹⁸⁵ Краткая химическая энциклопедия. - Т. 1. - М.: Советская энциклопедия, 1961. - С. 492.

тить, что плавное повышение температуры приводит, в первую очередь, не к химической реакции, а к нарушению трехмерной структуры и увеличению межмолекулярного расстояния между молекулами бутандиола-2,3. (рисунок 2.6 Б).

Согласно закону распределения Больцмана, энергию достаточную для вступления в реакцию имеет незначительная доля молекул, которые могут находиться на удалении друг от друга. Логично, что в этом случае происходит внутримолекулярная реакция, приводящая к образованию стереоизомеров окиси бутилена-2,3.

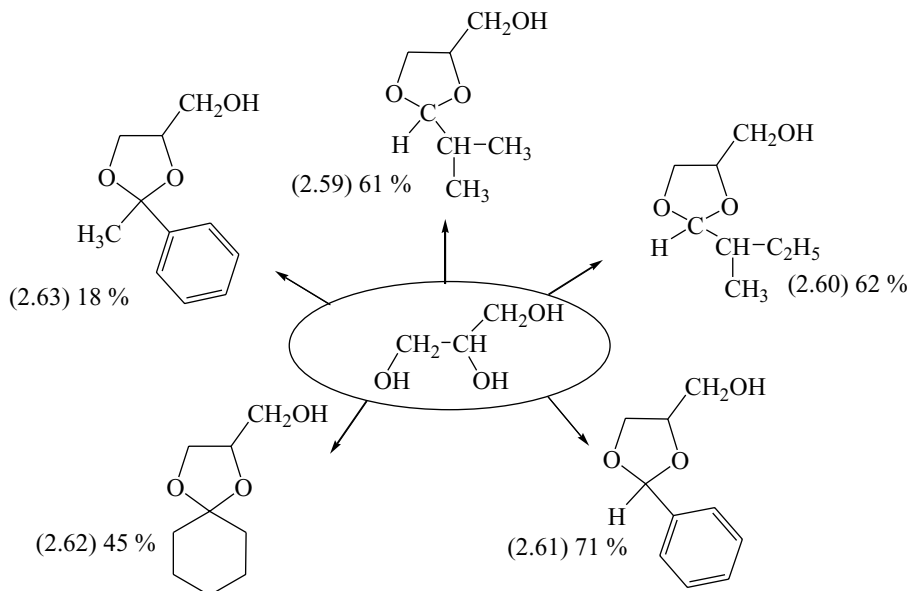


В условиях микроволнового облучения разрушение трехмерной структуры жидкости происходит в меньшей степени и за счет проникающей способности излучения нагревание происходит одномоментно по всему объему жидкости. Таким образом, наиболее вероятно протекание бимолекулярной реакции образования тетраметилдиоксана¹⁸³.



Следовательно, селективность образования тетраметилдиоксана в условиях МВ-облучения и окиси бутилена-2,3 в условиях конвекционного нагрева объясняется различием в механизме традиционного и микроволнового нагревания.

Как было показано в главе 2.1.2, диоксоланы на основе глицерина являются промышленно выпускаемыми продуктами и разработка новых, высокоэффективных, экологически дружелюбных, экономически рентабельных методов их синтеза имеет практическое значение. Нами была изучена реакция получения 2-замещенных-1,3-диоксоланов в условиях микроволнового облучения на примере взаимодействия глицерина^{186, 187} с различными альдегидами и кетонами в отсутствии растворителя по схеме:



¹⁸⁶ Сулейменова А.А., Хрусталев Д.П., Газалиев А.М. Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов на основе глицерина в условиях СВЧ-облучения //Тезисы докл. III междунар. конф. по теоретической и экспериментальной химии. - Караганда, 2006. -246 с.

¹⁸⁷ Хрусталев Д.П.. Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов на основе глицерина в условиях микроволнового облучения в отсутствие растворителя // Известия НАН РК. Сер. хим. -2008. - №1 (367). -С.38-40.

Установлено, что процесс может быть успешно проведен в отсутствие растворителя и за значительно более короткий промежуток времени, чем в классических условиях. При подборе оптимальных условий время облучения волнами сверхвысокой частоты варьировалось от 5 до 60 минут, что определялось реакционной способностью карбонильной компоненты. Мощность излучения составила 70 Вт. В качестве кислотного катализатора также применялась пара-толуолсульфокислота. Полнота протекания реакции контролировалась методом тонкослойной хроматографии. Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа полученных продуктов (2.59-2.63) представлены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Физико-химические характеристики соединений (2.59-2.63), производных глицерина

№ соед.	Выход, %	Т.кип./ мм. рт. ст.	n_D^{20}	Вычислено, %		Брутто- формула	Найдено, %	
				С	Н		С	Н
2.59	61	92/5	1,4426	57,51	9,65	$C_7H_{14}O_3$	57,67	9,73
2.60	62	110/10	1,4476	59,97	10,07	$C_8H_{16}O_3$	59,61	10,15
2.61	71	150/5	1,5371	66,65	6,71	$C_{10}H_{12}O_3$	66,53	6,81
2.62	45	120/7	1.4784	62,77	9,36	$C_9H_{16}O_3$	62,85	9,45
2.63	18	190/7	1,5495	68,02	7,27	$C_{11}H_{14}O_3$	68,14	7,15

Из литературных данных¹⁸⁸ известно, что из двух возможных продуктов, в классических условиях образуется только производные 1,3-диоксоланов. 1,3-Диоксаны в условиях конвекционного нагрева не образуются.

Как показывает обзор литературы, применение микроволнового облучения в активации тех или иных реакций, может изменить их направление и привести к образованию неожиданных продуктов. В конкретном случае, нами мог быть синтезирован 1,3-диоксан или смесь продуктов. Поэтому продукт реакции был подвергнут тщательному изучению.

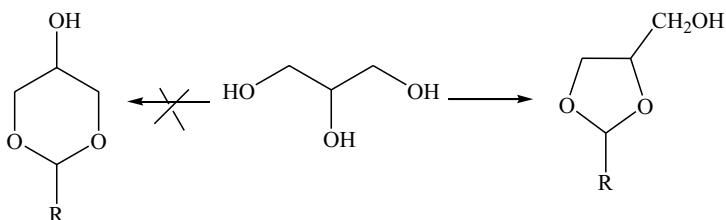
¹⁸⁸ Cheeseman G.W.H., Werstiuk E.S.G. Advances in Heterocyclic Chemistry. –N.-Y.&L.: Academic Press. - Vol. 14. - P. 210.

ТСХ-анализ продукта, полученного конденсацией глицерина с изо-масляным альдегидом, показал, что R_f в случаях как микроволнового, так и конвекционного синтеза, составил 0,57 (бензол : ацетонитрил = 5:1). Показатель преломления для вещества, полученного в условиях микроволнового облучения и конвекционного нагрева, составили 0,4459 и 0,4427 соответственно.

ИК-спектры соединения (2.59), полученного обоими методами, идентичны и имеют полосу поглощения в области 3444 см^{-1} , соответствующую гидроксильной группе; $2965, 2933, 2877\text{ см}^{-1}$, отвечающим областям поглощения валентных С-Н групп. Присутствие диоксоланового кольца подтверждается наличием 7 характерных полос поглощения в области $1239\text{--}1010\text{ см}^{-1}$. ИК-спектр соединения (2.59) представлен на рисунке 2.7.

Строение соединений (2.59-2.63) было также подтверждено нами данными ЯМР- ^1H -спектроскопии. Протоны диоксоланового кольца, находящиеся в положениях 4 и 5, записываются в виде мультиплетов в областях 3,95-4,01 и 3,98-4,25 м. д. соответственно. Протоны метоксильного радикала проявляются в виде мультиплета и синглета в областях 3,52-4,15 и 4,47-4,79 м. д. соответственно¹⁶⁰. ЯМР- ^1H -спектр соединения (2.59) представлен на рисунке 2.8. В таблице 2.9 приведены данные ЯМР-спектроскопии соединений (2.59-2.63).

На основании проведенных исследований можно утверждать, что в условиях микроволнового облучения образуется только один из двух возможных продуктов, соответствующий 1,3-диоксолан, как это показано на схеме ниже:



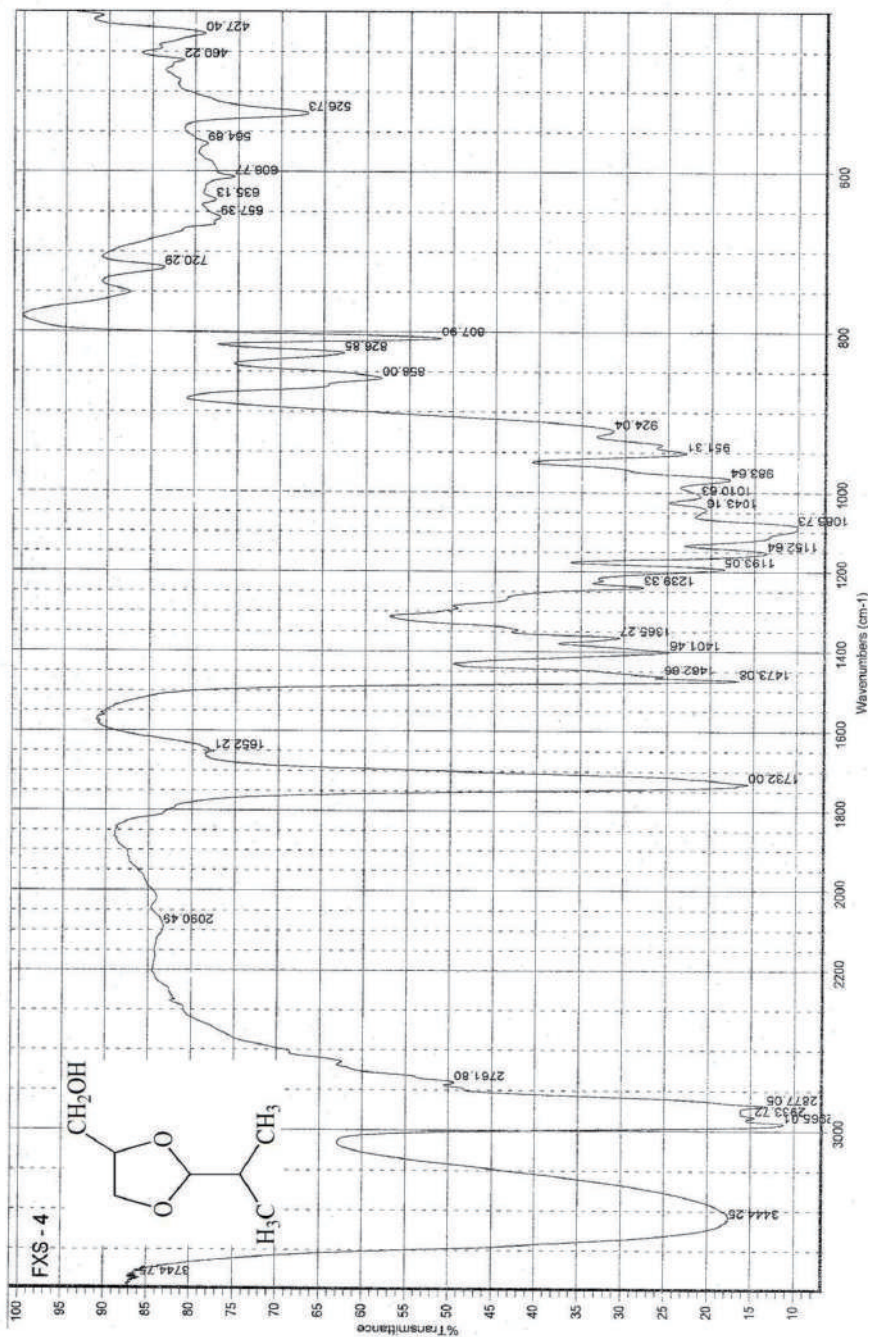
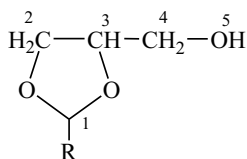


Рисунок 2.7 – ИК – спектр соединения 2-изопропил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (2.59)

Таблица 2.9 – Данные спектров ЯМР-¹H соединений (2.59-2.63)



№ соед.	ЯМР- ¹ H спектр, δ, м.д., в CDCl ₃					
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	R
2.59	4,62- 4,65 д	4,25 д	3,95- 4,00 м	4,05- 4,15 м	3,47 с	0,90-0,95 д д (-CH ₃), 1,75-1,85 м (-CH(CH ₃) ₂)
2.60	4,85- 4,89 д	3,98- 4,05 м	3,94- 4,01 м	3,54- 3,79 м	4,75 с	2,30-2,35 м (- CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃), 1,03- 1,07 д (-CH ₃), 1,25-1,30 м (-CH ₂ CH ₃), 0,95-1,0 д (- CH ₂ CH ₃),
2.61	6,15 с	3,95- 4,03 м	3,98- 4,01 м	3,52- 3,75 м	4,79 с	7,22, 7,38 (-Ph)
2.62	-	4,02- 4,11 м	3,95- 3,99 м	3,56, 3,76 м	4,76 с	1,15 м, 1,32-1,36 м, 1,58- 1,76 м (-CH ₂) ₅)
2.63	-	4,10- 4,12 м	3,95 м	3,53, 3,77 м	4,75 с	1,73 с (-CH ₃), 7,15, 7,33 (-Ph)

«Зеленая химия» как научное направление возникло в середине 90-х годов XX века и довольно быстро нашло сторонников в химическом сообществе. Более того, в развитых странах мира (США, ЕЭС, Япония, Канада) обязательным стандартом химической технологии для внедрения в производство является соответствие принципам концепции «Зеленая химия». Новые схемы химических реакций и процессов, которые разрабатывают во многих ведущих научных и промышленных лабораториях мира, призваны кардинально сократить влияние химического производства на окружающую среду. Особо приветствуются (в целях замены экологически грязных технологий) разработки новых методов синтеза широко востребованных химических соединений, отличающихся высокой

производительностью и экономической рентабельностью. Рекомендуется в их разработке применять альтернативные методы активации процессов, замену традиционных органических растворителей на ионные жидкости или воду, отказ от использования растворителя.

На представленной ниже диаграмме (рисунок 2.9) наглядно иллюстрируются преимущества, предлагаемого нами метода синтеза 2-замещенных-1,3-диоксоланов в сравнении с классическим.



Рисунок 2.9 – Анализ затрат времени на синтез диоксоланов в классических условиях и в условиях микроволнового облучения

Как следует из диаграммы, по классической методике большая часть времени затрачивается на абсолютизацию растворителя и синтез продукта.

На эти операции расходуется не только время, но и материальные и трудовые ресурсы. В предложенном нами методе стадия подготовки растворителя отсутствует, а стадия синтеза продукта сокращена до 1 часа (в случае кетонов). Стадия выделения и очистки продукта также сокращена за счет отсутствия необходимости в отгоне растворителя из реакционной среды, его очистки и регенерации.

Таким образом, можно сделать вывод об очевидном преимуществе проведения синтезов 2-замещенных-1,3-диоксоланов в условиях микроволнового облучения, что связано со значительным уменьшением времени производственного цикла (в 5-6 раз), отсутствием растворителя, что, в свою очередь, делает предложенный метод более экологичным в сравнении с существующими и полностью соответствующим концепции «Зеленая химия»¹⁸⁹.

2.3 Проведение реакции С-Н и N-Н аминометилирования по Манниху в условиях микроволновой активации

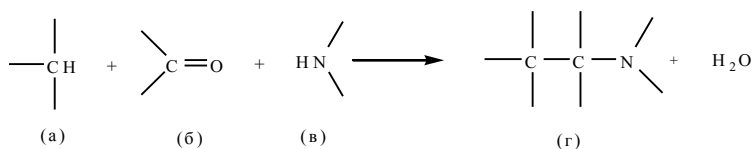
Развитие синтетических методов органической химии, в частности новых методологических подходов к проведению органических реакции, прежде всего направлено на удовлетворение всевозрастающих потребностей общества в новых, практически полезных материалах. Это привело к возникновению различных, высокоэффективных и в настоящее время активно разрабатываемых научных направлений, таких как реакции домино, органический синтез в водной фазе, медицинская химия и комбинаторный синтез. Особой популярностью комбинаторные методы синтеза пользуются в разработке библиотек потенциально биологически-активных веществ. При этом молекулы рассматриваются как строительные блоки и основная задача экспериментатора состоит в том, чтобы подобрать среднестатистические (не наилучшие!) условия синтеза, подходящие для получения как можно большего количества веществ в одних и тех же экспериментальных условиях. Сочетание комбинаторных методов с параллельным синтезом и

¹⁸⁹ Кустов Л.М., Белецкая И.П. «Green Chemisry» – новое мышление //Рос. хим. ж. -2004. - Т.XLVIII, № 6. - С. 99-107.

высокоэффективными способами выделения и очистки (препаративные хроматографические установки) уменьшают потребность в высококвалифицированном ручном труде и позволяют получать до нескольких сотен новых веществ ежедневно. При таком подходе не синтез, а скрининговые исследования становятся «скоростным лимитирующей» стадией в разработке новых практически полезных, в том числе и лекарственных веществ. И по прогнозам специалистов в медицинской химии это приведет к появлению огромного числа принципиально новых лекарственных соединений в ближайшие 5-10 лет.

Реакция Манниха – была открыта немецким химиком Карлом Маннихом (1877–1947) в 1917 г. Реакция Манниха является классическим процессом для получения β-аминокетонов. Область ее применения столь широка, а продукты могут быть столь разнообразными интермедиатами, что она безусловно является одним из прекраснейших инструментов для комбинаторных методов синтеза.

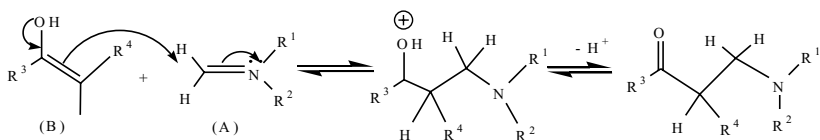
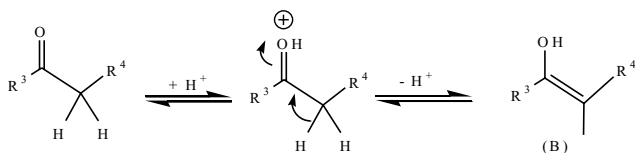
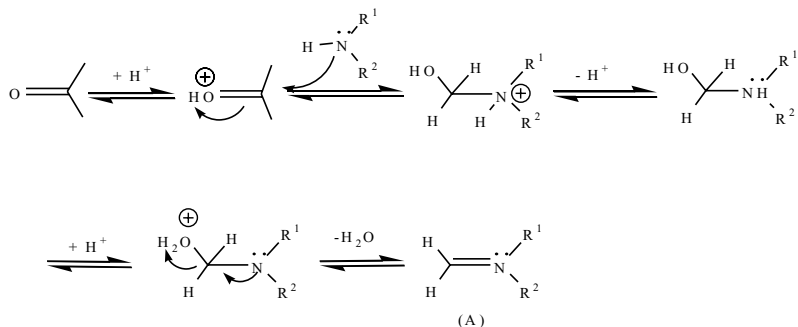
В общем виде реакция Манниха записывается следующим образом:



Как видно из обобщенной схемы в реакции Манниха участвуют три компонента: субстрат (а) – соединение, подвергаемое аминометилированию, карбонильная компонента (б) и аминная компонента (в). В результате реакции Манниха образуется продукт аминометилирования (г) называемый *основание Манниха*, а также выделяется молекула воды.

Механизм реакции аминометилирования по Манниху заключается в следующем: сначала образуется иминиевый ион (А) из амина и формальдегида, затем, так как реакция идет в кислой среде, соединение с функциональной карбонильной компонентой (в этом случае кетон) может

таутомеризоваться в енольную форму (В), после чего он атакуется ими-
ниевым ионом (А). Механизм реакции представлен на следующей схеме:



Субстратом в реакции Манниха может быть большой класс органических соединений: кетоны, имеющие, по крайней мере, один α -водородный атом, фенолы, содержащие не более одного заместителя в *орто*-положении, терминальные алкины, нитроалканы, гетероциклические соединения (например индол) и ряд других. Необходимым условием участия таких соединений в качестве субстрата в реакции Манниха является наличие α -водородного атома по отношению к активирующей функциональной группе.

Обычно карбонильным компонентом является простейший альдегид – формальдегид, хотя могут применяться и другие альдегиды как алифатического, так и ароматического ряда, а также кетоны. Аминная компонента традиционно представлена вторичными аминами, хотя в слу-

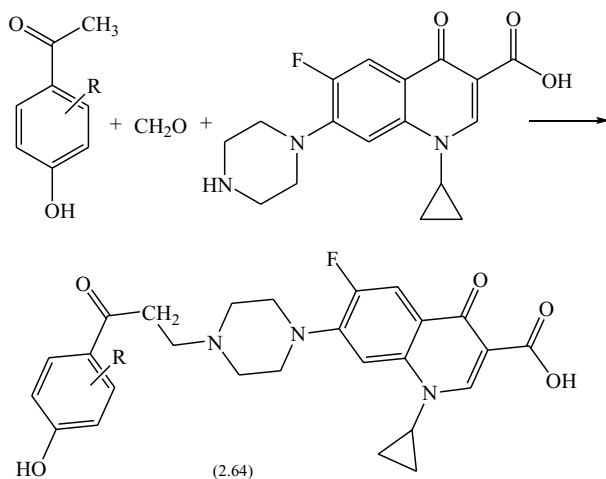
чае синтеза циклических соединений можно использовать первичные амины и даже аммиак.

Несмотря на то, что реакция Манниха хорошо изучена, она активно применяется в синтезе новых практически-полезных соединений, а методы ее проведения постоянно улучшаются. Обзор публикаций за 1999-2009 годы показал, что реакция Манниха используется в синтезе лекарственных препаратов, горюче-смазочных материалов, присадок для топлива, в полимерной промышленности.

Ниже представлены наиболее известные реакции аминометилирования по Манниху.

1. Аминометилирование ароматических кетонов.

Индийскими учеными была изучена возможность создания антибиотиков нового поколения на основе хорошо изученных фторхинолонов, в частности «Ципрофлоксацина». Реакция последнего с замещенными пара-гидроксиацетофенонами привела к получению веществ обладающих выраженной антибактериальной активностью (2.64)¹⁹⁰



¹⁹⁰ Agarwal Sp., Bala H., Ali Mm. Ciprofloxacin prodrug via Mannich reaction// Indian Journal of Pharmaceutical Science. - 1999. - Vol. 61, № 4. - P. 223-226.

Противовоспалительные препараты были получены аминотилированием 2-гидрокси-5-метилацетофенона параформом и некоторыми вторичными аминами в изопропанол^{191,192,193,194}.

Проведение органических реакций в водной среде является актуальным направлением современной органической химии. Особенности аминотилирования ацетофенона и циклогексанона в воде ароматическими аминами и карбонильными соединениями различного строения было изучено в работе¹⁹⁵. Найденный авторами катализатор, трифталат висмута, позволил провести указанную реакцию с выходом от 67 до 94%. Длительность процесса составляла от 4 до 12 часов.

С целью поиска биологически-активных и модификации лекарственных соединений разными авторами в условиях конвекционного нагрева была проведена серия реакций с участием ацетофенона и его производных^{196, 197, 198},

2. Аминотилирование алифатических кетонов

Авторам¹⁹⁹, используя катализаторы на основе солей титана (IV) удалось добиться осуществить аминотилирование камфоры с выходом

¹⁹¹ Popovici I., Popovici I., Marculescu A. Biochemical effects of some new Mannich Base from ortho-hydroxyaryl alkyl ketones on rats with chronic inflammation // *Farmacia*. - 2008. - Vol. LVI, № 2. - P. 221-228.

¹⁹² Roman G., Nanu D., Comanita E., Comanita B. Synthesis and Reactivity of Some Mannich Bases. New Arylamine Mannich Bases Derived From 2-Hydroxy-5-Methylacetophenone // *Turk J Chem*. - 2000. - Vol. 24, № 67. P. 71.

¹⁹³ Pieroni M. Quinolones: new perspectives // XXVI Advanced Course of Medicinal Chemistry and "E. Duranti" National Seminar for PhD Students. - Università degli studi di urbano "Carlo Bo", European School of Medicinal Chemistry, 2006. P. 88-90.

¹⁹⁴ Пат. 20060196107 A1 USA. Cyclic Mannich products/ Malfer D., Allen G., Thomas M., Sheets R.; опубл. 07.09.06. - 8 с.

¹⁹⁵ Thierry O., Nadeau E., Guay-Begin A. Direct-type catalytic three-component Mannich reaction in aqueous media // *Tetrahedron Lett*. - 2006. - Vol. 47. - P. 8351-8354.

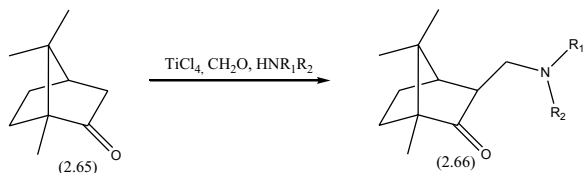
¹⁹⁶ Turgut Z., Pelit E., Köycü A. Synthesis of New 1,3-Disubstituted-2,3-dihydro-1H-naphth-[1,2e][1,3]oxazines // *Molecules*. - 2007. - Vol. 12. - P 345-352.

¹⁹⁷ Chi K., Ahn Y., Shim K., Park T., Ahn J. One-Pot Synthesis of Mannich Base Using Hydroxy Aromatic Rings and Secondary Amines // *Bull. Korean Chem. Soc.* - 1999. - Vol. 20, № 8. - P. 973-976.

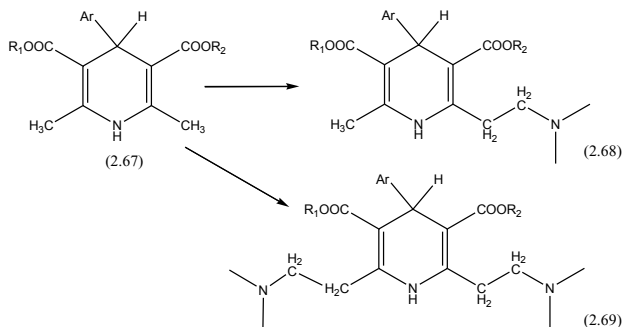
¹⁹⁸ Mete E., Gul H., Kazaz C. Synthesis of 1-Aryl-3-phenethylamino-1-propanone Hydrochlorides as Possible Potent Cytotoxic Agents// *Molecules*.- 2007.- Vol. 12. - P. 2579-2588.

¹⁹⁹ Pinheiro S., Greco S., Veiga L., Farias F., Costa P. Stereoselective Mannich reaction of Camphor titanium enolate // *Tetrahedron Assym*. - 2002. - Vol. 13. - P. 1157-1159.

продуктов аминотилирования от 33 до 52%. Ранее эта реакция считалась не возможной.

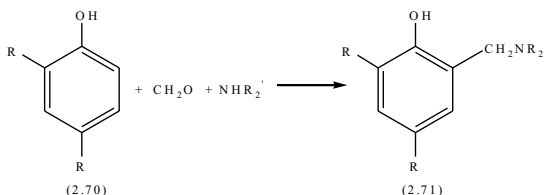


Не менее элегантно было проведено аминотилирование активированных метиленовых групп 1,4-дигидропиридинов, применяемых в медицине в качестве блокаторов кальциевых каналов²⁰⁰. В зависимости от природы заместителей R1 и R2, а также от природы амина была изучена возможность получения продуктов моно – и диаминометилирования.



Синтез новых биологически активных веществ и практически полезных полученных аминотилированием алифатических соединений описан в ряде литературных источников²⁰¹.

3. Аминотилирование фенолов



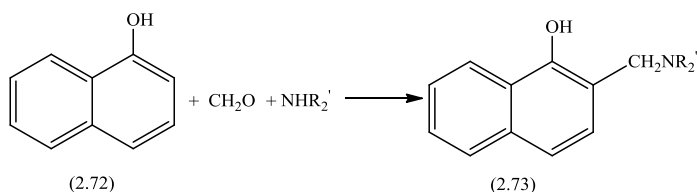
²⁰⁰ Aritomi J., Ueda S., Nishimura H. Mannich Reaction of Dihydropyridine Derivatives. I. Reactions with Secondary Amines // J.Chem. Pharm. Bill. – 1980. – Vol. 128, № 11. – P. 3163-3171.

²⁰¹ Rivera A., Gallo G.I., Gayon M.E. A novel Mannich type reaction using animals and alkaline medium // Synth. Comm. -1993. - №23. -P.2921-2929.

Общая схема, приведенная в этом пункте, легла в основу большого числа высокотехнологических разработок в области создания новых добавок к горюче-смазочным материалам с целью повышения их эффективности. Аминометилированием различных фенолов были получены: топливные масла и смазки, присадки, улучшающие сгорание топлива^{202,203,204}.

Также аминотетраметилированием фенолов были синтезированы полимеры, обладающие термической устойчивостью²⁰⁰, водорастворимостью²⁰¹, и другими практически ценными свойствами^{205,206,207}.

С-аминометилирование нафтола, проведенная авторами, позволило получить широкий спектр потенциально биологически-активных веществ, содержащих в своей структуре нафталиновый фрагмент^{208,209}.



4. Аминометилирование гетероциклических соединений

Авторами²¹⁰ было изучено аминометилирование производных индола, в которых роль карбонильной компоненты выполняли альдегиды

²⁰² Пат. 20090071065 А1 (43) USA. Mannich detergents for hydrocarbon fuels / Malfer J., Allen G., May D.; опубл. 19.03.09 – 13с.

²⁰³ Пат. 7351864 B2 USA. Process for preparation of Mannich condensation products useful as sequestering agents/ Chiverton E.; опубл. 01.04.08. – 11 с.

²⁰⁴ Пат. 20090075849 А1 (43) USA. Oil- soluble molybdenum derivatives derived from hydroxyethyl- substituted Mannich based/ Gatto J., Loper T., Liesen P.; опубл. 19.03.09 – 11 с.

²⁰⁵ Пат. 20080274924 A1 USA. Method for producing Mannich adducts that contain polyisobutylene phenol/ Lange A., Rath H., Posselt D., Trotsch-Schaller I.; опубли. 06.11.08. – 16 с.

²⁰⁶ Пат. 20090118457A1 USA. Resorcinol – based Mannich base/ Gerber U., Waldegg U.; опубл. 07.03.09 - 5с.

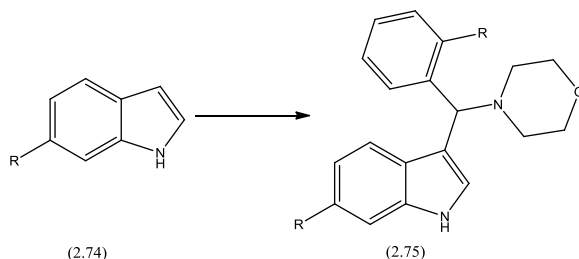
²⁰⁷ Пат. 20070264506 A1 USA. Epoxy resin compositions containing Mannich bases, suitable for high-temperature applications/ Wigger T.; опубл. 15.11.07. – 7с.

²⁰⁸ Пат. 20040044061 USA. Substituted 1 and 2 naphthol Mannich bases/ Gerlach M., Maul C.; опубл. 10.08.04. – 24 с.

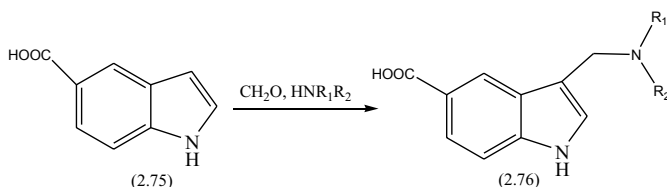
²⁰⁹ Пат. 6774136 A1 USA. Substituted 1 and 2 naphthol Mannich based/ Gerlach M., Maul C.; опубл. 04.03.04. – 27 с.

²¹⁰ Lindquist C., Ersoy O., Somfai P. Parallel synthesis of an indole-based library via an iterative Mannich reaction sequence // *Tetrahedron*.- 2006.- Vol. 62. -P. 3439–3445.

ароматического ряда. Полученные соединения показали выраженную анальгетическую активность.



Шведскими учеными был опубликован²¹⁰ первый пример применения принципов комбинаторной химии, в том числе параллельного синтеза, для модификации производных индола и получения библиотеки из 25 веществ. Необходимо обратить внимание, что реакция была ими проведена в условиях конвекционного нагрева в среде растворителя - диоксана.



В качестве аминной компоненты использовали доступные вторичные амины, такие как морфолин, пиперидин, диэтиламин и т.д. Подобранные ими условия позволили провести синтез со средним выходом (55-75%) и высокой чистотой (80-95%) желаемых продуктов. Также синтезу производных индола посвящен ряд патентов^{211, 212}.

За последние 5 лет в высокорейтинговых журналах опубликовано применение реакции Манниха для синтеза антимикробных средств на основе производных бензотиазола²¹³, триазола²¹⁴ и изатина²¹⁵, ингибиторов

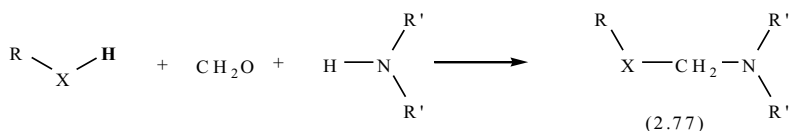
²¹¹ Пат. 20030060497 A1 USA. Substituted indole Mannich bases / Gerlach M., Maul C.; опубли. 27.03.03. – 37 с.

²¹² Пат. 007091220 B2 USA. Substituted indole Mannich bases/ Gerlach M., Maul C.; опубли. 15.08.06. – 33 с.

²¹³ Katritzky A., Galuszka B., Rachwal S., Black M. Mannich Reactions of Carbonyl Compounds and Enamines with Benzotriazole as the NH Component // J. Heterocyclic Chem.-1994.- Vol 31. -P. 917.

ферментов на основе фталальдегида и первичных аминов²¹⁶, психотропных препаратов на основе 1,2-дегидроизохинолинов²¹⁷. Описано применение реакции Манниха для модификации имидазолов, бензотриазолов и многих других классов органических соединений.

В качестве субстрата с подвижным атомом водорода могут выступать и другие соединения: различные спирты, тиолы, амины, фосфины и т.д. В этом случае говорят соответственно об О-, S-, N-, P- т.д. аминометилировании. В общем виде О-, P-, S-, N- аминометилирования могут быть представлены на следующей схеме:



где X= O, P, S, N

Приведенные примеры реакции Манниха представляют собой классический ее вариант, заключающийся во взаимодействии субстрата, карбонильного и аминного компонентов. Обычно реакция идет при кипячении реагентов в органическом растворителе, например в метиловом, изоамиловом спирте или нитробензоле в присутствии кислоты. Для многих синтетических целей подобный вариант реакции достаточен, однако в случае гидрофобных, ацидофобных, термолабильных субстратов, а

²¹⁴ Lingappa B., Girisha K., Kalluraya B., Rai N., Kumari N. Regioselective reaction: Synthesis of novel Mannich bases derived from 3-(4,6-disubstituted-2-thiomethylpyrimidyl)-4-amino-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their antimicrobial properties// Indian Journal of Chemistry. – 2008. – Vol. 47B. – P. 1858-1864.

²¹⁵ Bhasin P., Sachdeva N., Pandeya S., Nath G., Singh S. Synthesis and Evaluation of Schiff and N-Mannich Bases of Isatin as Potential Antimicrobial Agents// Acta Pharmaceutica. -2005.- Vol. 47 - P.21-29.

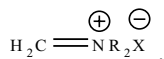
²¹⁶ Takahashi I., Nishiuchi K., Miyamoto R., Hatanaka M., Uchida H., Isa K., A. Sakushima and S. Hosoi Reaction Systems Peripheral to the 1:2 Mannich Condensation Reaction between o-Phthalaldehyde and Primary Amine// Letters in Organic Chemistry. - 2005. – Vol. 2. -P. 40-43.

²¹⁷ Mahmoud S., Fad T.A., Farag M.H., Mouhamed A.M. 1,2-Dihydroisoquinoline-N-Acetic Acid Derivatives as New Carriers for Specific Brain Delivery I: Synthesis and Estimation of Oxidation Kinetics Using Multivariate Calibration Method //Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. - 2003. - № 336. - P. 573-584.

также субстратов, имеющих несколько мест для возможного направления аминометилирования этот вариант не подходит.

Так как реакция Манниха обладает значительным промышленным и, следовательно, коммерческим потенциалом, то особенности ее проведения, возможности расширения области применения, ограничения и синтетические приемы подвергаются активному и тщательному изучению и разработке.

Об актуальности углубленного изучения реакции Манниха свидетельствует постоянное появление новых публикаций, в которых описываются различные синтетические методы для проведения ранее не возможных или малоэффективных процессов²¹⁸, повышения стереоселективности реакций добавлением тех или иных стереоспецифических катализаторов^{219,220}. И так как реакция Манниха имеет важное промышленное значение, то определенные коммерчески-ценные приемы ее проведения активно патентуются^{221, 222, 223}. Одним из усовершенствованных методов является использование заранее приготовленных иминиевых солей²²⁴:



Иминиевые соли представляют собой продукт взаимодействия карбонильного и иминиевого компонентов реакции Манниха, только это

²¹⁸ Koll A. Specific Features of Intramolecular Proton Transfer Reaction in Schiff Bases // Int. J. Mol. Sci. – 2003. – Vol. 4. - P. 434-444.

²¹⁹ Mao Q. Studies on the L-proline Catalyzed and the Borono Mannich Reaction //A thesis submitted in fulfillment of the requirements for the award of the degree MASTER OF SCIENCE-RESEARCH from University of Wollongong Department of Chemistry Wollongong. – Australia, 2007.

²²⁰ Hayashi Y., Urushima T., Shoji M., Uchimaru T., Shiina I. The direct, enantioselective, one-pot, three-component, cross-Mannich reaction of aldehydes: The reaction for the Higher Reactivity of aldimine versus aldehyde in proline-mediated Mannich and Aldol Reactions// Adv. Synth. Catal. - 2005. - № 347.-P. 1595-1604.

²²¹ Пат. 20080228000 A1 USA. Cinchona alkaloid-catalyzed asymmetric Mannich reactions/ Deng L.; опубли. 18.09.08 -23с.

²²² Пат. 007256161 B2 USA. Process for making group II metal carbonated, overbased Mannich condensation products of alkylphenols/ Wollenberg R., Cantor J.; опубли. 14.08.07.-11 с.

²²³ Пат. 20070093630 A1 USA. Mannich based and processes for the preparation of Mannich bases/ Gerber U., Wigger T.; опубли. 26.04.07. – 6с.

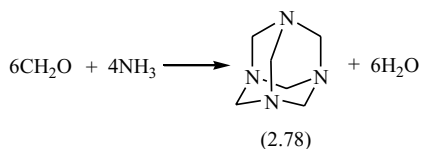
²²⁴ Пат. 20080052985 A1 USA. Quaternary ammonium salt of a Mannich compound/ Stevenson P., Thetford D., Vilardo J.; опубли. 06.03.08. – 10 с.

«взаимодействие» было проведено заранее, отдельно от всего синтеза. Использование заранее приготовленного промежуточного вещества, иминиевой соли, позволяет проводить аминометилирование в отсутствие кислоты, быстро и при комнатной температуре, поскольку иминиевая соль характеризуется высокой реакционной способностью, которая объясняется тем, что иминиевая соль представляет собой стабилизированный карбокатион. Высокая реакционная способность иминиевых солей накладывает некоторые ограничения на выбор растворителя для проведения реакции аминометилирования. В данном случае используют высокополярные растворители (для того чтобы соль находилась в растворе), неспособные к химическому взаимодействию с иминиевой солью: ацетонитрил, диметилсульфоксид, диметилформамид и т.д. Таким образом, в этой модификации реакция сводится к простому перемешиванию субстрата с иминиевой солью в подходящем растворителе при комнатной температуре.

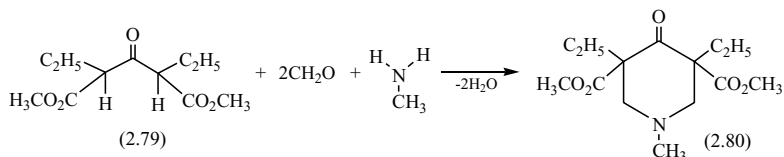
В синтетической органической химии находит применение как сама реакция Манниха, так и основания Манниха в качестве исходных веществ для дальнейших превращений.

Реакция Манниха применяется для построения различных гетероциклических систем.

1. Образование 1,3,5,7-тетразаадамантана (уротропина, «сухой спирт») из аммиака и формальдегида:



2. Образование производных γ -пиперидона:

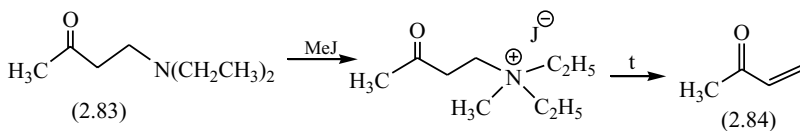


$$3 \text{ H}_3\text{C}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{O}}{\parallel}}\text{C} + \begin{array}{c} \text{H} & \text{H} \\ & \diagdown \quad / \\ & \text{N} \\ & | \\ & \text{H} \end{array} \xrightarrow{-2\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ | \qquad | \\ \text{H}_3\text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C} \text{---} \text{CH}_3 \\ | \qquad | \qquad | \\ \text{H}_3\text{C} \qquad \text{H} \qquad \text{CH}_3 \end{array}$$

(2.81)

$$\begin{array}{c} \text{H} \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{H} \end{array} + \text{CH}_3\text{NH}_2 + \begin{array}{c} \text{CO}_2\text{H} \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{CO}_2\text{H} \end{array} \longrightarrow \left[\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{HO}_2\text{C} \quad \text{C}=\text{O} \end{array} \right] \xrightarrow{-\text{CO}_2} \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{N} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C} \quad \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \quad \text{C}=\text{O} \end{array} \quad (2.82)$$

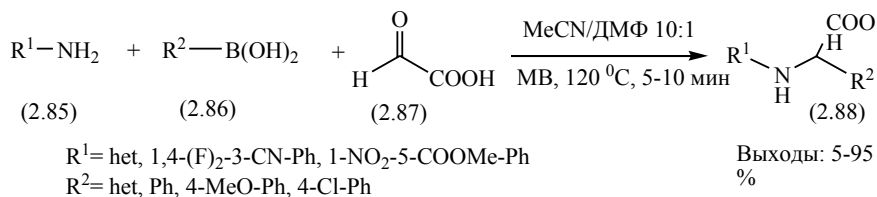
4. Непосредственно сами основания Манниха, полученные из кетон и альдегидов, используются как предшественники енонов (соединений, содержащих одновременно кратную углерод-углеродную связь и карбонильную группу). Возможность подобного использования основывается на том, что основания Манниха довольно легко отщепляют диалкиламинную группу при нагревании. Этому процессу способствует предварительная кватернизация азота посредством, например, метилиодида:



В научной литературе имеются единичные работы, посвященные изучению реакции Манниха в условиях МВО.

Так, авторами²²⁵ были изучены термальные эффекты микроволнового облучения в ряде реакции Манниха, катализируемых (S)-пролином. В классических условиях при нагревании на водяной бане реакция протекает в течение 23 ч при температуре 45-50 °С. Установлено, что проведение реакции в условиях МВ-излучения сокращает реакционное время до 3-4 ч, повышая выходы до 83-86 %.

В работе²²⁶ проведена реакция Петасиса (борная реакция Манниха) между тремя компонентами: амином (2.85), борной кислотой (2.86) и глиоксильным альдегидом (2.87).



В результате исследований показано, что в условиях МВ-облучения продукты аминометилирования N-арил- α -аминокислоты (2.88) получаются в течение 5-10 мин с выходами 5-95 % в зависимости от природы радикалов R^1 и R^2 . В этих и других работах^{227,228,229,230,231,232,233,234,235} авторы под-

²²⁵ Rodríguez B., Bolm C. Thermal effects in Organocatalytic Asymmetric Mannich Reactions // J. Org. Chem. - 2006. - Vol.71. - P.2888-2891.

²²⁶ Follmann M., Gaul F., Schdfer T., Kopec S., Hamley P. Petasis Boronic Mannich Reactions of Electron-Poor Aromatic Amines under Microwave Conditions // *Synlett*. - 2005. - P.1009-1011.

²²⁷ Gronnow M.J., White R.J., Clark J.H., Macquarrie D.J. Energy efficiency in chemical reactions: a comparative study of different reaction techniques // *Org.Process Res. Dev.* - 2005. - Vol.9. - P.516-518.

черкивают следующие преимущества микроволнового облучения - равномерность прогрева реакционной массы по всему объему; безынерционность нагрева, высокую динамичность регулирования температуры; отсутствие теплоносителя; возможность мгновенного прекращения подачи энергии в случае необходимости и т.д. Все это позволяет сделать вывод о больших перспективах применения микроволнового синтеза в органической химии.

Область практического применения реакции Манниха поражает воображение. Современные варианты проведения реакции Манниха отличаются широтой условий проведения синтеза с одной стороны, и возможностью контроля образующегося продукта с другой. Это означает, что экспериментально могут быть созданы условия для полного регио- и стереоселективного контроля реакции. Однако, при всем совершенстве и многообразии классических методов проведения указанных реакций они имеют два недостатка: длительность протекания процесса (от 0,5 до 12 ч) и необходимость в использовании растворителя.

В следующем разделе будут приведены результаты исследования влияния факторов микроволнового облучения (мощности, времени облучения, специфического микроволнового эффекта, природы растворителя и

²²⁸ Perreux L., Loupy A. A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium and mechanistic considerations // *Tetrahedron*. - 2001. - Vol.57. - P.9199-9223.

²²⁹ Hoz A. D.L., Diaz-Ortiz A., Moreno A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal effects // *Chem. Soc. Rev.* - 2005. - Vol.34. - P.164-178.

²³⁰ Xu G., Wang Y.-G. Microwave-Assisted Amination from Aryl Triflates without Base and Catalyst // *Org. Lett.* - 2004. - №6. - P.985.

²³¹ Reddy A.C.S., Rao P.S., Venkataratnam R.V. Fluoro organics: Facile syntheses of novel 2- or 4-trifluoromethyl-1H-arylo-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl)imidazoles, oxazoles and thiazoles // *Tetrahedron Lett.* - 1997. - Vol.53. - P.5847-5854.

²³² Chatti S., Bortolussi M., Loupy A. Synthesis of New Diols Derived from Dianhydrohexitols Ethers under Microwave-Assisted Phase Transfer Catalysis // *Tetrahedron*. - 2000.- Vol. 56, № 32. - P. 5877-5883

²³³ Perreux L., Loupy A., Delmotte M. Microwave effects in solvent-free esters aminolysis // *Tetrahedron*. - 2003. - Vol.59. - P.2185-2189.

²³⁴ Perreux L., Loupy A., Volatron F. Solvent-free Preparation of Amides from Acids and Primary amines under Microwave Irradiation // *Tetrahedron*. - 2002. - Vol.58. - P.2155-2162.

²³⁵ Leadbeater N.E., Pillsbury S.J., Shanahan E., Williams A.V. An assessment of the technique of simultaneous cooling in conjunction with microwave heating for organic synthesis // *Tetrahedron*. - 2005. - Vol.61. - P.3565-3585.

др.) на направление протекания реакции С-Н и N-H аминометилирования с участием различных субстратов.

2.3.1 Реакция С-Н аминометилирования по Манниху в условиях МВ-облучения

Не смотря на то, что молекула фенилацетилена обладает выраженной С-Н кислотностью, в реакции аминометилирования, реакционная способность фенилацетилена в условиях микроволнового облучения не изучалась.

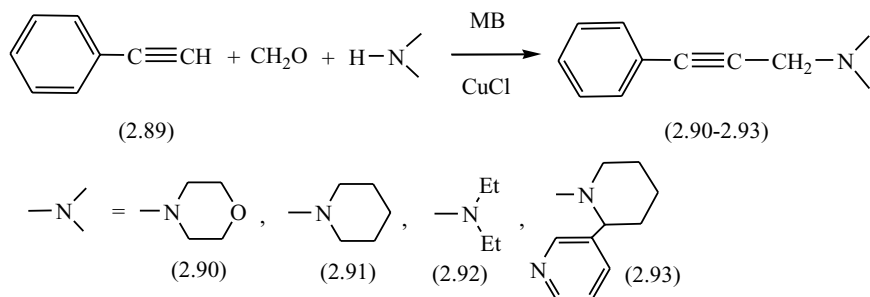
Авторами²³⁶ изучалась реакция аминометилирования фенилацетилена в классических условиях при применении термического нагревания. Ими была предложена методика аминометилирования фенилацетилена в диоксане параформом и простейшими вторичными аминами (морфолин, пиперидин, диэтиламин). Этот метод имеет существенные недостатки: во-первых, время протекания реакции, которая завершается за 40 ч, во-вторых, реакцию проводят в среде растворителя – диоксана. Современные тенденции в разработке новых путей синтеза практически полезных веществ, в частности заключаются в снижении или полном отказе от использования растворителя. Отказ от применения растворителя приводит к сокращению не производственных затрат таких как: транспортировка, очистка, хранение регенерация растворителя. Отсутствие растворителя в принципе исключает возможность его разлива, взрыва, воспламенения. В работе²³⁷ предлагается проведение данной реакции в среде без растворителя нагреванием на водяной бане. Описанный способ позволил сократить время реакции до 6 ч.

Перечисленные причины являлись основанием разработки нового более экологически чистого и экономически рентабельного способа проведения реакции аминометилирования фенилацетилена, например, с помощью активирующего действия микроволнового облучения.

²³⁶ Бабаян А.Т. Внутримолекулярные перегруппировки солей четырехзамещенного аммония. – Ереван: Изд.АН АрмССР, 1976. - №1. - С.159-348.

²³⁷ Геворкян А.А., Аракелян А.С., Мовсисян А.А., Джанджулян Л.Ж., Петросян К.А. Улучшенная методика аминометилирования ацетиленов // ЖОХ. - 2006. - Т.76, №7. - С.1223.

Изучение особенностей и поиск оптимальных условий протекания реакции С-Н аминометилирования фенилацетилена вторичными аминами и параформом в условиях МВ-облучения проводилось по следующей схеме^{238, 239}:



Задачей экспериментальной работы было нахождение оптимальных условий аминометилирования фенилацетилена. Для ее решения смесь, молярный состав которой оставался постоянным и соответствовал описанной в литературе²³⁸, подвергалась микроволновому облучению. В ходе эксперимента варьировались мощность излучения и время. Особенности строения установки позволяли использовать только фиксированные значения мощности: 90, 150, 350, 600 и 800 Вт. Значение времени менялось в диапазоне от 0,5 до 10 минут.

В ходе эксперимента установлено, что микроволновым облучением реакционной смеси, состоящей из фенилацетилена, параформа и соответствующего амина при мощности исходящего облучения 350 Вт в течение 3-5 мин удастся синтезировать целевые продукты (2.90-2.93). Реакция была проведена в отсутствие растворителя. При проведении реакции, при мощности облучения 90 и 150 Вт, интенсивность процесса уменьшается в 3-4 раза и составляет 12-20 мин.

На рисунке 2.10 приведен график зависимости выхода соединения (2.90) от мощности излучения.

²³⁸ Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Аминометилирование фенилацетилена по Манниху в условиях СВЧ-облучения // ЖОХ. - 2007. - Т.77, №5. - С.876.

²³⁹ Хрусталёв Д.П.. Развитие современных методов в химии ацетиленовых соединений // Труды Межд. научно-практ. конф. «Наука и ее роль в современном мире». -Караганда, Болашак-Баспа. -2009 г., -С. 435-440.

Из диаграммы видно, что при увеличении мощности излучения > 600 Вт, выход целевого продукта не повышается. Это объясняется тем, что при 600-800 Вт исходные реагенты быстро нагреваются и испаряются, не вступив во взаимодействие. Установлено, что наиболее оптимальной мощностью реакции аминометилирования фенилацетилена является 360 Вт.

Зависимость выхода соединения (2.90) от мощности излучения

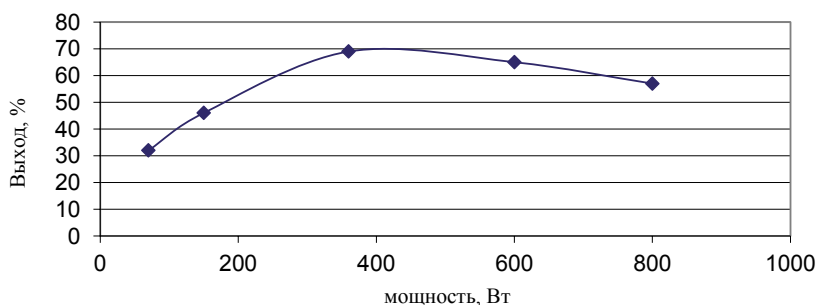


Рисунок 2.10 – Диаграмма зависимости выхода соединения (2.90) от мощности излучения

Окончание реакции контролировалось методом ТСХ. В результате проведенных исследований установлено, что для всех изучаемых реакций при мощности облучения 360 Вт оптимальное время реакции составляет 3-5 мин. Разброс времени объясняется неоднородностью микроволнового поля (нами была использована мультимодовая микроволновая установка, где даже положение реакционной посуды имеет значение). Установлено, что при проведении реакции в течении 5 мин (таблица 2.10), выход целевого продукта максимален.

На рисунке 2.11 представлена диаграмма зависимости выхода соединения (2.90) от времени реакции. На представленной диаграмме видно, что сокращение времени облучения до 1-2 мин не приводит к желаемому вы-

ходу продукта. При проведении реакции в течение более 10 мин, происходит частичное осмоление реакционной массы, что приводит к заметному снижению выходов целевых продуктов. На основании этих данных установлено, что при проведении реакции от 3 до 5 мин достигаются максимально возможные выходы продукта аминотилирования по изученным соединениям.

Зависимость выхода соединения (2.90) от времени облучения

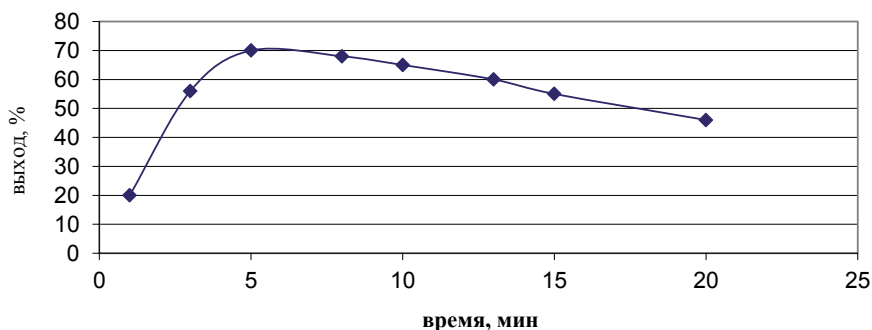


Рисунок 2.11 – Диаграмма зависимости выхода соединения (2.90) от времени реакции

Сравнение результатов микроволнового и конвекционного способов активации этих реакций показывает (табл. 2.10), что применение МВ-облучения приводит к многократному (72-120 раз) сокращению времени реакции, однако увеличение выходов целевых продуктов в случае применения МВО не обнаружено. Данное наблюдение позволяет предположить, что решающая роль в ускорении химической реакции принадлежит термическим эффектам. Реакция протекает по классическому механизму. Таким образом, можно отметить, что разработанный метод синтеза может являться основой для его применения в параллельном синтезе библиотек оснований Манниха.

Строение полученных веществ было доказано данными ИК-, ЯМР- ^1H спектроскопии и встречным синтезом. В ИК спектрах соединений (2.90-2.93) наблюдаются характерные полосы поглощения тройной $\text{C}\equiv\text{C}$ связи в области 2110 см^{-1} , валентные колебания C-N проявляются в виде пика средней интенсивности с областью поглощения 1095 см^{-1} .

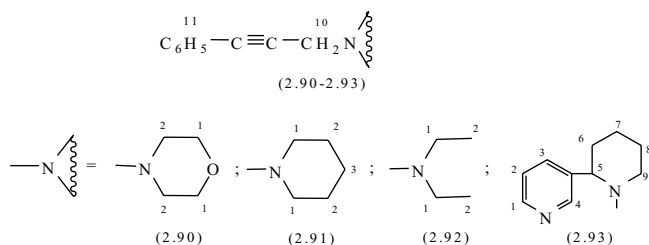
При анализе спектров ЯМР ^1H соединений (2.90-2.93), снятых в DMSO-d_6 , установлено, что в области сигналов слабого поля присутствуют сигналы, характерные для протонов ароматического кольца в виде мультиплета при 7,45-7,55 м.д. Метиленовые протоны CH_2 -групп записываются в виде синглета при 3,48 м.д. Так в спектре ЯМР- ^1H гидрохлорида 1-морфолино-3-фенил-2-пропина (2.90) присутствуют сигналы протонов морфолинового кольца в виде мультиплета 2,97 м.д. ($\text{CH}_2\text{-}\underline{\text{CH}_2}\text{-O-}$) и 4,25 м.д. ($\text{N-}\underline{\text{CH}_2}\text{-CH}_2\text{-}$) Спектр ЯМР- ^1H гидрохлорида соединения (2.90) приведен на рисунке 2.12. Физико-химические константы синтезированных соединений (2.29-2.32) совпали с ранее описанными в работе²³⁷ и приведены в таблице 2.11.

Таблица 2.10 - Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2.90-2.93), полученных классическим методом и в условиях МВ-облучения

Соединения	Т _{кип} , $^{\circ}\text{C}/\text{мм}$ рт.ст.	n_D^{20}		Выход, %		Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
		Кл.усл [237]	МВ-усл	Кл.усл [237]	МВ-усл	С	Н		С	Н
2.90	131-133/2	1,567 6	1,5675	80	78,4	71,2 5	7,51	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$	71,7 1	7,72
2.91	132-135/2	1,560 5	1,5600	78	77,6	84,4 0	8,52	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$	84,6 4	8,91
2.92	150-155/5	1,536 6	1,5365	75	66,5	83,4 2	9,09	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}$	83,6 8	9,29
2.93	205-207/5	-	1,5925	-	57	82,6 1	7,23	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$	82,9 8	7,44

Таким образом, изучена реакция аминотетирования фенилацетилена по Манниху различными аминами в условиях МВО. Установлены зависимости выхода продуктов аминотетирования от мощности излучения и времени реакции. Предложенный метод проведения реакции аминотетирования характеризуется заметным сокращением реакционного времени по сравнению с классическим методом. Реакции проведены в отсутствие растворителя, что соответствует принципам концепции «Зеленая химия».

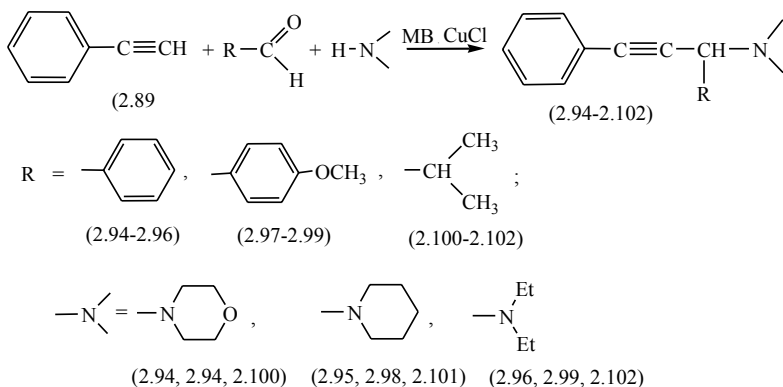
Таблица 2.11 – Данные спектров ЯМР-¹Н соединений (2.90-2.93)



№ со- ед	Химический сдвиг, δ, м.д., DMSO-d ₆										
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2.9 0	2,97 м	4,25м	-	-	-	-	-	-	-	3,48 с	7,45- 7,55м
2.9 1	1,40-2,0м			-	-	-	-	-	-	3,52с	7,42- 7,53м
2.9 2	2,80 м	1,10м	-	-	-	-	-	-	-	3,42 с	7,45- 7,55м
2.9 3	8,65 д	7,45д.	8,00д. д.	8,48 д	3,49 т.	1,30-2,00м			2,59 м	3,40с	7,35- 7,65м

Подавляющее большинство исследований реакции Манниха как в классических условиях, так и в условиях МВ-облучения проводятся с применением в качестве карбонильной компоненты простейшего альдегида – параформальдегида^{240,241}. Известно, что помимо параформа могут применяться и другие карбонильные соединения как алифатического, так и ароматического ряда. Строение и синтетические возможности молекул, которые могут быть собраны подобным образом, привлекают научный интерес исследователей всего мира. Однако, пространственные и электронные особенности альдегидов и кетонов более сложного строения нежели параформ, делает возможным неоднозначное протекание реакции аминотетирования в условиях МВ-облучения. Поэтому, нам представлялось интересным изучение реакции аминотетирования фенилацетилена некоторыми альдегидами и вторичными аминами в условиях МВ-облучения.

Нами была осуществлена реакция аминотетирования фенилацетилена бензальдегидом, (анисовым альдегидом, изомасляным альдегидом) и различными вторичными аминами, такими как: морфолин, пиперидин, диэтиламин по следующей схеме²⁴²:



²⁴⁰ Ершов В.В., Володькин А.А. Пространственно затрудненные фенолы. Сообщение 4: Реакция манниха в ряду 2,6-диалкилфенолов // Изв.АН. Сер.хим. - 1962. - С.1290-1292.

²⁴¹ Завьялов С.И., Ежова Г.И., Кравченко Н.Е., Куликова Л.Б., Дорофеева О.В., Румянцева Е.Е., Завозин А.Г. Природные урацилы: методы синтеза и химические свойства // Хим. фарм. журн. – 2003. – Т.37, №7. – С.3-6.

²⁴² Хрусталева Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. Некоторые примеры реакции аминотетирования фенилацетилена по Манниху в условиях микроволнового облучения // Изв.НАН РК, Сер.хим.-2008. - №5. - С.67-69.

Как и в случае с параформом, в поиске оптимальных условий синтеза желаемых веществ был использован метод «проб и ошибок». Подбор наиболее эффективных условий синтеза проводился варьированием времени (от 1 мин до 10 мин) и мощности излучения (от 90 до 800 Вт). Было установлено, что наиболее высокие выходы продуктов получаются при применении мощности 350 Вт, времени 3-5 мин. Общая методика синтеза заключается в МВ-облучении смеси, состоящей из фенилацетилена, соответствующего альдегида и вторичного амина. В качестве катализатора применялась однохлористая медь в ДМФА.

Соединения (2.94-2.102) представляют бесцветные сильноосновные жидкости. Для установления структуры синтезированных соединений на их основе были получены соответствующие гидрохлориды, которые представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые в воде и спирте. Чистота и индивидуальность продуктов контролировались методом ТСХ.

Физико-химические константы, данные элементного анализа синтезированных соединений (2.94-2.102) представлены в таблице 2.12.

Таблица 2.12 - Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2.94-2.102)

Соединения	T _{пл} , °C	R _f *	Выход, %	Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
				С	Н		С	Н
2.94	167-168	0,44	65,2	82,28	6,90	C ₁₉ H ₁₉ NO	82,32	6,85
2.95	184-185	0,37	71,1	87,23	7,69	C ₂₀ H ₂₁ N	87,22	7,62
2.96	203-205	0,23	57,2	86,65	8,04	C ₁₉ H ₂₁ N	86,59	8,06
2.97	149-151	0,24	58,3	78,15	6,89	C ₂₀ H ₂₁ NO ₂	78,19	6,84
2.98	209-210	0,44	62,2	82,58	7,59	C ₂₁ H ₂₃ NO	82,57	7,60
2.99	189-190	0,20	42,1	81,87	7,90	C ₂₀ H ₂₃ NO	81,84	7,87
2.100	138-140	0,19	52,3	78,97	8,70	C ₁₆ H ₂₁ NO	78,95	8,69
2.101	142-144	0,23	54,1	84,59	9,60	C ₁₇ H ₂₃ N	84,54	9,57
2.102	214-216	0,46	41,2	83,79	10,11	C ₁₆ H ₂₃ N	83,74	10,15

* Примечание - (система дихлорэтан:этанол=9:1)

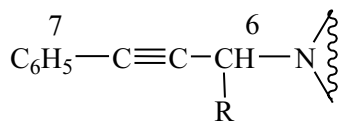
Как видно из таблицы 2.12, наибольшие выходы продуктов аминотилирования достигаются в случае бензальдегида и анисового альдегида 52-71 %. Низкие выходы продуктов на основе изомасляного альдегида (41-57 %), вероятно, обусловлены со стерическими препятствиями, возникающими вследствие инициирования вращательного движения молекулы карбонильных соединений в переменном электромагнитном поле как это рассматривалось в разделе 2.1.1. Нельзя забывать, что изомасляный альдегид является низкокипящим соединением (т.кип. 64,2 °С), и при облучении волнами сверхвысокой частоты частично испаряется, не вступая во взаимодействие. В случае применения высококипящих альдегидов, таких как бензальдегид, анисовый альдегид, выходы продуктов выше.

Строение полученных веществ было доказано данными ИК-, ЯМР¹H - спектроскопии, а также встречным синтезом.

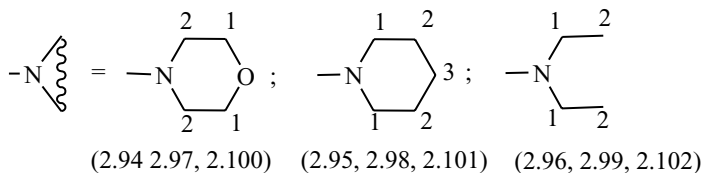
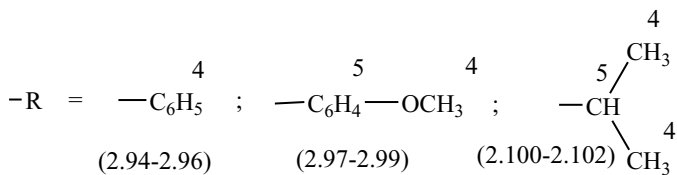
Так в спектре ЯМР-¹H соединения (2.101), записанного в ДМСО-d₆, протоны ароматического кольца прописываются в виде мультиплета в области 7,57 м.д. и 7,45 м.д. CH₂ протоны пиперидинового кольца проявляются в виде широкого мультиплета в области 1,40-2,0 м.д. В области сигналов сильного поля присутствуют характерные протоны CH₃ группы, проявляющиеся в виде двух дублетов при 1,10 и 1,14 м.д. (-CH(CH₃)₂). Спектр ЯМР-¹H соединения (2.101) приведен на рисунке 2.13.

В ИК-спектре соединения (2.97) имеются полосы поглощения слабой интенсивности C≡C связи в области 2146 см⁻¹, полосы поглощения валентных колебаний C-N связи в области 1587 см⁻¹. Полосы поглощения в области 2963 и 2940 см⁻¹ отнесены к валентным колебаниям C-H метильной группы. Также появляются полосы поглощения C-C ароматического кольца в области 1434 и 1459 см⁻¹. ИК-спектр соединения (2.97) показан на рисунке 2.14.

Таблица 2.13 – Данные спектров ЯМР-¹Н соединений (2.94-2.102)



(2.94-2.102)



№ соед.	Химический сдвиг, δ, м.д., DMSO-d ₆						
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7
2.94	2,95д	4,25д	-	7,06-7,25м	-	4,95д	7,42-7,53м
2.95	1,40-1,51м			7,10-7,25м	-	4,85д	7,55-7,83м
2.96	2,35кв	1,10т	-	7,06-7,47м	-	4,81д	7,35-7,82м
2.97	2,95д	4,25д	-	3,74д	6,67-6,96 м	4,95д	7,56-7,84м
2.98	1,40-2,0м			3,65д	6,65-7,01 м	4,75д	7,39-7,81м
2.99	2,39кв	1,0т	-	3,72д	6,65-6,95 м	4,65д	7,35-7,65м
2.100	2,97д	4,25д	-	1,10-1,15д	3,09 м	3,64 д	7,47-7,55м
2.101	1,40-2,0м			1,10-1,15д	3,05м	3,65 д	7,45-7,57м
2.102	2,40кв	1,0т	-	1,15-1,20д	3,15м	3,70 д	7,38-7,55м

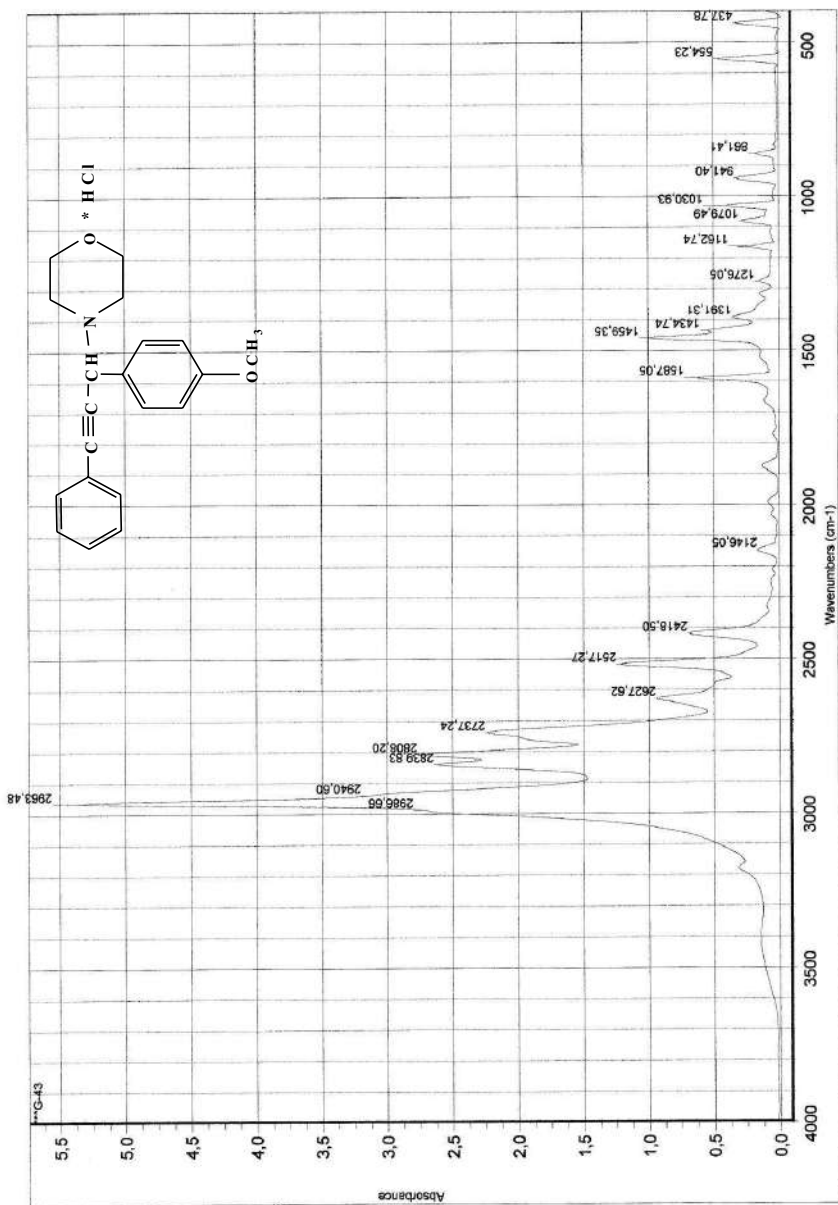


Рисунок 2.14 – ИК-спектр гидрохлорида 1,1-морфолино-п-метоксифенил-3-фенил-2-пропина (2.97)

На рисунке 2.15 представлена диаграмма анализа затрат времени на аминотетилирование фенилацетилена альдегидами и вторичными аминами в классических условиях и в условиях МВ-облучения. Диаграмма наглядно демонстрирует преимущество нового метода проведения реакции аминотетилирования по Манниху.

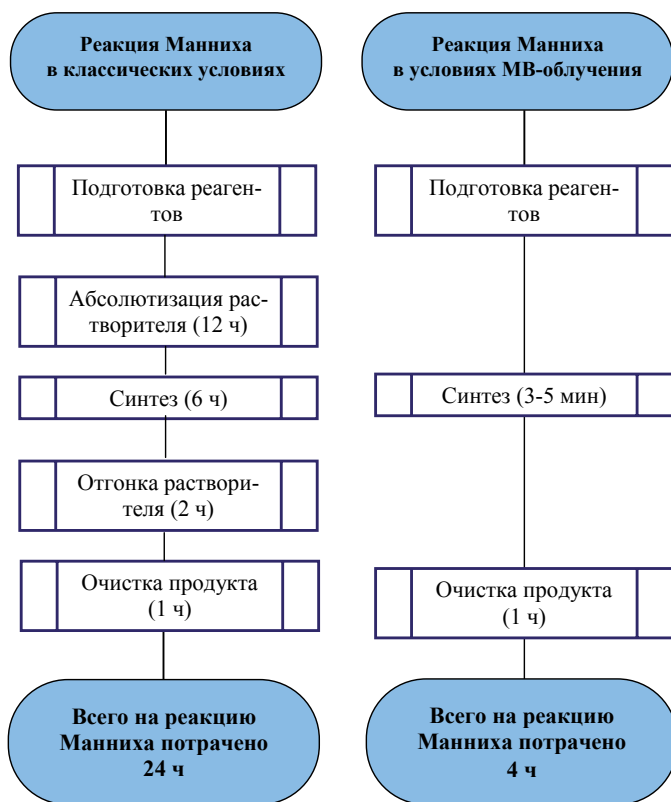


Рисунок 2.15 - Диаграмма анализа времени реакции аминотетилирования фенилацетилена в классических условиях и в условиях МВ-облучения

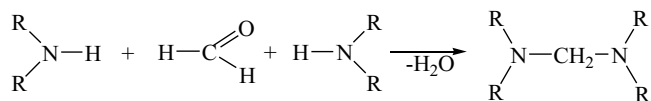
Как следует из диаграммы, по классической методике большая часть времени затрачивается на абсолютацию растворителя и синтез продукта. На эти операции расходуется не только время, но и материальные и трудовые ресурсы. В предложенном нами методе стадия подготовки растворите-

ля отсутствует, а стадия синтеза продукта сокращена до 3-5 мин. Стадия выделения и очистки продукта также сокращена за счет отсутствия необходимости в отгоне растворителя из реакционной среды, его очистки и регенерации.

Таким образом, изучена реакция аминометилирования фенилацетилена замещенными альдегидами и вторичными аминами в условиях МВ-облучения. Исследована зависимость реакционной способности применяемых карбонильных компонентов (альдегидов). Продукты с изомасляным альдегидом образуются с выходами меньше, чем в случае бензальдегида и анисового альдегида. Вероятно, это объясняется особенностью поведения изомасляного альдегида в высокочастотном электромагнитном поле.

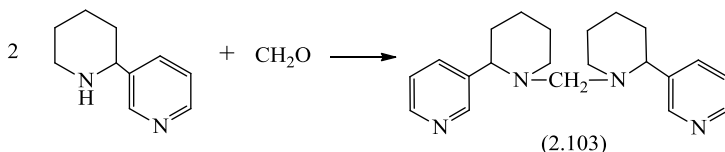
2.3.2 Реакция N-H аминометилирования в условиях МВ-облучения

Как уже отмечалось в подразделе 2.3, известны реакции N-H аминометилирования, где принимают участие две молекулы вторичного амина и карбонильная компонента. Эта реакция может являться побочным процессом C-N алкилирования. Также необходимо отметить, что продукты N-H аминометилирования, диаминометаны, имеют промышленное значение и используются для удаления сероводорода из промышленных газов, в качестве растворителей и ценных синтонов в тонком органическом синтезе. Общая схема реакции N-H аминометилирования приведена на следующей схеме:



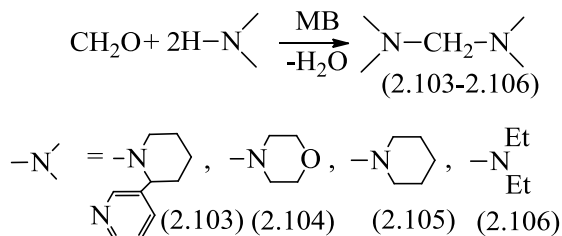
Одна молекула вторичного амина выполняет роль N-H-кислотной компоненты, другая молекула – аминной компоненты. В итоге происходит сшивание двух молекул амина молекулой альдегида.

Анализ литературных источников показал, что реакции N-H аминометилирования не изучены на достаточном уровне. В работе²⁴³ была изучена реакция N-H аминометилирования на примере алкалоидов анабазин с получением ди-анабазинилметана:



Реакция проводилась в условиях конвекционного нагрева в среде этанола в течение 2 ч. Продукт реакции был выделен с выходом 50 %.

Специфика МВ-облучения дает возможность проведения реакции без растворителя, что позволяет повысить выход и, что особенно важно, чистоту продукта. В связи с этим нам представлялось интересным изучение реакции N-H-аминометилирования в условиях МВ-облучения на примере алкалоида анабазина и некоторых других вторичных аминов (морфолин, пиперидин, диэтиламин) по следующей схеме²⁴⁴:



В ходе подбора условий, установлено, что с применением МВ-облучения реакция получения диаминометанов (2.103-2.106) может быть успешно проведена в течении 3-4-х мин в отсутствие растворителя. Общая методика, отработанная варьированием времени и мощности микроволнового излучения синтеза, заключается в микроволновой активации при

²⁴³ Власова Л.М. Дисс. ... канд.хим.наук, Караганда.:ИОСУ, 1997. - С.65-66.

²⁴⁴ Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Получение диаминометанов в условиях МВ-облучения // ЖОХ. – 2008. - Т.78, Вып.2. - С.347-348.

мощности облучения 350 Вт смеси, состоящей из 0,01 моль параформальдегида и 0,02 молей вторичного амина. Продукты реакции были выделены перегонкой в вакууме масляного насоса.

Синтезированные диаминометаны (2.103-2.106) представляют собой бесцветные прозрачные сильноосновные жидкости, растворимые в воде и органических растворителях. Строение и идентичность полученных веществ были доказаны данными ИК-, ЯМР- ^1H -спектроскопии, Масс-спектрометрии. Чистота продукта контролировалась методом тонкослойной хроматографии.

В ИК-спектрах продуктов (2.103-2.106) отсутствует интенсивная полоса N-H связи при $3370\text{--}3350\text{ см}^{-1}$ и появляется дополнительная полоса при 1430 см^{-1} , характерная для поглощения валентных колебаний C-N связи. Полосы поглощения валентных колебаний C-H проявляются в области $2990, 2950\text{ см}^{-1}$.

Дианабазинилметан (2.103) представляет собой белое кристаллическое вещество с т.пл. $94\text{ }^{\circ}\text{C}$. При анализе спектра ЯМР- ^1H соединения (2.103), снятого в DMSO-d_6 , группа линий в области 1,2-1,7 м.д. и 2,39 м.д. представляет собой сигналы протонов пиперидинового кольца в виде мультиплетов. Синглет в области 2,85 м.д. отнесен к метиленовому протону N- CH_2 -N. Спектр ЯМР- ^1H приведен на рисунке 2.15.

Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %) для (2.103): 336 [M]^+ , 175 (100), 162 (6), 146 (4), 132 (36), 118(10), 105(13), 98(3), 92(23), 84(18), 78(7), 65(11), 51(8), 44(85). Масс-спектр соединения (2.103) показан на рисунке 2.16.

Физико-химические константы соединений (2.103-2.106) соответствуют литературным данным²⁴⁵ и приведены в таблице 2.14.

Таким образом, изучение реакции N-H аминометилирования на примерах α -пиридил- β -пиперидила (анабазин), морфолина, пиперидина и диэтиламина в условиях МВ-облучения показало преимущество данного метода по сравнению с классическим. В ходе подбора оптимальных условий

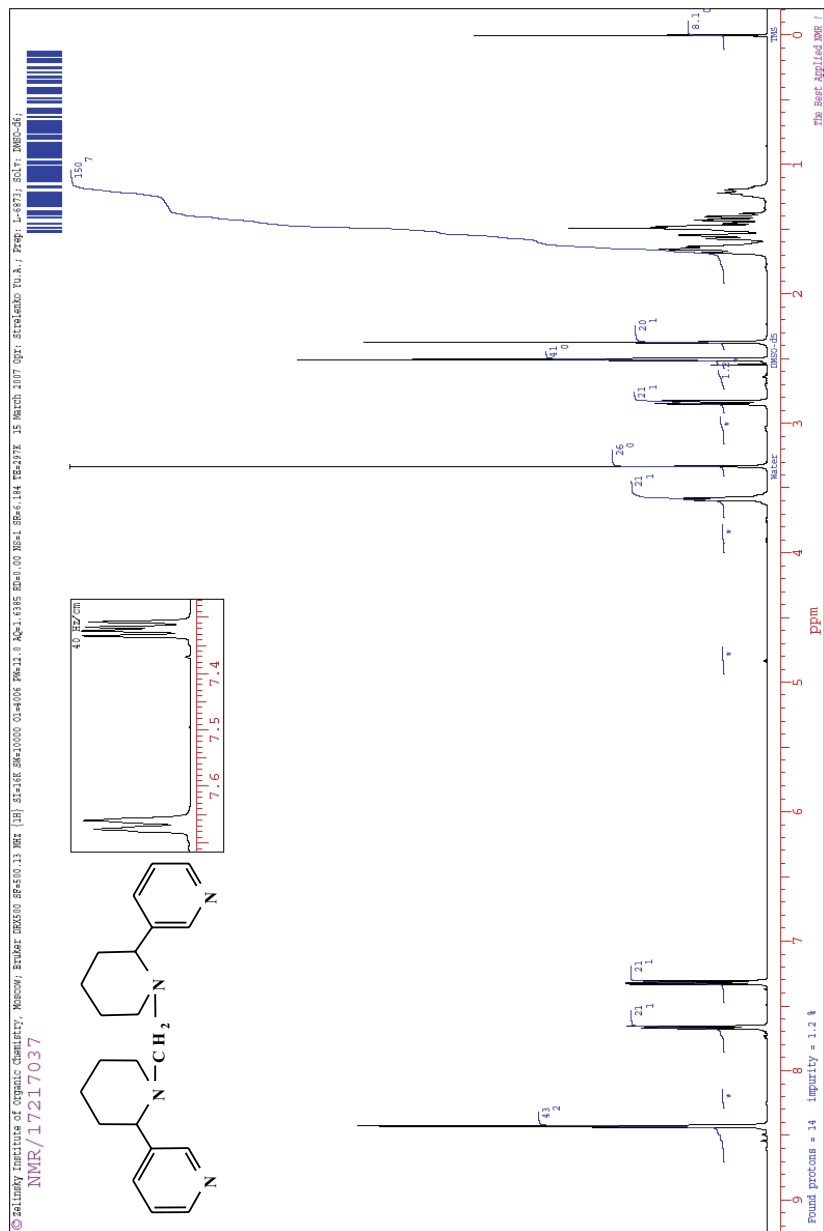
²⁴⁵ Каталог Aldrich, 1988-1989., С. 648

обнаружено, что при мощности излучения 350 Вт в течение 3-4 мин удается синтезировать диаминометаны (2.103-2.106) с выходами 62-70 %. Предложенный метод получения диаминометанов в условиях МВ-облучения характеризуется значительным ускорением протекания реакции (в 40-80 раз) и экологической безопасностью (синтезы проводились в отсутствие растворителя).

Таблица 2.14 – Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2.103-2.106)

Соединения	Т _{пл.} /Т _{ки} п (⁰ С/мм рт.ст.)	n _D ²⁰		Выход, (%)		Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
		Кл.усл 245	МВ-усл	Кл.усл 272	МВ-усл	С	Н		С	Н
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2.103	94	-	-	50	70	74,96	8,39	C ₂₁ H ₂₈ N ₄	75,09	8,51
2.104	190/11	-	1,5325	-	65	58,04	9,74	C ₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	58,56	9,85
2.105	122- 123/15	1,4820	1,4825	-	69,4	72,47	12,16	C ₁₁ H ₂₂ N ₂	72,61	12,22
2.106	139- 142/70	-	1,5320	-	62,4	68,29	14,01	C ₉ H ₂₂ N ₂	68,44	14,25

Биоиспытания дианабазинилметана (2.103) выявили ростстимулирующую активность. Испытание дианабазинилметана проводилось на отростках корней фасоли обыкновенной. В качестве эталона использовали акпинол, контроля – вода. Дианабазинилметан проявил ростстимулирующую активность при концентрации 10мг/л, сравнимую с активностью акпинола.



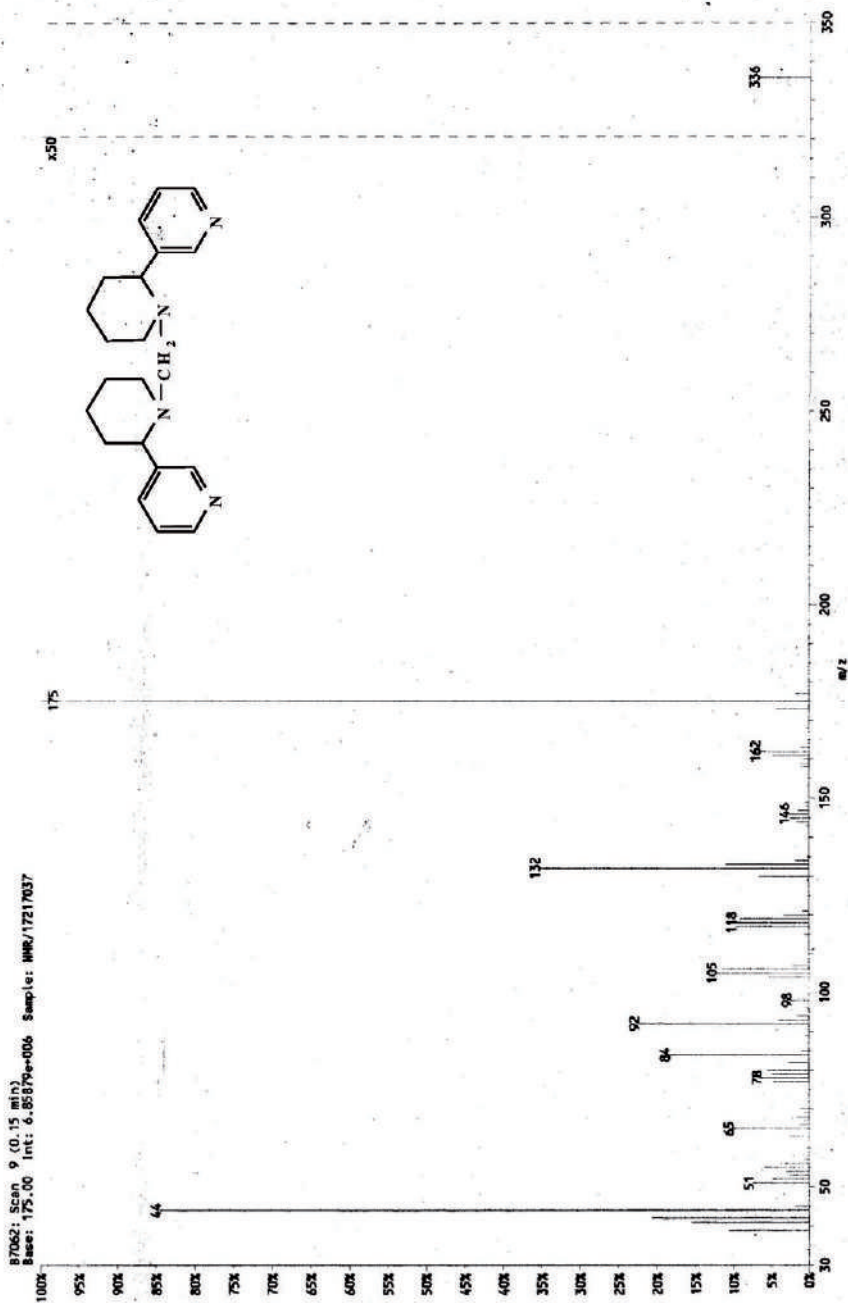
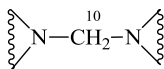
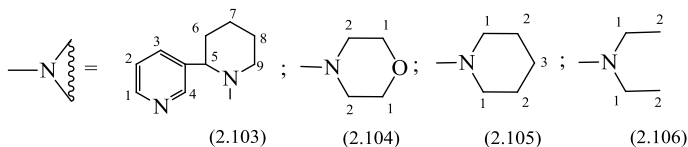


Рисунок 2.16- Масс-спектр дианабазинилметана (2.103)

Таблица 2.15 – Данные спектров ЯМР-¹H соединений (2.103-2.106)

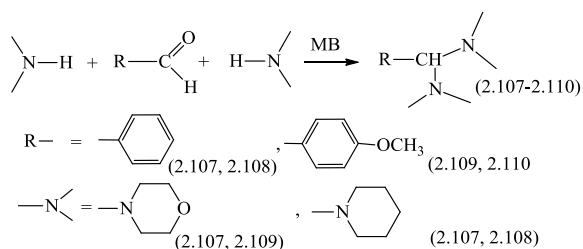


(2.103-2.106)



№ соед.	Химический сдвиг, δ , м.д., DMSO-d ₆									
	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10
2.103	8,43д	7,31д. д.	7,66д. д.	8,43д	3,59т	1,20-1,70м			2,39 м	2,85с
2.104	3,75т	3,05т	-	-	-	-	-	-	-	3,40с
2.105	1,40-2,24м			-	-	-	-	-	-	2,97 с
2.106	2,35к в	1,10т	-	-	-	-	-	-	-	2,95 с

Из анализа литературных источников следует, что в качестве карбонильной компоненты в реакциях N-H аминометилирования, как правило, используют простейший альдегид – параформальдегид. Исследования реакции N-H аминометилирования с ароматическими и алифатическими альдегидами в микроволновых условиях ранее не проводились. Так как продукт химической реакции, проводимой в микроволновом поле, не всегда совпадает с продуктом реакции в условиях конвекционного нагрева, то изучение влияния строения карбонильной компоненты на направление реакции N-H аминометилирования в условиях микроволнового облучения представляет собою научный и практический интерес. Нами были проведены взаимодействия ароматических и алифатических альдегидов с параформом в реакции N-H аминометилирования по Манниху в условиях МВ-облучения на примере бензальдегида и анисового альдегида:



При подборе условий, установлено, что эффективно ускоряет реакцию МВ-излучение мощностью Вт. Время облучения варьировалось от 0,5 до 5 мин, наибольшие выходы аминалей (2.107-2.110) образуются при облучении реакционной смеси в течение 1-3 мин. Синтезированные аминали бензальдегида (анисового альдегида) (2.107-2.110) представляют собой белые кристаллические вещества с четкой температурой плавления. Физико-химические константы, данные элементного анализа соединений (2.107-2.110) представлены в таблице 2.16. Структура синтезированных соединений доказана данными ИК, ЯМР-¹H-спектроскопии, а состав - данными элементного анализа. Идентичность и чистота продуктов контролировались методом ТСХ.

В ИК-спектрах соединений (2.107-2.110) наблюдаются полосы поглощения С-Н ароматического кольца в области 3025 см⁻¹. Валентные колебания С-С ароматического кольца проявляются в области 1490 см⁻¹. Появляются дополнительные полосы поглощения в области 1452 см⁻¹, характерные для колебаний С-N связи. ИК-спектр соединения (2.107) приведен на рисунке 2.17.

Таблица 2.16 – Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2.107-2.110)

Соединения	T _{пл} , °C	R _f [*] ,	Выход, %	Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
				С	Н		С	Н
2.107	92-93	0,24	87,1	68,67	8,45	C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	68,75	8,51
2.108	82-85	0,37	79,4	79,02	10,14	C ₁₇ H ₂₆ N ₂	79,12	10,24
2.109	110-111	0,67	75,9	65,73	8,27	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃	65,81	8,32
2.110	99-100	0,54	81,2	74,96	9,78	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O	75,09	9,81

* Примечание - (система гексан/этилацетат/этанол=3:3:2)

В случае проведения реакции N-H аминометилирования на примере изомасляного альдегида и вторичных аминов (морфолин, пиперидин), выделить продукт реакции не удалось. Низкая температура кипения изомасляного альдегида (64,2 °C) не мешало последнему реагировать с диэтанолмином или гликолями, образуя соответствующие продукты с хорошим выходом, следовательно, не может быть причиной, объясняющей его низкую реакционную способность.

Вероятно, низкая реакционная способность объясняется особенностью строения изомасляного альдегида, который в своей структуре содержит электронодонорные метильные группы, понижающие электроакцепторные свойства карбонильного атома углерода. Также можно предположить, что принудительное инициирование вращательного движения под действием микроволнового излучения не способствует образованию переходного состояния и желаемого продукта.

Таким образом, осуществлена реакция N-H аминометилирования вторичных аминов с ароматическими альдегидами – бензальдегидом, анисовым альдегидом. Установлено, продукты реакции аминометилирования - аминали (2.107-2.110) удастся синтезировать при мощности излучения 350 Вт в течение 1-3 минут с выходами 75-87 %.

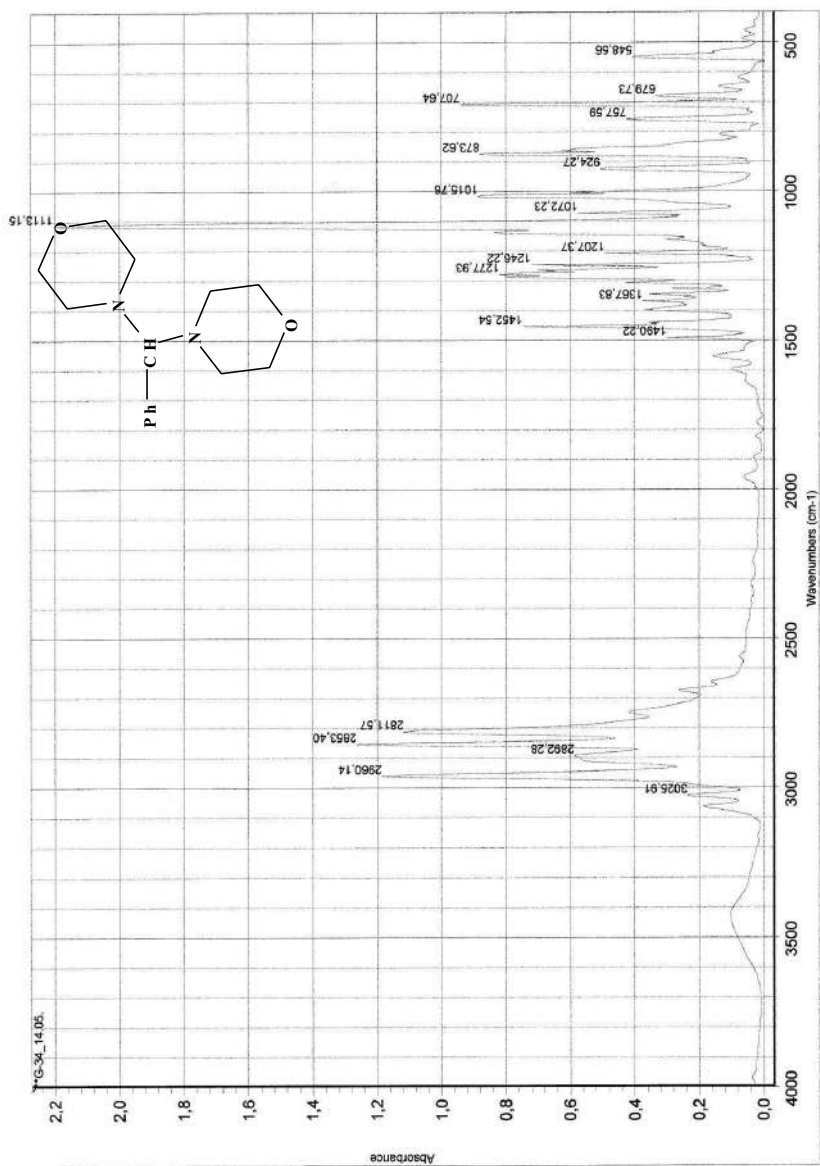


Рисунок 2.17 - ИК-спектр 4,4'-(фенилметилен)диморфолин (2.107)

2.4 Реакция окисления в условиях МВ-облучения

Реакция окисления является одним из фундаментальных процессов и играет важную роль, как в создании, так и в изменении функциональных групп органических соединений и относятся к одним из наиболее распространенных реакций в органической химии. К настоящему времени разработаны и апробированы на большом числе примеров высокоэффективные химические методы окисления. Однако, длительное время не уделялось внимание экологичности применяемых окислителей. Основных недостатков два: низкая атомная эффективность (большой массовый расход окислителя на единицу конечного продукта) и необходимость в регенерации или утилизации восстановленной формы окислителя. Развитие и усовершенствование реакций окисления в настоящее время протекает по пути создания экологически чистых методов окисления: применение экологически дружелюбного окислителя (например, перекиси водорода) и использование нетрадиционных методов активации химических реакций, таких как микроволновое облучение. В статье¹⁰⁸ авторы описывают процесс окисления первичных и вторичных алифатических спиртов перекисью водорода в условиях микроволнового облучения в присутствии тетрабутиламмония сульфата и вольфрамата натрия. Выходы конечных продуктов составили 60-94 %. Время реакции 10-20 мин.

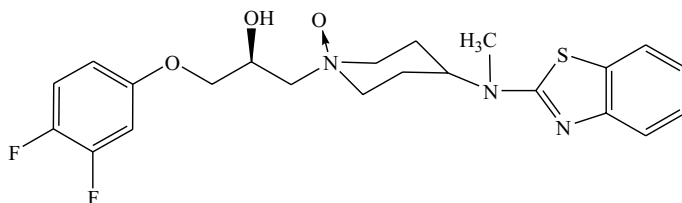
Необходимо отметить, что подбор условий особенно важен, так как в условиях микроволнового облучения при использовании неподходящего окислителя или в неправильно подобранных условиях возможен взрыв. Одним из примеров¹⁰⁷ эффективного проведения реакции в условиях микроволнового облучения является окисление ароматических спиртов йодной кислотой, адсорбированной на монтмориллоните K10 или силикагеле. Проведение этой реакции в условиях конвекционного нагрева требует кипячения реакционной смеси в течение 10 ч. Применение микроволнового облучения в отсутствие растворителя позволяет снизить время реакции до 50-120 с. Выходы на монтмориллоните составляют 87-92 %, на силикагеле 70-89 %.

Актуальность этих исследований определяется необходимостью разработок не только высокоэффективных, но и это самое главное - **безопасных** методов окисления.

2.4.1 Синтез N-оксидов азотсодержащих гетероциклов пиридинового ряда

N-оксиды относятся к востребованному и активно изучаемому классу органических соединений. Неугасаемый научный интерес обусловлен широтой и многообразием практически-полезных свойств. В частности в создании и модификации лекарственных средств.

Лубелузол (1.111) (Lubeluzole, Prosynap) является регулятором активности кальциево-натриевых каналов и применяется в качестве нейропротектора при гипоксии мозга. По сообщению²⁴⁶ N-окислирование усилило терапевтический эффект исходного препарата.

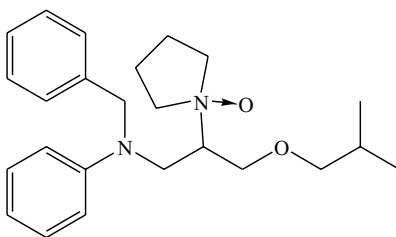


N-оксид лубелазола (2.111)

Авторы²⁴⁷ повысили растворимость, снизили токсичность, расширили диапазон биологической активности, в частности обнаружили ингибиторную активность hERG (the human *Ether-à-go-go* Related Gene), ответственного за сердечную деятельность, проведя реакцию N-окислирования известных и давно употребляемых в медицинской практике препаратов, таких как: «Amiodarone», «Bepiridil» (1.112), «Cisapride», «Droperidol», «Haloperidol» и многих других. Пример N-оксида «Бепридила» приведен ниже.

²⁴⁶ Пат. WO 97/15572 EP. Lubeluzole N-Oxide / Stokbroekx R.A.; опубли. 25.10.95. -14 с.

²⁴⁷ Пат. WO 2008/139152 GB. N-oxide-containing pharmaceutical compounds /Boyle R.G.; опубли. 09.05.05. – 6с.



N-оксид Бепридила (2.112)

N-оксиды азотсодержащих гетероциклических соединений, в частности, пиридинового ряда, показали также антибактериальную, обезболивающую, противосудорожную и многие другие виды активности^{248,249,250,251}. Корреляция зависимости структура-активность в ряду N-оксидов активно исследуется, о чем свидетельствуют соответствующие публикации^{252,253,254,255}.

В настоящее время N-оксиды играют очень важную роль и в косметической промышленности. В частности на основе N-оксидов пиридина и его гомологов, химиками компании L'Oreal разработаны краски для волос^{256, 257}. Их принципиальное отличие от разработок конкурентов заключается в отсутствии необходимости использования перекиси водорода в процессе

²⁴⁸ Chmurzynski L. Experimental Studies on the UV-Spectra of Several Substituted Pyridine N-Oxides and Conjugated Cationic Acids in Acetonitrile // *Molecules*. - 1997. - Vol.2. - P.169-175.

²⁴⁹ Keith J.M. One Step Conversion of Heteroaromatic-N-Oxides to Imidazolo-Heteroarenes // *J. Org. Chem.* - 2008. - Vol.73. - P.327-330.

²⁵⁰ Mosher H.S., Turner L., Carlsmith A. Pyridine-N-oxide // *Org. Synth. Coll.* - 1963. - Vol.4. - P.828.

²⁵¹ Chmurzynski L. Experimental Studies on the UV-Spectra of Several Substituted Pyridine N-Oxides and Conjugated Cationic Acids in Acetonitrile // *Molecules*. - 1997. - Vol.2. - P.169-175.

²⁵² Пат. 20080234306 USA. N-oxide of 4,5-epoxy-morphinanum analogs / Perez J., Han O.Q., Rotshcheyn Y.; опубли. 25.09.08. - 8с.

²⁵³ Bickel M.H. The pharmacology and biochemistry of N-oxides // *Am. Soc. Pharm. Exper. Therap.* - 1999. - Vol. 21. - P. 325-355.

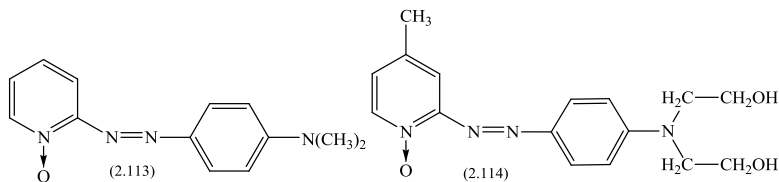
²⁵⁴ Kitamura S., Sugihara K., Tatsumi K. A unique tertiary amine N-oxide reduction system composed of quione reductase and heme in rat liver preparations // *Drug. Metab. Dispos.* - 1999. - Vol. 27, №1. - P. 92-97.

²⁵⁵ Пат. 6114351 USA. N-oxides as antibacterial agent / Rast H., Scheer M., Hallenbach W.; опубли. 05.09.00. - 11с.

²⁵⁶ Пат. 20020004955 USA. Dye composition for keratin fibres, with a cationic direct dye and a polymer or ether / Lang G., Cotteret J.; опубли. 17.01.02. -9с.

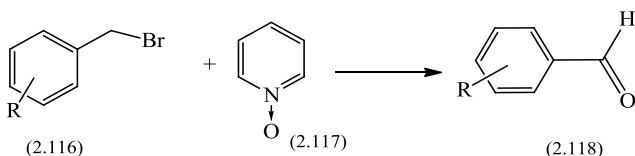
²⁵⁷ Пат. 20020007522 USA. Composition for the oxidation dyeing of keratin fibres and dyeing process using this composition / Lang G., Cotteret J.; опубли. 24.01.02. -5с.

окрашивания. Атомарный кислород, необходимый для предварительного обесцвечивания образуется непосредственно из N-оксида.



Реакционная способность N-оксидов пиридина и его гомологов отличается от исходного пиридина, что делает возможным ряд химических превращений, особенно проведение реакции электрофильного замещения^{258, 259}.

Также, необходимо отметить, что N-оксиды являются ценными окислителями в тонком органическом синтезе. Авторами²⁶⁰ показана возможность синтеза карбонильных соединений окислением соответствующих бензил или аллилгалогенидов до соответствующих альдегидов и кетон



Другой группе исследователей удалось ввести с молекулу фуллерена (C₆₀) взаимодействием с N-оксидами пиридина, 4-метилпиридина, хинолина и изохинолина 1-2 атома кислорода.

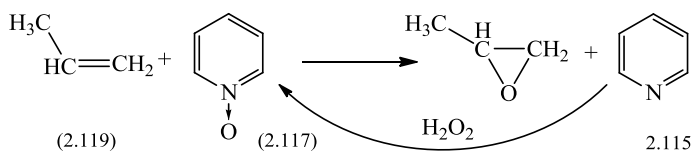
Корпорацией «Stinol Morrison Hecker» запатентован стереоселективный процесс окисления олефинов до эпоксидов образующимся in-situ N-оксидом пиридина²⁶¹. Технология отработана на промышленно важных олефинах: этилене и пропилене.

²⁵⁸ Fernandez L., Santo M.R., Reto M., Giacomelli L. Relationship between Physicochemical properties and Herbicidal Activity of 1,2,5-oxadiazole N-oxide derivatives // *Molecules*. – 2004. – №10. – P. 1197-1208.

²⁵⁹ Acree W.E., Pilcher G., Silva M.R.D. The dissociation enthalpies of terminal (N-O) bonds in organic compounds // *J.Phys.Chem.Ref.Data*. – 2005. – Vol. 34, №2. – P. 554-570.

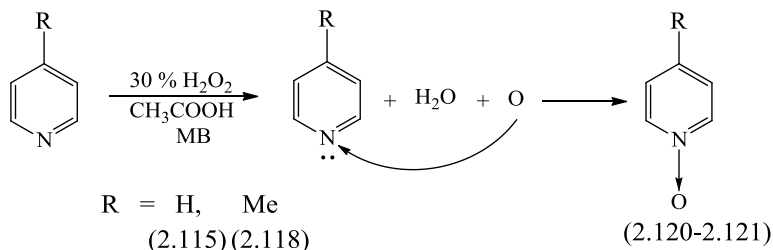
²⁶⁰ Youssif S. Recent trend in the chemistry of pyridine N-oxide // *Arcivoc*. – 2001. – P. 242-268.

²⁶¹ Пат. 20090131693 A1 USA. Process for selective oxidation of olefins to epoxides / Busch D.H., Subramanian B.; опубли. 21.05.09. 5с.



Наиболее распространенным способом получения N-оксидов является окисление азотсодержащих алифатических и ароматических аминов (в том числе производных пиридина) перекисью водорода в среде ледяной уксусной кислоты. Обычно реакционную смесь нагревают при 70-80 °С в течение нескольких часов, затем реакционную массу упаривают в вакууме водоструйного насоса и извлекают желаемый продукт хлороформом²⁶¹. Вместо перекиси водорода применяют комплекс перекиси водорода с мочевиной, известный как «Гидропитрит». Реакцию катализируют небольшими количествами молибдоната натрия в количествах от 0,1 до 0,5 молярных процентов от количества окисляемого амина. Недостатками данного метода являются длительность проведения реакции и необходимость применения растворителя.

С целью нахождения условий получения N-оксидов пиридина и 4-метилпиридина было проведено окисление перекисью водорода соответствующих аминов в среде ледяной уксусной кислоты в условиях МВ-облучения по следующей схеме:

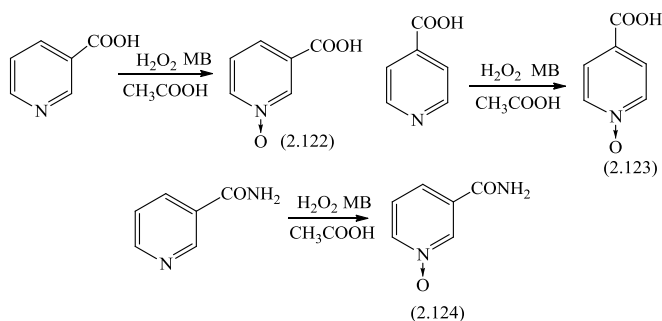


Реакция окисления пиридина протекает по известному механизму. Перекись водорода распадается на воду и атомарный кислород, который атакуя атом азота, перетягивает на себя электронную плотность, тем самым образуется семиполярная связь N→O.

Оптимизация условий синтеза проводилась методом «Проб и ошибок» и заключалась в переборе дискретных значений мощности (90 -800 Вт) и времени излучения (от 30 с до 35 мин). Эти два фактора определяют результативность реакции. N-окислирование проводили 30 %-ным раствором перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте. Так как перекись водорода относится к сильным окислителям, то существовала опасность взрыва, поэтому окисление проводилось на минимально возможной мощности 70 Вт.

Установлено, что N-оксиды пиридина (2.120) и 4-метилпиридина (2.121) образуются в течение 20 мин при вышеуказанной мощности микроволнового излучения с выходами 85,2 % и 87,5 % соответственно. Строение и идентичность были доказаны встречным синтезом по известным методикам²⁶⁰, результатами ИК-, ЯМР-¹H-спектроскопии и тонкослойной хроматографии.

Производные, в частности N-оксиды никотиновой и изоникотиновой кислот играют важную роль в процессе обмена веществ в организме человека, животных и растений. Поэтому разработка высокоэффективного метода их синтеза является актуальной синтетической задачей. Нами изучена возможность синтеза N-оксидов никотиновой и изоникотиновой кислот, а также амида никотиновой кислоты в условиях МВ-облучения по следующей схеме^{262, 263}:



²⁶² Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. Микроволновая активация в синтезе N-оксидов азотсодержащих гетероциклов пиридинового ряда // ЖОХ. - 2008. - Т.78, № 8. - С.1342-1343.

²⁶³ Хрусталёв Д.П. Синтез N-оксидов пиридинкарбоновых кислот и их амидов // ЖОХ. -2009. - Т. 79, №1. -С. 165-166.

Осуществление этой схемы в условиях конвекционного нагрева требует длительного кипячения (12-16 ч) реакционной смеси²⁶⁴, при этом выходы продуктов составляют от 73 до 92 %.

Варьирование мощности и времени показало, что проведение реакции N-оксидирования в условиях МВ-облучения эффективнее всего проводить при мощности облучения 70 Вт и времени 20-30 минут. Выходы продуктов реакции, независимо от метода, примерно одинаковы, однако, сокращение времени проведения реакции в 24-36 раз показывают преимущества микроволнового нагрева перед конвекционным.

Количество и состав реакционной смеси брался идентичным описанному для конвекционного нагрева, что делает сравнение эффективности методов корректным

В ИК-спектрах N-оксидов (2.122-2.124) имеется типичная полоса поглощения в области $1250-1290\text{ см}^{-1}$, характерная для N→O связи. Также в ИК спектрах соединений (2.122-2.124) наблюдаются полосы поглощения в области 1715 см^{-1} , 1710 см^{-1} характерные для C=O связи. ИК-спектры соединений (2.122) и (2.123) представлены на рисунках 2.18 и 2.19 соответственно. Физико-химические константы соединений (2.122-2.124) соответствуют литературным данным и представлены в таблице 2.17.

Таким образом, изучение реакции N-оксидирования азотсодержащих соединений пиридинового ряда, в условиях микроволнового облучения 30%-ным раствором перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте, показало, что желаемые продукты могут быть успешно синтезированы за 20-30 минут при мощности облучения 70 Вт с выходом 70-87%. Разработанная методика позволила сократить время синтеза N-оксидов с 12-16 часов до 20-30 минут.

Техника проведения эксперимента отличается простотой и может быть рекомендована для обучения студентов основам микроволнового синтеза.

²⁶⁴ Хильгетаг В. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1969. - С.534.

Таблица 2.17 - Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений, в классических условиях и в условиях МВ-облучения соединений (2.122-2.124)

Соединения	Т.пл., °С		Выход, %		Брутто формула	Вычислено, %		Найдено, %	
	Кл. усл. [241, 242]	МВ-усл.	Кл. усл. [241, 242]	МВ-усл.		С	Н	С	Н
2.120	67	67-68	92	85,2	C ₅ H ₅ NO	63,15	5,30	63,19	5,25
2.121	184-186	184	90	87,5	C ₆ H ₇ NO	66,04	6,47	66,09	6,52
2.122	260-262	258-259	89-92	85,5	C ₆ H ₅ NO ₃	51,80	3,62	51,92	3,68
2.123	269-273	265-267	75-79	70,3	C ₆ H ₅ NO ₃	51,80	3,62	51,87	3,72
2.124	289-293	291-292	73-82	70,5	C ₆ H ₆ N ₂ O ₂	52,17	4,38	52,21	4,42

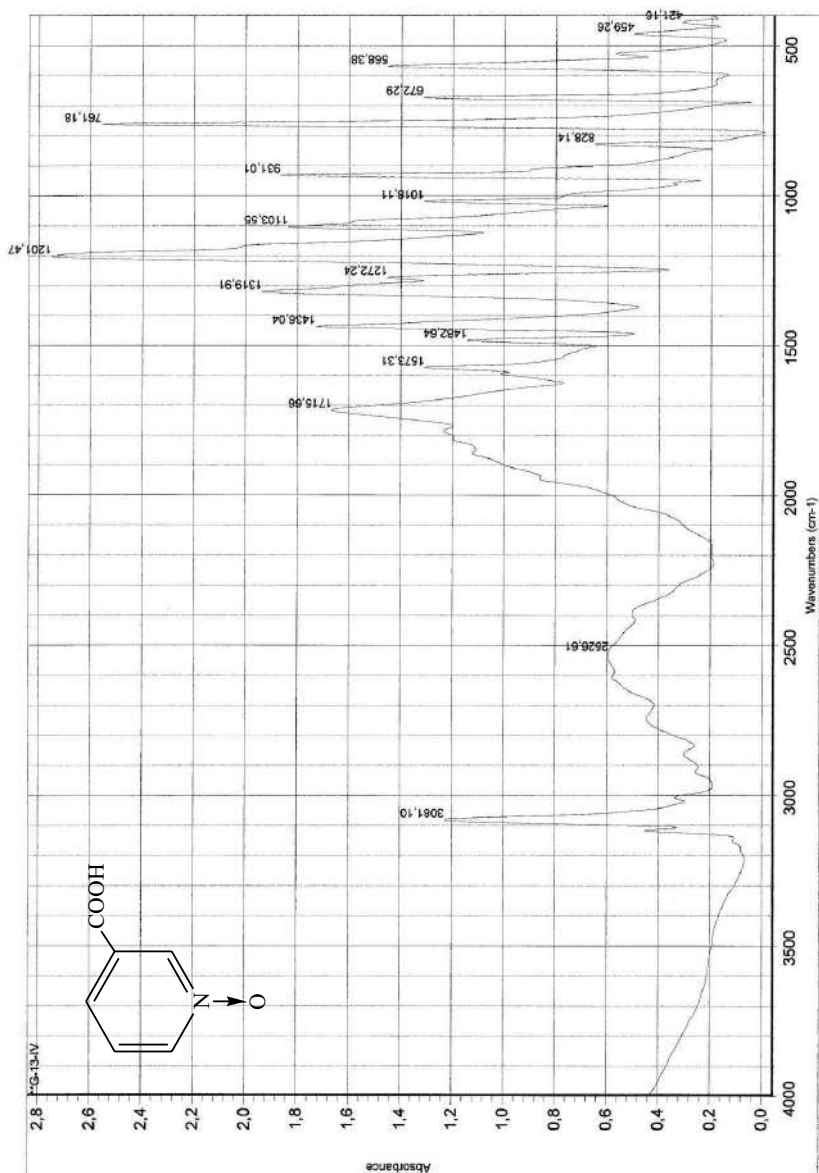


Рисунок 2.18- ИК-спектр N-оксида никотиновой кислоты (2.122)

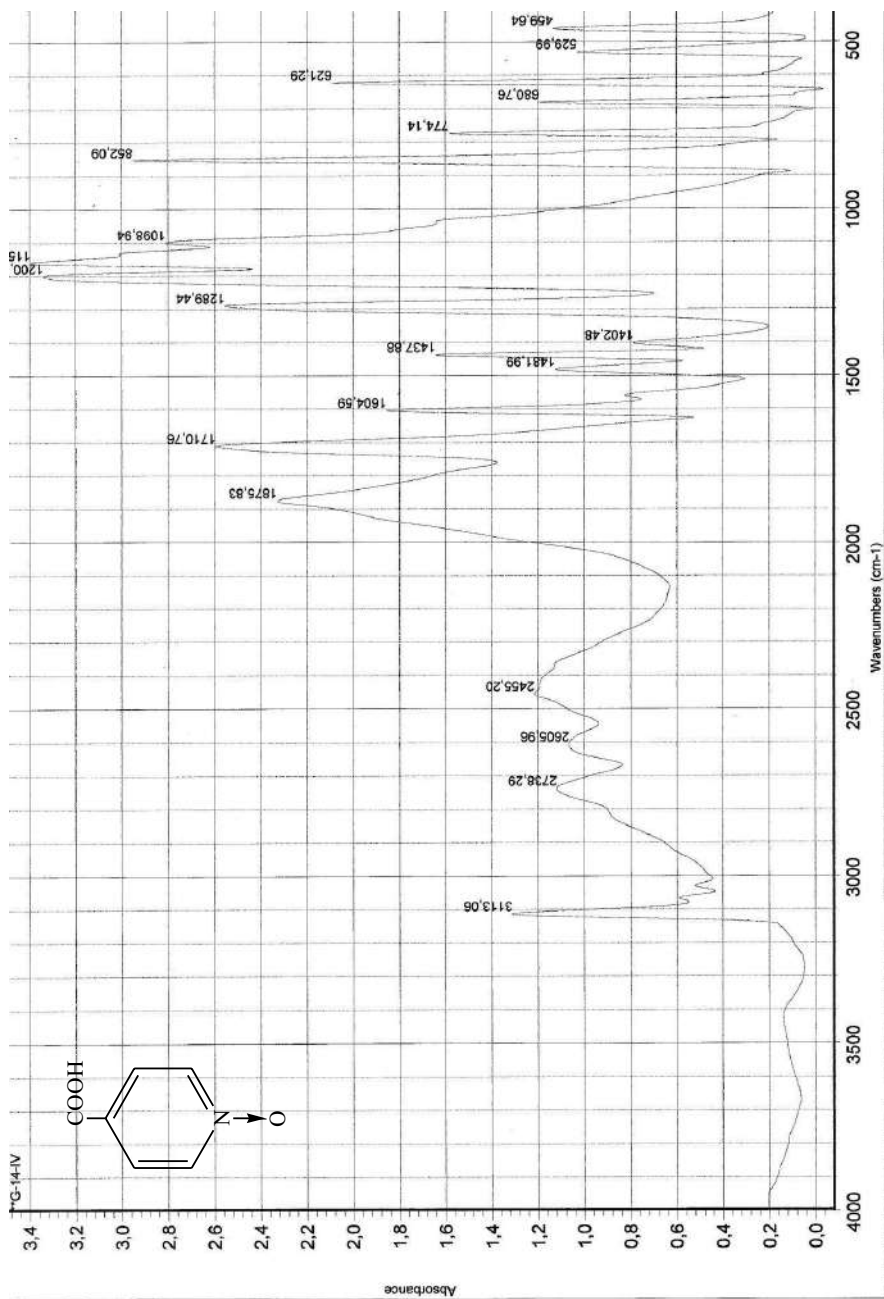


Рисунок 2.19 - ИК-спектр N-окси изоникотиновой кислоты (2.123)

2.4.2 Реакция окисления анабазина в условиях МВ-облучения

Известно, что перекись водорода, а также ее комплексное соединение с мочевиной (гидроперит), способны окислять алкилбензолы до соответствующей бензойной кислоты^{265, 266, 267}. В данной части работы была предпринята попытка провести окисление анабазина перекисью водорода до никотиновой кислоты. Однако, анализ продукта реакции показал, что реакция протекает не по пути полного окисления до никотиновой кислоты или образования Ру-N-оксида анабазина, как это можно было бы предположить, а приводит к раскрытию пиперидинового кольца с образованием продукта - Ру-N-оксида δ -оксимино- δ -(пиридил-3) валериановой кислоты (2.133). Это известная реакция. Проведение ее в классических условиях требует 24 часового нагревания реакционной смеси на водяной бане²⁶⁸.

Так как в работе²⁶⁸ механизм данного превращения не рассматривался, мы предположили, что реакция протекает через цепь последовательных реакций окисления и перегруппировок. На первой стадии образуется ди-N-оксид анабазина (2.124), который был окислен образующимся *in situ* атомарным кислородом до (2.125), который, в свою очередь, перегруппировывается в (2.126). Под действием атомарного кислорода (2.126) окисляется, образуя таутомерные формы (2.127) и (2.128). Так как двойная связь в соединении (2.127) экранирована объемным пиридиновым заместителем, то логично, что в дальнейшие превращения вступает вещество (2.128). Раскрытие цикла, предположительно, протекает через стадию образования оксазиридина (2.129), который перегруппировывается в (2.130) по механизму аналогичному, перегруппировке эпоксидов в карбонильные соединения. Так как реакционная среда насыщена окислителем, то соединение (2.130)

²⁶⁵ Zhao Y.H., Su Z.M., Wang Y., Fua Y.M., Liua S.D., Lia P. Two novel lead-carboxylate complexes based on nicotinic acid N-oxide: Synthesis, crystal structures and luminescent properties // Inorganic Chemistry Communications. -2007.- Vol. 10, № 4. – P. 410-414.

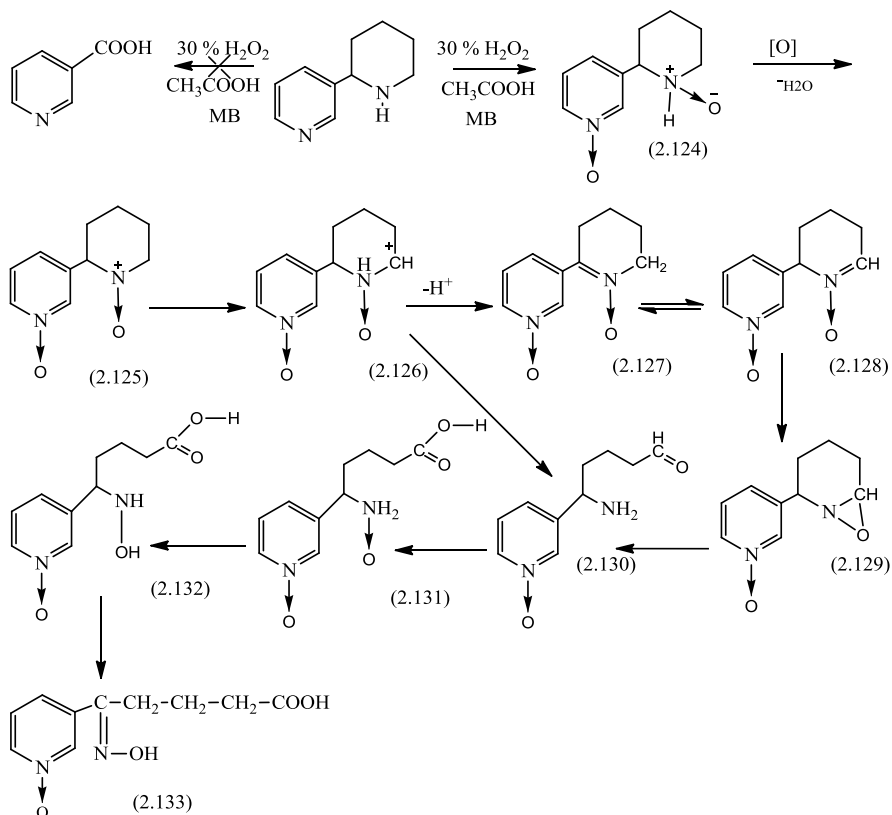
²⁶⁶ Rao T.S., Awasthi S. Oxidation of alkylaromatics // E-Journal of Chemistry. - 2007. - №1. - P.11-13.

²⁶⁷ Пат. 7488843 USA. Oxidation process for aromatic compound / Lee A.W., He H.; опубл. 10.02.09. -10с.

²⁶⁸ Гольдфарб Я.Л., Акашев Ф.Д., Зворыкина В.К. Окисление анабазина перекисью водорода // ИзвАН СССР, Сер.хим. - 1962. - С.2209.

окисляется по двум направлениям одновременно: карбонильная группа окисляется до карбоксильной, а первичная аминогруппа - до соответствующего N-оксида (2.131). Если карбоксильная группа является стабильной, то N-оксид (2.131) претерпевает перегруппировку в соответствующий гидроксиламин (2.132). Последний окисляется перекисью водорода с образованием желаемого продукта - Ру-N-оксид δ-оксимино-δ-(пиридил-3) вале-риановой кислоты (2.133).

Однако под действием воды и атомарного кислорода в кислой среде, возможно и другое направление реакции: перегруппировка (2.129) в (2.130) минуя стадии (2.127-2.129). Вероятный механизм превращения приведен на схеме:



Подбор оптимальных условий реакции окисления проводился в различных условиях. Варьировались мощность и время облучения. Установлено, применение микроволнового облучения время реакции удастся сократить с 24 ч до 30 мин при мощности излучения 70 Вт. Отличительной особенностью реакции была необходимость останавливать облучение через каждые 3-4 мин, в связи с тем, что перегрев раствора перекиси водорода мог привести к взрыву. В результате реакции, с выходом 65 %, сопоставимым с выходом в условиях конвекционного нагрева²⁶⁷, был получен продукт окисления анабазина – Ру-N-оксид δ -оксимино- δ -(пиридил-3) валиериановой кислоты (2.133).

Соединение (2.133) представляет собой серое порошкообразное вещество, плохо растворимое в воде, спирте, органических растворителях. Легко растворимо в ДМФА, в водном аммиаке, щелочах и кислотах при нагревании. Строение соединения (2.133) было подтверждено результатами ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии и встречным синтезом, а физико-химические константы совпали с ранее описанными в работе²⁶⁷. Данные элементного анализа и физико-химические константы соединения (2.133) представлены в таблице 2.18.

В ИК-спектрах синтезированного соединения (2.133) присутствует полоса поглощения в области 1250-1290 см⁻¹, характерная для семиполярной связи N→O связи, в области 1710 см⁻¹ присутствует интенсивная полоса поглощения характерная для СО связи карбоксильной группы.

ЯМР-¹H спектр соединения (2.133), записанный в ДМСО-d₆, имеет сигнал протона гидроксильной группы ОН проявившейся в виде синглета 11,75 м.д., сигнал протона карбоксильной группы СООН проявился в виде синглета 12,10 м.д.. Сигналы 1,65 м.д. (2H, CH₂), 2,3 м.д. (4H, COO-CH₂-CH₂), 7,45 м.д. (1H, H пиридин), 8,23 м.д. (1H, H пиридин), 8,43 м.д. (1H, H пиридин) соответствуют протонам метиленовых групп и пиридинового кольца. Спектр ЯМР-¹H соединения (2.133) приведен на рисунке 2.20

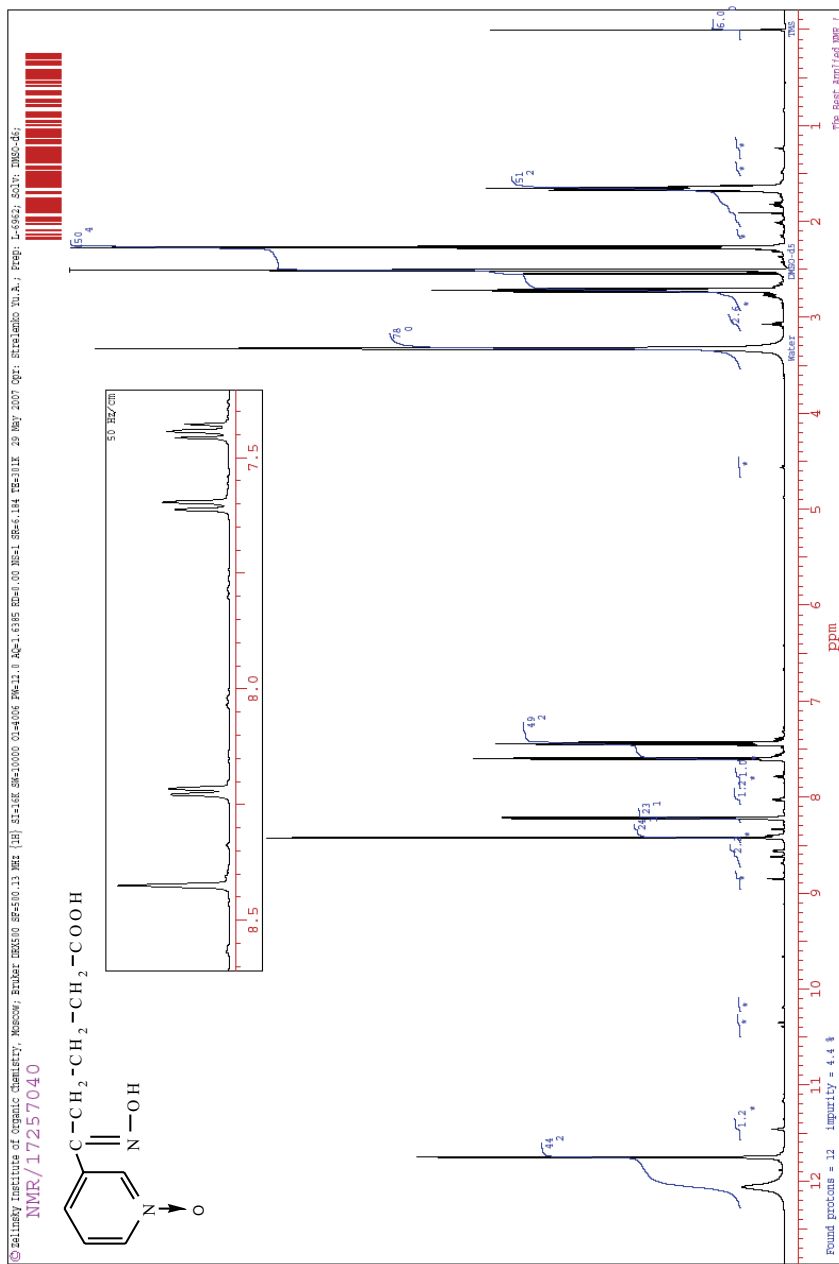


Таблица 2.18 - Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединения (2.133)

Соединение	Т.пл., °С		Выход, %		Брутто формула	Вычислено, %		Найдено, %	
	Кл. условия [268]	МВ-условия	Кл. условия [268]	МВ-условия		С	Н	С	Н
2.133	224-227	227	68-72	65,2	$C_{10}H_{12}N_2O_4$	53,57	5,39	53,61	5,36

График зависимости выхода Ру-N-оксид δ -оксимино- δ -(пиридил-3) валериановой кислоты (2.133) от мощности излучения приведен на рисунке 2.21.

Диаграмма наглядно показывает, что, наиболее высокие выходы Ру-N-оксида δ -оксимино- δ -(пиридил-3) валериановой кислоты достигаются при мощности микроволнового облучения 70 Вт.

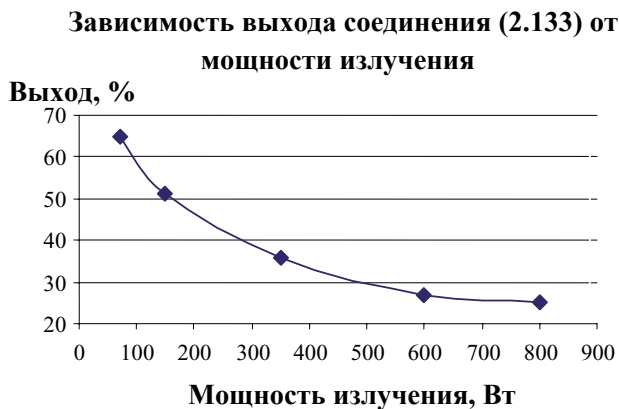


Рисунок 2.21 – Диаграмма зависимости выхода соединения (2.133) от мощности излучения

При увеличении мощности излучения выходы не повышаются, как это можно было предположить. Это связано с тем, что проникающая способность микроволнового облучения тем выше, чем меньше мощность излучения, а невысокая температура (118-120°С) реакционной смеси способствует реакции окисления пипиридинового кольца. При более интенсивном облучении проис-

ходит разложение перекиси водорода. Также, необходимо отметить, что при высоких мощностях перекись водорода и уксусная кислота быстро нагреваются и испаряются с поверхности раствора, не вступив во взаимодействие. Как показали эксперименты, наиболее оптимальной мощностью, при которой достигаются наибольший выход продукта окисления анабазина являются 70 Вт.

Диаграмма зависимости выхода Р_у-N-оксида δ-оксимино-δ-(пиридил-3) валериановой кислоты (2.133) от времени реакции представлена на рисунке 2.22. Из диаграммы следует, что при проведении реакции во временном интервале от 20 до 30 мин достигаются максимально возможные выходы желаемого продукта (2.133).

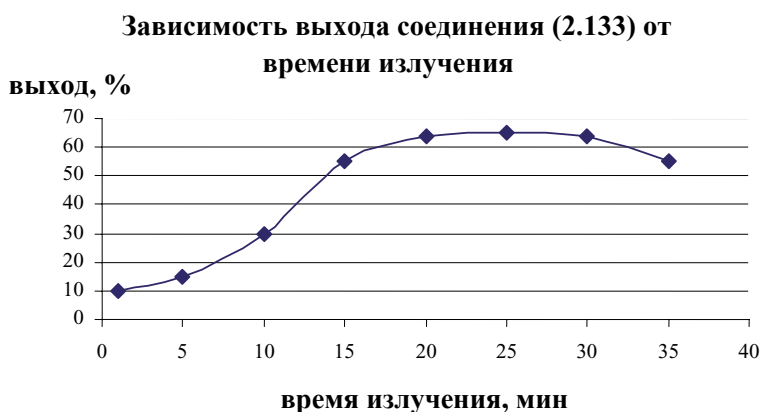
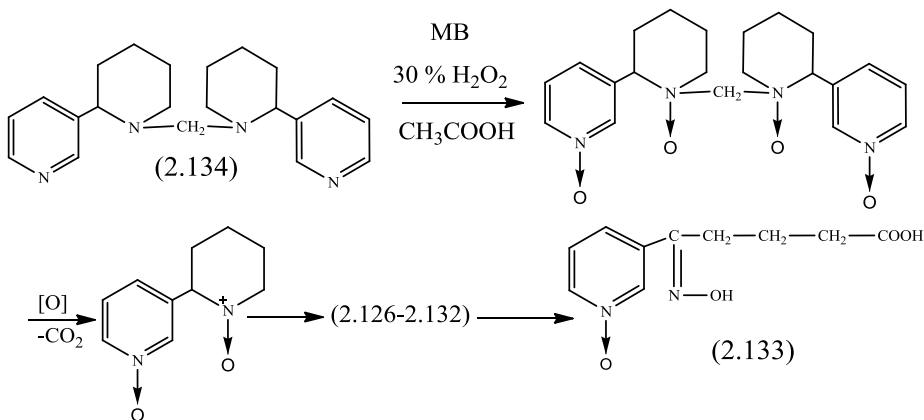


Рисунок 2.22 – Диаграмма зависимости выхода соединения (2.133)
от времени реакции

Реакция окисления дианабазинилметана (2.133), синтез которого был описан ранее в разделе 2.3.2, могла привести к образованию смеси продуктов. От ожидаемого тетра N-оксида дианабазинилметана, до никотиновой кислоты. Также продуктами окисления могли оказаться промежуточные продукты окисления пиперидинового цикла. Любопытным оказалось то, что реакция протекает хемиоселективно с образованием продукта, идентичного продукту окисления

анабазина - Py-N-оксида δ-оксимино-δ-(пиридил-3) валериановой кислоты (2.133). Вероятно, реакция протекает по следующей схеме:



Первая стадия окисления протекает через образование тетра-N-оксида дианабазинилметана. Метиленовый мостик, связывающий два анабазиновых кольца, испытывает на себе сильное электроноакцепторное действие со стороны атома азота, усиленное электроноакцепторным влиянием атома кислорода, связанного с атомом азота посредством семиполярной связи. Действительно, компьютерное моделирование тетра-N-оксида дианабазинилметана с использованием программы HyperChem 8.03 показало, что связь N-C между метиленовым мостиком и анабазиновым скелетом составляет 1,57Å. Обычно связь N-C значительно короче и составляет 1,48Å. Значения длин связи C-H также несколько больше и составляют 1,128 Å, против обычных 1,1Å. Положительный заряд на атомах водорода приблизительно на 30% больше, чем заряд на атомах водорода пиперидинового кольца и составляет 1,11 ед. заряда электрона. Таким образом, результаты компьютерного моделирования показывают стерическую доступность метиленового фрагмента для атаки атомарным кислородом, а завышенные значения длин связей между метиленовым атомом углерода и анабазиновым скелетом позволяет предположить, что именно эта связь разорвется первой в процессе окисления

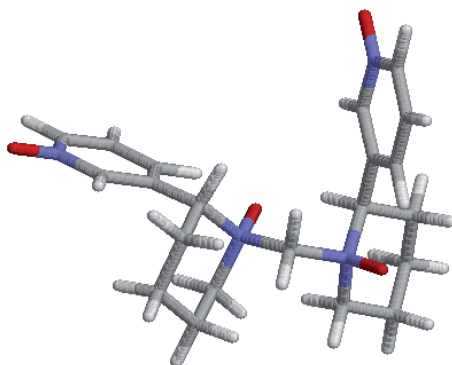


Рисунок 2.23- Компьютерная модель пространственного строения тетра-N-оксида дианабазилметана (2.134)

Необходимо особенно подчеркнуть, что метиленовый мостик находится в непосредственной близости от семиполярной N-O связи. Это означает, что переменное электромагнитное будет индуцировать вращение двух анабазиновых фрагментов вокруг метиленового мостика, что приведет к увеличению внутренней энергии молекулы и будет способствовать ее разрушению. Пространственное строение дианабазилметана, а также диаграмма зависимости энергии барьера вращения анабазинового мостика относительно метиленового фрагмента представлены на рисунке 2.24.

Значения энергии барьера вращения, вычисленные в программе HyperChem 8.03 (PM3) в диапазоне от 0 до 360 градусов с шагом 10 градусов, изменяется в диапазоне от -5620 до - 5660 ккал/моль. Т.е. в диапазоне 40 ккал/моль. Это означает, что свободное вращение анабазинового фрагмента вокруг метиленовой группы не возможно, а принудительное должно значительно повысить внутреннюю энергию молекулы, которая будет высвобождаться при релаксации. Объемный нагрев, переменное электромагнитное поле и избыток атомарного кислорода приводят к разрушению метиленового мостика с образованием (2.125), который превращается в конечный продукт по механизму, рассмотренному ранее.

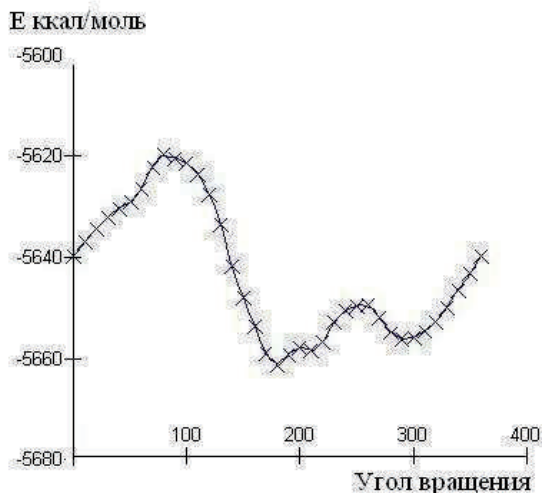


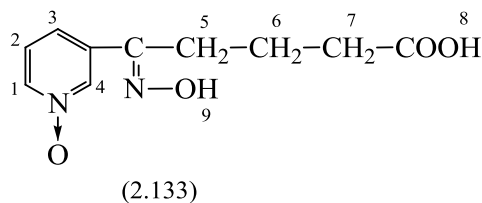
Рисунок 2.24- Значение энергии барьера вращения от угла вращения анабазинового фрагмента относительно метиленовой группы дианабазинилметана (2.134)

Обращает на себя внимание тот факт, что наилучшие выходы продукта (2.133) достигаются окислением как анабазина, так и дианабазинилметана в идентичных условиях: мощность 70 Вт, время 20-30 минут. Окисление проводится 30 % раствором перекиси водорода в среде ледяной уксусной кислоты.

Из этого наблюдения можно сделать вывод, что ускорение химической реакции обусловлено влиянием термического и специфического термического эффекта. Можно предположить, что скорость лимитирующей стадией является стадия жидкофазного окисления субстрата атомарным кислородом, протекающая через малополярные переходные состояния.

Таким образом, в ходе исследования изучена реакция окисления анабазина и дианабазинилметана 30 % раствором перекиси водорода в среде ледянной уксусной кислоты в условиях микроволнового облучения. Установлено, что единственным продуктом окисления анабазина и дианабазинилметана является Ру-N-оксид δ -оксимино- δ -(пиридил-3) валериановой кислоты (2.133) получаемая с наилучшим выходом при мощности излучения 70 Вт в течение 20-30 мин.

Таблица 2.19 – Данные спектра ЯМР-¹H соединения (2.133)



№ соед.	Химический сдвиг, δ, м.д., DMSO-d6								
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉
2.133	7,45 т	7,60 т	8,23д	8,43с	1,65м	2,3м		12,10с	11,75 с

2.4.3 Синтез 1,4-ди-N-оксида 2-фенилхиноксалина в условиях МВ-облучения

За последние 20 лет научный интерес к химии хиноксалина и его моно- и ди N-оксидам резко возрос, что прежде всего связано с нахождением у последних ценных биологически активных свойств. Так, многие моно- и ди N-оксиды производных хиноксалина показали активность по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*²⁶⁸, *Trypanosoma Cruzi*, *Candida spp.* Недавно обнаружена и активно исследуется активность ди N-оксидов производных хиноксалина против возбудителя малярии²⁶⁹, *P. Falciparum*²⁷⁰. Необходимо заметить, что среди ди N-оксидов производных хиноксалина обнаружены противораковые и противовоспалительные препараты^{271,272}.

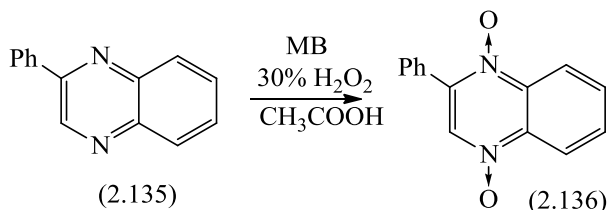
²⁶⁹ Jaso A., Zarranz B., Aldana I., Monge A. Synthesis of new quinoxaline -2- carboxylate 1,4-dioxide derivatives as anti-Micobacterium tuberculosis agent // J.Med. Chem. - 2005. – Vol. 48. – P. 2019-2025.

²⁷⁰ Lima L.M., Vicente E., Solano B., Perez-Silanes S. Unexpected reduction of ethyl 3-phenylquinoxaline-2-carboxylate 1,4-di-N-oxide derivatives by amines // Molecules. - 2008. – Vol. 13. – P. 78-85.

²⁷¹ Vicente E., Lima L.M., Bongard E., Charnaud S., Villar R., Solano B., Burguete A., Perez-Silanes S., Aldana I., Vivas L., Monge A. Synthesis and structureactivity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antimalarial agents // Eur.J.Med.Chem. - 2008. - Vol.9. - P.1903-1910.

²⁷² Vicente E., Villar R., Burguete A., Solano B. Substitution of fluorine atom and phenoxy groups in the synthesis of quinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives // Molecules. -2008. – Vol. 13. – P. 86-95.

Широкой популярностью пользуется реакция N-оксидирования производных хиноксалина кипячением с перекисью водорода в среде ледяной уксусной кислоты в течение продолжительного времени (2-12ч). Интенсификация проведения указанной реакции на примере синтеза 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения представлялось нам интересным. Реакция была проведена по следующей схеме:



В ходе поиска оптимального сочетания мощности и времени реакции, установлено, что синтез 1,4-ди-N-оксид 2-фенилхиноксалина (2.136) легко протекает за 20 минут при мощности 90 Вт. Выход желаемого продукта составил 86,5 %. Синтезированная 1,4-ди-N-оксид 2-фенилхиноксалина (2.136) представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета с т.пл. 206-207 °С.

Строение соединения (2.136) было доказано данными ИК-, ЯМР¹H-спектроскопии и встречным синтезом в условиях конвекционного нагрева, а физико-химические константы совпали с ранее описанными в работе²⁷². Данные элементного анализа и физико-химические константы соединения (2.136) представлены в таблице 2.20.

В ИК-спектрах синтезированного соединения (2.136) содержится полоса поглощения в области 1250-1290 см⁻¹, характерная для N→O связи. Также зафиксированы полосы поглощения C-H ароматического кольца в области 3025 см⁻¹. Валентные колебания C-C ароматического кольца проявляются в области 1490 см⁻¹.

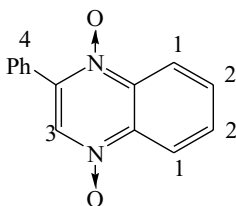
В спектре ЯМР-¹H соединения (2.136), снятого в ДМСО-d₆, сигнал протона хиноксалинового кольца (N-CH) проявляется в виде синглета при

9,60 м.д., сигналы протонов фенильного кольца проявляются в виде двух мультиплетов в области 7,60 м.д. и 7,85 м.д. дублет при 8,35 м.д. и триплет в области 8,15 м.д. отнесены к протонам ароматического кольца. Спектр ЯМР-¹H соединения (2.136) приведен на рисунке 2.25.

Таблица 2.20 - Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединения (2.136)

Соединение	Т.пл., °С		Выход, %		Брутто формула	Вычислено, %		Найдено, %	
	Кл. усл. ²⁷³	МВ-усл.	Кл. усл. ²⁷³	МВ-усл.		С	Н	С	Н
2.136	205-206	206-207	75,0	86,5	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂	70,58	4,23	70,81	4,42

Таблица 2.21 – Данные спектра ЯМР-¹H соединения (2.136)



№ соед.	Химический сдвиг, δ, м.д., DMSO-D ₆			
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄
2.136	8,35д	8,15т	9,6с	7,60-7,85м

²⁷³ Пат.4866175 США. Novel Process for the synthesis of quinoxaline and benzimidazole-N-oxides/ Costas I.H., Makhluф H.J.; опубли.12.09.1989. – 8с.

Таким образом, в результате исследования разработаны условия для проведения реакции окисления 2-фенилхиноксалина 30 % раствором перекиси водорода в среде ледяной уксусной кислоты в условиях микроволнового облучения. Показано, что 1,4-ди-N-оксид 2-фенилхиноксалина (2.136) легко синтезируется за 20 мин при мощности излучения 90 Вт с выходом 86,5 %.

2.4.4 Синтез изоникотиновой кислоты в условиях МВ-облучения

Окисление алкилпиридинов является важным промышленным процессом. Реакция используется, прежде всего, для получения никотиновой, изоникотиновой кислоты и их производных, таких как амид никотиновой кислоты (витамин РР) и диэтиламид никотиновой кислоты (Кардиамин). Производные изоникотиновой кислоты активно используются в синтезе противотуберкулезных препаратов (изониазид, фтивазид, метазид, ипрониазид), а также антидепрессантов - ингибиторов моноаминооксидазы типа ниламида, хинуклидиновых лекарственных средств (фенкарол, оксилиндин, ацеклидин и др.).

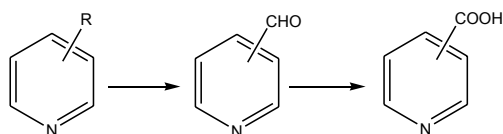
Как свидетельствует обзор патентной литературы, разработка и усовершенствование процесса окисления проводится до сих пор. Наиболее широкое промышленное применение получили каталитические способы окисления алкилпиридинов. По способу проведения они разделяются на газофазные и жидкофазные.

В работах^{274, 275, 276} описано газофазное окисление моно- и полиалкилированные производные пиридина кислородом воздуха на катализаторах на основе переходных металлов по следующей схеме:

²⁷⁴ Пат. 4343942 USA. Novel process for the synthesis of Quinoxaline and benzimidazole-N-oxides/ Issidorides C.H., Haddadin M.J.; опубли. 10.08.82.-25 с.

²⁷⁵ Пат. 5728837 USA. Method of obtain nicotinic acid / Alkaeva E.M., Andrushkevich T.V., Zenkovets G.A., Makarenko M.G.; опубли. 17.03.98. -7с.

²⁷⁶ Пат. 6077957 USA. Process preparation of nicotinic acid / Chuck R.J., Zacher U.Z.; опубли. 20.06.00. -5с.



Во всех случаях окисляющим агентом является кислород воздуха. Катализаторами - либо соли, либо кислотные оксиды переходных металлов. Субстратами являются моно- и полиалкилпроизводные пиридина. В ряде патентов окисление алкилпиридинов проводят смесью воздуха, аммиака и паров воды.

Жидкофазное окисление протекает по той же схеме, что и газофазное окисление, но оно характеризуется более простым аппаратным оформлением, более мягкими условиями и более продолжительным временем протекания реакции в сравнении с газофазным окислением^{277, 278, 279}.

Все описанные каталитические способы синтеза пиридинкарбоновых кислот отличаются жесткостью условий проведения реакции, сложным аппаратным оформлением и необходимостью в применении катализатора.

Химические способы получения пиридинкарбоновых кислот заключаются в окислении алкилпиридинов различными окислителями. В лабораторной практике для этих целей используется перманганат калия, диоксид марганца и ряд других окислителей. Общий недостаток этих способов – чрезвычайно низкая атомная экономия. Для получения 1 г изоникотиновой кислоты необходимо 30 г перманганата калия²⁸⁰.

В промышленности для окисления алкилпиридинов используют в качестве окислителя разбавленную азотную кислоту. Этот способ практически полностью вытеснен каталитическими методами так как основной его недостаток – необходимость в утилизации кислотных вод²⁸¹.

²⁷⁷ Пат. 6229018 USA. Process for preparation of nicotinic acid / Heinz D., Krill S., Bock W., Huthmacher K.; опублик. 08.05.01. - 17с.

²⁷⁸ Пат. 4001257 USA. Process for producing nicotinic acid / Masuda K., Kizawa H.; опублик. 04.01.1977. – 11с.

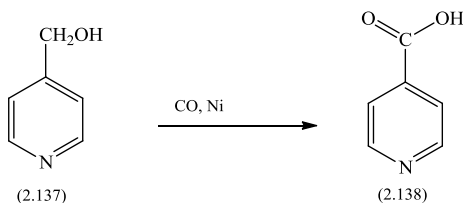
²⁷⁹ Пат. 5700944 USA. Process for the production of pyridinecarboxylic acids / Hashimoto T., Nakamura K., Takagawa M.; опублик. 23.12.1997. – 8с.

²⁸⁰ Органикум. Практикум по органической химии. - М.:Мир, 1979. - Т.2. - 445с.

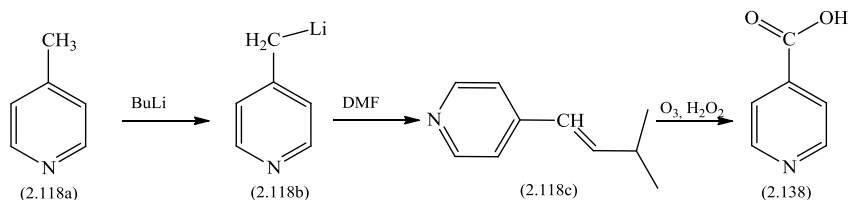
²⁸¹ Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. – М.:Медицина, 1971. – С.182.

Наряду с вариантами использования общепринятых методов, в патентной литературе приводится описание и весьма экзотичных методов перевода алкилбензолов в соответствующие карбоксильные соединения.

Авторами²⁸² проведено карбонилирование соответствующих спиртов оксидом углерода (II) в присутствии металлических катализаторов (Ni, Co) по схеме:



Описанные выше способы протекают при нагревании. Авторами²⁸³ предложена металлорганическая схема превращения 4-метилпиридина (или его гомолога) в соответствующую карбоновую кислоту.



Так, 4-метилпиридин (2.118a) металлируется бутиллитием. Полученное литийорганическое соединение (2.118b), реагируя с диметилформамидом приводит к соответствующему алкену (2.118c). Последняя стадия – это реакция озонлиза с последующим окислением образующихся альдегидов до карбоновых кислот перекисью водорода. Так как эта реакция проводится при низких температурах, то с ее помощью можно получать термически не стабильные продукты.

Обзор литературных источников показал, что синтез изоникотиновой кислоты в условиях микроволнового облучения ранее не проводился. Из-

²⁸² Пат. 4620033 USA. Process for producing carboxylic acids / Isshiki T., Kijima Y., Miyauchi Y., Kondo T.; опубли. 28.10.86. – 16с.

²⁸³ Пат. 20060100440 USA. Process for preparation of isonicotinic acid derivatives / Spurr P.; опубли. 11.05.06. – 10с.

вестные литературные данные, описывающие особенности воздействия микроволнового облучения на скорость протекания химических реакций позволяли надеяться, что применение микроволнового облучения позволит разработать высокоэффективный, экономически рентабельный, экологически чистый метод синтеза изоникотиновой кислоты – исходного реагента в синтезе противотуберкулезного препарата «Изониазид».

В процессе разложения перекиси водорода образуются экологически безвредные кислород и вода. Поэтому, в первую очередь, в качестве окислителя 4-метилпиридина нами был применен раствор перекиси водорода различной концентрации (5-30 %). Окисление 4-метилпиридина проводилось в различных условиях: варьировалась мощность облучения (70-750 Вт), время реакции (0,5-60 мин). При проведении реакции окисления 4-метилпиридина перекисью водорода в среде уксусной кислоты в условиях микроволнового облучения установлено, что реакции не приводит к образованию изоникотиновой кислоты. Анализ продукта окисления показал, что независимо от условий проведения, единственным продуктом реакции 4-метилпиридина перекисью водорода является соответствующая N-оксид 4-метилпиридина. Следовательно, в качестве окислителя необходимо использовать более сильный окислитель, например азотную кислоту.

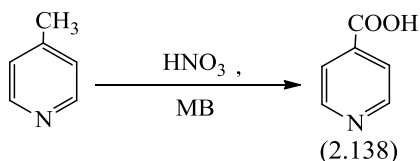
Реакцию окисления 4-метилпиридина проводили в микроволновой установке при регулируемой мощности (от 70 до 750 Вт) и времени (0,5-60 мин). Проведение реакции в растворе не привело к желаемым результатам. Смесь под действием микроволнового излучения упаривалась и, в конечном итоге образовывалось смолоподобное, легко воспламеняющееся вещество.

Чтобы ослабить процессы выкипания и осмоления, реакция была проведена на подложке из силикагеля²⁸⁴. Из литературных данных известно, что применение в качестве подложки силикагеля позволяет проводить

²⁸⁴ Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. Особенности протекания окислительного процесса в микроволновом поле // Труды Межд. научно-практ. конф. «Наука и ее роль в современном мире». – Караганда, 2009. - 429-435 с.

реакцию при более жестких условиях, а выходы и чистота желаемого продукта, как правило, выше.

В ходе экспериментальной работы было установлено, что в результате микроволновой активации смеси 4-метилпиридина и разбавленной азотной кислотой на подложке силикагеля по ниже приведенному уравнению образуется изоникотиновая кислота.



Подбор наиболее оптимальных условий синтеза ИНК осуществлялся путем варьирования времени облучения, мощности облучения. Также значимым фактором является концентрации азотной кислоты. Так увеличение времени до 30-40 мин приводило к частичному осмолению реакционной массы, что обусловлено испарением воды, приводящее к увеличению концентрации азотной кислоты. Это приводит к ослаблению окисляющих и усилению нитрующих свойств. Установлено, что наиболее эффективным было проведение облучения реакционной смеси в интервале времени от 15 до 20 мин. Наилучший регламент облучения: по 4 мин 5 раз, с перерывами ~ 30 с.

Увеличение мощности излучения более 100 Вт не целесообразно, так как это приводит к выкипанию реакционной массы и осмолению реакционной массы, приводящее к загрязнению целевого продукта. Наибольшие выходы целевого продукта были достигнуты при применении минимальной мощности излучения 70 Вт.

Варьирование концентрации азотной кислоты проводилось в диапазоне концентраций азотной кислоты от 10 до 60 %. При использовании для окисления 4-метилпиридина 10-20% азотной кислоты реакция окисления с образованием изоникотиновой кислоты не протекает. Увеличение концентрации азотной кислоты до 60 % приводит не к целевому продукту - изо-

никотиновой кислоте, а продукту реакции нитрования – 2-нитро-4-метилпиридину. Установлено, что наибольший выход изоникотиновой кислоты достигается при концентрации азотной кислоты – 30 %.

Таким образом, в ходе исследования, была изучена возможность проведения реакции окисления 4-метилпиридина разбавленной азотной кислотой на подложке силикагеля в условиях микроволнового облучения. Предложенным методом удастся синтезировать изоникотиновую кислоту с выходом 30 %. Наилучшие результаты достигаются при мощности облучения 70 Вт и времени облучения 15-20 мин.

Строение изоникотиновой кислоты было подтверждено сравнением ИК-спектров, записанных для изоникотиновой кислоты, синтезированной в условиях микроволнового облучения и в классических условиях по известной методике²⁸⁰. Как видно из рисунка 2.26, спектры изоникотиновой кислоты полученной в обоих условиях идентичны.

Несмотря на то, что азотная кислота не является экологически чистым окислителем, бесспорным преимуществом разработанного метода получения ИНК в условиях МВ-облучения являются: высокая скорость процесса; значительное уменьшение реакционного времени; низкая энергоемкость; простота технологического аппаратного оформления (таблица 2.22).

Таблица 2.22 - Сравнительные временные характеристики классического и микроволнового методов

Процессы	Термич. нагрев	МВ-нагрев
Подготовка исходных реагентов (перегонку реактивов, подготовка катализатора)	30 мин	30 мин
Проведение реакции	24 ч	20 мин
Выделение ИНК из реакционной массы	1 ч	30 мин
Общее время, затраченное на синтез	25,5 ч	1,5 ч
Выход ИНК	65 %	30 %
Т.пл. °С	323	323

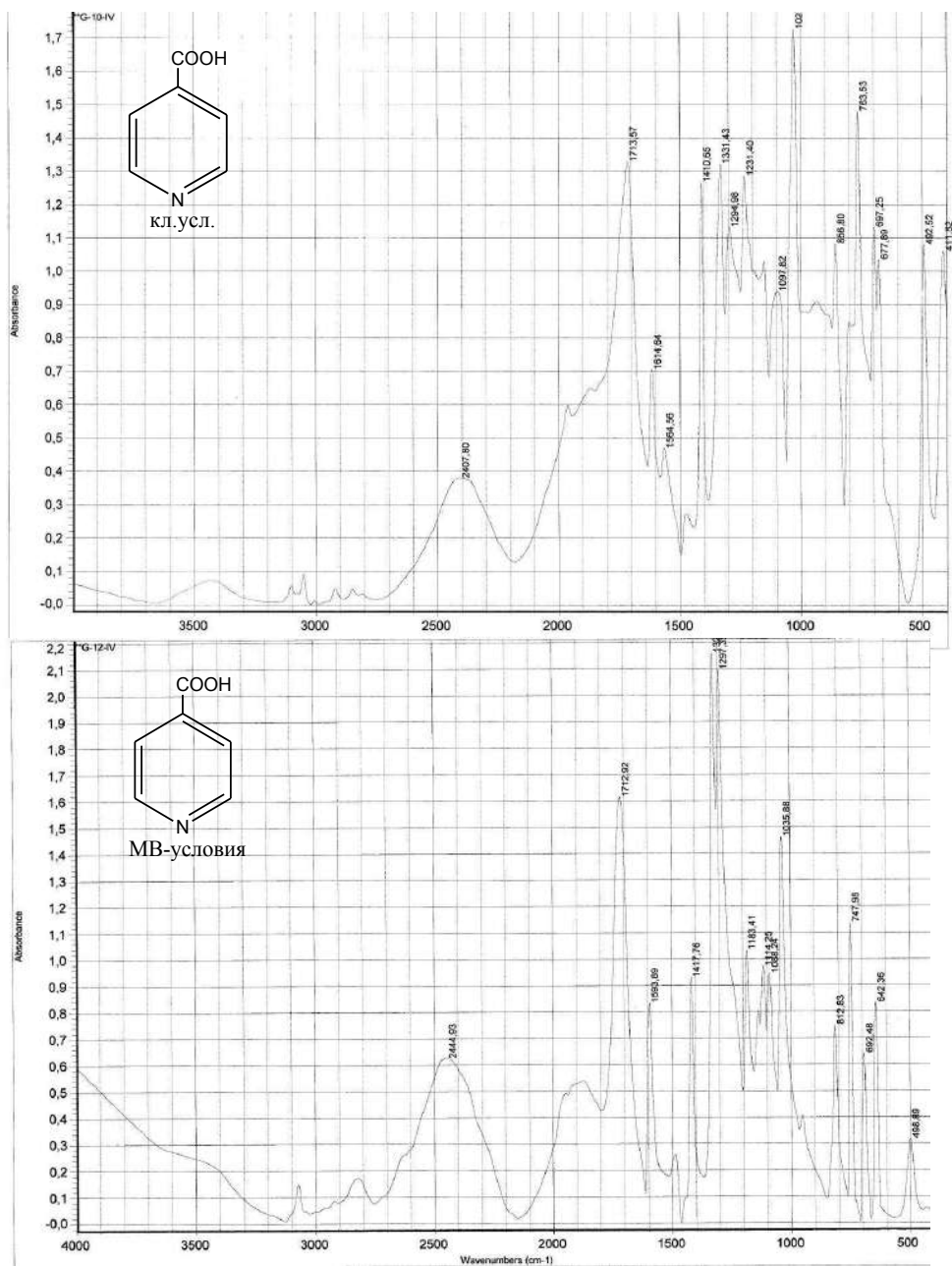


Рисунок 2.26 - Сравнительные ИК-спектры ИНК (2.138), синтезированной в классических условиях и в условиях МВ-облучения

Таким образом, в результате изучения реакции окисления 4-метилпиридина разбавленной азотной кислотой на подложке из силикагеля в условиях микроволнового облучения была получена изоникотиновая кислота с выходом 30%. Оптимальное значение мощности облучения составило 70-90 Вт, при времени 15-20 минут. Преимуществами разработанного метода являются высокая скорость процесса и уменьшение времени реакции.

2.4.5 Окисление кетонов в условиях микроволнового облучения

По мнению авторов ряда публикаций²⁸⁵, соединения, содержащие 1,2-дикетонный фрагмент являются недостаточно изученным классом органических соединений, но несмотря на это, они обладают уникальными химическими свойствами. Они активно используются как строительные блоки в синтезе различных гетероциклических соединений, в частности пиразинового и хиноксалинового ряда. Играют незаменимую роль в бензоиновой перегруппировке, реакции Михаэля, перегруппировке Кляйзена. Электронное строение позволяет им участвовать в разнообразных фотохимических превращениях^{285,286,287}.

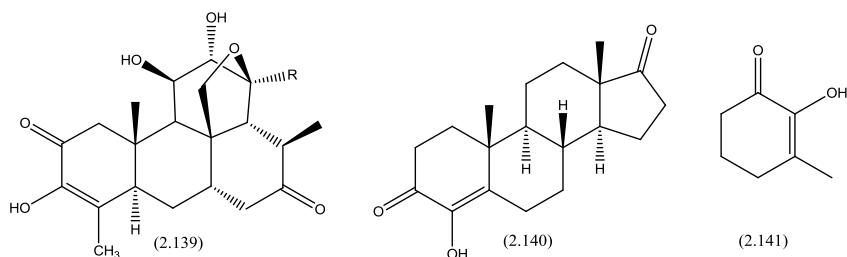
1,2-Дикетонная группа является структурным фрагментом ряда биологически активных веществ. Например, тритерпенового лактона Бруцетин (2.139), стероида 4-гидроксиандростена-4-диона-3,17 (2.140) обладающих выраженным противораковым действием. 3-Метил-1,2-циклогексацион (2.141), придаёт кофе его неповторимый аромат. На схеме вещества приведены в более устойчивой, енольной форме^{288,289,290}.

²⁸⁵ Katritzky A.R., Zhang D., Kirichenko K. Synthesis of Heteroaryl 1,2-Diketones // J. Org. Chem. - 2005. - Vol. 70, № 8. -P. 3271-3274.

²⁸⁶ Irgasheva R.A., Sosnovskikh V.Y., Kalinovich N., Kazakov O., Röschenalerb G.V. Methyl 2-methoxytetrafluoropropionate as a synthetic equivalent of methyl trifluoropyruvate in the Claisen condensation. The first synthesis of 2-(trifluoroacetyl)chromones and 5-aryl-2-hydroxy-2-(trifluoromethyl)furan-3(2H)-ones // Tetrahedron Letters. - 2009. - Vol. 50, № 34. P. 4903-4905.

²⁸⁷ Cho D.W., Lee H.L., Oh S.W., Choi J.H., Park H.J., Patrick S., Chan Yoon M., Chan Yoon U. Photoaddition Reactions of 1,2-Diketones with Silyl Ketene Acetals. Formation of β -Hydroxy- γ -ketoesters // J. Org. Chem. - 2008. - Vol. 73, № 12. - P. 4539-4547.

²⁸⁸ Walsh C.J., Mandal B.K. Improved Synthesis of Unsymmetrical, Heteroaromatic 1,2-Diketones and the Synthesis of Carbazole Ring Substituted Tetraaryl Cyclopentadienones // J. Org. Chem. - 1999. - Vol. 64, № 16. -P. 6102-6105.



Одним из часто используемых методов синтеза 1,2-дикетонов является окисление исходных кетонов оксидом азота (III). Широкое применение этого метода ограничивает его трудоемкость, сложность аппаратного оформления и необходимость работы с высокотоксичным газом²⁹¹.

Наиболее популярным лабораторным методом получения α -дикетонов является окисление карбонильных соединений (альдегидов или кетонов) до желаемого продукта диоксидом селена. Нарботанный опыт позволяет проводить эту реакцию для сложных природных соединений, стероидов. Однако при удобстве применения этот метод отличается длительностью проведения процесса – от 3 до 15 часов²⁴⁵. В литературе отсутствуют сведения о проведении данной реакции в условиях микроволнового облучения.

В ходе проведения исследования^{291,292,293} была изучена возможность окисления кетонов на примере ацетофенона, циклогексанона, малонового

²⁸⁹ Kupchan S.M., Britton R.W., Lacadie J.A., Ziegler M.F., Sigel C.W. Tumor inhibitors. Isolation and structural elucidation of bruceantin and bruceantanol, new potent antileukemic quassinoids from *Brucea antidysenterica* // J. Org. Chem. – 1975. – Vol. 40, № 5. – P. 648–654.

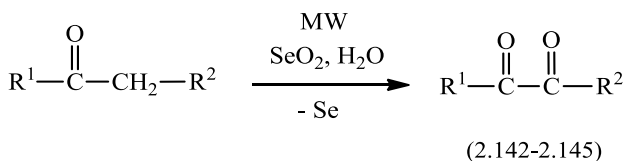
²⁹⁰ Cumper C.W.N., Leton G.B., Vogel A.I. Physical properties and chemical constitution. Part XL. The electrical dipole moments of some cyclic diketones // Chem. Soc. – 1965. – P. 2067 – 2072.

²⁹¹ Хрусталев Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М. Окисление кетонов диоксидом селена в условиях микроволнового облучения //Химический журнал Казахстана. -2007. - № 16. -С. 139-141.

²⁹² Газалиев А.М., Фазылов С.Д., Хрусталев Д.П., Сулейменова А.А., Хамзина Г.Т., Мулдахметов З.М. Микроволновая активация в реакциях окисления //Тезисы докл. Международной научно-практической конференции «Инновационная роль науки в подготовке современных технических кадров». - Караганда, 2008. - 498-501 с.

²⁹³ Хрусталев Д.П., Сулейменова А.А., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Мулдахметов З.М. Примеры применения микроволнового облучения в реакциях окисления //Тезисы докл. II междунар. конф. «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». - Алматы, 2008. - 103-106 с.

и ацетоуксусного эфиров диоксидом селена в среде водного диоксана облучением реакционной смеси микроволновым излучением по следующей схеме:



Выходы и физико-химические характеристики продуктов (2.142-2.145) в сравнении с литературными данными представлены в таблице 2.28.

Таблица 2.27 – Физико-химические характеристики веществ (2.142-2.145)

№ соед.	R ¹	R ²	Т.кип. / мм рт. ст.		Выход, %		Время реакции	
			МВ	Кл. усл. ²⁶¹	МВ	Кл. усл. ²⁶¹	МВ мин	Кл. усл. ч
2.142	Ph	H	85/10	97/25	69,2	70	4-5	3-15
2.143	R ¹ + R ² = C ₄ H ₈		94/2	78/16	22	25	4-5	3-15
2.144	CH ₃	COOC ₂ H ₅	72/10	68/9	13	22	4-5	3-15
2.145	C ₂ H ₅ O	COOC ₂ H ₅	101/10	105/12	19	25	4-5	3-15

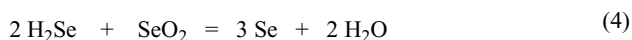
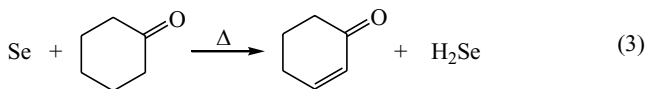
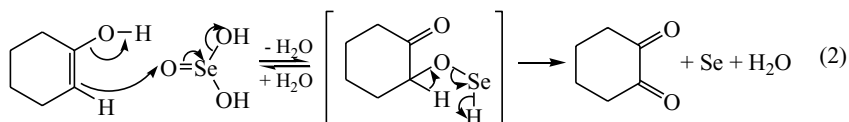
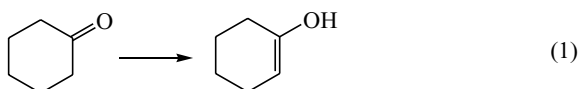
В ходе исследования было обнаружено, что выходы целевых продуктов не превышают описанных в литературе для конвекционных способов. Однако, необходимо отметить, что интенсивность процесса значительно выше, Применение микроволнового облучения позволило уменьшить время реакции с 4-6 часов до 2-4 минут. Количества исходных реагентов брались аналогично классическим условиям, что делает сравнение корректным.

Окисление проводилось в среде наиболее популярных и подходящих для проведения этой реакции растворителей: этанол, трет-бутанол, уксусная кислота, диоксан. Наилучшие результаты были получены с применением диоксана. Электромагнитная восприимчивость диоксана мала, за 2-4 минуты облучения он не успевал нагреться даже до температуры кипения. Относительно низкая температура реакции, менее 100°C в сочетании со

значительным сокращением времени протекания реакции (до 180 раз) свидетельствует о том, что ускорение химической реакции происходит благодаря специфическому нетермическому микроволновому эффекту.

Использование в качестве растворителей более полярных растворителей, таких как этанол, третбутанол, уксусная кислота приводят к снижению выхода. Перечисленные растворители сами способны улавливать микроволновое излучение, что снижает количество излучения, расходующего на активацию реакции. В итоге, реакционная смесь быстро закипает, а выход желаемого продукта резко падает. Это объясняется тем, что ускоряющая способность термических эффектов всегда меньше действия нетермического специфического микроволнового эффекта.

Особое внимание хотелось бы уделить тому факту, что выход по селену, практически во всех случаях составляет 90-95 %, в то время как выход по веществу при окислении непредельного ароматического кетона составляет 70 %. При окислении предельных соединений (циклогексанона) выход, и в классических условиях, и в условиях СВЧ-облучения составляет 19-25 %. Столь высокую разницу в выходе по селену и по веществу в случае использования предельных кетонов мы объясняем следующим циклом превращений:



Так как реакция протекает в условиях внешнего нагрева, то селен, образующийся в ходе реакции (1-2) может дегидрировать предельный ке-

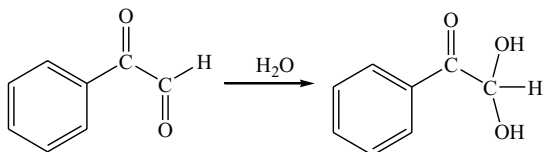
тон (например, циклогексанон, как это показано в уравнении (3)) с образованием селеноводорода, который, в свою очередь, вступает в окислительно-восстановительную реакцию с диоксидом селена (4), что приводит к уменьшению диоксида селена и образованию амфотерного селена. Это означает снижение выхода желаемого продукта и усиление процессов дегидрирования. Указанная схема объясняет, почему ацетофенон, который не может быть дегидрирован селеном, образует продукт окисления метильной группы с выходом 70 %.

Как следует из вышесказанного, основным фактором, влияющим на низкий выход предельных дикетонов, является конкурирующая реакция дегидрирования. Так как реакция окисления ускоряется микроволновым облучением, а реакция дегидрирования - термически, то можно предположить, что проведение этой реакции в режиме контроля температуры, например 20°C, позволило бы увеличить выход соответствующего дикетона и остановить процессы дегидрирования. К сожалению, отсутствие специализированного оборудования не позволило исследовать эту возможность.

Как уже было сказано раньше, наиболее успешным оказался синтез фенилглиоксала. Реакция проводилась в среде диоксана с добавлением небольших количеств воды. Процесс протекает в мягких условиях при мощности микроволнового облучения 350 Вт. Время реакции составляет 4-5 минут. Количество и соотношение реагентов было взято без изменений, что делает сравнение выходов и времени реакции корректным.

Так как фенилглиоксаль легко полимеризуется, была разработана методика получения моногидрата фенилглиоксала без выделения продукта. Для этого в реакционную колбу после завершения микроволнового облучения, добавляли небольшое количество воды, затем снова подвергали микроволновому облучению в течении 3-5 минут. Горячим фильтрованием отделяли металлический селен. После охлаждения раствора в осадок выпадал фенилглиоксальгидрат в виде белых кристаллов. Синтезированный по описанному методу и перекристаллизованный фенилглиоксальгидрат был

использован в дальнейших синтезах 2-фенилпиразина, 2-фенилхиноксалина.



Несмотря на то, что в литературе описан удобный метод окисления камфоры диоксидом селена до соответствующего дикетона²⁹⁴, эту реакцию в условиях микроволнового облучения провести не удалось. Независимо от условий проведения реакции, после обработки реакционной смеси, была выделена камфора. Жесткая каркасная структура камфоры, отсутствие вращательных степеней свободы ее атомов, делает ее не способной взаимодействовать с микроволновым излучением. Это косвенно подтверждает выдвинутое ранее предположение, что основным фактором, влияющим на ускорение реакции окисления кетонов, является нетермический специфический микроволновой эффект.

Таким образом, на примере таких карбонильных соединений, как ацетофенон, циклогексанон, диэтилмалоновый эфир и этиловый эфир ацетоксусной кислоты была показана принципиальная возможность синтеза 1,2-дикарбонильных соединений окислением соответствующих карбонильных соединений диоксидом селена в условиях микроволнового облучения. При этом удалось уменьшить продолжительность реакции с 2-6 часов до 2-5 минут. Совокупность признаков, в частности химическая инертность камфоры в описанных условиях, свидетельствует, что ускорение реакции происходит вследствие влияния нетермического специфического микроволнового эффекта. Термические эффекты, наоборот, инициируют побочную реакцию – дегидрирование предельных соединений. Необходимо отметить, что синтез фенилглиоксаля и его моногидрата в условиях микроволнового облучения по простоте проведения эксперимента превос-

²⁹⁴ White J.D., Wardroop D.J. Sunderman K.F. Camphorquinone and camphorquinone monoxime //Organic synthesis. - 2002. - Vol. 79. - P. 125-139.

ходит все известные классические методики и может быть рекомендован для его использования в лабораторном практикуме для обучения студентов.

2.5 Новые методы синтеза 2-фенилпиразина, 2-фенилхиноксалина, производных 2-аминотиазола и их модификация в условиях микроволнового облучения

2.5.1 Синтез 2-фенилпиразина и 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения

Соединения, имеющие в своём составе пиразиновый фрагмент, довольно широко распространены в природе. В живых организмах биосинтез пиразинового кольца осуществляется из аминокислот серин, аланин, глутаминовая и аспарагиновая кислота²⁹⁵. Пиразиновое ядро является структурным фрагментом многих физиологически активных соединений природного происхождения, таких, как птеридины, фолиевая кислота (витамин В₉), рибофлавин (витамин В₂), аллоксантин²⁹⁶.

Широким спектром физиологической активности обладают и синтетические производные пиразинового ряда. В их число входят такие известные медицинские препараты, как сульфолон (2-параминофенилсульфонамидо-3-метоксипиразин) – сульфаниламидмид пролонгированного действия; амид пиразин-2-карбоновой кислоты – широко действующий компонент противотуберкулезного препарата «Пиразинамид». Широкий спектр антимикробной активности обнаружен у эфиров пиразинкарбоновых кислот²⁹⁷.

Пиразиновый фрагмент послужил основой для создания самых разнообразных лекарственных средств: противодиабетических, в том числе для лечения несахарного диабета, гипогликемические агенты, антидепрес-

²⁹⁵ Кричевский Л.А., Кагарлицкий А.Д. Методы синтеза производных пиразина. - Алматы: Гылым, 2004. - С. 153-196.

²⁹⁶ Barlin G.B. The Pyrazines. -N.-Y.: Wiley&Sons, 1982. - P. 582.

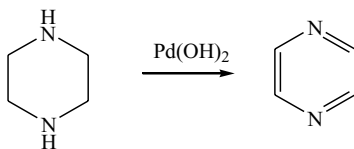
²⁹⁷ Cheeseman G.W.H., Werstiuk E.S.G. Advances in Heterocyclic Chemistry. -N.-Y.&L.: Academic Press, 1999. - Vol. 14. - P. 210.

санты, тромболитики, антибиотики, средства для лечения анаэробных инфекций, регуляторы липидного обмена, диуретики и многие другие²⁹⁸.

Производные пиразинового ряда используются и в других отраслях науки и техники, особенно новых в создании новых материалов, в том числе, в качестве компонентов жидкокристаллических композиций для улучшения четкости и цветопередачи информации, в цветной ксерографии, как электрооптический материал, позволяющий расширить температурную область смектической фазы жидкокристаллических составов.

Производные пиразина активно исследуются для синтеза и биоскрининга различных биологически активных веществ и их композиций. Например, N-оксиды производных пиразина исследуются на антибактериальную активность²⁹⁵⁻²⁹⁷

Наиболее распространенным методом синтеза производных пиразина является реакция дегидрирования соответствующих пиперазинов. Реакция протекает при окислении гидроокисью палладия в щелочной среде (pH=9-10) при 100 °C. Для окисления применяются также и другие различные катализаторы (Pt, In₂O₃, Re₂O₇, CuCrO₂ нанесенный на силикагель), но требующие при этом значительного повышения температуры (350-400 °C)²⁹⁵.

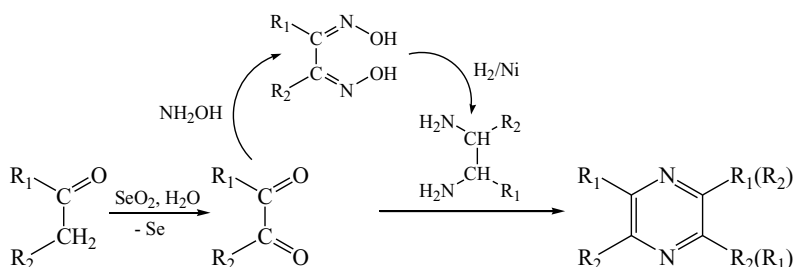


Выходы целевых продуктов варьируются в пределах 35-93 %. Серьезными недостатками этих методов являются длительность проведения процессов, необходимость в использовании катализаторов – тяжелых металлов и их оксидов, а также протекание побочных реакций – термодеструкции.

²⁹⁸ Семенов А.А. Очерк химии природных соединений. -Новосибирск : Наука, 2000. - С. 585-587.

Также к распространенным способам синтеза производных пиразина относится каталитическая конденсация аминспиртов, исследованная, в частности, карагандинскими учеными²⁹⁵. Серьезной причиной сдерживающей применение и развитие этих методов в лабораторной практике является сложность аппаратного обеспечения и потребность в высококвалифицированных специалистах.

Одним из перспективных и применяемых лабораторных способов синтеза пиразинов является взаимодействие вицинальных дикетонов с различными вицинальными диаминами:



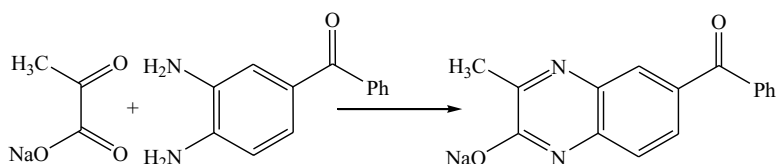
Необходимо заметить, что строение и реакционная способность 1,2-дикетона позволяет использовать его в качестве «строительного блока» в разнообразных химических реакциях. Так, например, путём описанных в литературе превращений 1,2-дикетон может быть последовательно превращен в соответствующий 1,2-диоксим. Эта превращение описано даже для весьма малореакционноспособных 1,2-дикетонов. 1,2-Диоксим химически, каталитически или электрокаталитически может быть превращен в другой «строительный блок» - соответствующий 1,2-диамин.

Производные хиноксалина привлекают внимание ученых на протяжении более сорока лет. Часто они применяются как исходные реагенты для дальнейшей химической модификации, например, для синтеза N-оксидов^{299,300}. На основе производных хиноксалина были разработаны но-

²⁹⁹ Пат. 4,343,942 USA. Novel process for the synthesis of Quinoxaline and benzimidazole-N-oxides /Issidorides C.H., Haddadin M.J.; опубли. 10.08.82.-25 с.

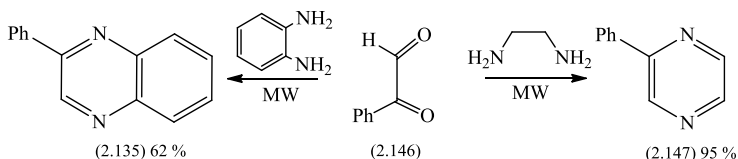
³⁰⁰ Пат. 4,866,175 USA. Quinoxaline derivatives/ Issidorides C.H., Haddadin M.J.; опубли. 12.09.89. - 23 с.

вые антибактериальные вещества³⁰¹. Также на основе производных хиноксалина осуществляется синтез биологически активных веществ, обладающих другими видами активности. Авторами³⁰² с целью поиска новых биологически активных веществ была изучена реакция взаимодействия уксуснокислого раствора 4-бензоил-1,2-фенилендиамина с пируватом натрия в минимальном количестве воды. Желаемый продукт образуется в течение 2 ч при комнатной температуре. Дальнейшая модификация привела к получению производных хиноксалина различного строения, показавших выраженную антибактериальную активность.



В разделе 2.4.5 настоящей книги описан способ синтеза некоторых 1,2-дикетонов в условиях микроволнового облучения. Это превращение является ключевой и наиболее проблемной частью синтеза замещенных пиазинов (хиноксалинов).

Эффективность применения микроволнового облучения для синтеза пиазинового кольца была подтверждена на примере взаимодействия фенилглиоксаля с этилендиамином и орто-фенилендиамином^{303, 304, 305}



³⁰¹ Vicente E., Lima L. M., Bongard E., Charnaud S., Villar R., Solano B., Burguete A., Perez-Silanes S., Aldana I., Vivas L., Monge A. Synthesis and structure-activity relationship of 3-phenylquinoxaline 1,4-di-N-oxide derivatives as antimalarial agents // *Europ. J. of Med. Chem.* -2007. -№ 1. -P.8.

³⁰² Ali M.M., Ismail M.M.F., El-Gaby M.S.A., Zahran M.A., Ammar Y.A. Synthesis and Antimicrobial Activities of some Novel Quinoxalinone Derivatives // *Molecules*. -2000. -№ 5. -С. 864-873.

³⁰³ Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Мулдахметов З.М. Синтез замещенных пиазинов в условиях микроволнового облучения // *Известия НАН РК*. -2007. -№ 3. -С. 22-24.

³⁰⁴ Газалиев А.М., Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д. Синтез 2-фенилпиазина и 2-фенилхиноксалина в условиях микроволнового облучения // *Тезисы докл. междунар. научно-практичес. конф. «Аманжоловские чтения-2007»*. -Усть-Каменогорск, 2007. - С. 123-124.

³⁰⁵ Хрусталеv Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. Синтез замещенных пиазинов в условиях СВЧ-облучения // *Тезисы докл. Междунар. науч. конф. «VIII Сатпаевские чтения»*. - Павлодар, 2008. - С. 345-347.

Синтез 2-фенилпиразина проводился несколькими способами. В первом проводилось смешивание свежеперегнанного фенилглиоксала с этилендиамином без растворителя. Подобное проведение химической реакции приводит к образованию темно-коричневого смолообразного вещества, которое очень трудно перекристаллизовывается из смеси бензол-петролейный эфир. Полученные пропусканием хлороводорода через эфирный раствор гидрохлориды очень гигроскопичны, что крайне затрудняет изучение их физико-химических свойств и строения.

Наиболее удобный способ получения 2-фенилпиразина заключался во взаимодействии разбавленных растворов фенилглиоксальгидрата и этилендиамина в диоксане. Сразу после смешивания образуется осадок белого цвета, предположительно 2-фенилдигидропиразин, который при облучении волнами микроволнового диапазона окисляется до соответствующего 2-фенилпиразина. Однако, как показал анализ ЯМР- ^1H спектра, полученный продукт содержит незначительные количества недоокисленного 2-фенилдигидропиразина. Таким образом, для более эффективного синтеза 2-фенилпиразина необходимо использовать рекомендуемые для этой цели окислители: хромат меди, например²⁹⁵

Синтез 2-фенилхиноксалина проводился взаимодействием о-фенилендиамина и фенилглиоксала (фенилглиоксаль гидратом) в среде диоксана при микроволновом облучении в течении 2-5 минут при мощности облучения 350 Вт. В отличие от синтеза 2-фенилпиразина, синтез 2-фенилхиноксалина протекает строго хемиоселективно с образованием исключительно желаемого продукта, который легко выделяется из реакционной смеси.

В ходе исследования изучалась реакционная способность фенилглиоксала различного качества. Для синтеза желаемого продукта был испытан неочищенный фенилглиоксаль, образованный в ходе реакции; выделенный и свежеперегнанный фенилглиоксаль; моногидрат фенилглиоксала, предварительно растворенный в диоксане. Во всех случаях выход желаемого продукта составил 95 % для 2-фенилпиразина и 62 % для 2-фенилхиноксалина. Наиболее чистым, образуется продукт, полученный

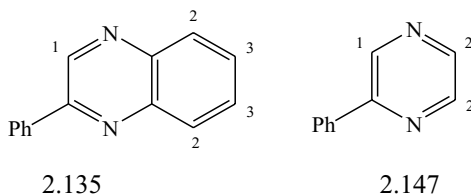
взаимодействием фенилглиоксальмоногидрата с этилендиамином (фенилендиамином) в среде диоксана.

Идентичность веществ (2.135) и (2.147) была подтверждена результатами элементного анализа, ИК, ЯМР- ^1H -спектроскопии. Так, данные ЯМР- ^1H -спектроскопии соединений (2.135, 2.147) приведены в таблице 2.28, на рисунках 2.27 и 2.28 приведены ИК- и ЯМР- ^1H -спектры соединения 2.135 соответственно.

ИК-спектр пиразина имеет следующие характерные полосы поглощения (KBr , см^{-1}): 3055, 1661, 1557, 1446, 1392, 1308, 1210, 1179, 1074, 1029, 763, 698.

ИК-спектр хиноксалина имеет следующие характерные полосы поглощения (KBr , см^{-1}): 3052, 1611, 1539, 1485, 1445, 1369, 1308, 1204, 1155, 1124, 1074, 1047, 1026, 952, 916, 767, 687, 511, 487, 455, 406

Таблица 2.28 – Данные спектров ЯМР- ^1H соединений (2.135, 2.147)



№ соед.	ЯМР- ^1H спектр, δ , м.д., в DMSO-d_6			
	H_1	H_2	H_3	Ph
2.135	9,6 с	8,34-8,37 д	8,12-8,17 т	7,57-7,64, 7,84-7,92
2.147	8,5 с	7,92-7,94 д	-	7,12-7,16 д, 7,34-7,36 т, 7,40-7,44 т

В ходе исследования была установлена эффективность применения микроволнового излучения для синтеза пиразинового кольца из вицинальных диаминов и дикетонов. Время проведения реакции удалось сократить с 4-6 часов до 3-5 минут. Проведение синтеза 2-фенилхиноксалина простое в осуществлении, не требует сложного аппаратного оформления и может быть рекомендовано для обучения студентов.

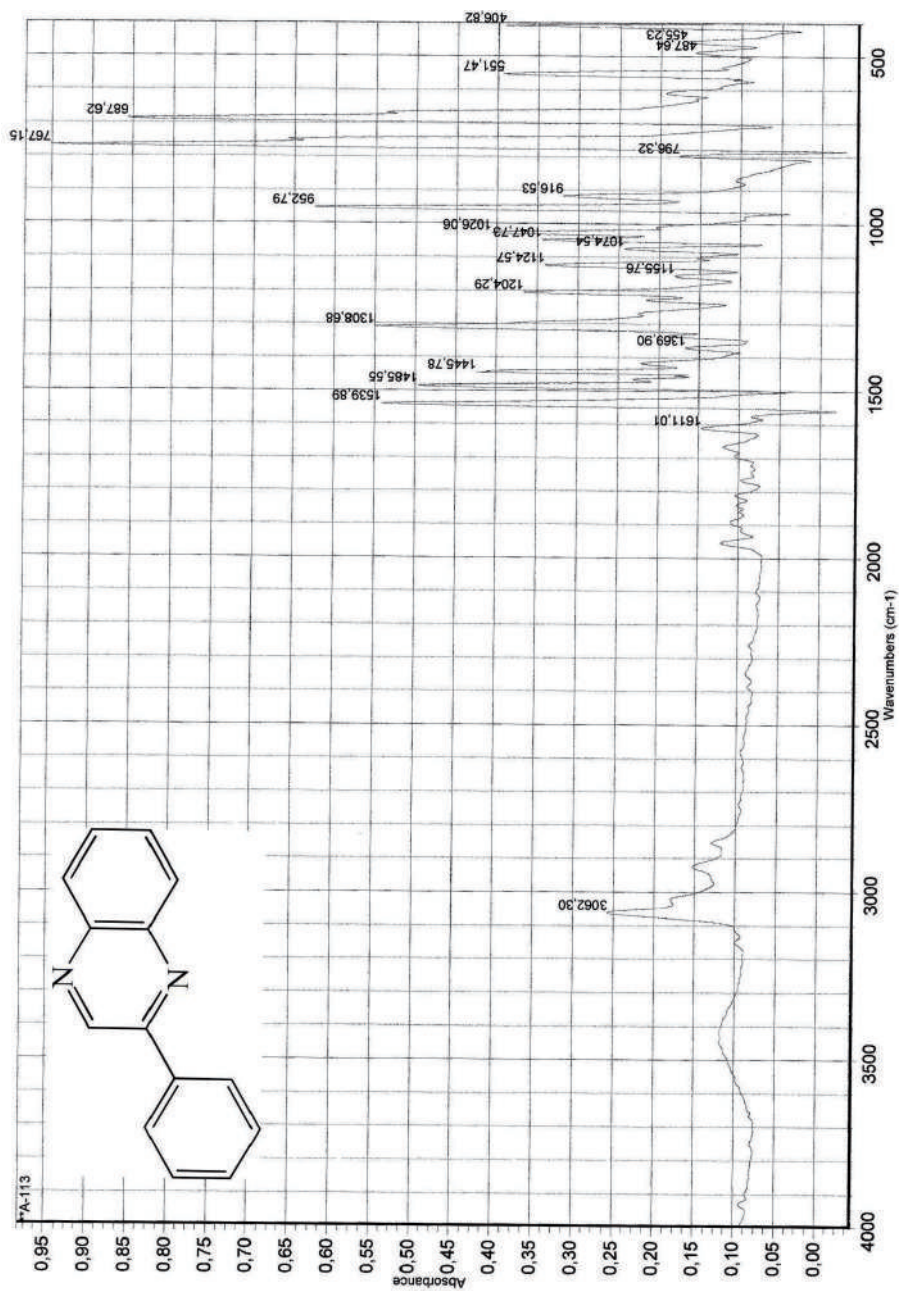
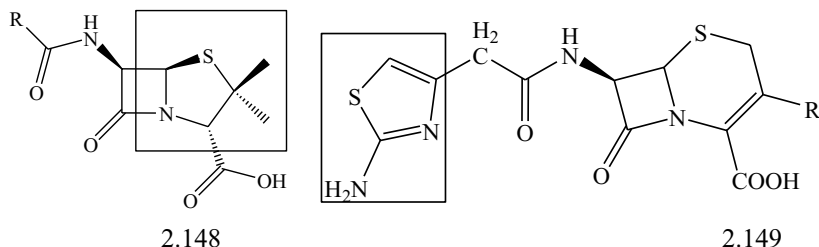


Рисунок 2.27 – ИК – спектр соединения 2-фенилхиноксалина (2.135)

2.5.2 Синтез и модификация производных 2-аминотиазола в условиях микроволнового облучения

Соединения ряда тиазола приобретают все большее значение в фармацевтическом производстве, биохимии, технике, клинической и экспериментальной медицине. Тиазольный фрагмент входит в состав молекул некоторых природных и синтетических биологически активных соединений, например, антибиотиков группы пенициллина (2.148), цефалоспорины (2.149) и витамина В6 (тиамина).



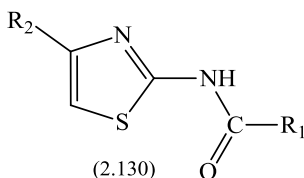
Повышенный интерес к производным ряда тиазола прежде всего обусловлен фармакологически активными свойствами молекул, содержащих тиазольный фрагмент. Особенно хотелось бы отметить повышенный интерес, нашедший свое отражение в патентной литературе, к исследованию производных 2-амино-4-фенилтиазола. Это связано с тем, что 2-амино-4-фенилтиазол (и его производные) обладает широчайшим спектром биологической активности и входит в состав соответствующих действующих лекарственных средств³⁰⁶.

Так, среди производных 2-аминотиазола были найдены фармакологически активные соли, регулирующие активность мегакариоцитов и применяющихся в терапии тромбоцитопении^{307 308}.

³⁰⁶ Alajarín M., Cabrera J., Pastor A., Sánchez-Andrada P., Diels–Alder D.B. Reactions of 4-Alkenylthiazoles: A New Approach to Thiazole Functionalization // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72, № 6. – P. 2097–2105.

³⁰⁷ Пат. 20040077697 USA. 2-Acylaminothiazole derivative or its salt / Koshio H., Kimizuka T., Sugawara K., Watanuki S., Koga Y., Nagata H., Suzuki K., Abe M.; опубл. 22.04.04.-11с.

³⁰⁸ Пат. 20080119455 A1 USA. Aryl carbonyl derivatives as therapeutic agents/ Poliseti D., Kodra J., Lau J., Bloch P., Valcarce-Lopez M., Blume M., Guzel K., Santhosh K., Mjalli A., Andrews R., Subramanian G., Ankersen M., Vedso P., Murray A., Jeppesen L.; опубл. 22.05.08.-7с.



Авторами³⁰⁹ были изучены 4-замещенные-2-N-монозамещенные-аминотиазолы. Ими был проведен комбинаторный синтез с применением классических методов большого числа производных, и была подробно изучена зависимость природы радикалов в 4 и 2 положении на биологическую активность полученных соединений. В частности, изучение фармакологических свойств 2-амино-4-фенилтиазола показало, что это соединение проявляет выраженную активность в лечении герпес-вирусной инфекции. Ранее авторами³¹⁰ показана эффективность использования 2-амино-4-фенилтиазола в лечении ишемической болезни сердца.

Производные 2-(2-гидроксиэтиламино)-4-фенилтиазола и их соли обладают выраженным психотропным и седативным эффектом³¹¹. Синтез биологически активных веществ на основе 2-амино-4-фенилтиазола (2.131)³¹². Результаты исследования показали, что полученные производные обладают биологической активностью разной направленности.

Синтез N-(4-фенил-2-тиазолил)карбоматов, на основе 2-амино-4-фенилтиазола описан в³¹³. Полученные карбоматы, общей формулой (2.132), обладают иммуно-модулирующей активностью, могут использоваться в лечении хронического ревматоидного артрита, вирусных заболеваний и в иммунной терапии онкологических заболеваний. Аналогичную

³⁰⁹ Пат. 6057451 USA. Anti-herpesvirus compounds and methods for identifying, making and using same/ Crute J., Faucher A., Grygon C., Hargrave K., Simoneau B., Thavonekham B.; опубли. 02.05.00.-15с.

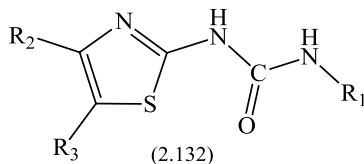
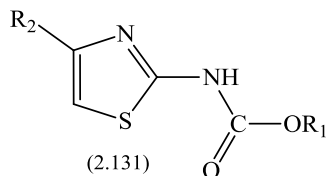
³¹⁰ Ramazanov A., Sorokin V., Krivenko A. Synthesis of substituted cyclohexenylarylamines Chemistry and computational simulation. // Butlerov communications.-2002- Vol.2, № 6.-P.237-239.

³¹¹ Пат. 4511574 USA. N-(4-phenyl-2-thiazolyl) carbamate derivatives/ Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубли. 16.04.85.-18с.

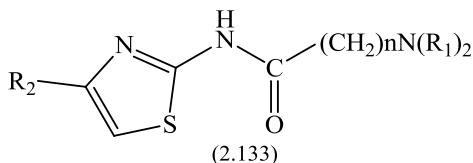
³¹² Пат. 20020022622 USA. Thiazole, imidazole and oxazole compounds and treatments of disorders associated with protein aging/ Wagle D., Vasan S., Egan J.; опубли. 21.02.02.-6с.

³¹³ Пат. 4511574 USA. N-(4-phenyl-2-thiazolyl) carbamate derivatives/ Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубли. 16.04.85.-9с.

активность проявили N-замещенные-N-(4-фенил-2-тиазолидил)карбамиды, описанные ранее в патенте³¹⁴.



Синтезу, модификации и изучению корреляции «структура-активность» посвящена работа³¹⁵, Полученные автором производные 2-аминотиазола (2.133), в частности производные 2-амино-4-фенилтиазола обладают выраженным противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, способностью блокировать действие различных ферментов, участвовать в ряде биохимических процессов, например в синтезе простогландинов.



Авторами^{316 317} установлено, что соединения общей формулы (2.133) могут применяться при лечении вирусных заболеваний, иммунотерапии онкологических заболеваний, обладают иммуномодулирующим действием

³¹⁴ Пат. 4490393 USA. Thiazolylurea derivatives, a process for preparing same and a pharmaceutical composition containing same/ Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Minami T., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубли. 25.12.84.-11с.

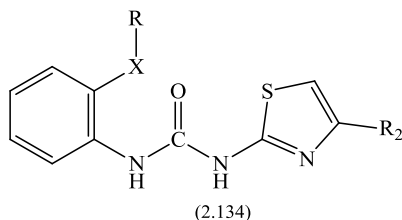
³¹⁵ Geronikaki A., Hadjipavlou-Litina D., Chatziopoulos C., Soloups G. Synthesis and Biological Evaluation of New 4,5- Disubstituted- Thiazolyl Amides, Derivatives of 4- Hydroxy- Piperidine or of 4-N-Methul Piperazine// Molecules.-2003.- Vol.8. - P. 472-479.

³¹⁶ Пат. 4501750 USA. Thiazole compounds, a process for preparing same and a pharmaceutical composition containing the thiazole compounds/ Sakano I., Yokoyama T., Kajiya S., Okazaki Y., Tokuda H., Kawazura H., Kumakura M., Nakano T., Awaya A.; опубли. 26.02.85.-12с.

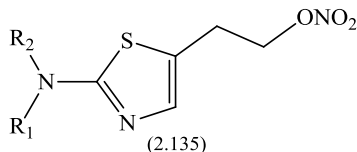
³¹⁷ Пат. 4391979 USA. Process for the preparation of (2-amino- thiazol-4yl)-acetic acid hydrochloride/ Huwiler A., Tenud L.; опубли. 05.07.83.-17с.

и синергетическим эффектом входя в состав некоторых фармакологических композиций и косметических составов³¹⁸.

Современные исследования методов синтеза и биологической активности, производных 2-аминотиазола позволили выявить в ряду производных вещества, общей формулы (2.134) являющиеся активаторами фермента глюкокиназы, важнейшего из регуляторов метаболизма углеводов.



Как показали исследования^{319, 320}, соединения несколько более простого строения (2.135) являются активными донорами окиси азота (II), что позволяет их использовать в купировании сердечных приступов вместо широко распространенного нитроглицерина, перед которым изученные соединения имеют массу преимуществ.



Изученные соединения обладают набором уникальных фармакологических свойств таких как: седативным, сдерживающим тромбоцитобразование, препятствуют сворачиваемости крови, укрепляющими стенки сосудов, а также противомикробным, сосудорасширяющим, химиотерапевтическим, анти-пролиферативным, анти-оксидантным, анти-диабетическим и и гепариноподобным действием.

Производные 2-аминобензотиазола, 2-аминотетрагидробензотиазола также активно исследуются и активно используются в медицинской прак-

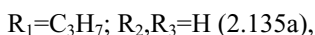
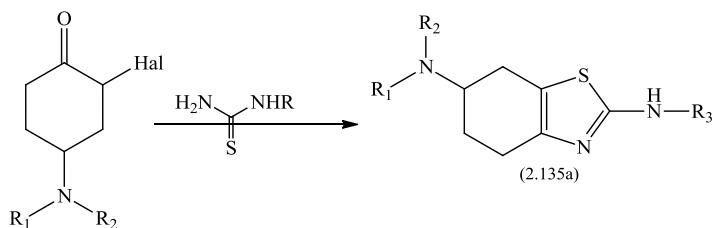
³¹⁸ Пат. 20050137239 A1 USA. Thiazole derivatives / Hines M., Jones B.; опубли. 23.06.05.-6с.

³¹⁹ Пат. 20060183718 A1 USA. Thiazole- based nitric oxide donors having aryl substituent(s) and uses thereof/ Assaf P., Gazaleen-Marice E., Naveh M.; опубли. 17.08.06.-8с.

³²⁰ Пат. 7279493 B2 USA. Therapeutic agents useful for treating pain/ Kyle D., Sun Q., Tafesse L., Zhang C., Zhou X.; опубли. 09.10.07.-14с.

тике, а методы их синтеза постоянно разрабатываются и совершенствуются, о чем красноречиво свидетельствует ряд патентов^{320,321,322,323}.

Так, коллективом авторов^{320,324} была разработана технология получения известного ингибитора серотониновых рецепторов, препарата, применяющегося при лечении болезни Паркинсона – прамипексола (2.135a) (торговые названия «Mirapexin», «Mirapex», «Sifrol»). Ими же синтезирована библиотека структурных аналогов прамипексола, показавших высокую биологическую активность. Синтез был осуществлен по классической реакции Ганча взаимодействием соответствующего α -галогенкетона с алкилированной тиомочевинной кипячением в среде метанола. Время реакции составило 6 ч. Синтез этого же препарата по реакции Ганча взаимодействием фталимидного производного соответствующего пара-аминокетона, йода и тиомочевинной запатентован в 2006 г специалистами крупнейшего фармацевтического концерна «Novartis» (Швейцария). Реакция также проводится в жестких условиях в течение продолжительного времени.



Наиболее широкое как лабораторное, так и промышленное распространение синтеза производных 2-аминотиазола получили два варианта проведения подробно исследованной реакции Ганча. Первый из них³²⁵ за-

³²¹ Пат. 20070066588 USA. Benzothiazole cyclobutylamine derivatives / Cowart M., Sun M., Zhao C., Zheng G.; опублик. 22.03.07.-16с.

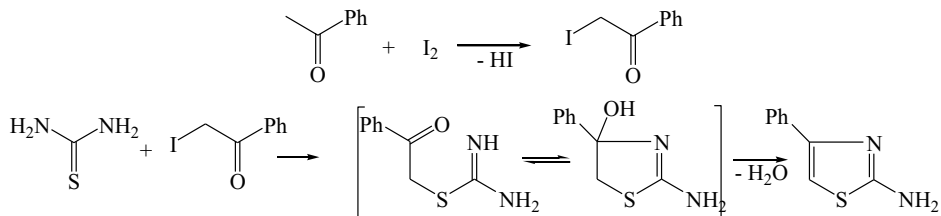
³²² Пат. 20040029936 A1 USA. Process for preparation of 2-amino-6 (alkyl) amino-4,5,6,7- tetrahydrobenzothiazoles / Pospisilik K., Hoorn H., Peters T., Lemmens J.; опублик. 12.02.04.-13с.

³²³ Пат. 6770761 B2 USA. Process for preparation of 2-amino-6 (alkyl) amino-4,5,6,7- tetrahydrobenzothiazoles / Pospisilik K., Hoorn H., Peters T., Lemmens J.; опублик. 03.08.04.-5с.

³²⁴ Пат. 1731514 A1 EP. Process for the preparation of Pramipexole/ Sharad D., Sharad B.; опублик. 13.12.06. – 7с.

³²⁵ Органические реакции. -М.:Иностранная Литература, 1953.- Т. 6. - 312 с.

ключается в нагревании в течение 24 часов на водяной бане смеси ацетофенона, йода и тиомочевины, что приводит к образованию сырого продукта с выходом 94 %. Процесс синтеза заключается в двух последовательно протекающих реакциях³²⁶: галогенирование α -углеродного атома соответствующего кетона с последующей конденсацией α -галогенсодержащего кетона с тиомочевинной, как это показано на примере ацетофенона на следующей схеме:



Авторами³²⁷ описанный метод был усовершенствован, и на основе тех же исходных реагентов удалось сократить время реакции до 8 часов. Основным недостатком этих методов является длительность реакции, энергозатраты, расход воды.

Второй метод^{328, 329} заключается в кипячении α -хлоргалогенкетона или α -бромгалогенкетона с тиомочевинной в среде метанола в течение 2-6 часов с выходом 80-90 %. К существенным недостаткам этого метода относится: необходимость предварительного получения α -галогензамещенного кетона, что требует работы с высокотоксичными галогенами. А в случае получения α -хлоркетонов необходимо специализированное оборудование и тщательное соблюдение условий для работы с газом, являющимся боевым отравляющим веществом. Получаемые α -хлоркетоны также являются высоко токсичными веществами, например, α -хлорацетофенон, применяется силовыми структурами в качестве ирритан-

³²⁶ Erian A. W., Sherif S. M., Gaber H. M. The Chemistry of α -Haloketones and Their Utility in Heterocyclic Synthesis //Molecules. -2003. -№ 8. -P. 793-865.

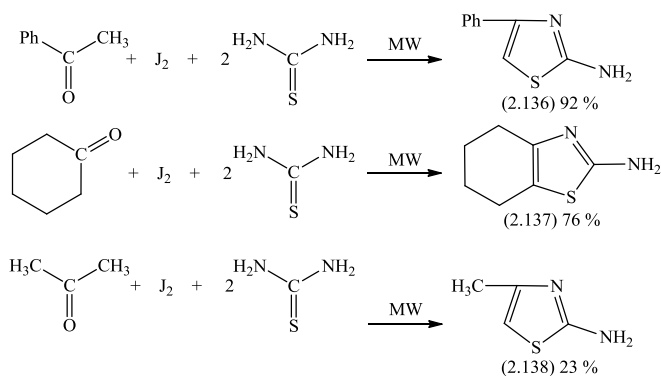
³²⁷ Liu H.-L., Li Z., Anthonson T. Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Imino-3-(4-arylthiazol-2-yl)-thiazolidin-4-ones and Their 5-Arylidene Derivatives //Molecules. -2000. -№ 5. -P. 1055-1061.

³²⁸ Пат. 0077697 USA. Thiazole, imidazole and oxazole compounds and treatments of disorders associated with protein aging / Wagle D., Vasan S., Egen J.J.; опубли. 21.02.02.-32 с.

³²⁹ Vogel A. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. - New York:5th Edition, John Wiley and Sons, 1996. -P. 1153.

та и лакриматора. Необходимо заметить, что получение соответствующих 2-аминотиазолов из α -хлоркетонов требует использования высокотоксичного, пожароопасного растворителя - метанола. На основании изложенного следует вывод, что классические методы получения 2-аминотиазолов обладают существенными недостатками.

Нами ³³⁰ была изучена возможность применения микроволнового облучения для синтеза 2-амино-4-фенилтиазола и его гомологов по реакции Ганча. Установлено, что 2-амино-4-фенилтиазол (2.136) и 2-амино-3,4,5,6-тетрагидробензотиазол (2.137) образуются с выходами 92 % и 76 % соответственно при микроволновом облучении реакционной смеси, состоящей из тиомочевины, йода и ацетофенона (циклогексанона, ацетона) в мольном соотношении (2:1:1). В классических условиях выходы (2.136) и (2.137) составляют 94 % и 86 %, а вещество (2.138) не образуется.



В ходе поиска оптимальных значений мощности излучения и времени реакции, было установлено, что эффективно воздействует на скорость процесса микроволновое излучение мощностью 350 Вт при времени экспозиции 5 минут.

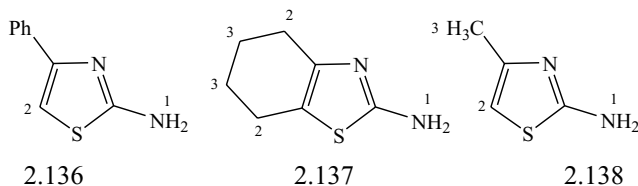
³³⁰ Хрусталёв Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д. Синтез 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволнового облучения //ЖПХ. -2008. -Т. 81, № 5. - С. 863.

Осуществить синтез 2-амино-4-метилтиазола (2.138) в описанных условиях удалось с выходом не более 20-25 %, что, вероятно, объясняется низкой температурой кипения ацетона (56°C), приводящей к его испарению до того, как он вступает во взаимодействие с йодом.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК- и ЯМР-¹H спектроскопии, а также элементным анализом.

Так, ЯМР-спектры (DMSO-d₆) 2-амино-4-фенилтиазола содержат типичные сигналы фенильной группы в области 7,23-7,81 м. д., протон тиазольного кольца записывается синглетом в области 7,01 м. д., а протоны аминогруппы регистрируются в виде синглета в области 7,11 м.д.¹⁶⁰. Данные ЯМР-спектроскопии соединений (2.136-2.138) приведены в таблице 2.29. ИК-спектр данных соединений имеет характерные полосы поглощения в следующих областях (ν , см⁻¹): 3431,16; 3137,22; 2857,74; 1623,74; 1508,48; 1336,94; 1191,65; 1042,05; 911,05; 850,24; 771,99; 725,05; 692,74; 533,¹⁶⁰

Таблица 2.29 – Данные спектров ЯМР-¹H соединений (2.136-2.138)



№ соед.	ЯМР- ¹ H спектр, δ , м.д., в DMSO-d ₆			
	H ₁	H ₂	H ₃	Ph
2.136	7,11 с	7,01 с	-	7,23-7,27 т, 7,34-7,38 т, 7,787-7,81 д
2.137	7,08 с	3,2 т	2,3 м	-
2.138	7,13 с	7,02 с	1,11 с	-

ИК- и ЯМР-¹H-спектры соединения (2.136) представлены на рисунках 2.29 и 2.30 соответственно. Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа представлены в таблице 2.30.

Таблица 2.30 – Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа соединений (2.136-2.138)

№ соед.	Т. пл., С°		Выход, %		Время реакции		Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено, %	
	Кл. усл. ^[300]	МВ	Кл. усл. ^[300]	МВ	Кл. усл. ч ^[300]	МВ мин	С	Н		С	Н
2.136	148	148- 149	94	92	24	5	61,45	4,47	C ₉ H ₈ N ₂ S	61,34	4,58
2.137	86-87	86- 87	86	76	24	5	54,31	6,61	C ₇ H ₁₀ N ₂ S	54,51	6,54
2.138	43-45	43	-	23	-	5	42,23	5,15	C ₄ H ₆ N ₂ S	42,08	5,30

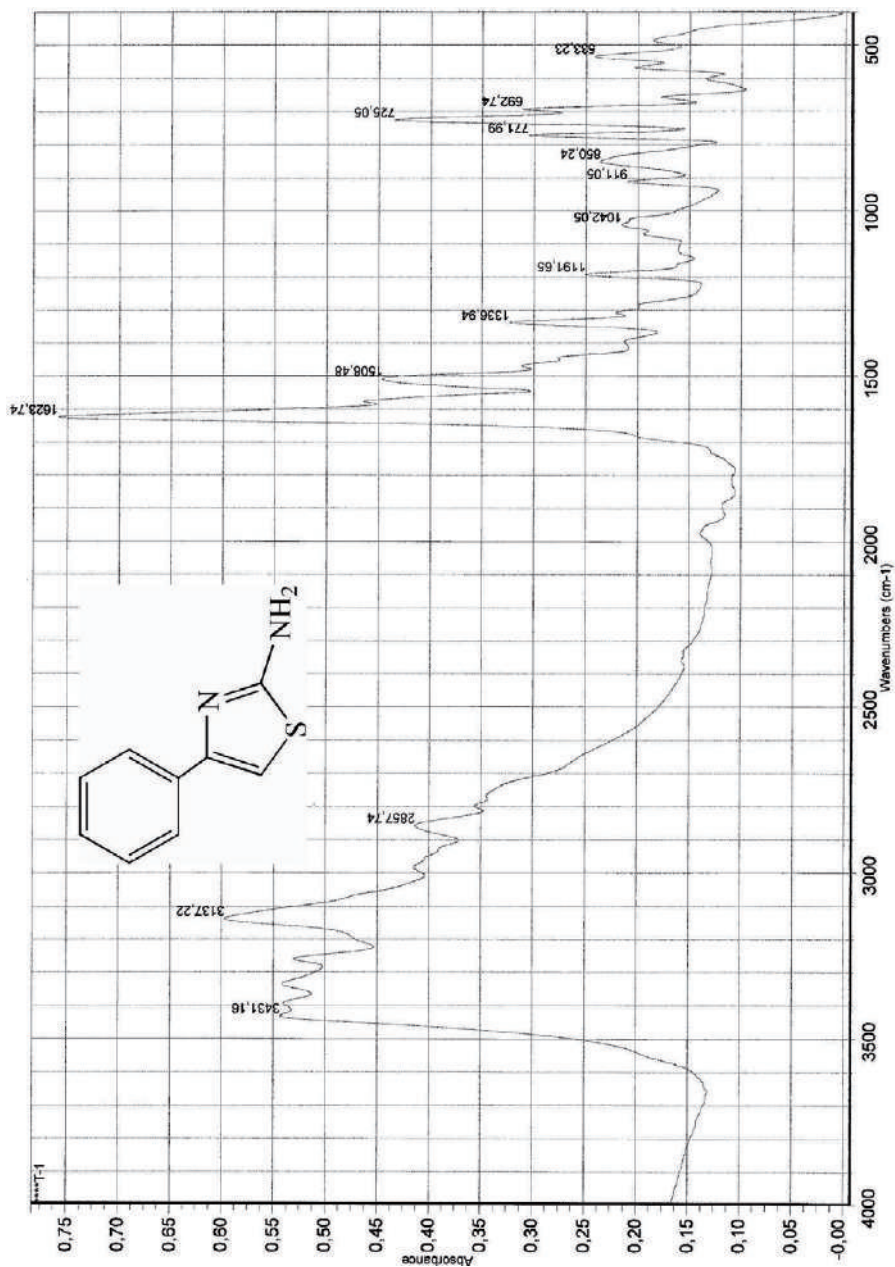


Рисунок 2.29 – ИК – спектр соединения 2-амино-4-фенилтиазола (2.136)

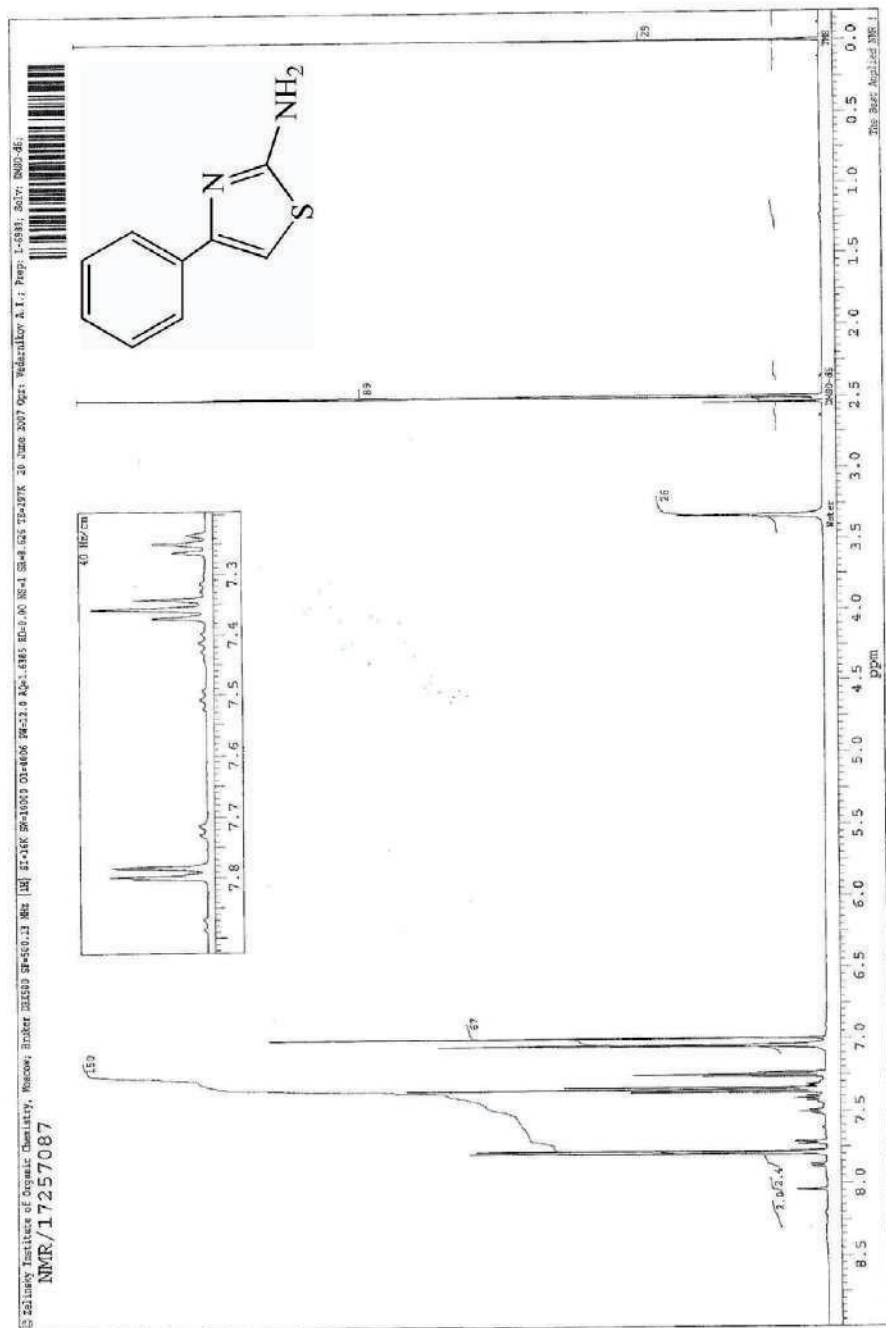


Рисунок 2.30 – ЯМР ^1H – спектр соединения 2-амино-4-фенилтиазола (2.136)

С целью установления пространственного строения молекулы 2-амино-3,4,5,6-тетрагидробензотиазола (2.137) было осуществлено рентгеноструктурное исследование* его структуры. Строение молекулы (2.137) представлено на рисунке 2.31.

Длины связей и валентные углы близки к стандартным величинам³³² (таблица 2.32). Исключение составляет связь C2-N1 которая несколько короче чем стандартная, вследствие того, что в цикле возникает π -сопряжение электронной плотности связи C1=N1 и аминогруппы. Тиазольный цикл плоский с точностью $\pm 0,002$ Å, аминогруппа практически лежит в плоскости данного цикла (отклонение $-0,03$ Å). Цикл C2C3C4C5C6C7 принимает конформацию 4,5-твист-кресла ($\Delta C_2^{4,5} = 4,4^\circ$). Атом C4 выходит из плоскости остальных атомов на $0,46$ Å.

Рентгеноструктурный эксперимент. Параметры ячейки (таблица 2.33) и интенсивности 1751 независимых отражений соединения (2.137) измерены при 20°C на автоматическом четырехкружном дифрактометре «BrukerP4» с графическим монохроматором с использованием MoK_α -излучения ($\theta/2\theta$ -сканирование, $2\theta < 55^\circ$). Кристаллы ромбические, $a=13.4561(7)$, $b=14.6365(11)$, $c=8.1348(4)$ Å, $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$, $V=1602.15(7)$ Å³, $d_{\text{выч.}}=1,279$ мг/м³, $Z=8$ ($\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}$). Пространственная группа Pcnп.

В расчетах использовано 1464 отражения с интенсивностью $I > 2\sigma(I)$. Структура расшифрована прямым методом по программе «SHELXS» и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы Н задавались геометрически и фиксированы по типу «наездник». Окончательные факторы расходимости $R=0,065$, $wR_2=0,177$. Уточнение геометрии проведено по программе «SHELXL-97».

* Рентгеноструктурное исследование строения соединения (2.181) осуществлено совместно с к.х.н. Турдыбековым Д.М.

³³² Allen F.H., Kennard O., Watson D.G., Brammer L., Orpen A.G., Taylor R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds // J. Chem. Soc. Perkin Trans.- 1987.- № 2.-P.S1-S19.

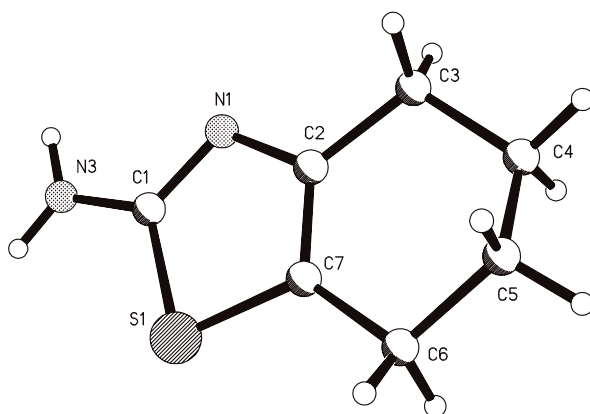


Рисунок 2.31 – Пространственное строение молекулы 2-амино-3,4,5,6-тетрагидробензотиазола (2.137)

Таблица 2.32 – Длины связей (d, Å) и валентные углы (ω, град) в структуре (2.137)

Связь	d	Угол	ω
S1-C7	1.739(3)	C7-S1-C1	89.45(12)
S1-C1	1.746(3)	C1-N1-C2	111.0(2)
N1-C1	1.300(3)	C7-C2-N1	116.1(2)
N1-C2	1.394(3)	C7-C2-C3	122.9(2)
C2-C7	1.343(4)	N1-C2-C3	120.9(2)
C2-C3	1.494(4)	C7-C6-C5	109.4(3)
N3-C1	1.356(3)	N1-C1-N3	124.3(2)
C6-C7	1.500(4)	N1-C1-S1	113.96(18)
C6-C5	1.507(6)	N3-C1-S1	121.73(19)
C3-C4	1.504(5)	C2-C7-C6	125.3(3)
C4-C5	1.410(6)	C2-C7-S1	109.45(19)
		C6-C7-S1	125.2(2)
		C2-C3-C4	110.6(3)
		C5-C4-C3	116.6(4)
		C4-C5-C6	118.2(3)

Таблица 2.33 – Торсионные углы(τ, град) в структуре (2.137)

Угол	τ	Угол	τ
C1-N1-C2-C7	0.0(3)	C5-C6-C7-C2	9.3(5)
C1-N1-C2-C3	179.2(2)	C5-C6-C7-S1	-171.9(30)
C2-N1-C1-N3	178.3(2)	C1-S1-C7-C6	0.9(2)
C2-N1-C1-S1	0.7(3)	C1-S1-C7-C6	-178.0(3)
C7-S1-C1-N1	-1.0(2)	C7-C2-C3-C4	14.0(4)
C7-S1-C1-N3	-178.6(2)	N1-C2-C3-C4	-165.1(3)
N1-C2-C7-C6	178.2(3)	C2-C3-C4-C5	-38.1(6)
C3-C2-C7-C6	-1.1(4)	C3-C4-C5-C6	51.0(7)
N1-C2-C7-S1	-0.7(3)	C7-C6-C5-C4	-33.9(6)
C3-C2-C7-S1	-179.9(2)		

Таблица 2.34 – Координаты ($\times 10^4$ для $N \times 10^3$) атомов структуры (2.137) в долях ячейки

Атом	x	y	z
S1	9009(1)	5870(1)	1535(1)
N1	8630(2)	6579(2)	4350(2)
C2	9649(2)	6407(2)	4290(3)
N3	7210(2)	6404(2)	2702(3)
C6	11059(2)	5821(2)	2534(5)
C1	8200(2)	6338(2)	2985(3)
C7	9992(2)	6038(2)	2889(3)
C3	10306(2)	6638(2)	5710(4)
C4	11380(3)	6623(4)	5200(6)
C5	11662(3)	5933(4)	4082(7)

2.5.3 Модификация 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволнового облучения^{333,334,335}

По причинам, подробно рассмотренным в разделе 2.5.2, повышенный научный интерес к разработке новых методов синтеза и поиску практически полезных свойств производных 2-амино-4-фенилтиазола не теряет своей актуальности на протяжении более полувека. Однако, необходимо отметить, что абсолютное большинство синтетических работ по модификации 2-амино-4-фенилтиазола проводилась по 2-аминогруппе. Введение каких-либо заместителей в 5-е положение тиазольного кольца, также как и изучение биологически-активных или иных практически полезных свойств, исследовано на весьма ограниченном числе примеров, что открывает широкие перспективы исследования синтетических методов получения этих продуктов, а также изучения взаимосвязи «структура-активность».

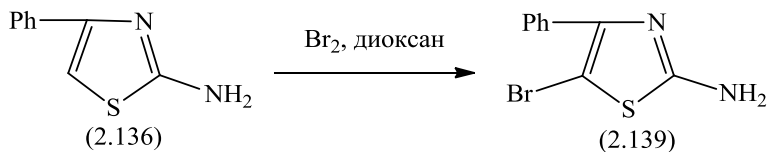
Функционализация 5-го положения 2-амино-4-фенилтиазола (2.136) проводилась бромированием молекулярным бромом в среде различных растворителей, таких как хлороформ, 1,4-диоксан, тетрахлорметан, уксус-

³³³ Хрусталёв Д.П. Модификация 2-амино-4-фенилтиазола в условиях микроволнового облучения // ЖОХ. -2009. -Т. 79, №. 3, -С. 515–516.

³³⁴ Хрусталев Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Жакупова А.Н., Газалиев А.М. Синтез 2-амино-5-N-замещенных-4-фенилтиазолов в условиях микроволнового облучения //Тезисы докл. науч.-пр. конф. - Караганда, 2008. - С. 40-43.

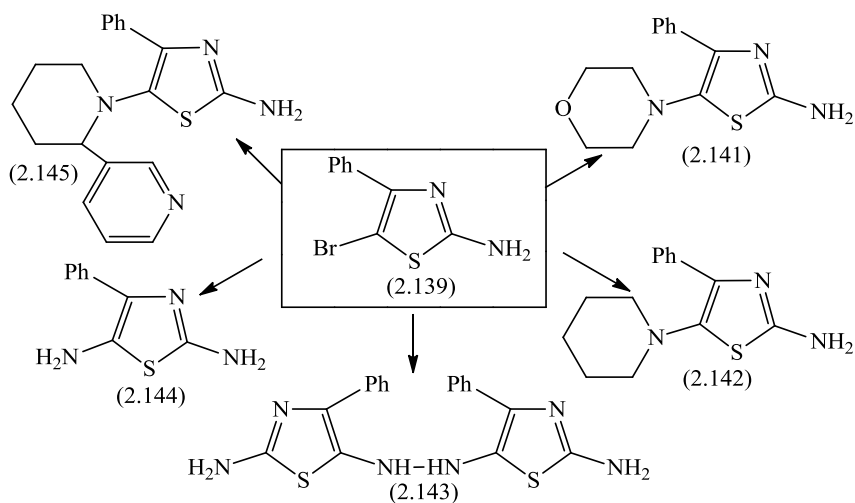
³³⁵ Хрусталёв Д.П., Сулейменова А.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Животова Т.С. Синтез 2-амино-5-N-замещенных-4-фенилтиазолов в условиях микроволнового облучения //Известия НАН РК. сер. хим. - 2008. -№ 5. -С. 18-21.

ная кислота. Установлено, что наилучшим растворителем для реакции бромирования 2-амино-4-фенилтиазола является 1,4-диоксан.



Синтезированный гидробромид 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2.139) представлял собой устойчивую на воздухе, смолоподобную коричневую массу, которую в дальнейших реакциях использовали без очистки и выделения.

Дальнейшая модификация³³³⁻³³⁵ проводилась аминированием 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2.139) различными вторичными аминами и гидразином в условиях микроволнового облучения по следующей схеме:



При проведении реакции аминирования низкокипящими аминами, такими как морфолин, пиперидин и гидразин, в роли растворителя выступал десятикратный мольный избыток амина. Это также использовалось для того, чтобы перевести гидробромид 2-амино-5-бром-4-фенилтиазола (2.139) в основание и для связывания образующегося в ходе аминирования бромоводорода. Таким образом, продукт реакции остается в растворе, что значительно облегчает его выделение. В процессе подбора оптимальных условий реакции найдено, что наилучшими является сочетание мощности микроволнового облучения 70 Вт при времени облучения 7-10 минут. Выходы, физико-химические характеристики и данные элементного анализа соединений (2.141-2.145) представлены в табл. 2.35.

Таблица 2.35 – Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа соединений (2.141-2.145)

№ соед.	Т. пл., С°	Выход, %		Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено, %	
		Кл. усл. ³³⁶	МВ	С	Н		С	Н
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.141	205	41	37	59,10	5,85	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ OS	59,74	5,79
2.142	193	50	41	64,77	6,43	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ S	64,83	6,61
2.143	105-107	-	42	56,70	4,32	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ S ₂	56,82	4,24
2.144	195	-	35,5	56,47	4,81	C ₉ H ₉ N ₃ S	56,52	4,74
2.145	65-70	-	49,6	67,91	6,04	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ S	67,83	5,99

Строение полученных соединений однозначно подтверждают результаты ЯМР-¹H и ИК-спектроскопии. ИК-спектр вещества (2.141) (рисунок 2.32) отличается от ИК-спектра исходного 2-амино-4-фенилтиазола (2.136) наличием характерных полос поглощения морфолинового кольца (СН-вал), соответствующих пикам 2964, 2909, 2857, 2891 см⁻¹. Также ИК-спектр содержит типичные для исходного соединения полосы поглощения 3388, 3279, 3141, 1626, 1531, 1326, 898, 848, 771, 525 см⁻¹ ¹⁶⁰.

³³⁶ Пат. 20040077697 USA. 2-Acylaminothiazole derivative or its salt / Koshio H., Kimizuka T.; опубл. 22.04.04.-19 с.

ЯМР-¹H-спектр (DMSO-d₆) вещества (2.141) (рисунок 2.33) содержит типичные сигналы фенильной группы в области 7,23-7,81 м. д., а протоны аминокгруппы регистрируются в виде синглета в области 7,11 м.д. Протон тиазольного кольца в виде синглета в области 7,01 м. д. исчезает и проявляется морфолиновый фрагмент в области 2,72-2,75 и 3,70-3,73 м. д. в виде двух триплетов¹⁶⁰.

Данные ЯМР-¹H-спектров соединений (2.141-2.145) приведены в таблице 2.36.

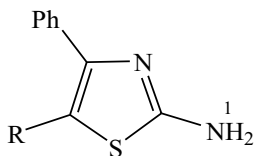
Гидразин (70 %-гидразин гидрат) в реакции с 2-амино-5-бром-4-фенилтиазолом приводил к образованию симметричного продукта диметаминирования – 1,2-N,N-ди(2-амино-4-фенил)гидразина (2.143). Установлено, что проведение гидразинолиза в таких растворителях как ДМФА, пиридин, изопропиловый спирт не изменили направление течения реакции.

Так как использовать избыток анабазина в качестве растворителя дорого и неэффективно, то алкилирование проводилось в среде пиридина. Условия проведения реакции и выделения продукта аналогичны для соединений (2.141-2.144). Продукт (2.145) представляет собой светло-желтые кристаллы, возгоняющееся в диапазоне 65-70 °С.

ЯМР-¹H спектр соединения (2.143) (рисунок 2.36) содержит только сигналы мультиплета бензольного кольца в областях (δ , м. д.) 7.3 (м, 3H, Ph); 7.7 (м, 2H, Ph) и не информативен для расшифровки структуры. Записанный масс-спектр (рисунок 2.37) даёт молекулярный пик (M^+/z) = 382. Также были идентифицированы характерные осколки: Ph (77); 2-аминотиазол (99), 2-амино-4-фенилтиазола (176) и еще ряд фрагментов, полностью подтверждающие структуру 1,2-N,N-ди(2-амино-4-фенилтиазолил)гидразина (2.143).

ИК-спектр продукта (2.143) (рисунок 2.35) подтверждает наличие первичной аминокгруппы, бензольного кольца и полос поглощения, типичных для тиазольного кольца (3443, 3380, 2800, 1623, 1521, 1330, 1162, 1067, 850, 695 см⁻¹).

Таблица 2.36 – Данные спектров ЯМР-¹H соединений (2.141-2.145).



№ соед.	ЯМР- ¹ H спектр, δ, м.д., в DMSO-d ₆		
	H ₁	R	Ph
2.141	6,83 с	2,72-2,75 т (-CH ₂ -N-CH ₂ -), 3,70-3,73 т (-CH ₂ -O-CH ₂ -)	7,20-7,23 т, 7,34-7,37 т, 8,07-8,09 д
2.142	6,85 с	1,47-1,53 м, 1,66-1,74 м, 2,79 т	7,23 т, 7,32-7,39 м, 8,09-8,14 м
2.143	6,85 с	-	7,3 (м, 3H, Ph), 7,7 (м, 2H, Ph)
2.144	6,83 с	7,02 с	7,20-7,23 т, 7,34-7,37 т, 8,07-8,09 д
2.145	6,85 с	1,47-1,53 м, 1,66-1,74 м, 2,79 т, 8,0 м, 8,5 д	7,20-7,23 т, 7,34-7,37 т, 8,07-8,09 д

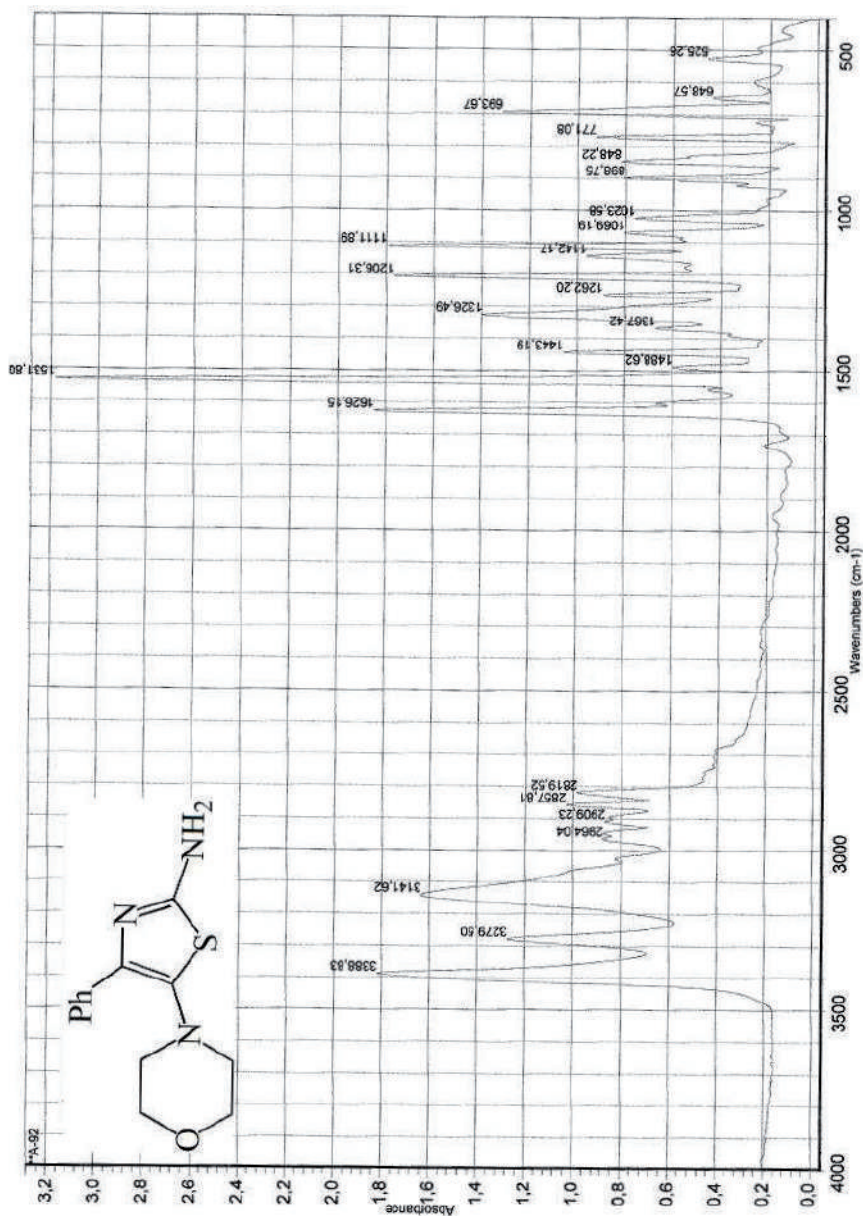
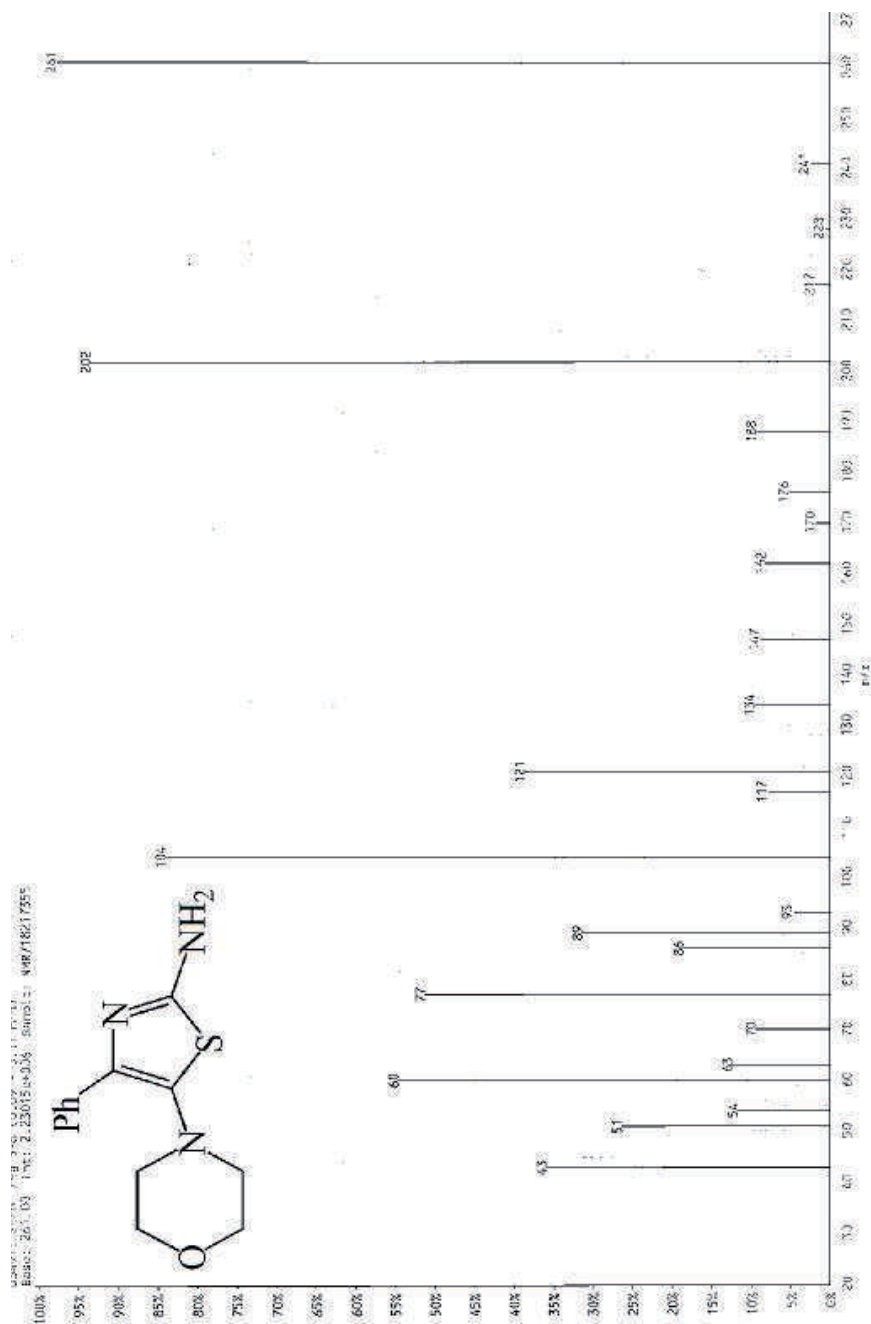


Рисунок 2.32 – ИК – спектр соединения 2-амино-5-морфолинил-4-фенилтиазола (2.141)



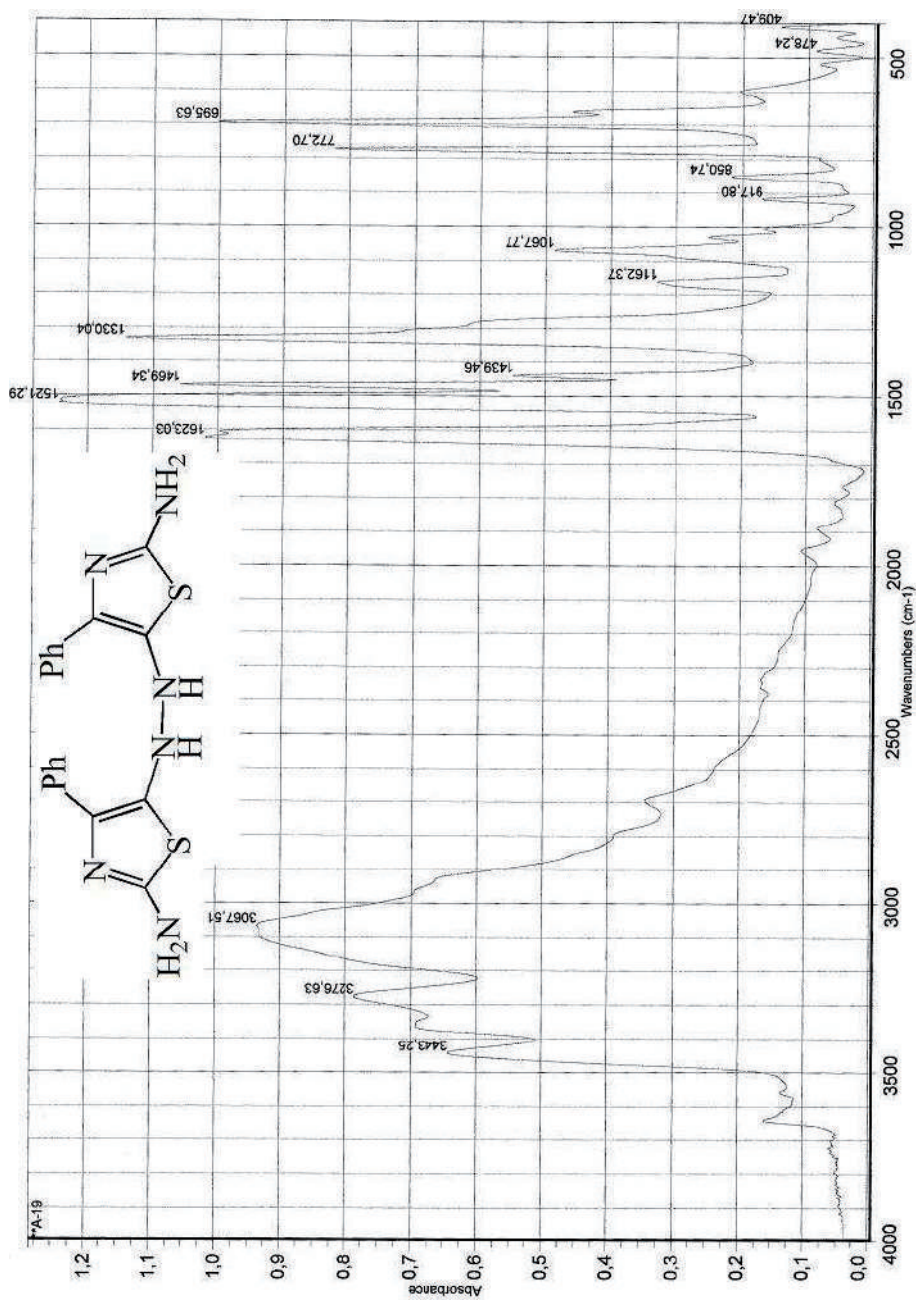


Рисунок 2.35 – ИК – спектр соединения 2-амино-5-гидразинил-4-фенилтиазола (2.143)

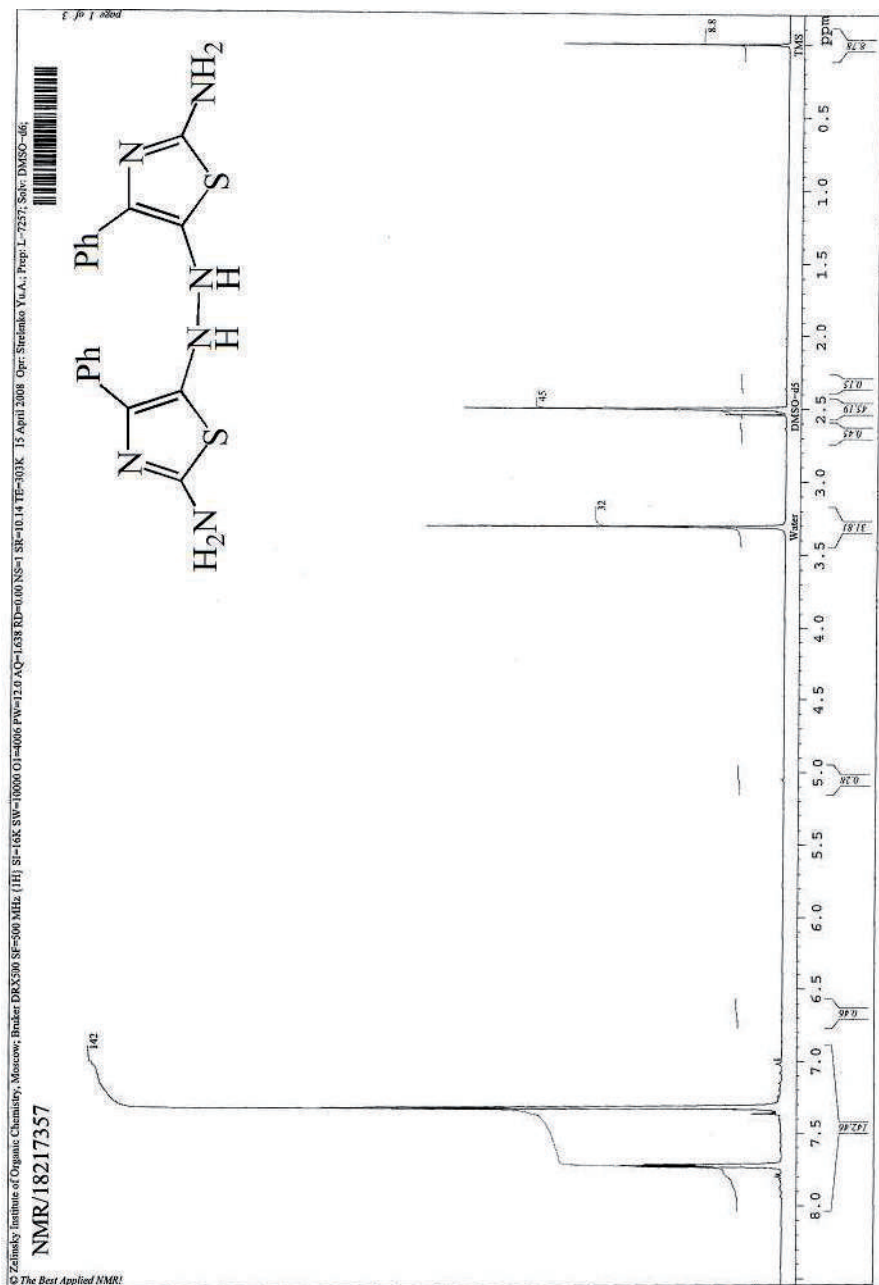


Рисунок 2.36– ЯМР ¹H – спектр соединения 2-амино-5-гидразинил-4-фенилтиазола (2.143)

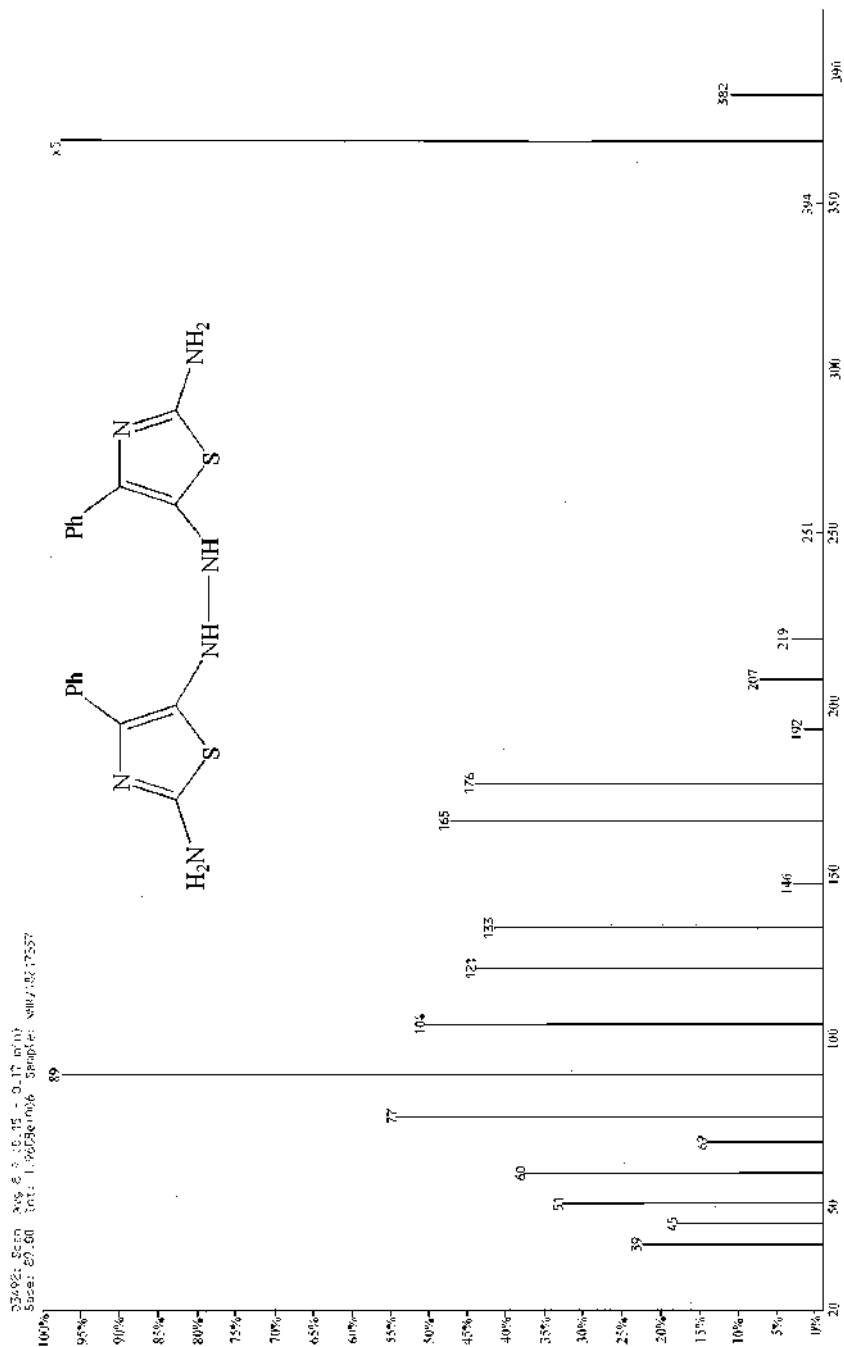


Рисунок 2.37 – масс – спектр соединения 2-амино-5-гидразинил-4-фенилтиазола (2.143)

2.6 Новые методы проведения реакции Биджинелли в условиях микроволнового облучения

Несмотря на то, что впервые синтез 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) был проведен итальянским ученым Р. Biginelli более века назад, в 1893 году, эта реакция попрежнему привлекает активный интерес исследователей^{337, 338, 339, 340}. В первую очередь это обусловлено структурной близостью производных 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) с известными блокаторами кальциевых каналов 1,4-дигидропиридинами, что позволяло ожидать от них проявления антигипертензивных свойств. Данное ожидание нашло экспериментальное подтверждение. Одними из эффективных антигипертензивных препаратов, применяемыми в медицине для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, являются SQ-32296 (2.146)^{341, 342, 343} и SQ-32547. Однако, более тщательное изучение биологически активных свойств позволило расширить область применения 3,4-дигидропиримидинонов (-тионов). Так в медицинскую практику введен алкалоид Batzelladine (2.147), являющийся препаратом, применяющимся при лечении ВИЧ-инфекции. Первоначально он был выделен из морской

³³⁷ Kappe C.O. 100 years of the biginelli dihydropyrimidine synthesis //Tetrahedron.- 1993. - Vol. 49, № 32. - P. 6937-6963.

³³⁸ Kumar P.B.R, Sankar G., Baig N.R.B., Chandrashekar S. Novel Biginelli dihydropyrimidines with potential anticancer activity: A parallel synthesis and CoMSIA study // European Journal of Medicinal Chemistry. -2009. – Vol. 44, № 10. – P. 4192-4198.

³³⁹ Debache A., Amimour M., Belfaitah A., Rhouati S., Carboni B. A one-pot Biginelli synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones catalyzed by triphenylphosphine as Lewis base // Tetrahedron Letters. – 2008.- Vol. 49, № 42. – P. 6119-6121.

³⁴⁰ Quan Z.J., Da Y.X., Zhang Z., Wang X.C. PS-PEG-SO₃H as an efficient catalyst for 3,4-dihydropyrimidones via Biginelli reaction //Catalysis Communications. -2009.- Vol. 10, № 8. - P. 1146-1148.

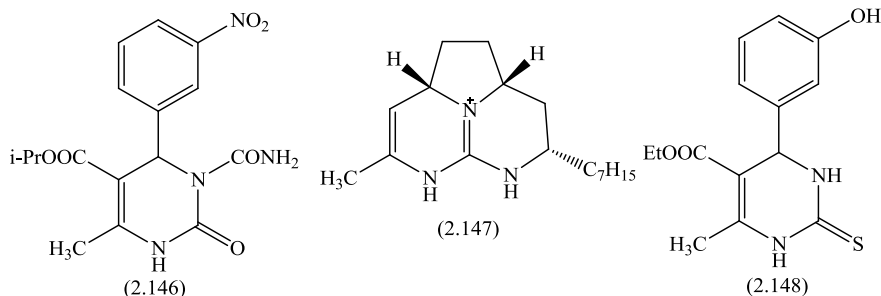
³⁴¹ Russowsky D., Benvenuti E., Roxo G., Grasel F. Multicomponent Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-(1H)-Ones with a Cu/Silica Xerogel Composite Catalyst// Letters in Chemistry.- 2007.- Vol.4. -P. 39-42.

³⁴² Jauk B., Pernat T., Kappe O. Design and Synthesis of a Conformationally Rigid Mimic of the Dihydropyrimidine Calcium Channel Modulator SQ 32,926// Molecules.-2000.- Vol.5. - P.227-239.

³⁴³ Schnell B., Strauss U., Verdino P., Faber K., Kappe C. Synthesis of enantiomerically pure 4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones via enzymatic resolution: preparation of the antihypertensive agent (R)- SQ 32926// Tetrahedron.-2000.- Vol.11. -P. 1449-1453.

губки *Batzella sponge*, впоследствии синтезирован искусственно^{340,344}. Представитель ряда 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-тионов «Monastrol» (2.148), применяется как средство, регулирующее митоз, и используется при лечении ВИЧ-инфекции и для лечения онкологических заболеваний. Изучение зависимости «структура - активность», поиск новых, более эффективных препаратов, также как и методов их синтеза, постоянно продолжается. Так, на основе «Монострола» к настоящему времени химиками только фармацевтического концерна «Bayer» синтезировано более 240 структурных аналогов «Монострола», проявивших высокую противоопухолевую активность. В настоящее время активно изучается возможность их медицинского применения^{340,345}.

В числе широко распространенных препаратов группы 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов в качестве антибактериального средства активно применяется 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(5-нитрофурурил-2)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-он действующий ингредиент препарата «Нитрацин».

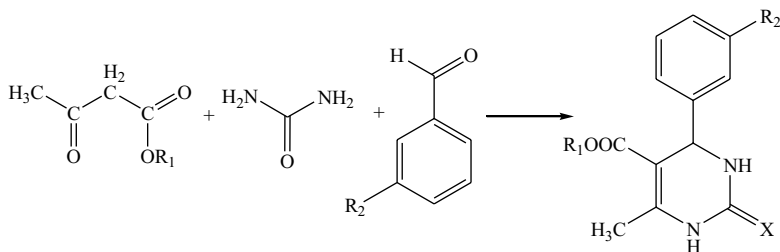


³⁴⁴ Cohen F., Overman L. Enantioselective Total Synthesis of Batzelladine F and Definition of Its Structure// *J Am Chem Soc.*-2006.- Vol. 128, № 8. – P. 2604-2608.

³⁴⁵ Kapadia M.A., Patel M.M., Joshi J.D. Coordination polymers of Ln(III): Synthesis, characterization, catalytic and antimicrobial aspects // *Inorganica Chimica Acta* . – 2009. - Vol. 362, № 9. - P. 3292-3298.

Помимо перечисленного, в ряду 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) обнаружены вещества обладающие выраженной антибактериальной, антиоксидантной, адренорецепторной и многими другими полезными видами биологической активности³⁴⁵.

Как можно видеть, препараты ряда 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) являются промышленно востребованными продуктами, обладающий высоким коммерческим потенциалом. Это объясняет огромное число работ, посвященное разработке и усовершенствованию методов их синтеза. Синтез 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) проводится взаимодействием соответствующего эфира ацетоуксусной кислоты, альдегида и мочевины (тиомочевины) как это указано на схеме:



Но условия проведения этой реакции могут быть самыми разнообразными. Обычно используется длительное кипячение исходных реагентов в среде полярного высококипящего растворителя³⁴⁶. В качестве катализатора использовали доступные соляную и серную кислоты. Несмотря на кажущуюся простоту, этот метод имеет два недостатка, сдерживающих его промышленное применение. Синтезировать таким способом можно только термически и кислото-устойчивые продукты. Соляная и серная кислоты требуют утилизации и обладают сильным коррозирующим действием, что приводит к разрушению оборудования. Позднее неорганические кислоты были заменены органическими кислотами: додецилсульфоновой, пара-

³⁴⁶ Kappe C. O. Aryldihydropyrimidines via the Biginelli Cocondensation: Aza-Analogs of Nifedipine-Type Calcium Channel Modulators //Molecules. -1998. -№ 3. -P.1-94.

толуолсульфокислотой³⁴⁷. Реакции, проводимые в этих условиях, завершаются за 3-12 часов. Время определяется температурой кипения растворителя и реакционной способностью компонентов.

Высокую каталитическую активность показали кислоты Льюиса. Наряду с классическими галогенидами тяжелых металлов (Bi, Cu, Sn...) еще более высокую каталитическую активность показали трифталаты тех же металлов³⁴⁸. В зависимости от природы катализатора реакция протекает как при кипячении, так и при комнатной температуре. Обычное значение времени реакции составляет 3-12 часов. Недостатком данного метода является необходимость очистки конечного продукта, который, как правило, имеет медицинское назначение от солей тяжелых металлов, которые обычно очень токсичны.

Наилучшей каталитической активностью обладают галогениды и трифталаты редкоземельных металлов: лантана (III) и иттербия (III)³⁴⁹. Несколько хуже каталитическая активность солей церия (IV). Реакция, катализируемая перечисленными солями редкоземельных металлов, завершается с выходом 95-99% (!) за промежуток времени от 30 секунд до 15 минут при комнатной температуре в среде тетрагидрофурана или иного инертного растворителя. По показателям времени синтеза и выхода конечного продукта, катализ солями редкоземельных металлов является наилучшим из описанных способов синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов). Единственным его недостатком является высокая стоимость соответствующих катализаторов^{349,350,351}.

³⁴⁷ Sharma S., Gogoi P., Konwar D. A Highly Efficient and Green Method for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2-ones and 1,5-Benzodiazepines Catalyzed by Dodecyl Sulfonic Acid in Water//The Royal Society of Chemistry.-2006.-P. 112-127.

³⁴⁸ Suzuki I., Suzumura Y., Takeda K. Metal triflimide as a Lewis acid catalyst for Biginelli reactions in water // Tetrahedron Letters. -2006. – Vol. 47, № 45. - P. 7861-7864.

³⁴⁹ Zhu J., Zhang M., Liu B., Li X. New Ytterbium Complex- catalyzed Multicomponent Reactions for Synthesis of Dihydropyrimidines: [4+2] Cycloaddition vs. Biginelli Type Reaction// Chemistry Letters.-2009.- Vol.38, № 1.- P.56.

³⁵⁰ Zhang M., Li Y. Facile One- Pot Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one Catalyzed by Zn(NH₂SO₃)₂// Synthetic Communications.- 2006.- Vol. 36, № 7.-P.835-841.

Одним из современных органических катализаторов являются ионные жидкости, например трифталат метилимидазолия ([Hmim] Tfa). Возможность подбора катионного и анионного фрагмента ионной жидкости позволяет получить катализатор с любыми желаемыми физико-химическими свойствами, в том числе позволяет регулировать каталитическую способность. Использование каталитических количеств трифталата метилимидазолия ([Hmim] Tfa) в среде тетрагидрофурана позволяет провести синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она в течении 30 минут при температуре реакционной смеси 50°C с выходом 95%. В настоящее время это одни из самых малоизученных, перспективных и интенсивно исследуемых катализаторов³⁵².

3,4-Дигидропиримидин-2-(1H)-оны (-тионы) являются хиральными молекулами, обладающие разной степенью выраженности биологической активности. Например, R-энантиомер SQ-32296 обладает в 400 раз большим антигипертензивным эффектом по сравнению с S-энантиомером. Применение хиральных катализаторов авторами ряда работ позволило добиться стереоселективного синтеза желаемых энантиомеров³⁵³.

Одной из современных тенденций планирования и разработки промышленно ориентированных технологий – это проведение химических реакции в отсутствие растворителя. Прежде всего, это связано с возможностью отказаться от экономических издержек и экологических рисков, связанных с растворителем. Одним из интересных способов реализации этого направления является проведение реакции на подложке. Так, описаны способы синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) без раствори-

³⁵¹ Russowsky D., Lopes F., Silva V., Canto K., D'Oca M., Godoi M. Multicomponent Biginelli Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Promoted by SnCl₂·2H₂O// Sociedade Brasileira de Quimica.-2004.- Vol.15, № 2.- P.165-169

³⁵² Dabiri M., Salehi P., Baghbazadeh M., Shakouri M., Otokesh S., Ekrami T., Doosti R. Efficient and Eco – Friendly Synthesis of Dihydropyrimidinones, Bis(indolyl)methanes, and N-Alkyl and N-Arylimides in Ionic Liquids// J. Iran. Chem. Soc.- 2007.- Vol. 4, №4. –P. 393-401.

³⁵³ Simon C., Constantieux T., Rodrigues J. Utilisation of 1,3- Dicarbonyl Derivatives in Multicomponent Reactions// Eur. J.Org. Chem.-2004.– P.4957-4980.

теля на подложке из силикагеля, активированного хлором³⁵⁴ и силикагеле, активированным ионами двухвалентной меди³⁴¹. В классических условиях реакция на подложке завершается в течение 3-12 часов при температуре реакционной массы 80°C. Выход желаемого продукта составляет 80-95%. Удобство проведения этой реакции заключается в возможности удаления катализатора фильтрованием.

Методика проведения синтеза без растворителя заключается в нагреве реакционной смеси в присутствии какого-либо из выше перечисленных катализаторов. В условиях конвекционного нагрева реакция завершается за период от 3 до 12 часов при температуре реакционной массы 80-120°C. Выходы продуктов составляют 75-90%

Как следует из описанного выше, основными недостатками классических методов синтеза 3,4-дигидропиримидинов (-тионов) являются длительность процесса, необходимость в применении растворителя, труднодоступных и дорогостоящих катализаторов^{355 356},

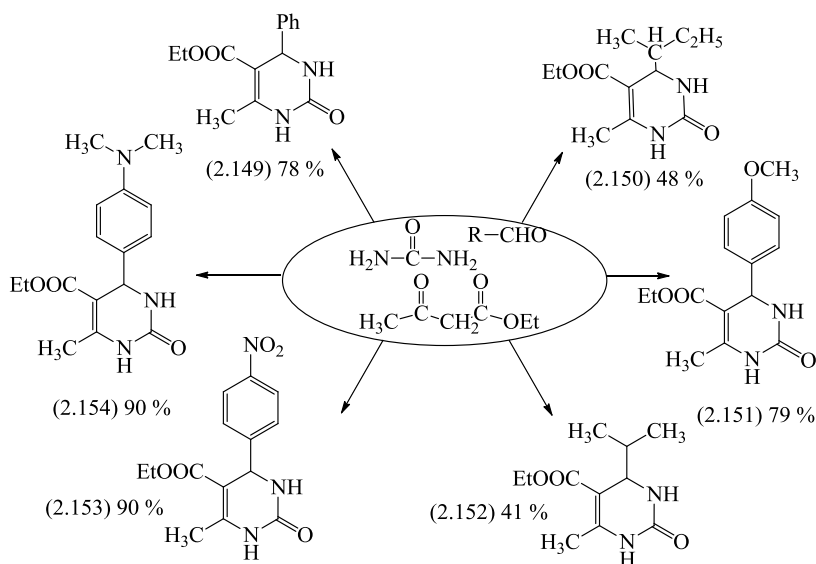
2.6.1 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинов в условиях микроволнового облучения

В ходе проведения исследовательской работы было разработано несколько методов синтеза 3,4-дигидропиримидинов по реакции Биджинелли трехкомпонентным взаимодействием мочевины, этилового эфира ацетоуксусной кислоты и ароматических альдегидов в условиях микроволнового облучения. Изучались особенности проведения реакции в растворителе, без растворителя, на подложке силикагеля. Синтез 3,4-дигидропиримидинов проводился по следующей схеме:

³⁵⁴ Karade H., Sathe M., Kaushik M. Synthesis of 4-Aryl Substituted 3,4- Dihydropyrimidinones Using Silica-chloride Under Solvent Free Conditions//Molecules.-2007.-Vol.12. - P.1341-1351.

³⁵⁵ Evans M.D., Ring J., Schoen A., Bell A., Edwards P., Berthelot D., Nicewonger R., Baldino C.M. The accelerated development of an optimized synthesis of 1,2,4-oxadiazoles: application of microwave irradiation and statistical design of experiments //Tetrahedron Lett. -2003. -№ 44. -С. 9337-9341.

³⁵⁶ Whittaker T.M. Use of a Design of Experiments approach for the optimisation of a microwave assisted Ugi reaction //Org. Biomol. Chem. -2004. -№ 2. -С. 813-815.



Синтезы проводились в условиях микроволнового облучения взаимодействием различных ароматических и алифатических альдегидов, ацетоксусного эфира и мочевины в мольном соотношении 1:1:1,5 соответственно. В качестве катализатора реакции использовался N-бромсукцинимид, силикагель, активированный серной кислотой.

В процессе поиска оптимальных условий для проведения реакции проводился подбор мощности, времени облучения. Важную роль в выходе конечного продукта играл удачно подобранный растворитель. В реакции Биджинелли нами были опробованы этанол, изопропанол, ДМФА.

При проведении реакций в среде органического растворителя наилучшие результаты были показаны при проведении реакции в среде изопропилового спирта. Установлено, что благодаря применению микроволнового облучения, время реакции удалось сократить с 6 часов до 3-10 минут при мощности облучения 150 Вт.

Одной из современных тенденций проведения органического синтеза, с одной стороны снижающую экологическую опасность процесса, с

другой повышающую экономическую рентабельность, являются процессы, проводимые без растворителя. Так как рассматриваемые в данном разделе процессы могут иметь промышленное значение, была проведена серия экспериментов в отсутствие растворителя. Установлено, что в отсутствие растворителя реакция завершается за 90-120 секунд. Необходимо заметить, что контрольный синтез в условиях конвекционного нагрева проводился по известным методикам с равными количествами реагирующих веществ, что делает сравнение времени протекания реакции корректным. В результате с выходами 35-75 % были получены продукты, представляющие собой белые (желтоватые) порошкообразные вещества, растворимые в органических растворителях.

Одним из специфических синтетических приемов, характерных для синтеза в условиях микроволнового облучения, является проведение химической реакции на подложке, материале прозрачном в области сверхвысокочастотного излучения, обладающем каталитическими свойствами. В этой реакции в качестве подложки был использован силикагель, активированный серной кислотой. Это позволило сократить время реакции до 30-50 секунд с выходом желаемого продукта 80-90 %. Мощность используемого в этом случае облучения составила 600 Вт. Несмотря на то, что выходы желаемых продуктов в методах «на подложке» и «без растворителя» одинаковы, использование подложки более оправдано, так как в этом случае желаемый продукт получается более чистым. Осмоление, загрязняющее желаемый продукт при проведении реакции на подложке, в выраженной степени протекает не по всему объему, а только на границе контакта силикагеля с воздухом. Это делает рентабельным применение более трудоемкого и многостадийного способа. Физико-химические свойства веществ (2.149-2.154) совпали с описанными в литературе и представлены в таблице 2.37.

Таблица 2.37 – Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа 3,4-дигидропиримидинов (2.149-2.154)

№ соед.	Т. пл., С°	Выход, %		Время реакции		Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено, %	
		Кл. усл.	МВ	Кл. усл.	МВ мин	С	Н		С	Н
2.149	209- 210	84 ³⁵⁷	78	6 ч ³⁵⁷	1-10	64,73	6,15	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	64,60	6,20
2.150	160	15 ³⁵⁷	48	6 ч ³⁵⁷	1-10	60,01	8,42	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₃	60,11	8,45
2.151	199- 200	72 ³⁵⁷	79	10 ч	1-10	62,14	6,18	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	62,06	6,25
2.152	170	10 ³⁵⁸	41	6 ч	1-10	58,27	8,11	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₃	58,39	8,02
2.153	208- 209	81 ³⁵⁷	90	10 ч ³⁵⁷	1-10	55,12	4,89	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₅	55,08	4,95
2.154	251- 252	80 ³⁵⁸	90	6 ч ³⁵⁸	1-10	63,42	6,87	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃	63,35	6,98

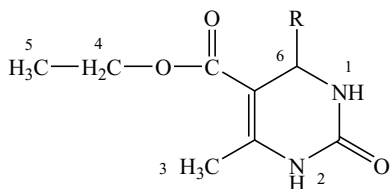
Строение полученных веществ было подтверждено данными масс-, ИК-, ¹Н-ЯМР-спектроскопии, а индивидуальность методом ТСХ. ИК-спектры веществ (2.149-2.154) содержат следующие характерные полосы поглощения (КВг, см⁻¹): 1635, 1725, 3240, 1578, 1672, 3181, 3339 ¹⁶⁰. ИК-спектр соединения (2.153) представлен на рисунке 2.38. Рисунок ЯМР-¹Н спектра соединений (2.149-2.154) типичен для всех соединений ¹⁶⁰ (представлен в таблице 2.38). Полосы поглощения характерные для 3,4-дигидропиримидинового кольца проявляются в следующих областях: 1.08 (т 3Н, 6-CH₃); 2.23 (с 3Н, CH₃); 3.98 (кв 2Н, CH₂); 5.13 (д 1Н, 4-CH). Протоны ароматического кольца записываются в области 7.05-7.35 м.д. Положение пиков амидных протонов зависит от природы заместителя. Для 3,4-дигидропиримидинов они записываются в областях 7.81 м.д. (с 1Н, 1-NH) и 9.15 (с 1Н, 3-NH), для 3,4-дигидропиримидинтионов полосы поглощения смещаются в более слабую область и составляют 9.49 м.д. (с 1Н,

³⁵⁷ Lee K.-Y., Ko K.-Y. Envirocat EPZ10: A Recyclable Solid Acid Catalyst for the Synthesis of Biginelli-type 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones //Bull. Korean Chem. Soc. -2004. -Vol. 25, № 12. - P.1929-1931.

³⁵⁸ McLean N. J., Tye H., Whittaker M. Microwave assisted Petasis boronic-Mannich reactions //Tetrahedron Lett. -2004. -№ 45. -C. 993-995.

1-NH) и 10.21 (с 1H, 3-NH) соответственно. ЯМР-спектр соединения (2.42) приведен на рис. 2.39.

Таблица 2.38 – Данные спектров ЯМР-¹H соединений (2.149-2.154)



№ соед.	ЯМР- ¹ H спектр, δ, м.д., в DMSO-d ₆						
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	R
2.149	9,17 с	7,72 с	2,25 с	3,96- 4,01 к	1,08- 1,11 т	5,14- 5,15 д	7,23 д, 7,24-7,25 т, 7,30-7,34 т (-Ph)
2.150	9,10 с	7,61	2,24 с	4,01 к	1,13 т	5,26 д	0,80-0,82 м (-CH-CH ₃), 1,71 м (-CH(CH ₃) ₂)
2.151	9,12 с	7,63 с	2,23- 2,24 с	3,95- 4,00 к	1,08- 1,12 т	5,08- 5,10 д	3,37 с (-O-CH ₃), 6,86-6,88 д, 7,13-7,15 д (-Ph-)
2.152	9,00 с	7,54 с	2,19 с	4,02 к	1,07 т	4,89 д	0,76-0,81 м (-CH(CH ₃) ₂), 1,69 м (-CH(CH ₃) ₂)
2.153	9,33 с	7,87 с	2,26 с	3,97- 4,01 к	1,08- 1,11 т	5,27- 5,28 д	7,49-7,52 д, 8,20-8,23 д (-Ph-NO ₂)
2.154	9,14 с	7,63 с	2,26 с	4,00 к	1,14 т	5,06 д	2,87 с (-N(CH ₃) ₂), 6,68 д, 7,06 д (-Ph)

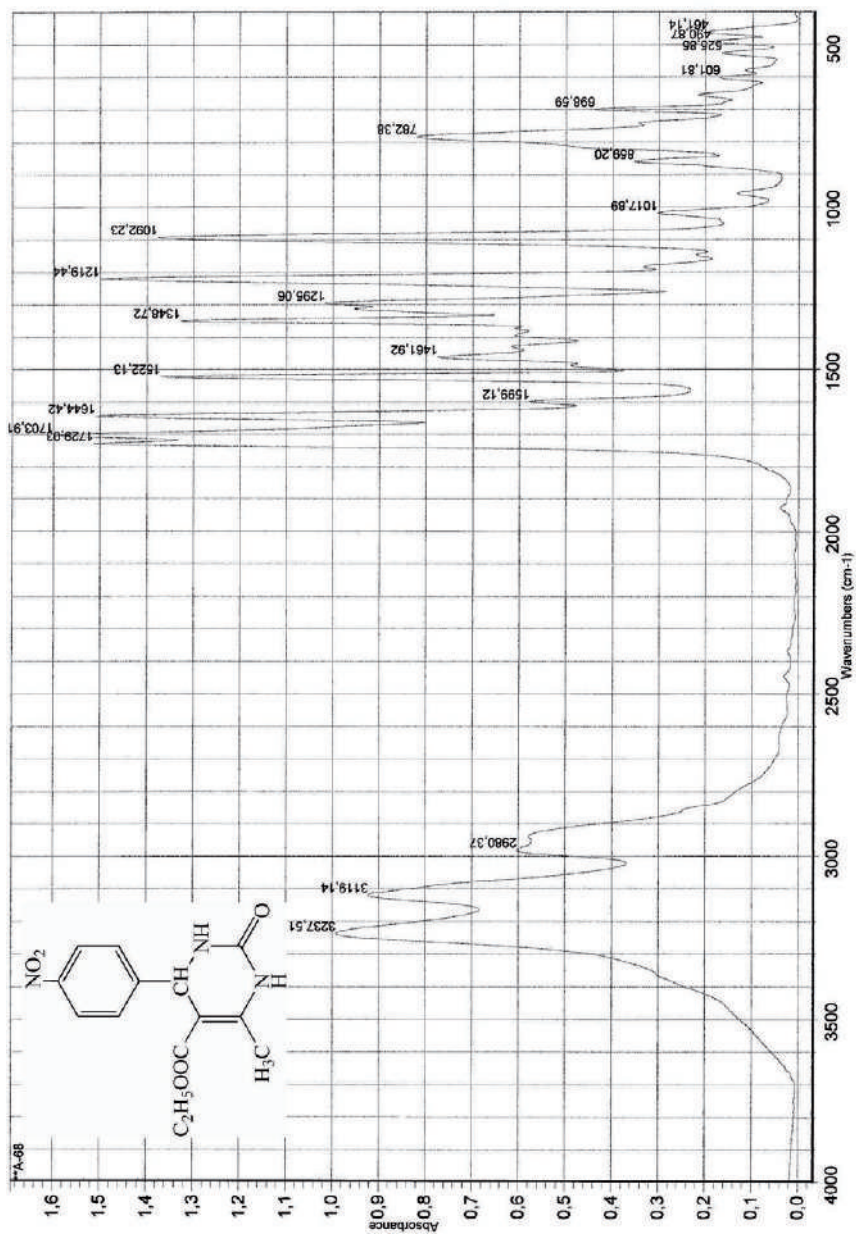


Рисунок 2.38 – ИК– спектр соединения 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропи-римидин-2(1H)-она (2.153)

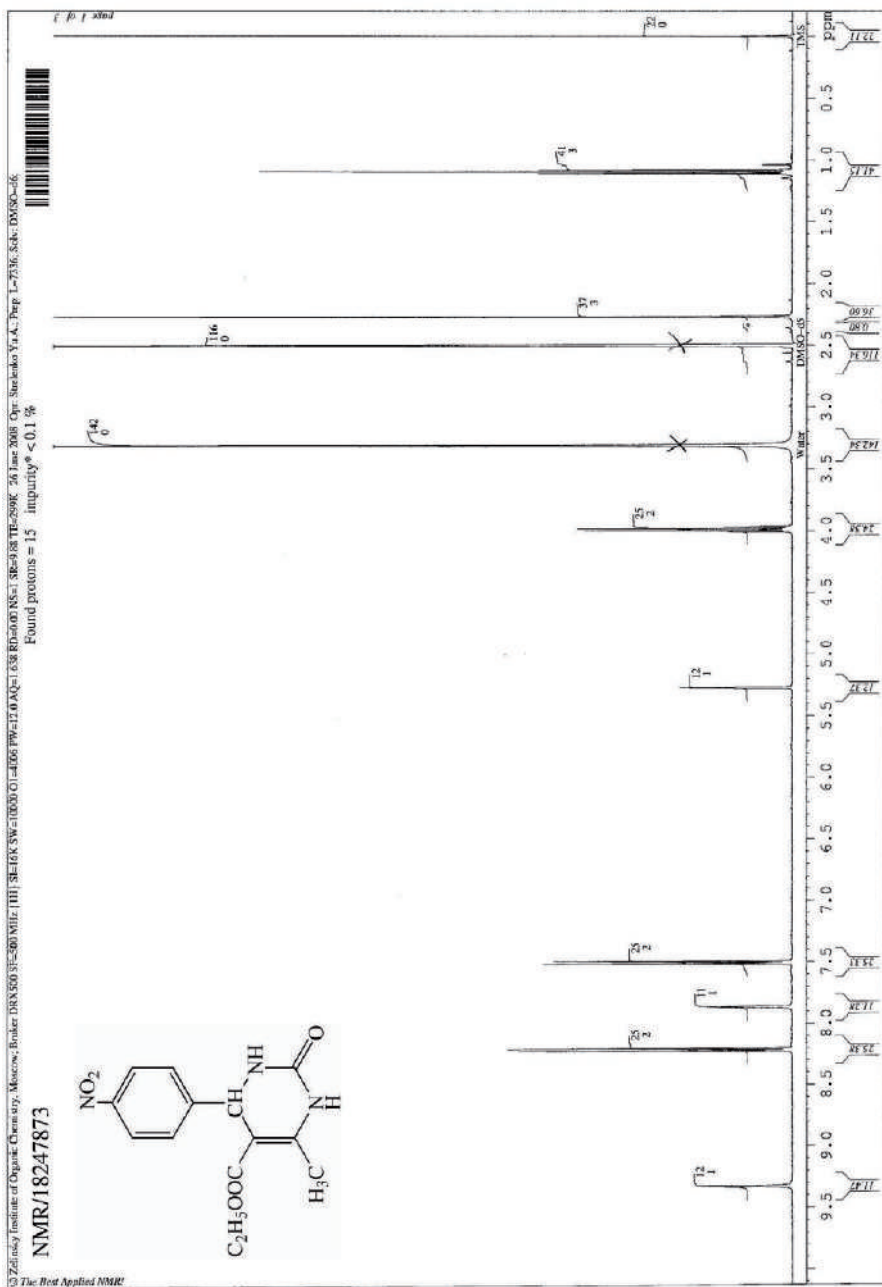
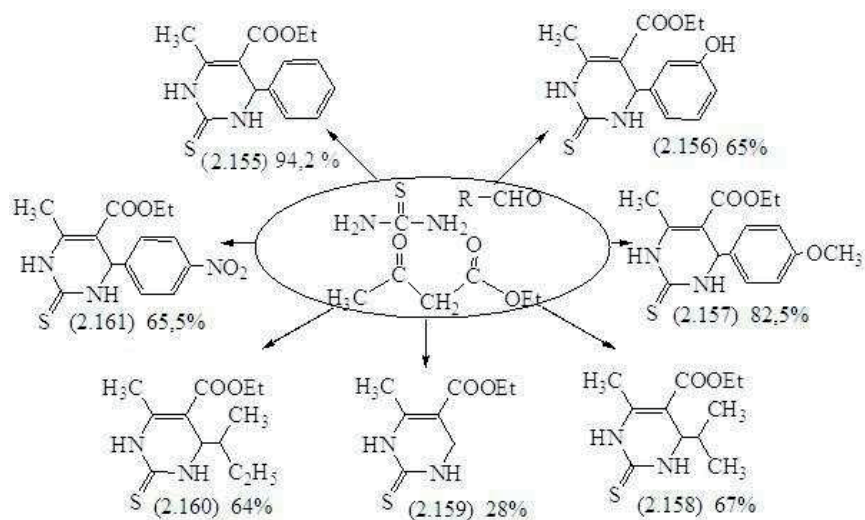


Рисунок 2.39 – ЯМР ¹H – спектр соед. 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропи-римидин-2(1H)-она (2.453)

2.6.2 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения^{359 360},

Схожесть строения и реакционной способности мочевины и тиомочевины позволило применить описанные в предыдущем разделе методы синтеза 3,4-дигидропиримидинонов для синтеза 3,4-дигидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения, без изменения методики. При этом желаемые продукты были синтезированы по следующей схеме:



Выходы и физико-химические характеристики веществ (2.155-2.161) приведены в таблице 2.39.

Производные 4-замещенные-4-метил-5-этоксикарбоксилат-1,2,3,4-тетрагидропиримидинтиона-2 имеют характерные пики сильной интенсивности в следующих областях ИК-спектра: 1645-1560 cm^{-1} (C=C); 1715-1725 cm^{-1} (C=O); 3235-3240 cm^{-1} (N-H). Данные ИК-спектра соединения (2.155) приведены на рисунке 2.40.

³⁵⁹ Хрусталёв Д.П.. Синтез 4-арил-2-тиоксодигидропиримидинонов в условиях микроволнового облучения // Вестник Инженерной академии РК. -2009. - №2. –С 34.

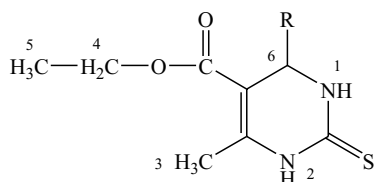
³⁶⁰Хрусталёв Д.П. Синтез некоторых тетрагидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения // ЖОХ. -2009, -Т.79, №1. -С. 166-167.

Таблица 2.39 – Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа 3,4-дигидропиримидинтионов (2.155-2.161)

№ соед.	Т. пл., С°	Выход, %		Время реакции		Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
		Кл. усл. [359]	МВ	Кл. усл. [359]	МВ мин	С	Н		С	Н
2.155	208	89	94,2	6 ч	1-10	61,02	5,77	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₂ S	60,85	5,84
2.156	183-185	65 [359]	65	12 ч [359]	1-10	57,31	5,61	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S	57,52	5,52
2.157	153-55	89	85,2	6 ч	1-10	58,92	5,87	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	58,80	5,92
2.158	157-62	55	67	6 ч	1-10	54,42	7,52	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ O ₂ S	54,52	7,49
2.159	205	-	27,7	6 ч	1-10	48,03	6,12	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	47,98	6,04
2.160	165-67	60	64	6 ч	1-10	56,22	7,90	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S	56,22	7,86
2.161	152-53	92	65,5	6 ч	1-10	52,25	4,63	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₄ S	52,33	4,70

¹H-ЯМР – спектр соединений (2.155-2.161) характеризуются наличием общих пиков, соответствующих тиоксодигидропиримидиновому кольцу. Так протоны 6-CH₃-группы проявились синглетом в области 2.42 м.д. Синглетом проявляются и атомы водорода находящиеся у атомов азота N₁H и N₃H в области 10.3 и 9.6 м.д. соответственно. Протон C₄H записывается в виде дублета в области 5.18 м.д. Протоны метильной группы (CH₃-CH₂) записываются триплетом в области 1.1 м.д. в то время как протоны метиленового атома углерода (CH₃-CH₂-O) проявляются кваттетом в области 4.1 м.д. Заместители в 4 положении тиоксодигидропиримидинового кольца дают пики в характерных для них областях ¹⁶⁰. Данные ЯМР-спектров соединений (2.155-2.161) представлены в таблице 2.40. ЯМР-спектр соединения (2.155) приведен на рисунке 2.41.

Таблица 2.40 – Данные спектров ЯМР-¹H соединений (2.155-2.161)



№ соед.	ЯМР- ¹ H спектр, δ, м.д., в DMSO-d ₆						
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	R
2.155	10, 31 с	9,63 с	2,29 с	3,99- 4,03 к	1,08- 1,12 т	5,16- 5,18 д	7,21-7,23 д, 7,25-7,29 т, 7,33-7,37 т (-Ph)
2.156	10,31 с	9,64 с	2,30 с	4,03 к	1,14 т	5,12 д	6,74-7,12 м (-Ph), 9,42 с (- ОН)
2.157	9,12 с	7,62 с	2,24- 2,26 с	3,95- 4,00 к	1,09- 1,12 т	5,08- 5,10 д	6,86-6,88 д, 7,13-7,15 д (- Ph-), 3,72 с (-O- <u>CH</u> ₃ -)
2.158	10,32 с	9,62 с	2,28- 2,30 с	3,97- 4,03 к	1,09- 1,12 т	5,16- 5,18 д д	1,69 м (- <u>CH</u> (CH ₃) ₂), 0,76- 0,81 м (-CH(<u>CH</u> ₃) ₂)
2.159	10,29 с	9,62 с	2,26 с	4,02 к	1,09- 1,11 т	4,87 д	-
2.160	10,33 с	9,65 с	2,24 с	4,01 к	1,10 т	5,19 д	1,92 м (- <u>CH</u>), 1,06 д (- CH ₃), 0,96 т, 1,29 м (- CH ₂ CH ₃)
2.161	10,54 с	9,81 с	2,34 с	4,04 к	1,12 т	5,33 д	7,51 д, 8,72 д (-Ph)

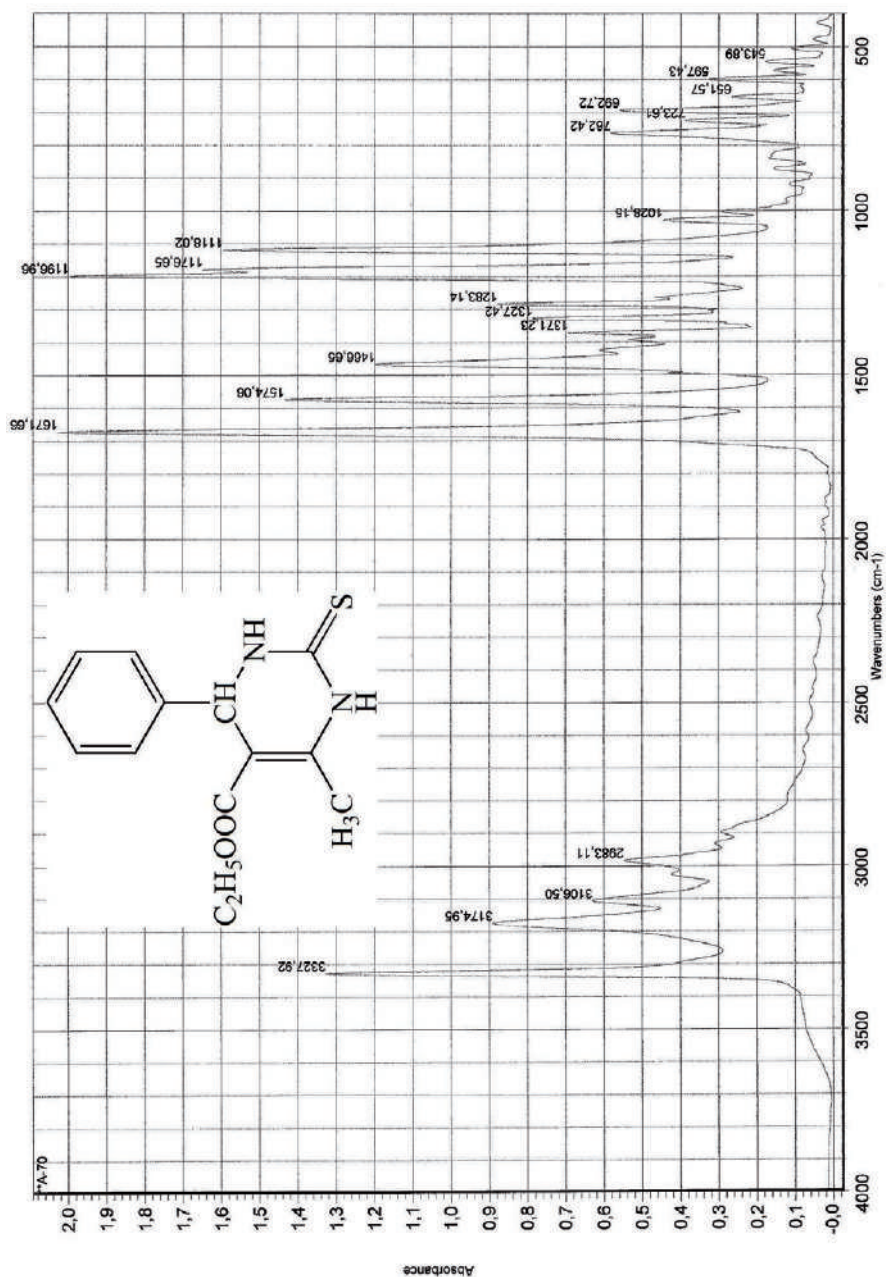


Рисунок 2.40–ИК – спектр соединения 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропи-римидин-2(1H)-тиона

(2.155)

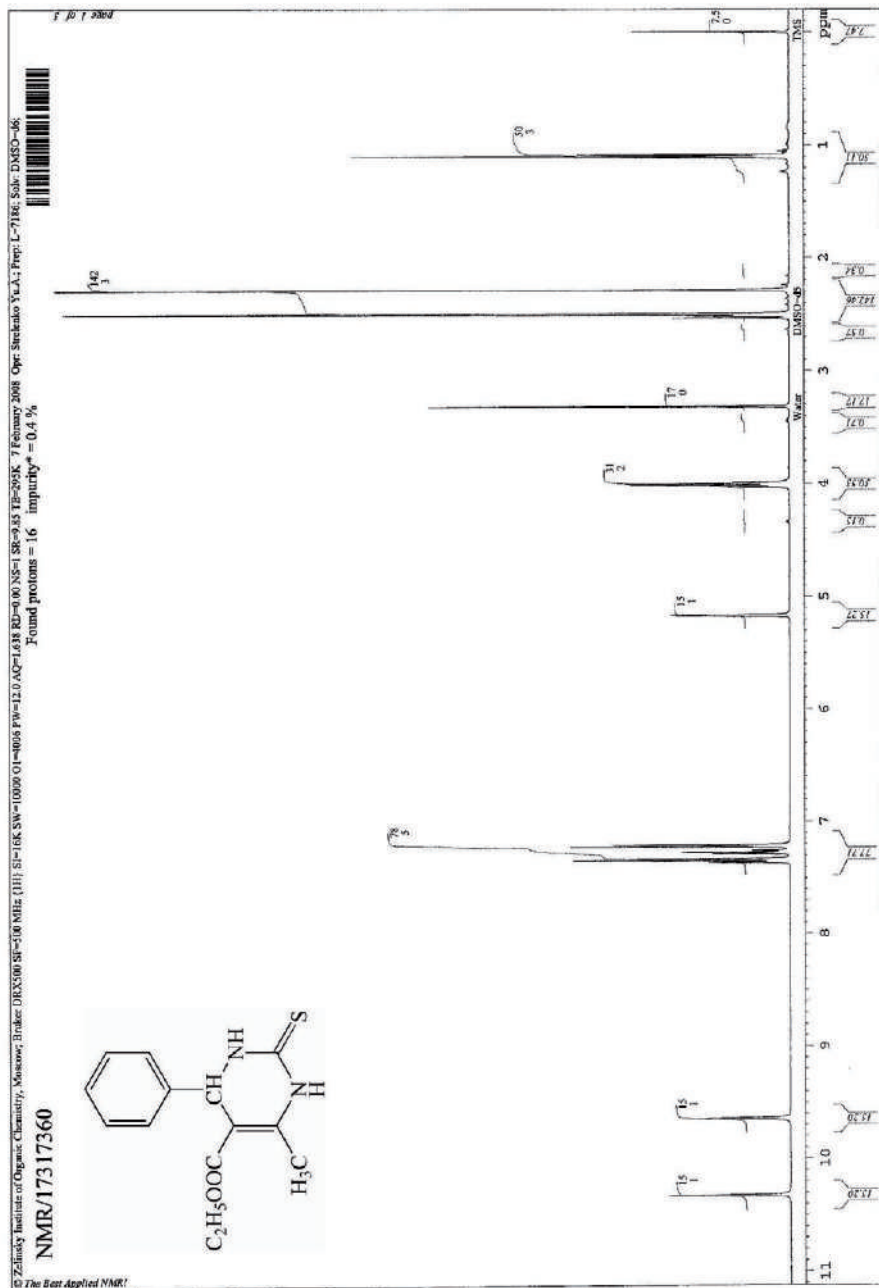
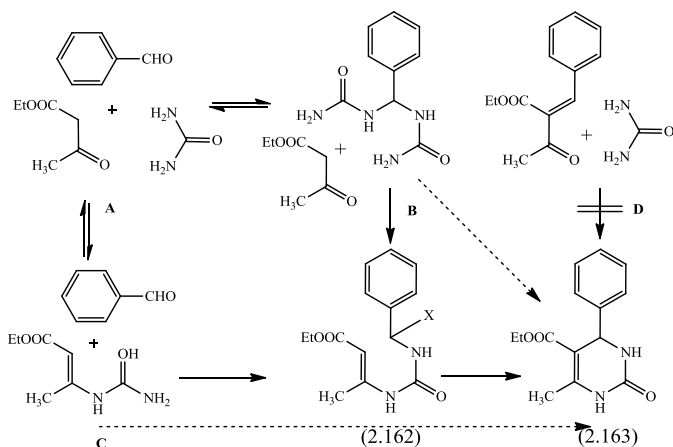


Рисунок 2.41– ЯМР- ^1H – спектр соединения 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропи-римидин-2(1H)-тиона (2.155)

2.6.3 Моделирование влияния переменного электромагнитного поля на механизм реакции

Первый механизм реакции Биджинелли был предложен 40 лет спустя после её открытия Фолкером и Джонсоном, которые строили свои умозаключения на основе выходов конечного продукта и визуальных наблюдений. Теоретически желаемый продукт может быть образован четырьмя возможными комбинациями трехкомпонентной реакции: (А) трехкомпонентной реакцией между бензальдегидом, этилацетоацетатом, и мочевиной (тиомочевинной); (В) конденсацией этилацетоацетата и бензальбисмочевины; (С) взаимодействием бензальдегида и этилового эфира β -карбонимидакротнонатов; (D) реакцией бензальацетоацетата и мочевины. Фолкер и Джонс³⁶¹ разделили трехкомпонентную реакцию на бимолекулярные реакции и исследовали возможность их проведения. Ими установлено, что взаимодействие бензальацетоацетата с мочевиной протекает с выходом желаемого продукта (2.163) всего 2%, следовательно, вклад процесса D в общий выход крайне мал. Напротив, реакции по направлению В и С протекают с выходом (6) 80%. Также ими установлена равновесность превращений А в С и А в В, установлено образование интермедиата (2.162).



³⁶¹ Folkers K., Johnson T.B. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction // J. Am. Chem. Soc. – 1933. – Vol. 55, № 9. – P. 3784–3791.

Рисунок 2.42 – Механизм реакции Биджинелли по Фолкеру и Джонсу

Через 40 лет после работ Фолкера и Джонса, Свитом и Фессекисом был предложен другой механизм³⁶². Он включает в себя конденсацию бензальдегида и этилацетоацетата с образованием *in situ* соответствующего карбокатиона (2.164), который, взаимодействуя с N-метилмочевинной, образует интермедиат (2.165), который циклизуется в (2.166). Реакция предварительно синтезированного этилбензальацетоацетата (2.167) с N-метилмочевинной приводит к идентичным результатам, что подчеркивало очевидность рассмотренного механизма. Однако, уже в конце XX века О.Каппе было обнаружено, что этилбензальацетоацетат (2.167), взаимодействуя с N-метилтиомочевинной, приводит к селективному образованию тиазина (2.168), а не к 3,4-пиримидинтиону, образование которого наблюдается при проведении реакции из бензальдегида, тиомочевины и этилацетоацетата.

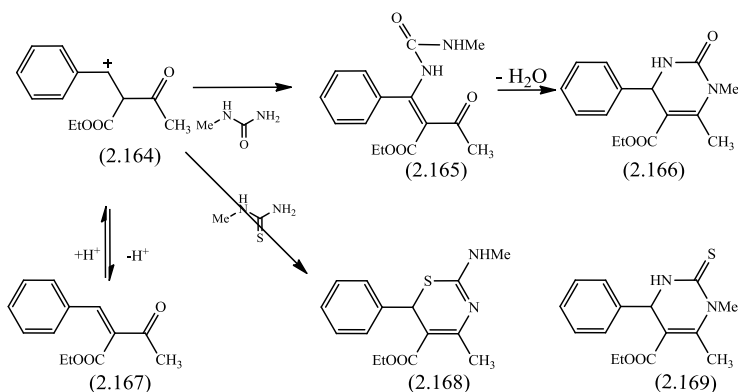


Рисунок 2.42а- Механизм реакции Биджинелли по Свиту и Фиссекису

Каппе³⁶³ изучил механизм реакции Биджинелли, применив ЯМР-¹H спектроскопию и выделив промежуточные продукты, проведя синтез со стерически-затрудненными реагентами. Им было предположено образование из бензальдегида и мочевины интермедиата (2.170) через стадию обра-

³⁶² Frederick. Sweet, John D. Fissekis Synthesis of 3,4-dihydro-2(1H)-pyrimidinones and the mechanism of the Biginelli reaction // J. Am. Chem. Soc.- 1973.- Vol.95, № 26. –P.8741–8749.

³⁶³ Kappe C.O. A Reexamination of the Mechanism of the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. Support for an N-Acyliminium Ion Intermediate // J. Org. Chem. – 1997.- Vol.62, № 21. –P. 7201–7204.

зования полуаминала (2.171), который не удастся зафиксировать методом ЯМР-¹H-спектроскопии. Согласно мнению автора, присоединение енольной формы этилацетоацетата к (2.170), приводит к образованию интермедиата (2.172), дегидратация которого приводит к продукту реакции (2.173). Последними аргументами в пользу описываемого механизма было получение на основе стерически затрудненных эфиров ацетоуксусной кислоты стабильных интермедиатов (2.173) и (2.174), продолжительное нагревание которых привело к получению ожидаемых 3,4-пиримидинов³⁶².

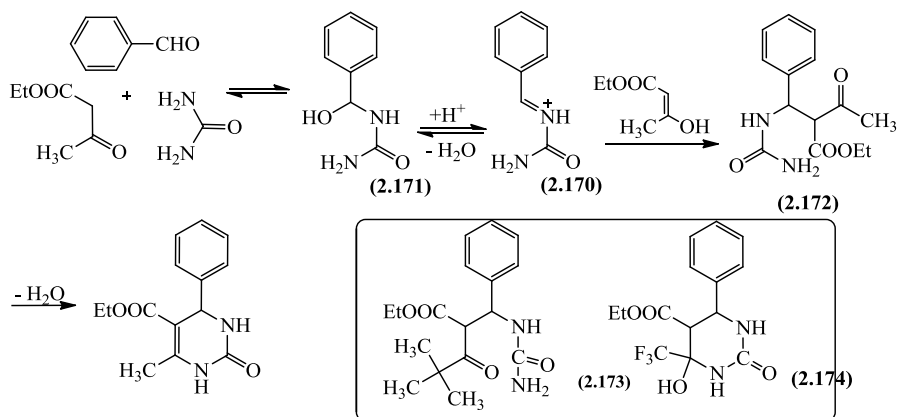


Рисунок 2.43- Механизм реакции Бидженелли по О. Каппе

Значительное сокращение времени синтеза 3,4-дигидропиримидин-2-(1H)-онов (-тионов) в условиях микроволнового облучения (с 4-12 ч до 30-50 секунд) позволяет предположить, что решающую роль в ускорении реакции играют не только термические эффекты, но и специфический нетермический микроволновой эффект.

С целью подтверждения этого предположения и детализации механизма реакции Биджинелли, предложенного О. Каппе, методом РМЗ были рассчитаны дипольные моменты и теплоты образования каждого значимого участника реакции, как это показано на схеме:

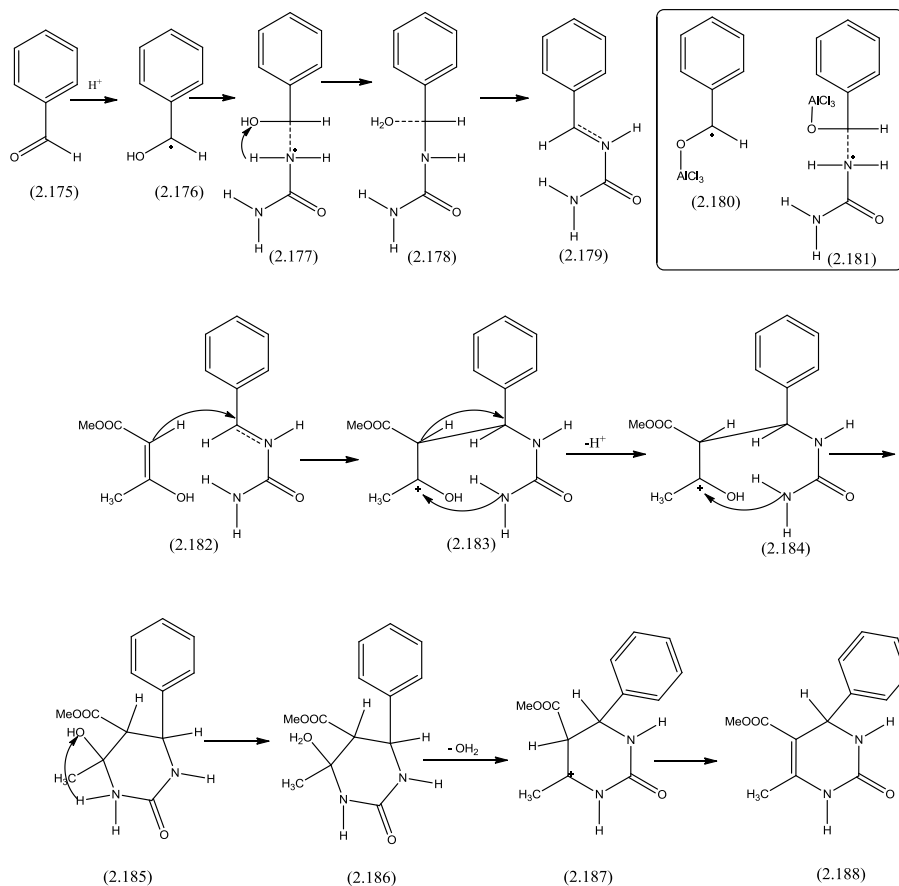


Таблица 2.41- Значение дипольных моментов и теплот образования (2.175-2.188)

Интермедиат	2.175	2.176	2.177	2.178	2.179	2.180	2.181
Дипольный момент (D)	1,286	3,691	4,604	5,390	2,926	9,82	7,67
Теплота образования (ккал/моль)	-10,84	166,60	103,37	106,56	136,78	-165,07	-209,96
Интермедиат	2.182	2.183	2.184	2.185	2.186	2.187	2.188
Дипольный момент (D)	-	4,452	9,567	3,210	4,298	4,378	1,878
Теплота образования (ккал/моль)	-	32,29	14,667	16,201	17,24	77,771	-209,96

По мнению О. Каппе³⁶³, именно образование интермедиата (2.179) является скоростью лимитирующей стадией реакции. Расчет молекулы бензальдегида, показал, что его дипольный момент составляет 2,869D. Протонирование бензальдегида приводит к образованию карбокатиона (2.176). Вычисленное значение дипольного момента (2.176) составляет 3,691D. Необходимо заметить, что теплота образования, рассчитанная методом PM3, входящим в пакет HyperChem 8.0.3, составила 166,60 ккал/моль, т.е. протонирование бензальдегида является энергозатратным процессом.

Образование карбокатиона (2.176) способствует его атаке амидной группой мочевины с образованием интермедиата (2.177). Дипольный момент молекулы увеличивается незначительно, до 4,604 D, но число функциональных групп, способных поглощать микроволновое излучение, увеличивается от молекулы (2.175) до (2.178). Переход протона с амидной группы на гидроксильную, еще больше увеличивает общую полярность молекулы (2.178) (5,390 D). Отщепление энергетически ёмкой, низкомолекулярной частицы – воды не только смещает равновесие в сторону образования интермедиата (2.179), но также снижает его полярность, которая составила всего 2,926D, что снижает его восприимчивость к микроволновому облучению. Интересно отметить, что в случае использования в процессе моделирования вместо протона кислоты Льюиса, например, треххлористого алюминия, то дипольный момент комплексов (2.180) и (2.181) должен быть значительно выше, чем у (2.176) (2.177), и равным 9,82 и 7,67 соответственно. Большая поляризация связи O-C и стабилизация положительного заряда на карбонильном атоме углерода в случае использования кислот Льюиса объясняет их более высокую каталитическую активность по сравнению с кислотами Бренстеда, что согласуется с известными литературными данными, о которых упоминалось ранее.

Как следует из таблицы 2.41, общий дипольный момент в процессе реакции возрастает от (2.175) до (2.178), следовательно, роль ускоряющих

химическую реакцию эффектов, как термических, так и специфического нетермического неуклонно возрастает. Несмотря на то, что теплота образования интермедиата (2.179) больше, чем (2.178), процесс перехода (2.178) в (2.179) более энергетически выгоден, так как равновесие смещается за счет отщепления воды.

Дипольный момент (2.179) составляет 2,926, что свидетельствует о снижении электромагнитной восприимчивости, но тут в реакцию вступает находящийся в енольной форме этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, дипольный момент которого, согласно расчетам, приблизительно вдвое больше и составляет 4,475. Перенос заряда от β -углеродного атома на бензильный атом углерода сопровождается образованием ковалентной связи. Однако интермедиат (2.183) мало отличается по полярности от исходного комплекса (2.182), но дипольный момент карбокатиона (2.184) практически вдвое больше исходного и втрое больше продукта (2.185). Такое резкое изменение дипольного момента молекул позволяет предполагать проявления специфического нетермического микроволнового эффекта. Образующийся циклический ион аммония (2.185), как и все ионы аммония, является хорошим адсорбентом микроволнового облучения. Вероятно, он протонирует гидроксильную группу, приводя к образованию иона оксония (2.186) с последующим отрывом воды. Образующийся карбокатион (2.187), судя по теплоте образования, является очень энергетически емкой частицей. Потеря протона приводит к образованию двойной связи и желаемому продукту, который обладает наиболее низким дипольным моментом из всех исследованных реакционных частиц.

Таким образом, синтез 3,4-дигидропиримидинов (-тионов) протекает через 10 значимых интермедиатов (2.176-2.179 и 2.182-2.187). Обнаружены следующие закономерности: дипольный момент, следовательно, и влияние микроволновых эффектов, в том числе и специфического нетермического растет на стадиях (2.176-2.178), интермедиат (2.179) является скоростью лимитирующим и обладает наименьшим дипольным моментом. В

ряду (2.183-2.188) резко отличаются от средних значений интермедиат (2.164), значение дипольного момента составило 9,82 D, и продукт (1,87D). Таким образом, можно утверждать, что микроволновое излучение играет важную роль в ходе всего процесса синтеза. Особенно на стадиях образования интермедиатов (2.179), (2.165) и продукта реакции. Можно предположить, что решающую роль в образовании этих продуктов играет специфический нетермический микроволновой эффект.

Как отмечалось ранее, константа скорости реакции в уравнении Аррениуса ($k=A \cdot \exp(-E_{\text{акт}}/RT)$) при применении микроволнового излучения может увеличиваться не только за счет увеличения температуры или снижения энергии активации, но также за счет увеличения предэкспоненциального множителя A , характеризующего эффективность столкновений, приводящих к образованию промежуточного или конечного продукта. Иными словами, ускоряющее влияние микроволнового облучения также объясняется ориентационным эффектом переменного электромагнитного поля. Измерения комплекса (2.182), проведенные в программе HyperChem 8.03 показали, что геометрические параметры бензальмочевины заметно больше енольной формы этилового эфира ацетоуксусной кислоты. Длина молекулы бензальмочевины составляет 9,27 Å, ширина 4,34 Å, в то время как длина АУЭ составляет 5,45 Å, а ширина 2,41 Å. Дипольные моменты бензальмочевины и АУЭ, характеризующие меру восприимчивости микроволнового излучения составили 2.926D и 4.85D соответственно. Рассчитанные методом PM3 (HyperChem 8.03) значения зарядов для енольной формы АУЭ показывают, что на β -атоме углерода отрицательный заряд составляет -0,297 заряда электрона, а на γ -0,164. Это означает, что двойная связь, которая в данном случае является реакционным центром, также представляет собой диполь. Переходное состояние (2.182) изображено на рисунке 2.43.

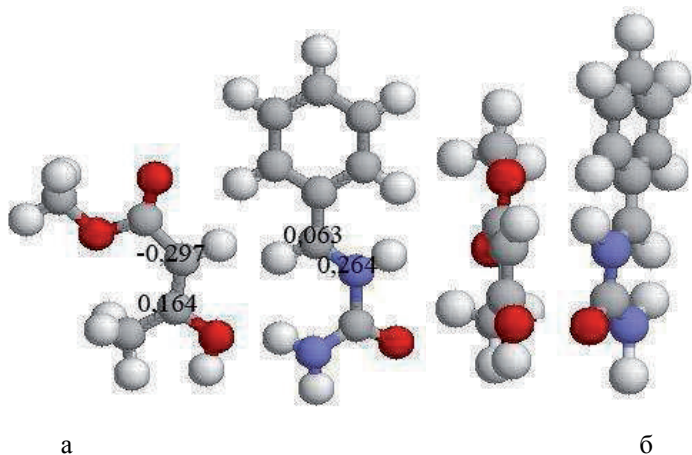


Рисунок 2.44- Модель комплекса (2.182). а- Вид с «фронта», б- с «торца»

Обладая меньшим молекулярным весом, большей электромагнитной восприимчивостью и, как следствие, большей подвижностью под действием микроволнового излучения молекула этилового эфира ацетоуксусной кислоты, находящейся в енольной форме, принимает необходимое положение в пространстве, чтобы вступить в реакцию с бензальмочевинной.

Так как в переменном электромагнитном поле происходит поляризация π -облаков енольной формы этилового эфира ацетоуксусной кислоты, приводящей на короткое время к повышению электронной плотности и, следовательно, это приводит к повышению реакционной способности β -атома углерода. О достоверности подобного предположения свидетельствуют следующие цифры: время жизни переходного состояния 10^{-9} с, время поляризации молекулы 10^{-6} с, время релаксации молекулы 10^{-3} с. Не трудно посчитать, что время поляризации молекулы примерно в 1000 раз больше времени жизни переходного состояния. Как можно предположить из механизма реакции Биджинелли, ориентационно – поляризационный эффект, индуцируемый переменным микроволновым полем, способствует увеличению частоты эффективных соударений, что, в свою очередь, приводит к увеличению предэкспоненциального множителя A и увеличению

скорости химической реакции. Еще один пример приведен на рисунке 2.45. На нём наглядно показана возможность переноса протона на гидроксильную группу с образованием иона оксония под влиянием переменного электромагнитного поля.

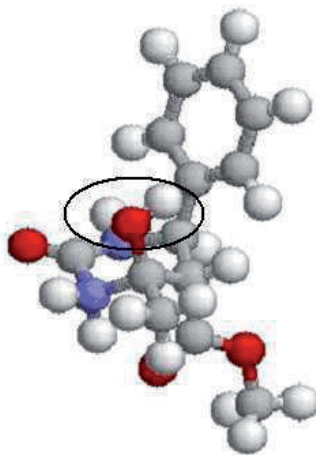


Рисунок 2.45 – Интермедиат (2.177) ион оксония

Таким образом, совершенно очевидно, что применение переменного электромагнитного поля увеличивает вероятность взаимной ориентации реакционных центров в сравнении с условиями конвекционного нагрева. Можно предположить, что поляризация зарядов (диполей, или локальных зарядов) оказывает действие, сходное с использованием катализаторов Льюиса.

Дипольный момент, рассчитанный методом PM3 (HyperChem 8.03), показывает общее значение дипольного момента исследуемой молекулы, полученного как векторную сумму дипольных моментов по оси OX, OY, OZ, таким образом, в ходе расчетов мы получаем только общую информацию, ничего не говорящую о пространственной направленности полярных связей. Для того, чтобы изучить направленность диполей, возможность селективной адсорбции микроволнового излучения, были созданы 3D моде-

ли потенциалов изменения полного заряда. (PM3, Chem3D, ChemOffice 9.0).

На рисунках изображены потенциалы изменения полного заряда интермедиатов (2.176), (2.177), (2.178). Как видно из рисунка 2.46а, градиент изменения потенциала заряда бензильного карбокатиона направлен вдоль оси О-С и не сливается с электронным полем фенильного кольца, что означает возможность О-С – группы селективно, т.е. не приводя во вращение всю молекулу, трансформировать микроволновое излучение во вращательное движение, увеличивая внутреннюю энергию молекулы до необходимого для химического превращения уровня.

На рисунке 2.46b видны изолированные диполи, которые также, вероятно, способны к самостоятельной переориентации в переменном электромагнитном поле, не приводя к вращению в пространстве всей молекулы. На рисунке 2.46с изображен и нтермедиат (2.178), имеющий наименьший дипольный момент. Внимательное изучение распределения потенциала полного заряда показывает, что его изменение в пространстве происходит, однако при этом потенциал распределения заряда образует «глобальный диполь» вокруг всей молекулы. Воздействие микроволнового облучения в этом случае активирует не отдельную связь или группы связи, а всю молекулу целиком, что, вероятно, не эффективно.

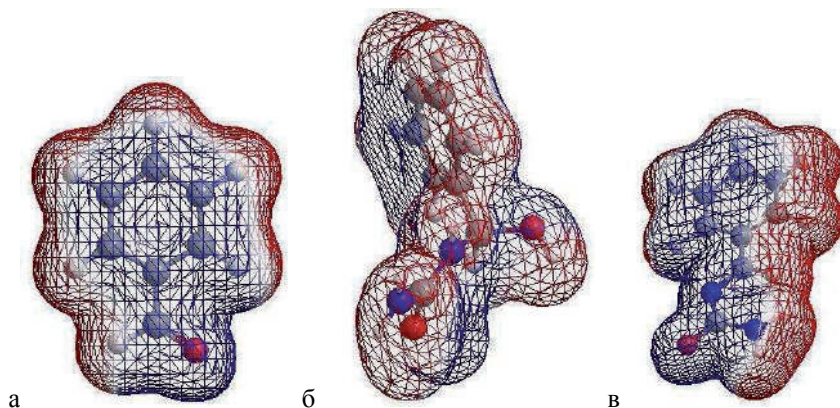


Рисунок 2.46 – Градиент изменения потенциала заряда в (2.176, 2.177, 2.178)

Таким образом, в ходе проведения диссертационных исследований были разработаны высокоэффективные методы синтеза 3,4-дигидропиримидинов (-тионов) в среде растворителя, без растворителя и на подложке из силикагеля, активированного серной кислотой. Установлена эффективность использования следовых количеств N-бромсукцинимиды в качестве катализатора реакции Биджинелли. Время синтеза удалось уменьшить с 6-12 часов до 0,5-5 минут, что определяется условиями проведения реакции.

С применением методов компьютерного моделирования было проведено подробное изучение влияния переменного электромагнитного поля на механизм реакции Биджинелли. Показано, что расчет дипольного момента исследуемой молекулы и визуальное конструирование распределения потенциала полного заряда может служить качественным критерием оценки способности молекулы к восприятию микроволнового излучения и селективной активации определенных функциональных групп. Этот способ может быть применен для прогнозирования направления протекания органической реакции в условиях микроволнового облучения.

2.7 Новые методы синтеза некоторых симметричных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения

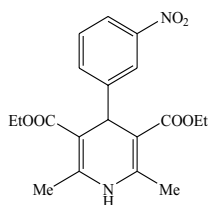
Впервые о мультикомпонентной реакции, заключающейся в длительном кипячении трехкомпонентной смеси, состоящей из альдегида, β-кетозфира и водного раствора аммиака в среде метанола, было сообщено в 1881 году Ганчем³⁶⁴. Выход реакции меняется в зависимости от условий её проведения и варьируется в широком диапазоне от 35 до 95%³⁶⁵. Это одна из эффективных мультикомпонентных реакций, изучение особенностей

³⁶⁴ Hantzsch A. Condensationprodukte aus Aldehydammoniak und ketoniartigen Verbindungen// Chem. Ber. - 1881. –Vol. 14.-P. 1637-1638.

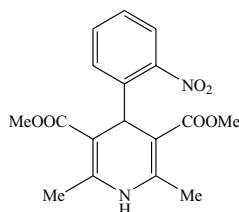
³⁶⁵ Saini A., Kumar S., Sandhu J.S. Hantzsch reaction: Recent advances in Hantzsch 1,4-dihydropyridines //J.Sci. Ind. Res. - 2008. - Vol.67. - P.95-111.

проведения которой легло в основу разработки современных методов комбинаторной химии³⁶⁶.

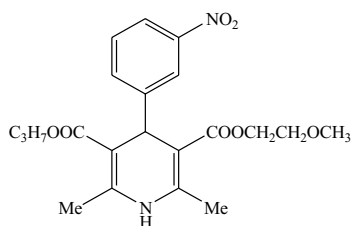
Синтезируемые по реакции Ганча 1,4-дигидропиридины широко применяются в современной медицине для лечения гипертонической болезни, сердечно-сосудистых заболеваний, лечения и профилактики инсульта. Помимо этого, некоторые представители этого класса используются в лечении диабета, ревматоидного артрита, атеросклероза. Строение и торговое название наиболее известных из них приведено ниже^{365,366,367,368}.



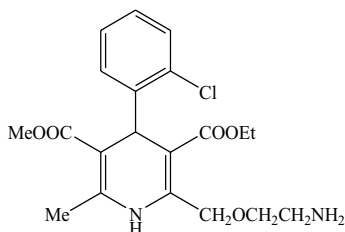
Нитрендипин



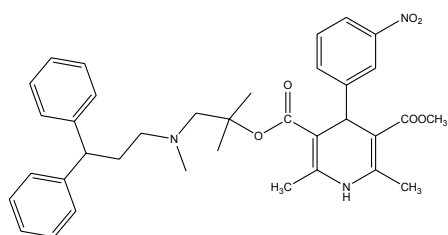
Нифедипин



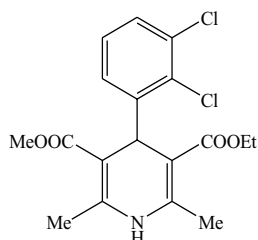
Нимодипин



Амлодипин



Лерканидипин



Фелодипин

³⁶⁶ Bannwarth W., Hinzen B. Combinatorial Chemistry - From Theory to Application. – Warstein: Wiley-VCH, 2006. – С. 672.

³⁶⁷ Бурчинский С.Г. Антагонисты кальциевых каналов и проблема нейропротекции //Здоровье Украины. -2004. - № 106. -27-30.

³⁶⁸ Погосова Г.В. Нифедипин в лечении сердечно-сосудистых заболеваний //Клиническая фармакология и терапия. -2004. -№ 13. -С. 51-56.

Нифедипин, первый и до сих пор наиболее широко применяемый из представителей этого класса препаратов, был внедрен в медицинскую практику еще в 60-х годах XX века и успешно применяется до сих пор в качестве антигипертензивного средства. Активную конкурентную борьбу на рынке блокаторов кальциевых каналов, производных 1,4-дигидропиридинов ведут такие крупнейшие фармацевтические компании как «Bayer» (Nifedipine, Nimodipine), «Pfizer» (Almodipine), «AstraZeneca» (Felodipine), «Berlin Chemie» (Lercanidipine). О высоком научном интересе к разработке новых методов синтеза производных 1,4-дигидропиридинов свидетельствуют соответствующие научные публикации и патенты^{369,370,371,372,373}. По мнению экспертов в области медицинской химии конкурентная борьба на фармацевтическом рынке будет протекать по двум направлениям: синтез новых библиотек (несколько десятков тысяч веществ) потенциально биологически активных веществ с последующим биоскринингом и разработка более эффективных методов синтеза уже известных препаратов. Несмотря на глубокое и всестороннее изучение как методов синтеза, так и биологической активности производных 1,4-дигидропиридинов, производные этого класса по-прежнему преподносят сюрпризы. Так, в 2009 году иранскими учеными опубликована статья, в которой впервые описывается выраженная противотуберкулезная активность в ряду новых производных 1,4-дигидропиридинов³⁷⁴.

³⁶⁹ Litvic M., Filipan M., Pogorelec V., Cepanec I. Ammonium carbamate; mild, selective and efficient ammonia source for preparation of β -amino- α,β -unsaturated esters at room temperature // *Green Chem.* - 2005. - №7. - С. 771-774.

³⁷⁰ Filipan-Litvic M., Litvic M., Cepanec I., Vinkovic V. Hantzsch Synthesis of 2,6-Dimethyl-3,5-dimethoxycarbonyl-4-(*o*-methoxyphenyl)-1,4-dihydropyridine; a Novel Cyclisation Leading to an Unusual Formation of 1-Amino-2-methoxycarbonyl-3,5-bis(*o*-methoxyphenyl)-4-oxa-cyclohexan-1-ene // *Molecules*. - 2007. - № 12. - С. 2546-2558

³⁷¹ Котова В.В., Маслош В.З., Пехтерева Т.М., Червинский А.Ю. Исследование протекания реакции Ганча в составе карбамидоформальдегидных смол // *ЖПХ*. - 2008. - Т. 81, № 5. - С. 864-866.

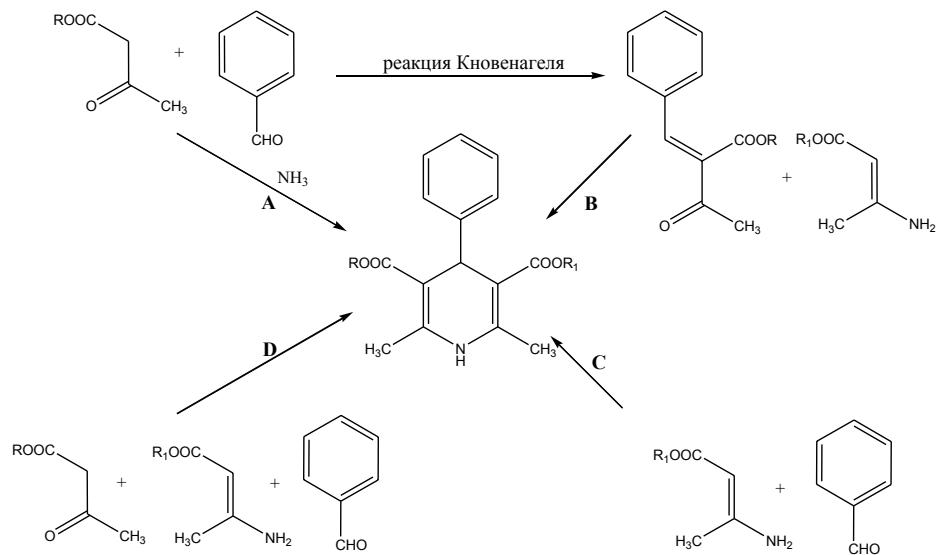
³⁷² Nakamichi N., Kawashita Y., Hayashi M., Nakamichi N., Kawashita Y., Hayashi M. Activated Carbon-Promoted Oxidative Aromatization of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines and 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines Using Molecular Oxygen // *Synthesis*. - 2004. - P. 1015-1020.

³⁷³ Yadav J.S., Reddy V.S., Basak A.K., Baishya G., Narsaiah A.V. Iodoxybenzoic Acid (IBX): An Efficient and novel Oxidising Agent for the Aror Dihydropyridines // *Synthesis*. - 2006. - P. 451-454.

³⁷⁴ Khoshneviszaden M., Edraki N., Javidnia K., Alborzi A., Pourrabas B., Mardaneh J., Miri R. Synthesis and biological evaluation of some new 1,4-dihydropyridines containing different ester substitute

Таким образом, поиск принципиально новых путей синтеза, разработка и оптимизация имеющихся методов синтеза 1,4-дигидропиридинов является востребованной практически значимой задачей.

Как следует из схемы, предложенной ниже, четырехкомпонентная реакция Ганча может быть реализована по четырем возможным маршрутам.

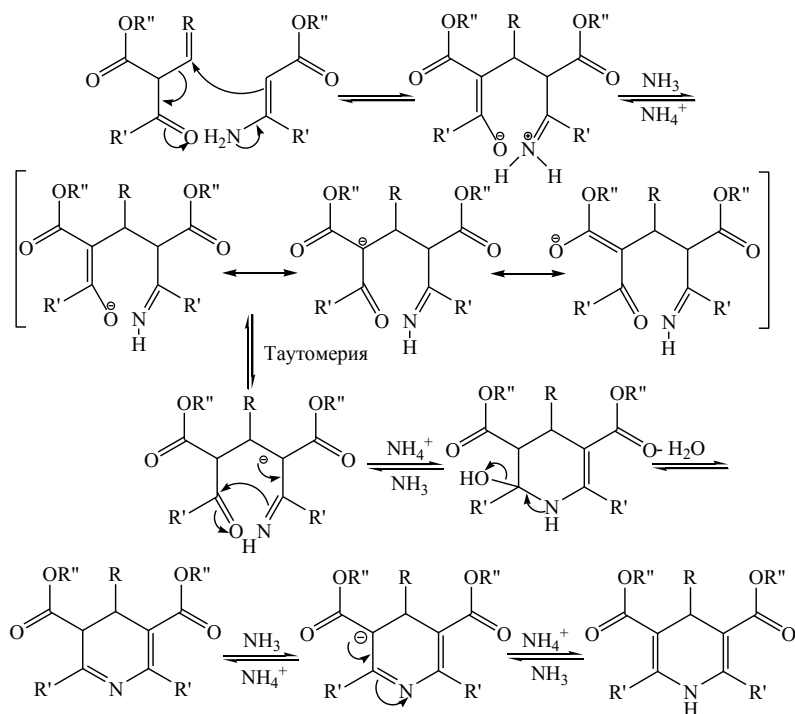


По направлению A и C могут быть получены только симметричные, не хиральные, 1,4-дигидропиридины ($R=R_1$). Методы B и D обычно используют для синтеза несимметричных, хиральных 1,4-дигидропиридинов ($R \neq R_1$).

Механизм синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов подробно описан³⁷⁵ и представляет собой цепь последовательных конденсаций:

and diethyl carbamoyl group as anti-tubercular agent // Bioorganic and Medicinal Chemistry. - 2009. - P. 1579-1586.

³⁷⁵ Krstenansky J. L., Cotterill I. Recent Advances in Microwave-Assisted Organic Synthesis // Curr. Opin. Drug Discovery Dev. - 2000. - № 4. - P. 454-461



Конвекционные методы синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов не отличаются разнообразием и сводятся к взаимодействию альдегида, β-кетоефира и донора аммиака (водный раствор аммиака, газообразный аммиак, карбонат аммония, ацетат аммония, карбамат аммония) в среде органических растворителей.

Наиболее распространенными растворителями являются низшие спирты, в частности, высокотоксичный метанол. Более экологически чистые – этанол, изопропанол. В некоторых случаях применяются высококипящие растворители: формамид, диметилформамид. Однако, их применение приводит к частичному осмолению реакционной смеси и затрудняет очистку конечного продукта от высококипящего растворителя.

В оригинальном патенте³⁷⁵ действующие вещества лекарственных препаратов Нифедипин и Нитрендипин были получены многочасовым кипячением соответствующего эфира ацетоуксусной кислоты, нитробензальдегида и водного раствора аммиака. Выход продукта составил 75-80%. Ме-

тодика без изменения была использована авторами для синтеза более чем 30 соединений. Аналогичная методика рекомендована и в более поздних работах³⁷⁵.

Авторами³⁷⁶ была изучена возможность синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов из ароматического альдегида, суспензии ацетата аммония в изопропанол и водного раствора аммиака. После кипячения реакционной смеси в течение 22 ч были получены нужные продукты с выходами 25-41 %.

В работе^{377,378} изучена возможность синтеза дигидропиридинов из ароматического или алифатического альдегида, метилового эфира ацетоксусного эфира и ацетата аммония нагреванием в течение часа при температуре 80°C. Выходы продуктов при этом составили 70-97 %.

Известно, что биологическая активность эпимеров одного и того же вещества может отличаться в сотни раз. Положение 4 в 1,4-дигидропиридинах – хиральное, и синтезируемые обычными методами 1,4-дигидропиридины представляют смесь энантиомеров. Проведение синтеза Нитрендипина на nanoоксидных катализаторах позволило увеличить продукт, обогащенный S-эпимером более чем на 20%³⁷⁹.

Полярные растворители на гексан удалось заменить авторам³⁸⁰. Ими разработана оригинальная методика проведения реакции Ганча, используя в качестве донора аммиака ацетат аммония. Реакция проводится на катализаторе, которым является силикагель, к которому привит ковалентной связью остаток пропансульфоновой кислоты. Реакция завершается в течении

³⁷⁶ Пат. 3644627 USA. Pharmaceutical compositions and Methods for producing coronary dilation with 4-aryl-1,4-dihydropyridine derivatives /Bossert F., Elberfeld W., Vater W.; опублик. 22.02.1972. - 17 с.

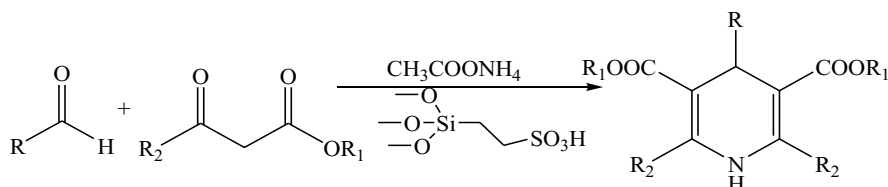
³⁷⁷ Пат. 4814455 USA. Dihydro-3,5-dicarboxylates /Poindexter G.S.; опублик. 21.3.89.-14 с.

³⁷⁸ Ghorbani-Choghmarani A., Zolfigol M.A., Salehi P., Ghaemi E., Madrakian E., Nasr-Isfahani H., Shahamirian M. An Efficient Procedure for the Synthesis of Hantzsch 1,4-Dihydropyridines Under Mild Conditions //Acta Chim. Slov. -2008. -№ 55. -P. 644-647.

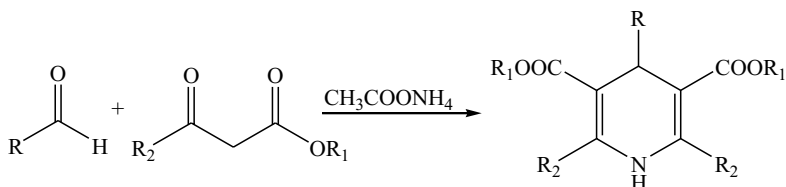
³⁷⁹ Титова Ю.А., Овчинникова И.Г., Федорова О.В., Русинов Г.Л. Разработка регио- и стереоселективных методов синтеза нифедипина и его аналогов // Материалы XI школы конференции по органической химии. -Екатеринбург.- 2008. - 201-203 с.

³⁸⁰ Gupta R., Gupta R., Paul S., Loupy A. Covalently anchored sulfonic acid on silica gel as an efficient and reusable catalyst for one-pot synthesis of Hantzsch 1,4-dihydropyridines under solvent condition // Synthesis. - 2007. – P. 2835-2838.

4,5 – 7 часов при температуре 60°C. Выходы конечного продукта высоки и составляют 85-95%. Катализатор может повторно использоваться без потери активности.



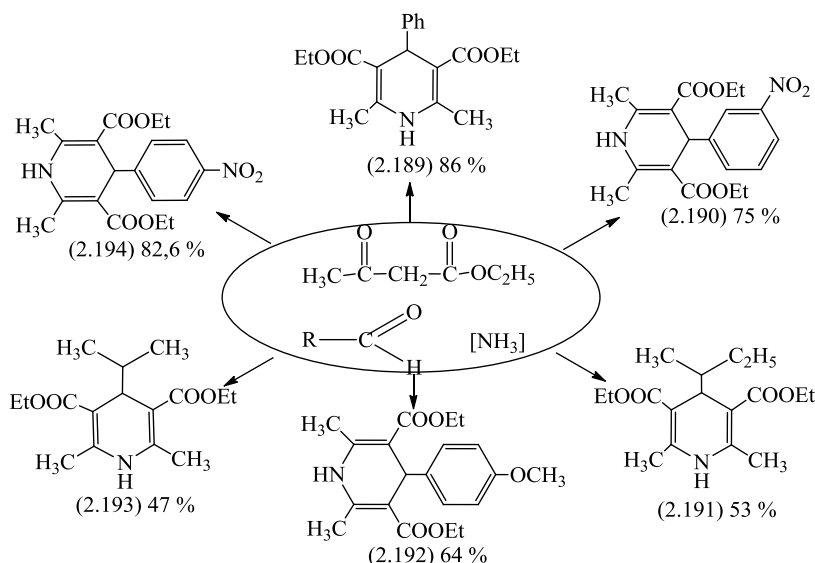
Весьма интересным является использование 2,4,6-трихлор[1,3,5]триазина, в качестве катализатора в реакции Ганча, которая проводится в течении 15-150 мин, при комнатной температуре. При этом реакция осуществляется в отсутствие растворителя, а донором аммиака является ацетат аммония. Выходы конечного продукта высоки и находятся в диапазоне 88-94%. Мягкость условий позволяет использовать в качестве альдегидов альдозы, которые образуют продукт с высоким выходом³⁸¹.



Описанные конвекционные методы имеют серьезные недостатки, такие как длительность проведения реакции и связанные с этим затраты электроэнергии, использование водных и трудовых ресурсов, стоимость которых входит в себестоимость продукции. Использование пожароопасного высокотоксичного растворителя, метанола, также связано с операциями транспортировки, хранения, очистки, регенерации, утилизации. Наличие растворителя создает опасность его взрыва, разлива, хранения. Интенсификация процесса синтеза, отказ от использования растворителя могут служить основой создания конкурентноспособной технологии синтеза 1,4-дигидропиридинов.

³⁸¹ Sharma V.M., Reddy K.L., Lakshmi P.S., Krishna P.R. 'In situ' Generated 'HCl'; - An Efficient Catalyst for Solvent-Free Hantzsch Reaction Temperature: Synthesis of New Dihydropyridine Glycoconjugates //Synthesis. -2006. -P. 55-58.

В ходе исследования^{382,383,384,385} было изучено несколько методов синтеза симметричных 1,4-дигидропиридинов четырехкомпонентным взаимодействием донора аммиака, этилового эфира ацетоксусной кислоты и ароматических альдегидов в условиях микроволнового облучения по следующей схеме:



Безусловно, наибольший практический интерес в исследовании этой реакции заключался в изучении возможности применения водного раствора аммиака в условиях микроволнового облучения. Наибольшим опасением было то, что аммиак испарится раньше, чем вступит в реакцию. Однако

³⁸² Сулейменова А.А., Хрусталев Д.П., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М., Газалиев А.М. Применение микроволновой активации в синтезе известных препаратов блокаторов кальциевых каналов // Тезисы докл. междунар. науч.-практ. конф. «Наука и ее роль в современном мире» - Караганда, 2009. - 424-429 с.

³⁸³ Хрусталёв Д.П.. Методы синтеза некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // Труды Межд. научно-практ. конф. «Современное состояние и перспективы развития науки и высшего образования в Центральном Казахстане». - Караганда. -2008. - 37-40 с.

³⁸⁴ Хрусталёв Д.П.. Новые методы синтеза некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // Труды Межд. научно-практ. конф. «XI международная молодежная конференция по органической химии». -Екатеринбург. -2008. -217-219 с.

³⁸⁵ Хрусталёв Д.П.. Новые методы синтеза некоторых 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // Известия НАН РК. Сер. хим. - 2009. - №1. - С. 71-75.

выход желаемого продукта в указанных условиях составил 62-70 %, что сопоставимо с выходами соответствующих продуктов в условиях конвекционного нагрева³⁸⁴.

Логично было предположить, что выход желаемого продукта можно увеличить, уменьшив летучесть аммиака. Для этой цели водный раствор аммиака (25 %) растворялся в трехкратном избытке уксусной кислоты. Известно, что соль, образованная слабым основанием и слабой кислотой, весьма легко гидролизуеться, но летучесть аммиака при этом сильно снижается. И для смещения в сторону образования аммиака и уксусной кислоты необходим сильный нагрев.

Необходимо отметить, что аммонийные соли сильно поглощают микроволновое излучение, и это свойство используется для более сильного разогрева маловосприимчивых к СВЧ жидкостей. Ион аммония, получая порцию излучения, нагревается, диссоциирует, переходит в возбужденное состояние, что приводит, в свою очередь, к более быстрому и более полному протеканию реакции. Как и было предположено, применение уксусной кислоты в качестве растворителя позволило повысить выход с 62-70% до 82-86 %.

Также была изучена возможность генерирования аммиака *in situ* разложением карбоната аммония. Для этого смесь карбоната аммония, бензальдегида и этилового эфира ацетоуксусной кислоты нагревалась в микроволновой установке в течение 5-10 мин при мощности излучателя 150 Вт. В этом случае выходы составили 53-70 %, что несколько хуже, чем для описанных ранее примеров. Причина заключается, вероятно, в низкой для термического разложения карбоната аммония температуре. Так как в смеси отсутствовала вода, то большая часть карбоната аммония находилась в нерастворенном виде, следовательно, не сорбировала микроволновое излучение. Возможно, добавление нескольких капель воды сделала процесс более эффективным.

Одним из специфических направлений синтеза, применяемых исключительно в синтезах в условиях микроволнового облучения – это син-

тезы на подложке. Подложкой является инертный материал, прозрачный для микроволнового излучения (силикагель, окись алюминия, цеолит), который пропитывается реакционной смесью. Обзор литературы показывает, что использование подложки, как правило, приводит к увеличению выхода и меньшему осмолению продуктов реакции^{386, 387}.

Некоторые авторы полагают, что за счет адсорбированной на поверхности подложки воды, в микроволновом поле поверхность подложки способна оказывать каталитическое действие на многие химические реакции. В некоторых случаях, что определяется спецификой реакции, поверхность подложки активируется теми или иными реагентами.

Как было установлено в ходе проведенных исследований, наиболее высокие выходы (75-86 %) были достигнуты в случае применения в качестве растворителя водного раствора ацетата аммония, получаемого *in situ* непосредственно смешиванием водного раствора аммиака и уксусной кислоты до слабо-кислой реакции. Эффективность данного метода заключается в том, что образовавшийся ацетат аммония не летуч, но при высокой температуре диссоциирует на аммиак и уксусную кислоту, что позволяет повысить температуру реакции и, как следствие, уменьшить ее время.

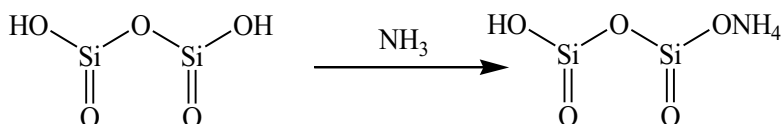
Также высокую эффективность показал метод проведения реакции Ганча на подложке из силикагеля. Как показано выше, реакция Ганча является постадийной реализацией трех двумолекулярных реакций. Как следует из рисунка, скорость определяющими реакциями являются конденсации аммиака с ацетоуксусным эфиром и бензальдегида с ацетоуксусным эфиром. Каждая из этих стадий может быть проведена отдельно. Также известно, что реакция Кневенагеля, заключающаяся в конденсации бензальдегида с ацетоуксусным эфиром катализируется четвертичными аммонийными солями²³⁴. Таким образом, ацетат аммония является не только доно-

³⁸⁶ Kappe C.O., Dallinger D. Creating chemical diversity space by scaffold decoration of dihydropyrimidines //Pure Appl. Chem. -2005. - Vol. 77, № 1. -P.155-161.

³⁸⁷ Kappe C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis //Angew. Chem. Int. Ed. - 2004. -№ 43. -P. 6250-6284.

ром аммиака, но и эффективным катализатором конденсации ацетоуксусного эфира с соответствующим альдегидом.

Диоксид кремния является кислотообразующим оксидом и наблюдаемые высокие выходы конечного продукта могут быть следствием хемосорбции аммиака на поверхности кислотных групп, что приводит к снижению летучести аммиака и образованию ионов аммония на его поверхности, и катализирует реакцию Кновенагеля.



В ходе изучения возможности проведения синтеза 1,4-дигидропиридинов на подложке из силикагеля в условиях микроволнового облучения было установлено, что наилучшие выходы 1,4-дигидропиридинов были получены при использовании мощности облучения 600 Вт в течение 1-3 минут (75-86 %).

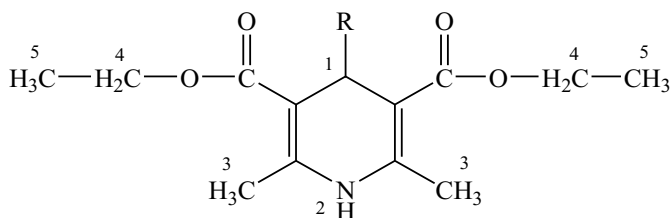
ИК-спектр веществ (2.189-2.194) содержит характерные пики ¹⁶⁰ (KBr, см⁻¹): 3345, 3239 (N-H), 3090, 3061 (фенил), 2980, 2902 (C-Налиф), 1692 (C=O), 1492 (C=Саром), 1373 (C=C дигидропиридиновое), а также интенсивные полосы поглощения в областях 1301, 1217, 1248, 1121, 1094. ИК-спектр соединения (2.189) представлен на рисунке 2.47.

ЯМР-¹H спектр соединений (2.189-2.194) (таблица 2.42) имеет характерный рисунок ¹⁶⁰. Так, наличие 1,4-дигидропиридинового ядра подтверждается тремя характерными синглетами. В области 2,28-2,30 м. д. записываются синглетом две метильные группы в положениях 2 и 6. В областях 4,95 и 8,95 м. д. записываются синглеты соответствующих протонов в положениях 1 и 4. Наличие двух этоксильных групп триплетом интенсивностью 6 Н в области 1,11-1,14 м. д., соответствующим метильной группе и мультиплетом интенсивностью 4 Н в области 3,95-4,05 м. д., характерной для СН₂ групп. Фенильный заместитель характеризуется соответствующи-

ми полосами в областях 7,52-7,56 м. д. (т), 7,52-7,62 м. д. (д), 7,98-8,01 м. д. (м). ЯМР-спектр соединения (2.189) представлен на рисунке 2.48.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы: применение МВИ многократно повышает интенсивность синтеза 1,4-дигидропиридинов, сокращая время синтеза с 6-12 часов до 1-10 минут. Разработанные методы направлены на решение практических задач, отвечают требованиям концепции «Зеленая химия»³⁸⁸ и могут быть рекомендованы для внедрения в промышленность. Физико-химические свойства веществ (2.189-2.194) совпали с описанными в литературе и представлены в таблице 2.43.

Таблица 2.42 – Данные спектров ЯМР-¹H соединений (2.189-2.194)



№ соед.	ЯМР- ¹ H спектр, δ, м.д., в DMSO-d ₆					
	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	R
2.189	4,86 с	8,77 с	2,26 с	3,97- 4,00 к	1,11- 1,14 т	7,07-7,10 т, 7,14-7,16 д, 7,18-7,21 т (-Ph)
2.190	4,82 с	8,75 с	2,27 с	4,00- 4,03 к	1,12- 1,15 т	7,41, 7,44, 8,00, 8,17 (-Ph-NO ₂)
2.191	3,12 д	8,73 с	2,19 с	4,19 к	1,29 т	1,70-1,73 м (-CH), 1,06-1,07 д (-CH ₃), 1,32 м (-CH ₂ CH ₃), 0,95-0,98 т (-CH ₂ CH ₃)
2.192	4,83 с	8,76 с	2,25 с	3,99- 4,02 к	1,10- 1,14 т	6,64 д, 7,05 д (-Ph), 3,72 с (-OCH ₃)
2.193	3,15 д	8,74 с	2,21 с	4,22 к	1,31 т	1,85-1,92 м (-CH(CH ₃) ₂), 0,98-1,01 д (-CH(CH ₃) ₂)
2.194	4,95 с	8,95 с	2,3 с	3,95- 4,05 к	1,1- 1,15 т	7,5-7,6, 8,0-8,05 м (-Ph)

³⁸⁸ Cumming S. Award for Microwave chemistry //Green Chem. -1999. -№ 1. -P. 94-96.

Таблица 2.43 – Выходы, физико-химические характеристики и результаты элементного анализа 3,4-дигидропиримидинтионов (2.189-2.194)

№ соед.	Т. пл., С°	Выход, %		Время реакции		Найдено, %		Брутто- формула	Вычислено, %	
		Кл. усл.	МВ	Кл. усл.	МВ	С	Н		С	Н
2.189	165	94	86	30 мин	1-10 мин	69,32	7,11	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	69,28	7,04
2.190	161	80 [377]	75	6 ч [377]	1-10 мин	60,90	5,87	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆	60,95	5,92
2.191	187	55 [377]	53	6 ч [379]	1-10 мин	66,07	8,73	C ₁₇ H ₂₇ NO ₄	65,99	8,80
2.192	154	86 [379]	64	2,5 ч [379]	1-10 мин	66,91	7,08	C ₂₀ H ₂₅ NO ₅	66,83	7,01
2.193	198	60 [377]	47	6 ч [377]	1-10 мин	65,12	8,45	C ₁₆ H ₂₃ NO ₄	65,06	8,53
2.194	132- 134	89 [377]	82,6	8 ч [379]	1-10 мин	60,89	5,87	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₆	60,95	5,92

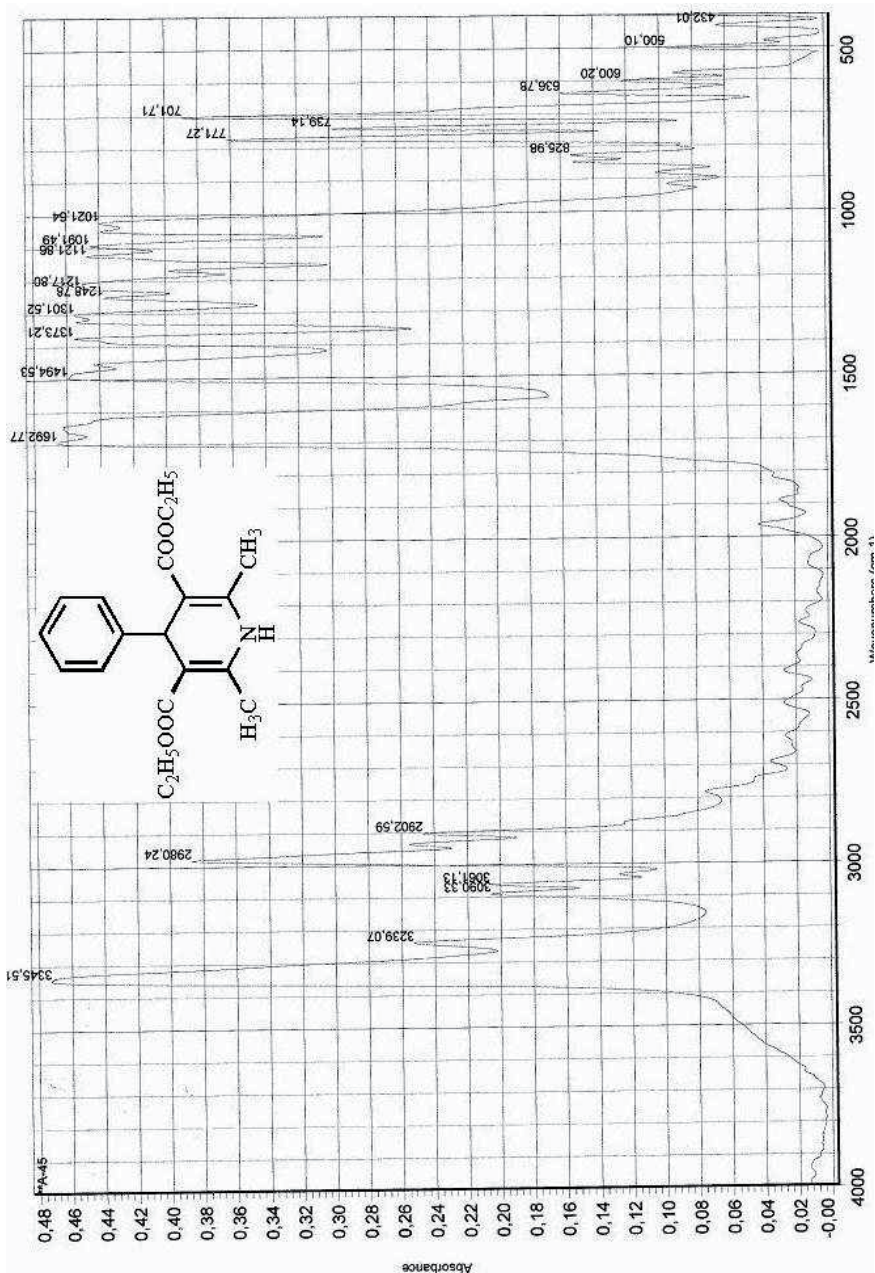


Рисунок 2.47 – ИК – спектр соединения 4-фенил-2,6-диметил-3,5-дикарбометокси-1,4-дигидро-пиридина (2.189)

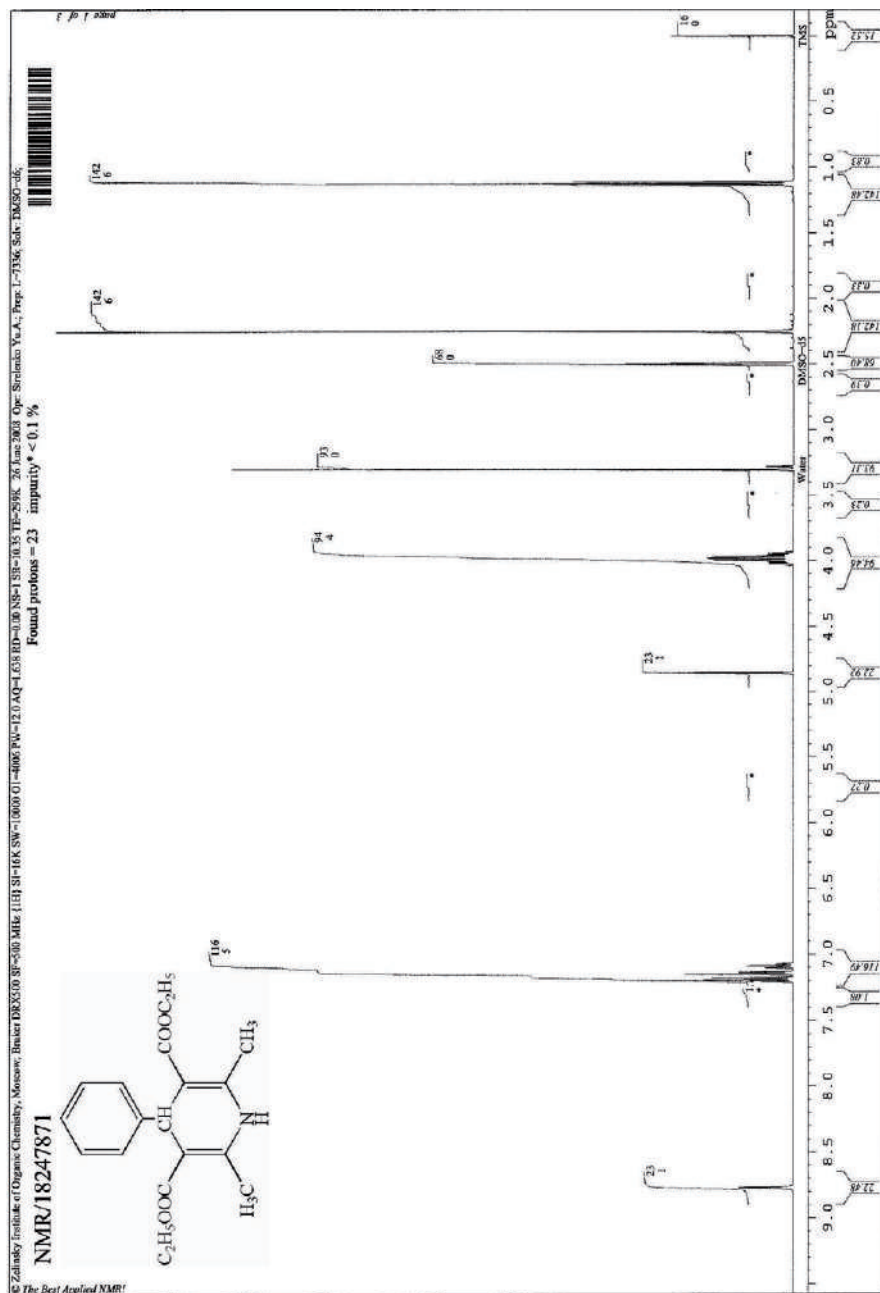


Рисунок 2.48 – ЯМР ¹H – спектр соединения 4-фенил-2,6-диметил-3,5-дикарбоксиметил-1,4-дигидро-пиридина (2.189)

2.8 Синтез несимметричных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения на примере «Нимодипина»³⁸⁹

Как уже подробно описывалось в разделе 2.7, производные 1,4-дигидропиридинов нашли широчайшее применение в медицинской практике. Наряду с симметричными 1,4-дигидропиридинами, в настоящее время активно изучаются несимметричные 1,4-дигидропиридины. Несимметричность строения позволяет сочетать в одной молекуле большее число фармакофорных групп, что позволяет варьировать как физико-химические, так и фармацевтические свойства 1,4-дигидропиридинов в широких пределах. Недавно в ряду несимметричных 1,4-дигидропиридинов были обнаружены соединения, обладающие выраженной противотуберкулезной активностью³⁷³. Активностью ранее не характерной для этого класса веществ.

Некоторые несимметричные 1,4-дигидропиридины по фармацевтическому эффекту незаменимы в медицинской практике. К ним относятся «Алмодипин» (Pfizer), «Фелмодипин» (AstraZeneca), «Lercanidipine» (Berlin Chemi). Обзор патентной литературы показывает, что несмотря на то, что «Нимодипин» (производится корпорацией «Bayer»), впервые был синтезирован более 40 лет назад и активно применяется в медицине более 30 лет, он попрежнему остается объектом пристального изучения. На его основе изобретаются новые составы, новые методы введения. И с учетом тенденций развития нанотехнологий оформлен всемирный патент на наноразмерный нимотоп, как более эффективную форму препарата^{390 391 392}.

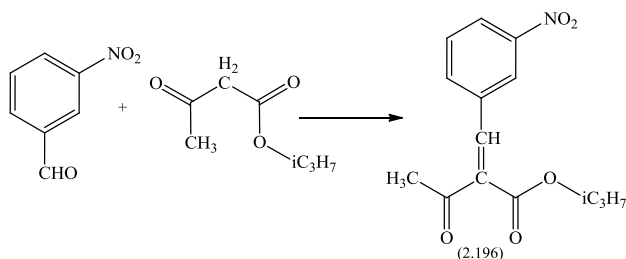
³⁸⁹ Хрусталёв Д.П.. Синтез несимметричных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения // Труды Межд. научно-практ. конф. «Наука и образование - ведущий фактор стратегии «Казахстан 2030»». - Караганда. -2009. -422-424 с.

³⁹⁰ Christen D.P. Dihydropyridine calcium channel blockers for hypertension. The art of drug synthesis. Warstein: Wiley and Sons, 2007. - P.160-167.

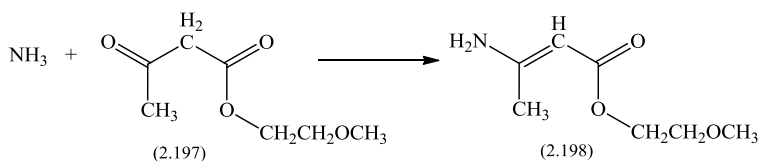
³⁹¹ Пат. WO 2008013416 Kor. Process for preparing powder comprising nanoparticles of sparingly soluble drug/ Bae J.H., Lee J.H., Lee H. Kim J.J.; опубли. 31.01.08. -24с.

³⁹² Пат. WO 2008132710 USA. Pharmaceutical nimodipine compositions /Coulter I.; опубли. 06.11.08. - 7с.

Синтез несимметричных 1,4-дигидропиридинов не может быть осуществлен одностадийной реакцией. Актуальность поиска новых методов синтеза несимметричных 1,4-дигидропиридинов нашло свое отражение в ряде соответствующих патентов. В оригинальном патенте³⁹³ 5-изопропилат-3-(2-метоксиэтил)-4-(3-нитрофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин («Нимодипин») (2.195) был синтезирован в три стадии. Первая заключалась в конденсации 3-нитробензальдегида с изопропиловым эфиром ацетоуксусной кислоты по реакции Кновенагеля (А). Этот процесс хорошо изучен. Желаемый продукт, изопропиловый эфир 3-нитробензилиденацетоуксусной кислоты (2.196). Реакция протекает смешиванием исходных реагентов с добавлением каталитических количеств пиперидина. Реакция завершается в течении суток при комнатной температуре.

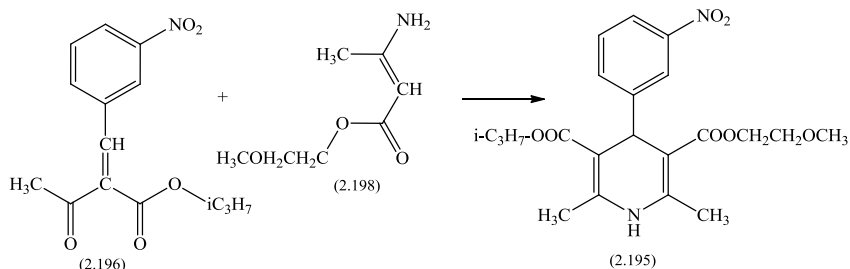


Вторая стадия (В) заключается в синтезе аминокротоната (2.198). Для этого смешивался водный раствор аммиака с 2-метоксиэтиловым эфиром ацетоуксусной кислоты (2.197) и подвергался длительному перемешиванию.



³⁹³ Пат. 4166855 USA. 1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid ester, and its use as a peripheral vasodilator / Wehinger E., Bossert F., Meyer H., Heise A., Kazda S., Stoepel K., Vater W.; опубли. 04.09.79. – 23с.

Стадия синтеза конечного продукта (С) осуществляется 20 часовым кипячением полупродуктов в среде этанола.



В оригинальном патенте приводится еще три способа получения нимодипина, которые отличаются от описанного варьированием заместителей или синтезом аминокротоната *in situ*. Однако их все объединяет длительность проведения процесса на последней стадии 20-24 часа кипячения.

Существуют и более современные описания конвекционных методов синтеза несимметричных 1,4-дигидропиридинов³⁹⁰⁻³⁹², однако они имеют крайне мало принципиальных отличий от описанного здесь. Анализ литературы показывает, что в условиях конвекционного нагрева стадия А завершается за 7-10 часов, стадия В – за 20-24 часа, а стадия С за 24-30 часов.

С целью интенсификации процесса синтеза Нимодипина была изучена возможность использования микроволнового облучения для ускорения химической реакции.

Стадия (А), а именно конденсация м-нитробензальдегида с 2-метоксиэтиловым эфиром ацетоуксусной кислоты проводилась в течении 3 минут при мощности облучения 350 Вт. В качестве основного катализатора использовалось 0,01 г пиперидина. Для гомогенизации раствора можно использовать немного уксусной кислоты.

Стадия (В) в условиях микроволнового облучения, была осуществлена взаимодействием избытка водного раствора аммиака с изопропиловым

эфиром ацетоуксусной кислоты. Установлено, что 3-х минут облучения при мощности 350 Вт достаточно для получения изопропилового эфира аминокротоновой кислоты с выходом 95%.

Стадия (С), синтез действующего вещества лекарственного препарата «Нимотоп», проводился следующим способом: продукты, полученные на стадиях (А) и (В) объединялись и реакционная смесь облучалась волнами сверхвысокой частоты в течении 3-х минут при мощности 350 Вт. Выход конечного продукта составил 75-80%. Т.пл. = 124-125°C.

Так как для проведения реакции требуются одинаковые значения мощности облучения и времени реакции, то напрашивается идея возможности параллельного проведения указанных синтезов в одной микроволновой установке. При проведении эксперимента, было установлено, что для получения тех же выходов желаемого продукта, что и при постадийном синтезе время реакции необходимо увеличить до 5-7 минут при мощности 350 Вт.

Достоверность строения 3-изопропил-5-(2-метоксиэтил)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина-3,5-дикарбоксилата (Нимодипина) была однозначно подтверждена результатами интерпретации ЯМР-¹H спектра. Так, метильные группы в положениях 2,6 дигидропиридинового кольца характеризуются синглетом интенсивностью 6Н в области 2,3 м.д. Дигидропиридиновое кольцо также характеризует синглет интенсивностью 1Н, записываемый в области 4,95 м.д., характеризующий наличие протона в положении 4. Синглет интенсивностью 1Н, записываемый в области 9 м.д., имеет характерное положение и соответствует NH протону 1,4-дигидропиридинового кольца.

Наличие 3-нитрофенильного заместителя однозначно характеризуется двумя дублетами в областях 8,02-7,99 и 7,63-7,615 м.д. и триплета в области 7,56-7,53 м.д.

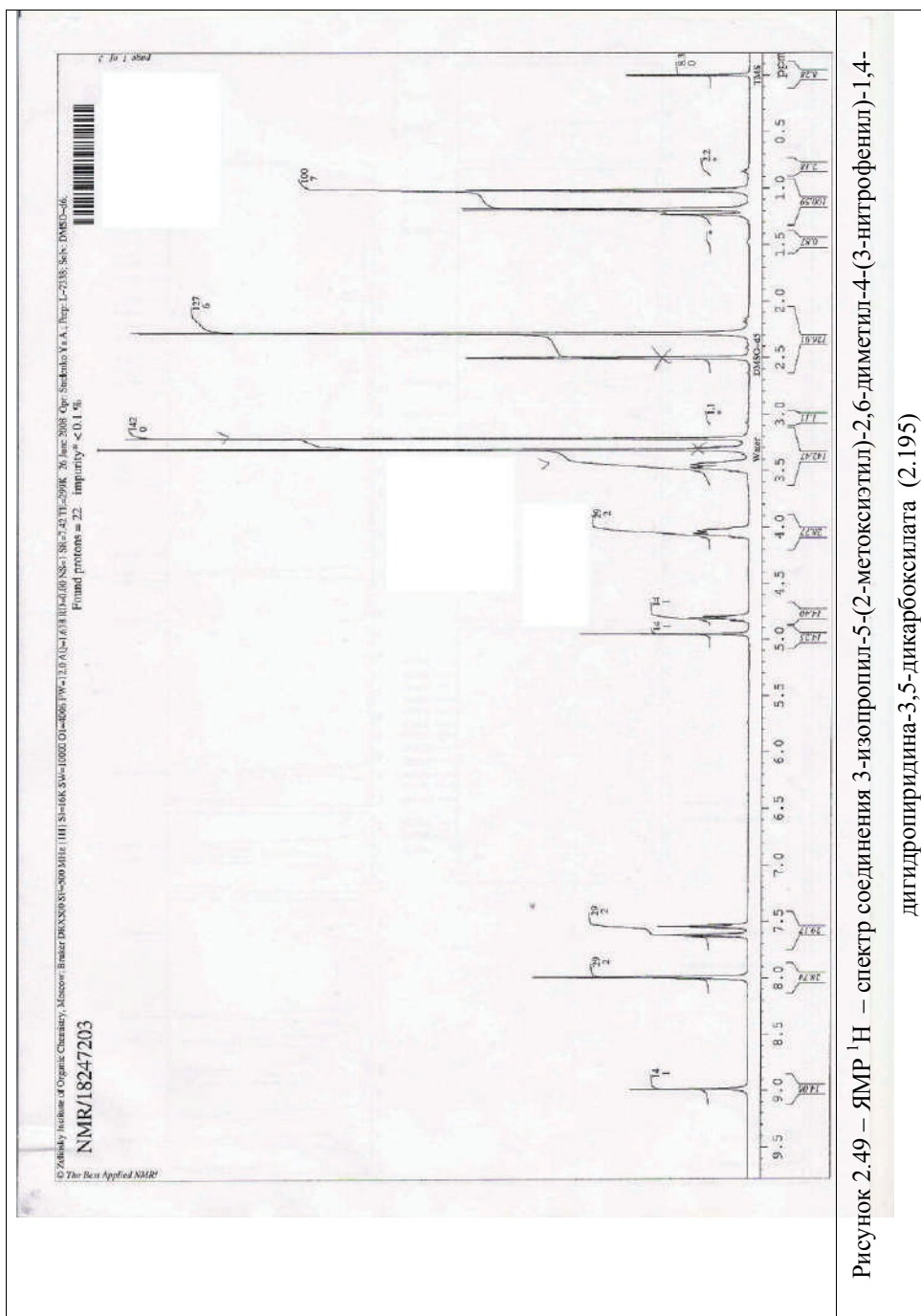
Изопропильный радикал был идентифицирован по наличию характерных резонансных пиков: двух дублетов в областях 1 м.д. (3H) и 1,2 м.д. (3H) и квинтета интенсивностью 1H в области 4,85 м.д.

Этоксильный фрагмент метоксиэтильного радикала характеризуется наличием двух мультиплетов в областях 3,45 (2H) и 4,05 (2H). Метоксильные протоны в ЯМР- ^1H спектре записываются в виде синглета в области 3,25 м.д.

ИК спектр синтезируемого соединения также содержит полосы поглощения, соответствующие функциональным группам, находящимся в составе продукта. Так, наличие NH группы характеризуется полосой поглощения $3299,92\text{ см}^{-1}$. Метильные и метиленовые группы дают характерные полосы поглощения в области 2981 и 2930 см^{-1} . Сложноэфирная группа характеризуется наличием полос поглощения 1695 см^{-1} . Нитрогруппа характеризуется наличием полос поглощения в области 1523 , 1495 см^{-1} .

ЯМР- ^1H и ИК спектр нимодипина приведены на рисунках 2.49 и 2.50.

Таким образом, на примере синтеза 3-изопропил-5-(2-метоксиэтил)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина-3,5-дикарбоксилата (Нимодипина) показано, что микроволновое облучение может быть успешно применено для синтеза несимметричных 1,4-дигидропиридинов. Использование микроволнового излучения позволяет сократить время реакции с двух суток до 6-7 минут. При проведении синтеза удалось значительно сократить объемы используемого растворителя.



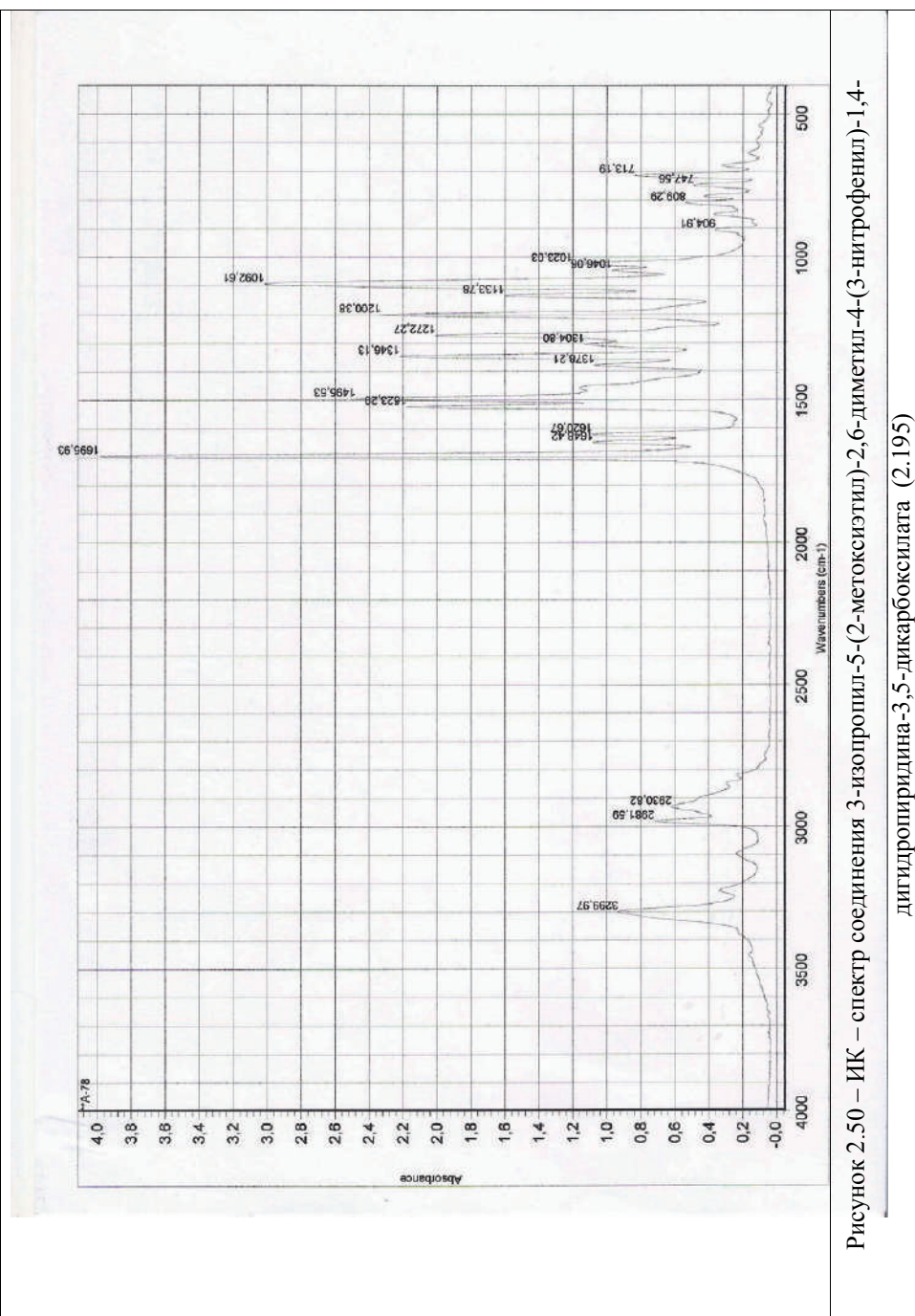


Рисунок 2.50 – ИК – спектр соединения 3-изопропил-5-(2-метоксикарбонил)-2,6-диметил-4-(3-нитрофенил)-1,4-дигидропиридина-3,5-дикарбоксилата (2.195)

2.9 Методы получения гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК)

По данным Всемирной организации здравоохранения^{394,395,396}, туберкулез остается одной из самых распространенных и опасных заболеваний в мире. В настоящее время им инфицирован каждый третий житель Земли, т.е. более 2 млрд. человек. Ежегодно активной формой туберкулеза болеет более 9 млн. человек, 2,5 млн. умирает. Динамика распространения инфекции вызывает тревогу: даже в США за последние 7 лет, число больных увеличилось на 20%. Наибольший прирост заболевших наблюдается в странах Африки – 6% в год. По статистике, один больной туберкулезом в среднем заражает от десяти до пятнадцати человек. Более 90 % заболеваний регистрируется в развивающихся странах. При этом в числе заболевших – 75 % трудоспособное население. Таким образом, профилактика и лечение туберкулеза является важной политической, экономической, социальной задачей любого государства.

Обзор литературных данных по имеющимся противотуберкулезным средствам показывают, что многие из используемых в медицинской практике противотуберкулезных препаратов содержат в своей структуре гидразидный фрагмент.

В течение последних 50 лет в мире проводятся исследования по поиску и синтезу новых противотуберкулезных препаратов на основе «Изониазида»^{396, 397, 398}. Поиск новых противотуберкулезных препаратов не прекращается, что обусловлено появлением мультирезистентных штаммов туберкулезной палочки, однако каким бы не была этимология туберкулеза, его лечение начинается препаратами «первой линии», к которым относится «Изониазид».

³⁹⁴ Хрусталёв Д.П. Синтез гидразида изоникотиновой кислоты в условиях микроволнового облучения // Современные наукоемкие технологии. -2009. №3. -С.84.

³⁹⁵ Global tuberculosis control : epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009. 314p.

³⁹⁶ Комаров В.М., Цуркан А.А., Смирнов И.В. и др. Синтез R-метансульфонатных производных изониазида. // Мат. III Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – М., 1996. – С.28.

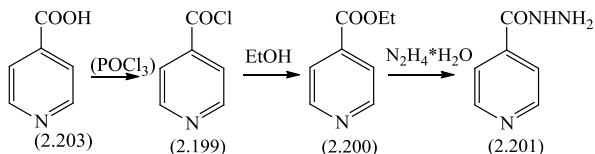
³⁹⁷ Шеморова И.В., Майзель Б.Б., Водный И.В. Синтез новых производных пиразолонa и производных никотиновой кислоты. Их влияние на активность цитохрома Р-450 // Хим. фарм. жур. – 2000. – Т.34, №10. – С.17-18.

³⁹⁸ Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Основные направления поиска новых противотуберкулезных средств // Хим. фарм. жур. – 2000. – №1. – С.12-19.

«Изониазид» - гидразид изоникотиновой кислоты (ГИНК) проявляет сильное противотуберкулезное действие и является антагонистом никотинамида – кофермента, регулирующего процессы энергетического обмена клеток. В медицинской практике применяется с 1952 г. и до сих пор остается самым широкоиспользуемым препаратом первой линии противотуберкулезных средств.

Промышленный метод химического синтеза «Изониазида» был разработан во ВНИХФИ в 1951 г. и применялся на ПО «Акрихин». Химический синтез протекает через 3 стадии:

- 1) получение хлоргидрата хлорангидрида изоникотиновой кислоты (2.199);
- 2) получение этилового эфира изоникотиновой кислоты (2.200);
- 3) взаимодействие этилового эфира изоникотиновой кислоты с гидразин-гидратом и получение гидразида изоникотиновой кислоты (2.201)³⁹⁸.



Многостадийность метода, низкая атомная эффективность каждой стадии, большой объем растворителей на единицу конечного продукта; необходимость в улавливании и утилизации побочных продуктов, необходимость в регенерации растворителей - являются основными недостатками, бесспорно сказывающиеся на себестоимости продукта. При этом выход конечного продукта составляет 63-68 %.

Проиллюстрировать вышеперечисленные недостатки метода можно, проанализировав технологический цикл. Хлорангидрид изоникотиновой кислоты (2.199) синтезируется взаимодействием изоникотиновой кислоты (2.203) с едкими, токсичными веществами, такими как: хлористый сульфурил, хлористый тионил, хлороокись фосфора, хлорид фосфора (III), хлорид фосфора (V). В процессе синтеза образуются вещества (например, хлоро-

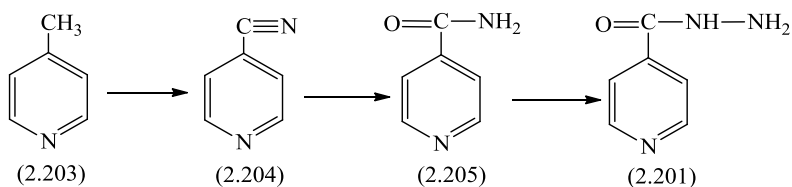
водород), которые недопустимо выбрасывать в окружающую среду. Следовательно, их необходимо улавливать и утилизировать, т.е. необходимо вводить непроизводственную стадию, повышающую себестоимость продукта. Необходимо заметить, что получение перечисленных хлорирующих агентов является весьма трудоемким процессом. Причем, синтез, хранение и транспортировка связаны с риском экологического загрязнения окружающей среды очень токсичными веществами.

Синтез этилового эфира изоникотиновой кислоты (2.200) является весьма капризным процессом. Реакцию проводят в большом избытке абсолютного этанола (следовательно, необходима стадия его абсолютизации, требующая затрат электроэнергии и реактивов). Необходимость связывать выделяющийся хлороводород, впрочем как и работа с кислотообразующими реагентами, требует кислотоустойчивое аппаратное оформление процесса.

Низкая интенсивность описанного процесса, экологическая опасность проводимых реакций, необходимость утилизации побочных продуктов были объективными причинами отказа от использования описанной технологии, и в настоящее время ГИНК по данному способу скорее всего не производится.

Гораздо более экологически дружелюбными и экономически рентабельными являются каталитические процессы. Так в Институте химических наук им.А.Б. Бектурова был разработан новый метод получения изониазида из нитрила изоникотиновой кислоты. Разработанный метод состоит из 3-х стадий:

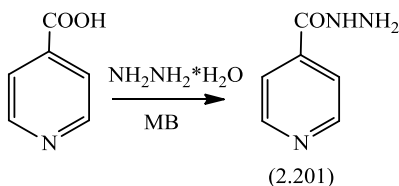
1. синтез 4-цианпиридина (нитрила изоникотиновой кислоты) (2.204) аммонолизом из 4-метилпиридина (2.203);
2. нитрил изоникотиновой кислоты (2.204) подвергают воднощелочному гидролизу и получают амид изоникотиновой кислоты (2.205);
3. из амида изоникотиновой кислоты действием гидразин-гидрата получают гидразид изоникотиновой кислоты (2.201).



К недостаткам данного метода получения изониазида относятся:

1. процесс осуществляют при высокой температуре 340-380 °С и с применением в качестве катализаторов оксидов дорогостоящих и токсичных металлов;
2. высокая стоимость и сложность аппаратного оформления процесса;
3. высокая энергоёмкость и количество затрачиваемого времени.

Известно, что в условиях конвекционного нагрева гидразид изоникотиновой кислоты (2.201) не образуется при взаимодействии изоникотиновой кислоты с гидразином. Эта реакция в классических условиях не протекает. Поэтому надежды на успех проведения данной реакции в условиях микроволнового облучения было не много. Однако в литературе описаны случаи, рассмотренные в первой главе, когда в условиях микроволнового облучения протекают реакции, не протекающие в классических условиях. В ходе экспериментальной работы была изучена возможность синтеза гидрида изоникотиновой кислоты в условиях микроволнового облучения по следующей схеме³⁹⁹:



Исследование изучаемой реакции проводилось с варьированием значимых параметров реакции: природы растворителя, катализатора; соотношение реагентов; время реакции и мощность облучения. Синтез осуществлялся в открытом сосуде в мультимодовом микроволновом реакторе с ра-

³⁹⁹ Хрусталёв Д.П., Хамзина Г.Т., Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М. Способ получения изониазида в условиях микроволнового облучения. Пат. РК №22770, 25.06.10

бочей частотой МВИ 2,45 ГГц, мощность излучения составила от 90 до 800 Вт.

Исследование природы растворителя. В качестве растворителя исследовались полярные протонно-донорные растворители: вода, изопропанол, этанол, диметилформамид. Установлено, что в случае применения в качестве растворителя воды, изопропанола и этанола реакция гидразинирования не происходит. После охлаждения реакционной смеси, изоникотиновая кислота выделялась из реакционной смеси количественно, в неизменном виде.

В случае использования диметилформамида, наблюдается частичное образование гидразида муравьиной кислоты. Выделить гидразид изоникотиновой кислоты из реакционной среды не удалось.

В результате экспериментального подбора условий синтеза, удалось выделить гидразид изоникотиновой кислоты при взаимодействии изоникотиновой кислоты с 75 %-ным раствором гидразин-гидрата без растворителя. Выход конечного продукта варьируется в диапазоне от 5 до 35% при мощности облучения от 300 до 700 Вт. Эти условия были выбраны как исходные для поиска наиболее оптимальных условий синтеза.

Влияние природы катализаторов. Из литературных данных известно²⁴⁵, что каталитические количества хлорангидридов карбоновых кислот являются катализаторами взаимодействия карбоксильной группы с аминогруппами, приводящие к образованию соответствующих амидов. Однако добавление хлорангидрида бензойной кислоты в количестве от 0,1 до 10 % от вводимой в реакцию изоникотиновой кислоты не привело к желаемому результату, что, вероятно, объясняется гидролизом соответствующего хлорангидрида и взаимодействием их с водой или гидразином.

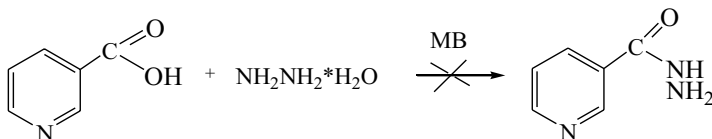
Как известно, для реакции амидирования могут быть использованы каталитические количества солей тяжелых металлов. Проведение реакции на подложке активированной солями тяжелых металлов не привело к образованию желаемого продукта даже в тех условиях, в которых он образуется в вышеописанном примере.

Соотношение реагентов. Мольный избыток гидразин-гидрата по отношению к изоникотиновой кислоты варьировался от однократного до десятикратного. Установлено, что наилучший результат получен при использовании двукратного избытка гидразин-гидрата.

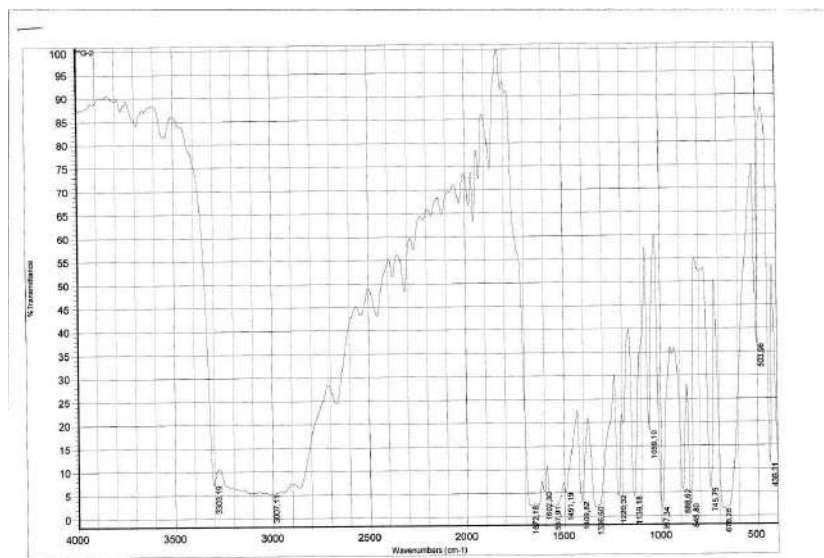
Варьирование мощности реакции. Реакция исследовалась при следующих мощностях микроволнового облучения: 90 Вт, 150 Вт, 360 Вт, 600 Вт, 800 Вт. Установлено, что наилучшие результаты были получены при использовании мощности облучения 600 Вт. Меньшая мощность приводит к худшему выходу желаемого продукта, большая – к испарению гидразин-гидрата, не приводя к образованию целевого продукта.

Строение синтезированного в условиях микроволнового облучения гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНКа) было доказано сравнением ИК-спектров синтезированного продукта с эталоном. Как видно из рисунка 2.51 спектр ГИНКа, синтезированного в условиях МВ-облучения идентичен ИК-спектру товарного препарата. Так, в ИК-спектре соединения присутствует интенсивная полоса поглощения в области $3113\text{--}3301\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным N-H колебаниям, $3016\text{--}3049\text{ см}^{-1}$, соответствующая валентным C-H колебаниям пиридинового кольца, $1870\text{--}1955\text{ см}^{-1}$ – обертоны пиридинового кольца, $1660\text{--}1635\text{ см}^{-1}$ – колебаниям C=O связи, колебания C-N связи прописываются в области 1027 см^{-1} .

Необходимо заметить, что при проведении реакции гидразинирования никотиновой кислоты гидразин-гидратом в условиях аналогичных для ГИНКа, ожидаемый продукт - гидразид никотиновой кислоты не образуется. Варьирование значимых факторов так же не привели к желаемому результату.



а



б

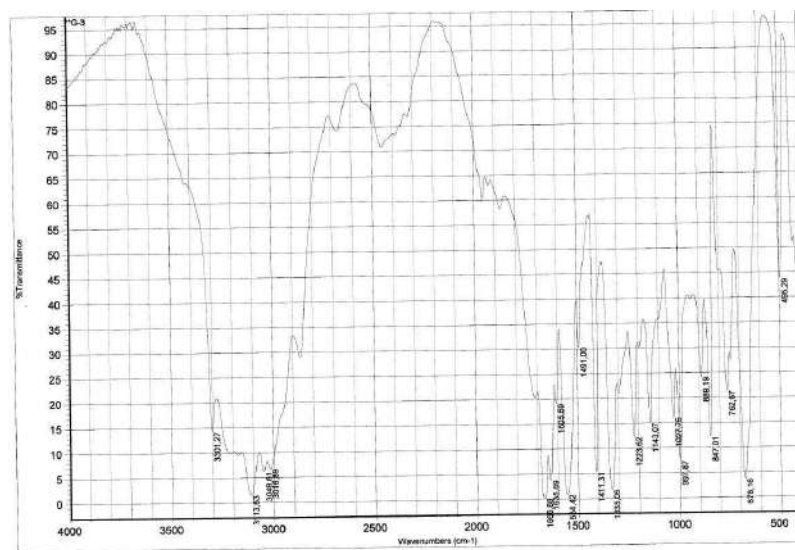
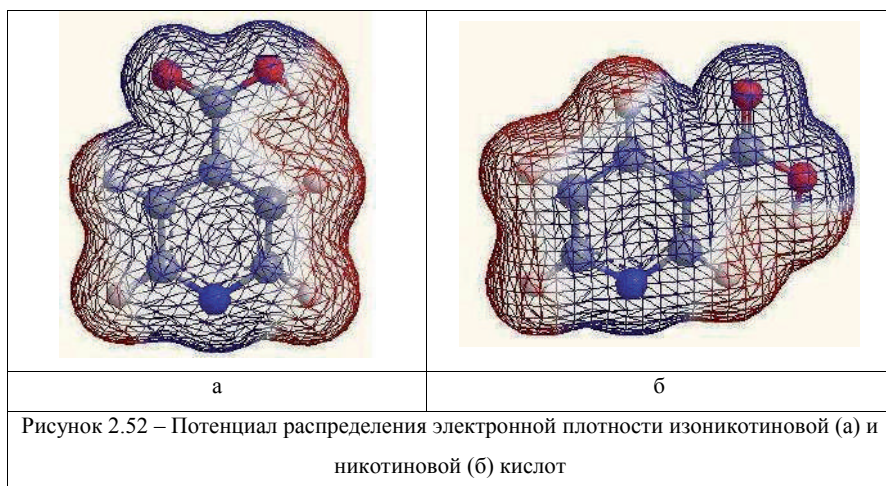


Рисунок 2.51 - ИК-спектры ГИНКа, синтезированного в классических условиях (а) и условиях МВ-облучения (б)

С точки зрения классической органической химии такую разную реакционную способность никотиновой и изоникотиновой кислот объяснить не возможно. Кислотности этих соединений примерно одинаковы, карбоксильная группа не экранирована. Однако эти кислоты не являются эквивалентными с точки зрения распределения электронной плотности. Так, расчет дипольных моментов показал, что у никотиновой кислоты (3,003D) он приблизительно в три раза больше, чем у изоникотиновой кислоты (1.209D). Таким образом, на основании дипольного момента рассчитанных молекул можно было бы предположить, что никотиновая кислота лучше восприимчива к изменению электромагнитного поля.

Ранее в настоящей диссертационной работе при исследовании реакции Биджинелли, для прогнозирования возможности селективной сорбции электромагнитного излучения было предложено проводить построение 3D – модели потенциала распределения электронной плотности, что было сделано для изоникотиновой и никотиновой кислот (рисунок 2.52).



Анализ потенциала распределения электронной плотности показал, что в изоникотиновой кислоте есть четкое распределение зарядов, с образованием диполя, направление которого лежит вдоль связи С-ОН. Вероятно именно это стереоэлектронное отличие способствует селективной активации карбоксильной группы изоникотиновой кислоты в реакции с гидра-

зином. В случае никотиновой кислоты плотность распределения электронов карбоксильной группы образует единое поле с остальной частью молекулы, что препятствует избирательному поглощению микроволнового излучения, и, как следствие, не приводит к образованию гидразида никотиновой кислоты.

Синтез гидразида изоникотиновой кислоты проводили с использованием метода математического планирования эксперимента и статистической обработки экспериментальных данных с выводом обобщенного уравнения по Протодюкову⁴⁰⁰. Эксперименты проводились по матрице, представленной в таблице 2.44. Результаты оценивались по выходу ГИНКа при влиянии следующих факторов: мощность излучения (Y_w), время облучения (Y_t), коэффициент избытка гидразин-гидрата (Y_k); так как оптимизация процесса с помощью нескольких уравнений более обстоятельна и точна. После проведения матричных экспериментов осуществлялась выборка на уровне и подбор частных зависимостей методом последовательного приближения.

Вначале точки аппроксимировались на уравнение прямой. При этом, если модель оказывалась адекватной, то она сохранялась, в случае неадекватности - переходили к моделям более высоких порядков. Дополнительно использовали информацию, связанную с физическим смыслом изучаемой зависимости.

Таблица 2.44 - Матрица 3-факторного планирования на 5 уровнях

№ опыта	Ф а к т о р ы			Y_3	Y_{II}
	X_1	X_2	X_3		
1	2	3	4	5	6
1	90	0,5	1	2	5,7848
2	90	3	3	6	9,5581
3	90	1	2	4	6,7893

⁴⁰⁰ Протодюконов М.М., Тедер Р.И. Методика рационального планирования эксперимента. – М.: Наука, 1970. - С.15.

1	2	3	4	5	6
4	90	10	10	15	8,6943
5	90	5	5	10	11,3084
6	360	0,5	3	8	12,3752
7	360	3	2	20	18,7502
8	360	1	10	9	10,1076
9	360	10	5	24	24,0747
10	360	5	1	22	21,3271
11	150	0,5	2	4	7,7260
12	150	3	10	16	8,8838
13	150	1	5	9	8,9072
14	150	10	1	18	14,4497
15	150	5	3	16	14,5200
16	800	0,5	10	21	9,7702
17	800	3	5	24	20,8953
18	800	1	1	16	14,2691
19	800	10	3	17	26,2573
20	800	5	2	16	24,1950
21	600	0,5	5	15	14,3537
22	600	3	1	19	20,9079
23	600	1	3	17	16,1955
24	600	10	2	30	27,3286
25	600	5	10	24	19,1109

Точечные графики и кривые аппроксимации для оптимизации процесса синтеза ГИНКа приведены на рисунке 2.58. Каждую из частных функций проверяли на значимость, используя коэффициент нелинейной множественной корреляции (6):

$$R = \sqrt{1 - \frac{(N-1) \sum_1^N (Y_s - Y_m)^2}{(N-k-1) \sum_1^N (Y_s - Y_{cp})^2}} \quad (6)$$

и его значимость для 5%-го уровня (7):

$$t_R = \frac{R \sqrt{N - k - 1}}{1 - R^2} \succ 2 \quad (7)$$

где N – число описываемых точек, k - число действующих факторов.

Переменные факторы и уровни их варьирования приведены в таблице 2.45. Расчетные значения всех частных зависимостей и их значимость приведены в таблице 2.46.

Таблица 2.45 – Уровни факторов и интервалы их варьирования

Фактор	Уровень				
	1	2	3	4	5
1	2	3	4	5	5
X ₁ – Мощность излучения, Вт	90	150	360	600	800
X ₂ – Время излучения, мин	0,5	1	3	5	10
X ₃ – Коэффициент избытка гидра- зин-гидрата	1	2	3	5	10

Таблица 2.46 - Расчетные значения частных функций

Функции	Уровни					R	t _R	Значи- мость
	1	2	3	4	5			
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Y ₁ = -4E-05x ² + 0,0499x + 4,3795	7,4	12,6	16,6	21	18,8	0,9007	4,77	Значима
Y ₂ = -0,1741x ² + 2,8354x + 8,731	10	11	17	17,6	19,8	0,8357	2,77	Значима
Y ₃ =-0,1264x ² + 1,0094x + 14,354	15	16,6	15,6	16,4	11,8	0,674	1,24	Не зна- чима

Определив значимость частных функций, составляли обобщенное уравнение Протоdjяконова по каждому параметру оптимизации:

$$Y_n = \frac{\prod Y_i}{Y_{cp}^{n-1}}$$

(8)

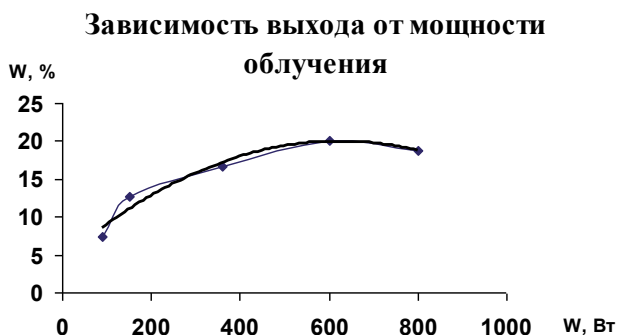
где: Y_n - обобщенная функция; Y_i - частная функция; \prod - произведение всех частных функций; Y_{cp} - общее среднее всех учитываемых значений

Таким образом, обобщенное уравнение Протоdjяконова для процесса синтеза «Изониазида» можно представить следующим образом (9):

$$Y_n = \frac{(-4E - 0,05x_1^2 + 0,0499x_1 + 4,3795) * (-0,1741x_2^2 + 2,8354x_2 + 8,731)}{(-0,1264x_3^2 + 1,0094x_3 + 14,354)^{-1} * 15,28^2}$$

(9)

Обобщенные уравнения проверялись на значимость путем сравнения вычисленных результатов по обобщенному уравнению с экспериментальными данными.



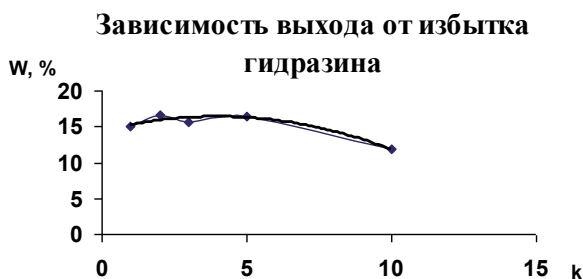
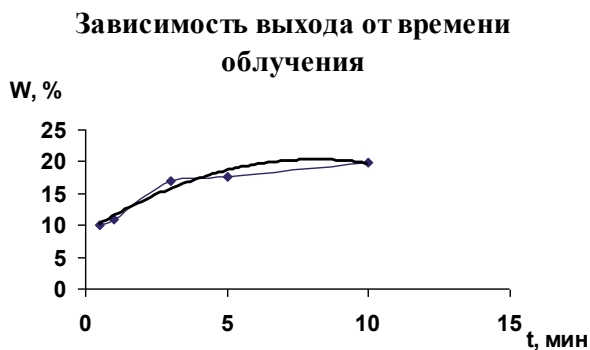


Рисунок 2.53 - Точечные графики и кривые аппроксимации для оптимизации процесса синтеза ГИНКа

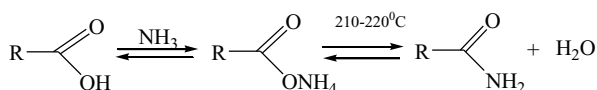
На основании проведенных исследований установлены следующие оптимальные условия синтеза ГИНКа:

- Мощность излучения* - 600 Вт
- Время облучения* - 10 мин
- Коэффициент избытка гидразин-гидрата* - 2

Синтез ГИНКа в оптимальных условиях осуществляется с выходом – 30 % по веществу. Продукт представляет собой белое кристаллическое вещество.

Таким образом, с использованием метода математического планирования эксперимента и статистической обработки экспериментальных данных, установлены зависимости выхода ГИНКа от мощности и времени облучения, соотношения реагентов. Определены оптимальные условия проведения синтеза ГИНКа в условиях МВО.

Синтез амидов прямым взаимодействием амина или аммиака с карбоновой кислотой хорошо изучен и является одним из лабораторных методов их получения. Считается, что механизм реакции протекает через стадию образования соответствующей аммонийной соли, которая под действием высокой температуры перегруппировывается (реакция обратима) с образованием соответствующего амида и воды, как это показано на схеме⁴⁰⁰:

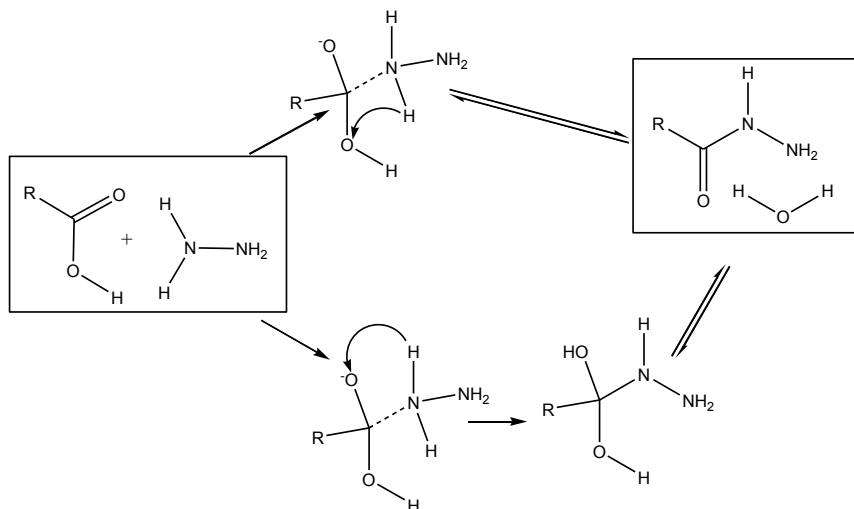


Механизм реакции хорошо изучен. Считается, что перегруппировка Гофмана протекает по внутримолекулярному механизму. При нагревании карбоксильный атом кислорода оттягивает на себя атом водорода (термическая диссоциация соли), и электронная пара атома азота атакует карбонильный атом углерода. При этом происходит переход атома водорода к гидроксильному фрагменту карбонильной группы, что и приводит к отщеплению воды.

Из литературных данных известно, что гидразин в подобную реакцию в условиях конвекционного нагрева не вступает, а гидразониевые соли арилкарбоновых кислот, в противоположность аммонийным солям, в обычных условиях не существуют. Вероятно, это связано с тем, что гидразин является слабым основанием, а как известно, соли, образованные слабым основанием и слабой кислотой, в водных растворах гидролизуются полностью или не образуются.

Однако, так как гидразид изоникотиновой кислоты все же образуется, то его образование вероятно описывается одним из двух самых распространенных механизмов. Так как в ходе реакции используется водный раствор гидразин-гидрата, то можно предположить два пути образования гидразида изоникотиновой кислоты: а) образование гидразониевой соли изоникотиновой кислоты и ее перегруппировка в конечный продукт (аналогично реакции Гофмана); б) замещение гидразином гидроксильной группы изоникотиновой кислоты по нуклеофильному механизму - взаимодействием электронной пары атома азота по карбонильному атому углерода.

С применением методов компьютерного моделирования РМЗ (HyperChem 8.03, Морас 7.0), был проведен расчет теплот образования исходных и конечных продуктов, энергии образования переходного состояния. На рисунке 2.54 представлен график зависимости энергии образования от координаты реакции. Интерmediаты расположены на оси абсцисс в последовательности уменьшения межатомного расстояния между карбонильным атомом углерода и азотом гидразинового фрагмента



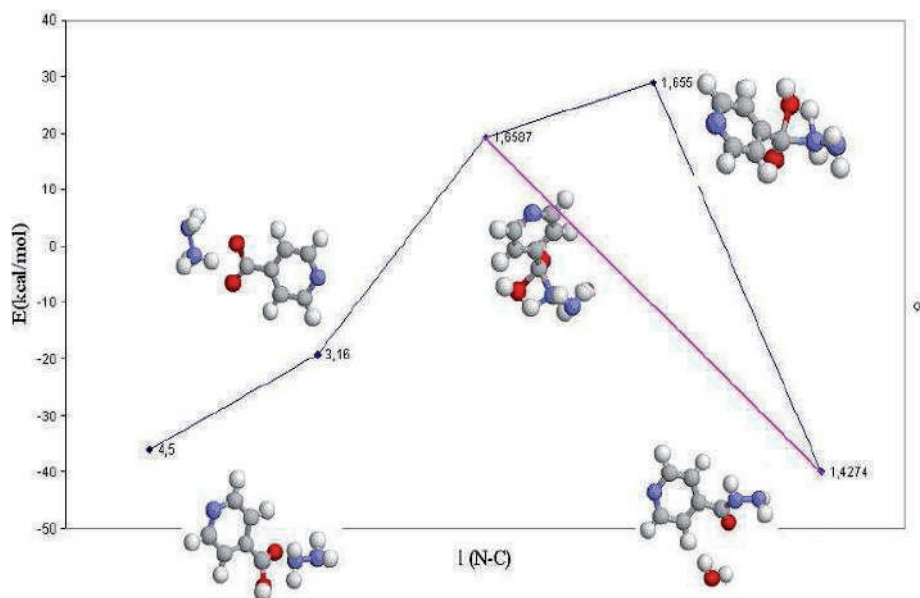


Рисунок 2.54 - Профиль реакции взаимодействия гидразина с изоникотиновой кислотой

Как видно из графика (рис.2.54), теплота образования исходных продуктов составляет -36,01 ккал/моль, что примерно на 4 ккал/моль больше теплоты образования конечных продуктов. Таким образом, в условиях обратимости проводимой реакции должна существовать равновесная смесь исходных и конечных продуктов. Именно это и наблюдается в ходе проведения эксперимента. Вычисленная теплота образования гидразониевой соли изоникотиновой кислоты составляет - 19,25 ккал/моль.

Далее на графике расположено два возможных переходных состояния. Переходное состояние, реализующееся по четырехчленному переходному состоянию, заключающееся в нуклеофильном замещении гидрооксогруппы атомом азота, имеет теплоту образования 19,25 ккал/моль. Переходное состояние для реакции превращения гидразониевой соли изоникотиновой кислоты имеет теплоту образования на 9 ккал/моль больше. Таким образом, можно предположить 2 возможных направления течения реакции.

Энергии активации прямых и обратных процессов отличаются на 4 ккал/моль и составляют соответственно 55 и 59 (направление А) для первого направления и 68 и 64 ккал/моль для второго направления (направление В) течения реакции.

Комплексные исследования протекания реакции амидирования карбоновых кислот в условиях микроволнового облучения позволили авторам⁴⁰¹ утверждать, что решающую роль в образовании амидов играет нетермический микроволновой эффект, который стабилизирует образование переходного состояния. Этими же авторами доказано, что применение микроволнового облучения снижает энергию активации процесса в сравнении с классическими условиями. Таким образом, на основании расчетов и известных литературных данных можно сделать вывод о том, что решающую роль в образовании гидразида изоникотиновой кислоты играет специфический микроволновой эффект.

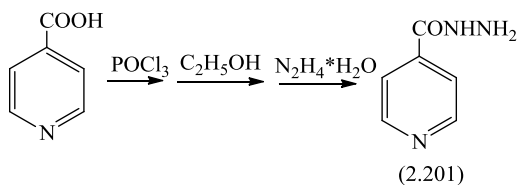
Незначительная разница в энергиях активации прямой и обратной реакции (4 ккал/моль) показывает, что реакция гидразинолиза изоникотиновой кислоты является обратимой.

В этом разделе нами рассмотрено преимущество метода получения «Изониазида» (2.201) в условиях МВ-облучения по сравнению с классическим методом с позиций концепции «Зеленая химия».

Нами были рассчитана количественная характеристика – величина атомной экономии для реакции гидразинолиза изоникотиновой кислоты.

В качестве метода сравнения можно рассмотреть классический метод получения гидразида изоникотиновой кислоты. Суммарное уравнение классического метода получения ГИНКа:

⁴⁰¹ Loupy A., Perreux L., Liagre M., Burle K., Moneufe M. Reactivity and selectivity under microwave organic chemistry. Relation with medium effects and reaction mechanisms // Pure Appl. Chem. – 2001. - Vol.73, №1. - P.161-166.



Реагенты: M_r (ИНК) = 123; M_r (POCl_3) = 153,5; M_r ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) = 46, M_r ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 50.

Продукт: M_r (ГИНК) = 137.

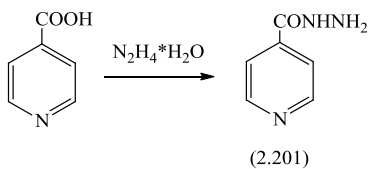
Атомная экономия определяется уравнением, описанным в разделе 1.3:

$$AЭ = \frac{M_{\text{продукт}}}{\sum M_{\text{реагент}}}$$

$$AЭ = \frac{137}{123 + 153,5 + 46 + 50} = 0,3677 \quad (36,77 \%)$$

Следовательно, атомная экономия классического метода получения ГИНКа составляет 36,77 %.

Суммарное уравнение метода получения ГИНКа в условиях МВ-облучения:



Реагенты: M_r (ИНК) = 123; M_r ($\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) = 50. Продукт: M_r (ГИНК) = 137.

$$AЭ = \frac{137}{123 + 50} = 0,7486 \quad (74,86 \%)$$

Следовательно, атомная экономия метода получения ГИНКа (2.201) в условиях МВ-облучения составляет 74,86 %, что в два раза больше чем в классических условиях.

Таким образом, проведенный анализ и расчеты атомной экономии и атомной эффективности показали, что предложенный способ синтеза известного противотуберкулезного препарата «Изониазид» непосредственным взаимодействием гидразин гидрата (75%) с изоникотиновой кислотой в отсутствие растворителя в условиях микроволновой активации является методом, полностью отвечающим требованиям экологической чистоты и экологической безопасности концепции «Зеленая химия». Это позволяет рассматривать разработанный метод как весьма перспективный для применения как в тонком органическом синтезе, так и в фармацевтическом производстве.

2.10 Синтез производных ГИНКа противотуберкулезных препаратов «Фтивазид» и «Метазид» в условиях МВ-облучения

Производные гидразида изоникотиновой кислоты – «Фтивазид» (2.208) и «Метазид» (2.209) – являются проверенными и эффективными лекарственными препаратами, применяемыми в лечении туберкулеза. Их производство осуществляется в промышленных масштабах и в настоящее время рядом ведущих фармацевтических компаний России, Польши и ряда других стран. Весьма интересно изменение рыночной стоимости препаратов. Так упаковка «Изониазида» 300 мг по 100 штук продается со складов компании «Химфарм» (г. Шымкент) по цене 218 тенге. «Метазид» и «Фтивазид» в Республике Казахстан не производят. Анализ прайс-листов фармацевтических компаний показал, что наименьшая отпускная цена «Фтивазида» была предложена компанией «Розфарм» (Москва) и составляет 45 руб. (225 тг.). Наименьшая отпускная цена «Метазида» была предложена компанией «Фармсинтез» (г. Санкт-Петербург) и составила 476 руб. (2380 тг.). Таким образом, новые, экономически более рентабельные технологии

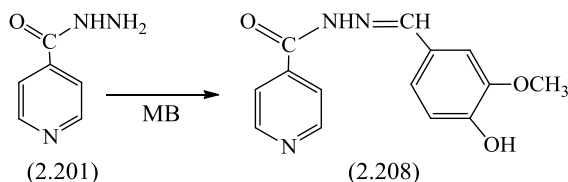
производства этих соединений способны снизить себестоимость продукции, и сделать лечение туберкулеза еще более доступным.

Как было показано ранее, применение микроволнового облучения в большинстве случаев способствует многократному ускорению скорости протекания реакции, что имеет огромное значение для производительности и себестоимости выпускаемого продукта. Поэтому был тщательно разработан метод синтеза «Фтивазида» и «Метазида» в условиях микроволнового облучения.

Классический метод синтеза изоникотиноил-(3-метокси-4-оксибензаль)-гидразона («Фтивазид») заключается в нагревании гидразида изоникотиновой кислоты и ванилина в течение 3 ч при температуре 50 °С в среде воды²⁸¹.

Установлено, что в применение микроволнового излучения позволяет сократить время синтеза «Фтивазида» (2.208) с 3 ч до 1 - 2 мин при мощности излучения 360 Вт.

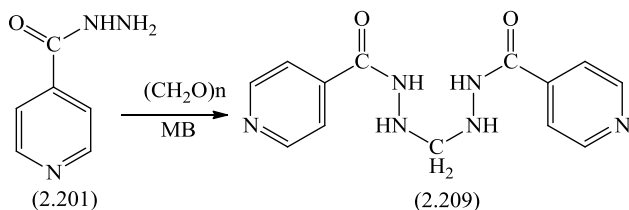
Охлаждение раствора до комнатной температуры приводит к выпадению желаемого продукта. Выход количественный.



После очистки физико-химические свойства, данные ИК-спектров «Фтивазида» совпали с литературными данными²⁸¹. Так, в ИК-спектре имеются полосы поглощения при 3229 см⁻¹, соответствующие связи Н-Н, при 3071 см⁻¹, соответствующие колебаниям ОН группы. Валентные колебания С=N прописываются в области 1665 см⁻¹. Колебания С-С ароматического кольца находятся в области 1460 см⁻¹. ИК-спектр соединения (2.208) показан на рисунке 2.55.

Производное ГИНКа – бис-изоникотиноил-гидразинометан («Метазид») в классических условиях получают при нагревании смеси ГИНКа и

37 % раствора формалина в течение 1,5 ч при температуре 60-80 °С. При применении микроволновой активации удается синтезировать соединение (2.209) за 30 с²⁸¹. Варьировать мощность излучения в данной реакции можно в широких пределах от 70 до 800 Вт. Однако, как показала практика оптимальным значением мощности является – 360 Вт. Физико-химические константы и данные ИК-спектра «Метазида» (рисунок 2.56) совпали в ранее описанными в литературе²⁸¹.



В таблице 2.47 представлены физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2.208, 2.209).

Таблица 2.47 – Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2.208-2.209)

Соединение	Т.пл., °С		Выход, %		Вычислено, %		Брутто формула	Найдено, %	
	Кл. усл. [397]	МВ-усл.	Кл. усл. [397]	МВ-усл.	С	Н		С	Н
2.208	225-226	225-226	90	97	61,99	4,83	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃	62,03	4,87
2.209	175-179	175-179	70	95	54,54	4,93	C ₁₃ H ₁₄ N ₆ O ₂	54,65	5,03

Таким образом, можно утверждать об эффективности использования МВ-облучения для синтеза известных противотуберкулезных препаратов «Фтивазид» и «Метазид». Предложенный метод получения данных соединений в условиях МВ-облучения характеризуется заметным сокращением реакционного времени по сравнению с классическим методом.

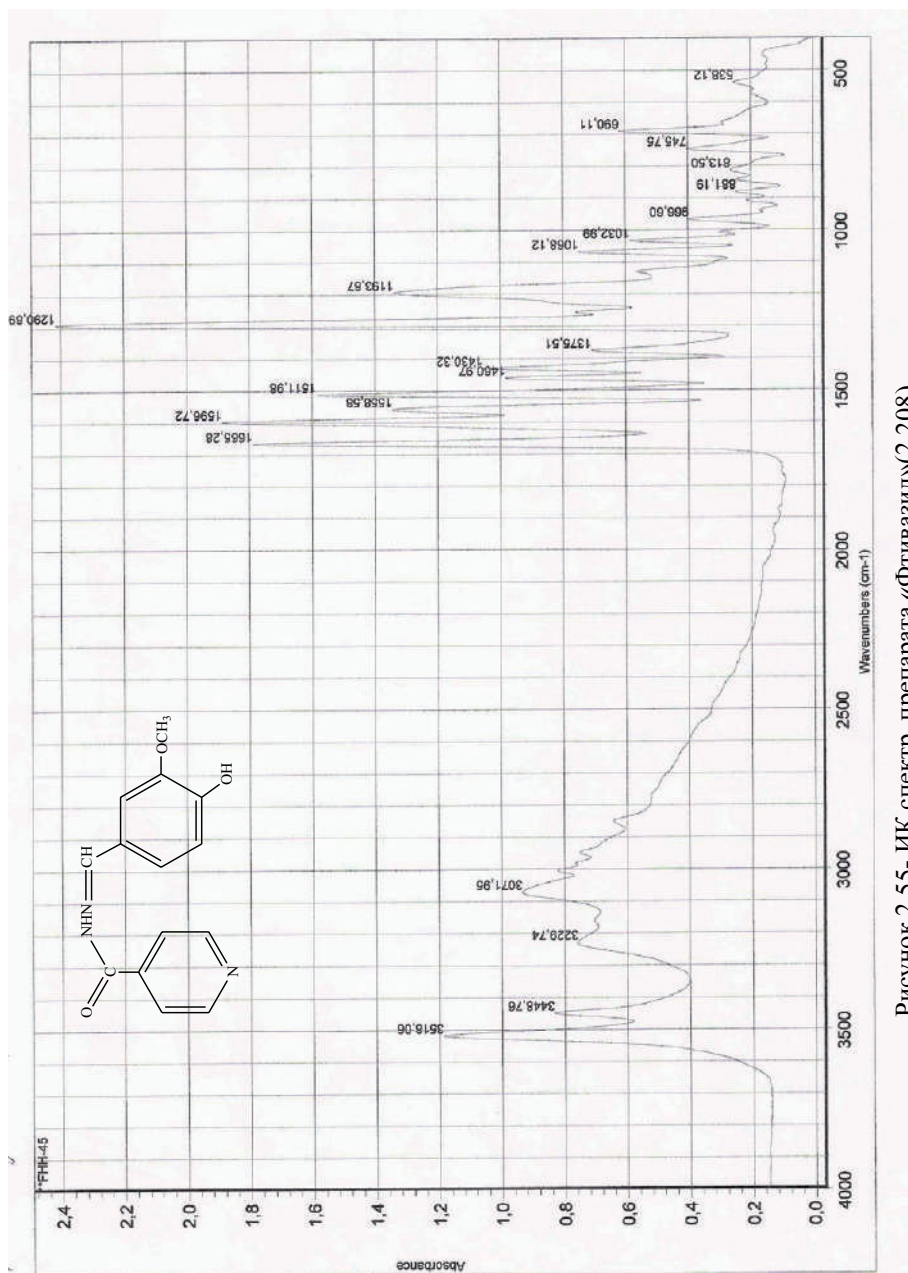


Рисунок 2.55- ИК спектр препарата «Фтивазид»(2.208)

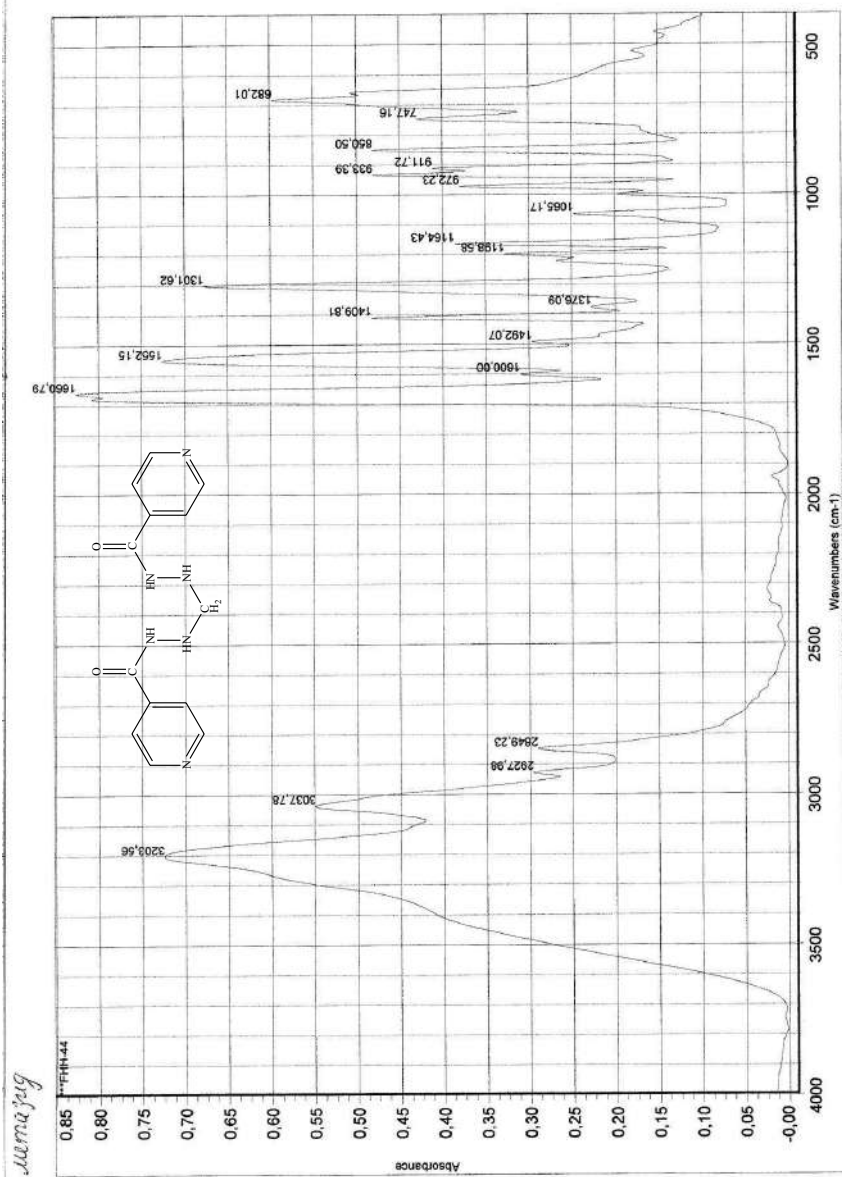


Рисунок 2.56 - ИК спектр препарата «Метазид»(2.209)

Глава 3

Экспериментальная часть

3.1 Описание использованных приборов и реактивов

3.1.1 Используемые приборы и вычислительная техника

Эксперименты проводились в микроволновой установке LG MS2022G.

ИК-спектры регистрировались в тонком слое между пластинок бромида калия в диапазоне $400\text{--}4000\text{ см}^{-1}$ на спектрофотометре с Фурье-преобразователем «AVATAR-320» фирмы «Nicolet» в таблетках KBr. ЯМР¹H спектры записаны на приборе Bruker DRX500 SF=500.13 MHz. Масс-спектр записан на приборе MX-1321 с использованием системы прямого ввода при энергии ионизирующих электронов 70 эВ.

Температура плавления определена на приборе «Boetius» (погрешность измерений $\pm 0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Ход всех реакций и индивидуальность соединений контролировали с помощью тонкослойной хроматографии на стандартных пластинках «Silufol UV-254», пятна проявляли парами йода, раствором перманганата калия.

В целях исключения влияния посторонних примесей на результат измерения все применявшиеся реактивы подвергались тщательной очистке. Для приготовления рабочих растворов использованы реактивы «хч» и бидистиллированная вода.

3.2 Подготовка исходных веществ и катализаторов

В качестве исходных продуктов в данной работе использованы следующие соединения марки «хч»: фенилацетилен, ацетофенон, циклогексанон, этиловый эфир уксусной кислоты, малоновый эфир, бензальдегид, п-нитробензальдегид, м-нитробензальдегид, п-метоксибензальдегид, диметиаминобензальдегид, изомасляный альдегид, изовалериановый альдегид, параформ, пиридин, 4-метилпиридин, вторичные амины – морфоллин, пиперидин, диэтиламин, водный раствор аммиака (25 %), гидразин-

гидрат, анабазин, очищенные в лабораторных условиях по стандартным методикам (кипячение над щелочью и перегонка)²⁸⁰. Используемый алкалоид анабазина гидрохлорид – фармакопейный продукт Шымкентского химико-фармацевтического завода, отвечающий требованиям ГФ (X изд.)

Подготовка подложки для синтеза производных 4-замещенных-2-оксо- и тиоксопиримидинов. В круглодонную колбу емкостью 100 мл помещают 20 г силикагеля (ГОСТ 3956-76), 2 мл концентрированной серной кислоты и 30 мл 96 %-ного этилового спирта, тщательно перемешивают. Затем растворитель отгоняют на роторном испарителе при пониженном давлении досуха.

3.3 Синтезы в условиях микроволнового облучения

3.3.1 Синтез 2-замещенных-1,3-оксазолидинов

Общая методика синтеза 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в классических условиях¹⁵⁹. В круглодонную колбу емкостью 250 мл, снабженную обратным холодильником помещали раствор 21 г (0,2 моля) диэтанолamina в изопропиловом спирте. В колбу одной порцией вносили 1,5-кратный избыток свежеперегнанного альдегида или кетона. Кипячение проводили в течение 5-12 часов. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:этанол, 5:1; R_f диэтанолamina ~0,05; карбонильного соединения 0,95; оксазолидина 0,3-0,5). Изопропиловый спирт и избыток карбонильной компоненты отгоняли. Образовавшийся продукт очищали вакуумной перегонкой. Выходы продуктов полученных по этому методу составили 55-70 %.

Синтез 2-фурфурил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина в классических условиях (2.16). Аналогично общей методике синтеза 2-замещенных-1,3-оксазолидинов в классических условиях из 21 г (0,2 моля) диэтанолamina и 29 г (0,3 моля) фурфурола получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 23.8 г (65 %), т. кип./мм. рт. ст. 150/5, n_D^{20} 1.4926. Найдено, %: С 59.25; Н 7.38. $C_9H_{13}NO_3$. Вычислено, %: С 59.00; Н 7.15.

Синтез 2-фенил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.14) в условиях ми-кроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл помещали 6,3 г (0,06 моль) диэтаноламина. После этого в колбу добавили 12,7 г (0,12 моль) бензальдегида. Смесь предварительно интенсивно размешивалась, колба накрывалась чашкой Петри (для предотвращения взрыва – нельзя закрывать герметично) и ставилась в центр вращающегося подноса микроволновой печи. Время процесса составляло 30 минут при мощности излучения 70 Вт. Продукт был получен в виде бесцветной жидкости с выходом 9,3 г (80 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 145/2, n_D^{20} 1.5399. Найдено, %: С 68.55; Н 7.69. $C_{11}H_{15}NO_2$. Вычислено, %: С 68.37; Н 7.82.

Синтез 2-(4-(N,N-диметиламино)-фенил)-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.12) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.14) из 6,3 г (0,06 моль) диэтаноламина и 17,9 г (0,12 моль) п-диметиламинобензальдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 12 г (85 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 210/2, n_D^{20} 1.5579. Найдено, %: С 66.29; Н 8.75. $C_{13}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 66.07; Н 8.53.

Синтез 2-(4-метоксифенил)-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.17) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.14) из 6,3 г (0,06 моль) диэтаноламина и 16,3 г (0,12 моль) анисового альдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 11,4 г (85 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 198/7, n_D^{20} 1.5449. Найдено, %: С 64.43; Н 7.89. $C_{12}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: С 64.55; Н 7.67.

Синтез 2-втор-бутил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.13) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.14) из 6,3 г (0,06 моль) диэтаноламина и 10,3 г (0,12 моль) изовалерианового альдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 8,4 г (81 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 104/3, n_D^{20} 1.4680. Найдено, %: С 62.47; Н 10.85. $C_9H_{19}NO_2$. Вычислено, %: С 62.39; Н 11.05.

Синтез 2-изопропил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.15) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.14) из 6,3 г (0,06 моль) диэтанолamina и 8,7 г (0,12 моль) изомасляного альдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 7,9 г (83 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 94/2, n_D^{20} 1.4650. Найдено, %: С 60.42; Н 10.87. $C_8H_{17}NO_2$. Вычислено, %: С 60.35; Н 10.76.

Синтез 2-циклогексиден-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.9) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл помещали 6,3 г (0,06 моль) диэтанолamina. После этого в колбу добавили 10,3 г (0,12 моль) циклогексанона. Смесь предварительно интенсивно размешивалась, колба накрывалась чашкой Петри (для предотвращения взрыва – нельзя закрывать герметично) и ставилась в центр вращающегося подноса микроволновой печи. Время процесса составляло 60 минут при мощности излучения 70 Вт. Продукт был получен в виде бесцветной жидкости с выходом 6,6 г (59 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 150/5, n_D^{20} 1.4969. Найдено, %: С 63.79; Н 10.23. $C_{10}H_{19}NO_2$. Вычислено, %: С 64.83; Н 10.34.

Синтез 2-метил-2-фенил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.8) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.9) из 6,3 г (0,06 моль) диэтанолamina и 7,2 г (0,12 моль) ацетофенона был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 2,2 г (18 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 202/6, n_D^{20} 1.5197. Найдено, %: С 69.61; Н 8.39. $C_{12}H_{17}NO_2$. Вычислено, %: С 69.54; Н 8.27.

Синтез 2-метил-2-этил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.10) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.9) из 6,3 г (0,06 моль) диэтанолamina и 8,7 г (0,12 моль) метилэтилкетона был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 1,1 г (11 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 130/15, n_D^{20} 1.4659. Найдено, %: С 60.48; Н 10.53. $C_8H_{17}NO_2$. Вычислено, %: С 60.35; Н 10.76.

Синтез 2,2-диметил-3-(этил-2-ол)-1,3-оксазолидина (2.11) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.9) из 6,3 г (0,06 моль) диэтанолamina и 7 г (0,12 моль) ацетона был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 0,78 г (9 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 125/10, n_D^{20} 1.4664. Найдено, %: С 59,93; Н 10,70. $C_7H_{15}NO_2$. Вычислено, %: С 59,60; Н 10,41.

3.3.2 Синтез 2-замещенных-1,3-диоксоланов

Общая методика синтеза 2-замещенных-1,3-диоксоланов в классических условиях¹⁷⁸. К раствору 0,2 моль соответствующего альдегида или кетона и 36 г (0,4 моль) бутандиола-2,3 в 200 мл бензола добавляли 0,0062 моль п-толуолсульфокислоты. Смесь кипятили с насадкой Дина-Старка в течение 7 часов. Реакционную массу промывали водой, раствором гидрокарбоната натрия, снова водой и сушили безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получали продукты с выходом от 65 до 98 %.

Синтез 2,4,5-триметил-2-фенил-1,3-диоксолана (2.49) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл помещали 7,2 г (0,06 моль) ацетофенона, добавляли 5,4 г (0,06 моль) бутандиола-2,3 и 0,03 г п-толуолсульфокислоты, тщательно перемешивали и подвергали микроволновому облучению в течение 40-60 минут при мощности облучения 70 Вт. Продукт был получен в виде бесцветной жидкости с выходом 6,2 г (54 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 120/5, n_D^{20} 1.5023. Найдено, %: С 75,10; Н 8,45. $C_{12}H_{16}O_2$. Вычислено, %: С 74,97; Н 8,39.

Синтез 4,5-диметил-2-циклогексиден-1,3-диоксолана (2.50) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.49) из 5,4 г (0,06 моль) бутандиола-2,3, 0,03 г п-толуолсульфокислоты и 5,9 г (0,06 моль) циклогексанона был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 6,3 г (62 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст.

82/10, n_D^{20} 1.4489. Найдено, %: С 70,68; Н 10,61. $C_{10}H_{18}O_2$. Вычислено, %: С 70,55; Н 10,45.

Синтез 2-втор-бутил-4,5-диметил-1,3-диоксолана (2.51) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл помещали 5,15 г (0,06 моль) изовалерианового альдегида, добавляли 5,4 г (0,06 моль) бутандиола-2,3 и 0,03 г п-толуолсульфокислоты, тщательно перемешивали и подвергали микроволновому облучению в течение 5-15 минут при мощности облучения 70 Вт. Продукт был получен в виде бесцветной жидкости с выходом 6,9 г (73 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 161, n_D^{20} 1.4175. Найдено, %: С 68,48; Н 11,55. $C_9H_{18}O_2$. Вычислено, %: С 68,31; Н 11,47.

Синтез 4,5-диметил-2-изопропил-1,3-диоксолана (2.52) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.51) из 5,4 г (0,06 моль) бутандиола-2,3, 0,03 г п-толуолсульфокислоты и 4,35 г (0,06 моль) изомасляного альдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 5,6 г (65 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 140, n_D^{20} 1.4121. Найдено, %: С 66,52; Н 11,25. $C_8H_{16}O_2$. Вычислено, %: С 66,63; Н 11,18.

Синтез 2-(4-(N,N-диметиламино)фенил)-4,5-диметил-1,3-диоксолана (2.53) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.51) из 5,4 г (0,06 моль) бутандиола-2,3, 0,03 г п-толуолсульфокислоты и 8,95 г (0,06 моль) п-диметиламинобензальдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 3,3 г (25 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 120/5, n_D^{20} 1.4804. Найдено, %: С 70,43; Н 8,72. $C_{13}H_{19}NO_2$. Вычислено, %: С 70,56; Н 8,65.

Синтез 4,5-диметил-2-фенил-1,3-диоксолана (2.54) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.51) из 5,4 г (0,06 моль) бутандиола-2,3, 0,03 г п-толуолсульфокислоты и 6,4 г (0,06 моль) бензальдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 9,1 г (85 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 130/30,

n_D^{20} 1.5055. Найдено, %: С 74,23; Н 7,81. $C_{11}H_{14}O_2$. Вычислено, %: С 74,13; Н 7,92.

Синтез 2,3,5,6-тетраметилдиоксана (2.55) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл помещали 5,4 г (0,06 моль) бутандиола-2,3 и 0,03 г п-толуолсульфокислоты, тщательно перемешивали и подвергали микроволновому облучению в течение 10 минут при мощности облучения 70 Вт. Продукт был получен в виде бесцветной жидкости с выходом 0,7 г (15 %) и очищен перегонкой при нормальном давлении, т. кип. 130, n_D^{20} 1,4079. Найдено, %: С 66,51; Н 11,24. $C_8H_{16}O_2$. Вычислено, %: С 66,63; Н 11,18.

Синтез окиси бутилена-2,3. В колбу Фаворского с высотой дефлегматора 30 см помещали бутандиол-2,3 в количестве 5,4 г (0,06 моль) и 0,03 г п-толуолсульфокислоты. Колбу помещали в сплав Вуда, разогретый до температуры 210°C. Наблюдали отгонку фракции с т. кип 62-65 °С, что соответствует смеси цис- и транс-изомеров окиси бутилена. Выход 1,9 г (45 %). Найдено, %: С 66,51; Н 11,25. C_4H_8O . Вычислено, %: С 66,63; Н 11,18.

Синтез 2-изопропил-4-окисметил-1,3-диоксолана (2.59) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл помещали 4,35 г (0,06 моль) изомасляного альдегида, добавляли 5,5 г (0,06 моль) глицерина и 0,03 г п-толуолсульфокислоты, тщательно перемешивали и подвергали микроволновому облучению в течение 5-15 минут при мощности облучения 70 Вт. Продукт был получен в виде бесцветной жидкости с выходом 5,4 г (61 %), т. кип./мм. рт. ст. 92/5, n_D^{20} 1,4426. Найдено, %: С 57,67; Н 9,73. $C_7H_{14}O_3$. Вычислено, %: С 57,51; Н 9,65.

Синтез 2-втор-бутил-4-окисметил-1,3-диоксолана (2.60) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.59) из 5,5 г (0,06 моль) глицерина, 0,03 г п-толуолсульфокислоты и 5,15 г (0,06 моль) изовалерианового альдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 5,9 г (62 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм.

рт. ст. 110/10, n_D^{20} 1,4476. Найдено, %: С 59,61; Н 10,03. $C_8H_{16}O_3$. Вычислено, %: С 59,97; Н 10,15.

Синтез 2-фенил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (2.61) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.59) из 5,5 г (0,06 моль) глицерина, 0,03 г п-толуолсульфокислоты и 6,35 г (0,06 моль) бензальдегида был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 7,7 г (71 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 150/5, n_D^{20} 1,5371. Найдено, %: С 66,53; Н 6,81. $C_{10}H_{12}O_3$. Вычислено, %: С 66,65; Н 6,71.

Синтез 2-циклогексиден-4-оксиметил-1,3-диоксолана (2.62) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл помещали 5,15 г (0,06 моль) циклогексанона, добавляли 5,5 г (0,06 моль) глицерина и 0,03 г п-толуолсульфокислоты, тщательно перемешивали и подвергали микроволновому облучению в течение 40-60 минут при мощности облучения 70 Вт. Продукт был получен в виде бесцветной жидкости с выходом 4,6 г (45 %), т. кип./мм. рт. ст. 120/7, n_D^{20} 1,4784. Найдено, %: С 62,85; Н 9,45. $C_9H_{16}O_3$. Вычислено, %: С 62,77; Н 9,36.

Синтез 2-метил-2-фенил-4-оксиметил-1,3-диоксолана (2.63) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.62) из 5,5 г (0,06 моль) глицерина, 0,03 г п-толуолсульфокислоты и 7,2 г (0,06 моль) ацетофенона был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 2,1 г (18 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип./мм. рт. ст. 190/7, n_D^{20} 1,5495. Найдено, %: С 68,14; Н 7,15. $C_{11}H_{14}O_3$. Вычислено, %: С 68,02; Н 7,27.

3.3.3 Синтез 1-амино-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения

1-морфолино-3-фенил-2-пропин (2.90). В конической термостойкой колбе емкостью 250 мл готовилась смесь, состоящая из 5 г (0,05 моль) фенилацетилена, 1,95 г (0,065 моль) параформальдегида и 5,6 г (0,065 моль) морфолина. В качестве катализатора применялись 3 капли свежеприготов-

ленной суспензии 1 г однохлористой меди в 3,5 мл ДМФА. Смесь предварительно тщательно встряхивалась, колба накрывалась чашкой Петри (для предотвращения взрыва — нельзя закрывать герметично), ставилась в центр вращающегося подноса микроволновой печи и подвергалась микроволновой активации при мощности 350 Вт и времени облучения 3 мин. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:ацетонитрил, 4:1; R_f фенилацетилена $\sim 0,95$; морфолина $\sim 0,10$; продукта $\sim 0,4-0,45$). Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости и очищен перегонкой под вакуумом масляного насоса. Т. кип. 131-133 °C (2 мм рт. ст.), $n_{20}^D = 1,5675$, выход 78,4 %. Найдено, %: С 71,29; Н 7,58. $C_{13}H_{15}NO$. Вычислено, %: С 71,25; Н 7,51.

1-пиперидино-3-фенил-2-пропин (2.91) синтезирован аналогично соединению (2.29) из 5 г фенилацетилена, 1,95 г параформальдегида и 5,5 г пиперидина. Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости и очищен перегонкой под вакуумом масляного насоса. Т. кип. 132-135 °C (2 мм рт. ст.), $n_{20}^D = 1,5600$, выход 77,6 %. Найдено, %: С 84,36; Н 8,51. $C_{14}H_{17}N$. Вычислено, %: С 84,40; Н 8,52.

1-диэтиламино-3-фенил-2-пропин (2.92) синтезирован аналогично соединению (2.29) из 5,4 г фенилацетилена, 2,06 г параформальдегида и 5,03 г диэтиламина. Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости и очищен перегонкой под вакуумом масляного насоса. Т. кип. 150-155 °C (5 мм рт. ст.), $n_{20}^D = 1,5356$, выход 66,5 %. Найдено, %: С 83,48; Н 9,12. $C_{13}H_{17}N$. Вычислено, %: С 83,42; Н 9,09.

1-анабазино-3-фенил-2-пропин (2.93) синтезирован аналогично соединению (2.29) из 5,4 г фенилацетилена, 2,06 г параформальдегида и 10 г анабазина. Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости и очищен перегонкой под вакуумом масляного насоса. Т. кип. 205-207 °C (2 мм рт. ст.), $n_{20}^D = 1,5925$, выход 57 %. Найдено, %: С 82,63; Н 7,29. $C_{19}H_{20}N_2$. Вычислено, %: С 82,61; Н 7,23.

Общая методика синтеза 1-амино-3-фенил-2-пропинов в классических условиях (2.90-2.93). В круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой готовилась смесь, состоящая из 5 г (0,05 моль) фенилацетилена, 1,95 г (0,065 моль) параформальдегида и 5,03-10 г (0,065 моль) соответствующего вторичного амина. К данной смеси добавлялись 3 капли катализатора – свежеприготовленной суспензии 1 г однохлористой меди в 3,5 мл ДМФА. Реакционную массу нагревали при перемешивании в течение 12 ч на кипящей водяной бане. Избыток параформа отфильтровали, продукты были выделены перегонкой под вакуумом. Выход 60-65 %.

3.3.4 Синтез 1,1-аминофенил-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения

1,1-морфолинофенил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.94). В конической термостойкой колбе емкостью 250 мл готовили смесь, состоящую из 5 г (0,05 моль) фенилацетилена, 5 г (0,065 моль) бензальдегида и 5,6 г (0,065 моль) морфолина, к которой добавлено 3 капли катализатора (1 г хлористой меди суспензируется в 3,5 мл ДМФА). Смесь тщательно встряхивалась и подвергалась микроволновой активации при мощности 350 Вт и времени 3 мин. После облучения к реакционной массе прилили 10 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь кипятили в круглодонной колбе, снабженной обратным холодильником в течение 30 мин. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:этилацетат=4:1). Непрореагировавшие исходные вещества были удалены экстракцией бензолом. Продукт был выделен из водного раствора в виде кристаллов белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 167-168 °С. $R_f = 0,44$, Выход 65,2 %. Найдено, %: С 72,78; Н 6,34. $C_{19}H_{19}NO \cdot HCl$. Вычислено, %: С 72,73; Н 6,38.

1,1-пиперидинофенил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.95) синтезирован аналогично соединению (2.33) из 5 г фенилацетилена, 5 г бензальдегида и 5,5 г пиперидина. Продукт был выделен в виде кристаллов

белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 84-85 °С. $R_f = 0,37$, Выход 71,1 %. Найдено, %: С 77,08; Н 7,02. $C_{20}H_{21}N \cdot HCl$. Вычислено, %: С 77,05; Н 7,06.

1,1-диэтиламинофенил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.96) синтезирован аналогично соединению (2.33) из 5,4 г фенилацетилену, 5 г бензальдегида и 5,03 г диэтиламина. Продукт был выделен в виде кристаллов белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 203-205 °С. $R_f = 0,23$, Выход 57,2 %. Найдено, %: С 76,18; Н 7,36. $C_{19}H_{21}N \cdot HCl$. Вычислено, %: С 76,13; Н 7,35.

Синтез гидрохлоридов 1,1-аминофенил-3-фенил-2-пропина в классических условиях (2.94-2.96). 0,05 моль фенилацетилену, 0,065 моль бензальдегида и 0,065 моль соответствующего вторичного амина в присутствии катализатора – нескольких капель суспензии однохлористой меди в ДМФА поместили в круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником. Реакционную массу нагревали в течение 6-12 ч в интервале температур 95-105 °С. Далее добавляли 10 мл соляной кислоты, и нагревали еще 0,5 ч. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:этилацетат=4:1) Непрореагировавшие исходные вещества были удалены экстракцией бензолом. Продукты были выделены из водного раствора в виде белых кристаллов, которые промыли ацетоном. Выход 65-75 %.

3.3.5 Синтез 1,1-амино-*n*-метоксифенил-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения

1,1-морфолино-*n*-метоксифенил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.97). В конической термостойкой колбе емкостью 250 мл готовили смесь, состоящую из 5 г (0,05 моль) фенилацетилену, 8,7 г (0,065 моль) анисового альдегида и 5,5 г (0,065 моль) морфолина, к которой добавлено 3 капли катализатора (1 г хлористой меди суспензируется в 3,5 мл ДМФА). Смесь тщательно встряхивали и подвергают микроволновой активации при мощности 350 Вт и времени 3 мин. После облучения к реакционной

массе приливают 10 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь кипятят в круглодонной колбе, снабженным обратным холодильником в течение 30 мин. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:этилацетат=4:1). Непрореагировавшие исходные вещества были удалены экстракцией бензолом. Продукт был выделен из водного раствора в виде кристаллов белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 165-167 °С. $R_f = 0,24$, Выход 58,3 %. Найдено, %: С 69,84; Н 6,41. $C_{20}H_{21}NO_2 \cdot HCl$, Вычислено, %: С 69,87; Н 6,40.

1,1-пиперидино-*n*-метоксифенил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.98) синтезирован аналогично соединению (2.97) из 5 г фенилацетилена, 8,7 г анисового альдегида и 5,4 г пиперидина. Продукт был выделен из водного раствора в виде кристаллов белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 209-210 °С. $R_f = 0,44$, Выход 62,2 %. Найдено, %: С 73,83; Н 7,09. $C_{21}H_{23}NO \cdot HCl$, Вычислено, %: С 73,79; Н 7,03.

1,1-диэтиламино-*n*-метоксифенил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.99) синтезирован аналогично соединению (2.97) из 5 г фенилацетилена, 8,7 г анисового альдегида и 4,7 г диэтиламина. Продукт был выделен из водного раствора в виде кристаллов белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 189-190 °С. $R_f = 0,20$, Выход 42,1 %. Найдено, %: С 72,89; Н 7,32. $C_{20}H_{23}NO \cdot HCl$, Вычислено, %: С 72,84; Н 7,28.

Синтеза гидрохлоридов 1,1-амино-*n*-метоксифенил-3-фенил-2-пропинов в классических условиях (2.97-2.99). 0,05 моль фенилацетилена, 0,065 моль анисового альдегида и 0,065 моль соответствующего вторичного амина в присутствии катализатора – нескольких капель суспензии 1 г однохлористой меди в 3,5 мл ДМФА поместили в круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником. Реакционную массу нагревали в течение 12 ч в интервале температур 95-105 °С на водяной бане. Далее добавили 10мл соляной кислоты, и нагревали еще 0,5 ч. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:этилацетат=4:1). Непрореагировавшие исходные вещества были уда-

лены экстракцией бензолом. Продукты были выделены из водного раствора в виде белых кристаллов, которые промыли ацетоном. Выход 50-54 %.

3.3.6 Синтез 1,1-аминоизопропил-3-фенил-2-пропинов в условиях МВ-облучения

1,1-морфолиноизопропил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.100).

В конической термостойкой колбе емкостью 250 мл готовят смесь, состоящую из 5 г (0,05 моль) фенилацетилена, 4 г (0,065 моль) изомасляного альдегида и 5,6 г (0,065 моль) морфолина, к которой добавлено 3 капли катализатора (1 г хлористой меди суспензируется в 3,5 мл ДМФА). Смесь тщательно встряхивают и подвергают микроволновой активации при мощности 350 Вт и времени 3 мин. После облучения к реакционной массе приливают 10 мл концентрированной соляной кислоты. Полученную смесь кипятят в круглодонной колбе, снабженным обратным холодильником в течение 30 мин. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:этилацетат=4:1). Непрореагировавшие исходные вещества были удалены экстракцией бензолом. Продукт был выделен из водного раствора в виде кристаллов белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 138-140 °С. $R_f = 0,19$, Выход 52,3 %. Найдено, %: С 68,72; Н 7,89. $C_{16}H_{21}NO \cdot HCl$, Вычислено, %: С 68,69; Н 7,87.

1,1-пиперидиноизопропил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.101)

синтезирован аналогично соединению (2.100) из 5 г фенилацетилена, 5 г изомасляного альдегида и 5,5 г пиперидина. Продукт был выделен из водного раствора в виде кристаллов белого цвета, которые промыли ацетоном. Т.пл. 142-144 °С. $R_f = 0,23$, Выход 74,1 %. Найдено, %: С 73,53; Н 8,66. $C_{17}H_{23}N \cdot HCl$, Вычислено, %: С 73,51; Н 8,65.

1,1-диэтиламиноизопропил-3-фенил-2-пропин гидрохлорид (2.102) синтезирован аналогично соединению (2.100) из 5,4 г фенилацетилена, 5 г изомасляного альдегида и 5,03 г диэтиламина. Продукт был выделен из водного раствора в виде кристаллов белого цвета, которые про-

мыли ацетоном. Т.пл. 214-216 °С. $R_f = 0,46$, Выход 41,2 %. Найдено, %: С 72,38; Н 9,09. $C_{16}H_{23}N \cdot HCl$, Вычислено, %: С 72,32; Н 9,04.

Синтез соединений в условиях конвекционного нагрева (2.100-2.102). 0,05 моль фенилацетилена, 0,065 моль изомаляного альдегида и 0,065 моль соответствующего вторичного амина в присутствии катализатора – нескольких капель суспензии однохлористой меди в ДМФА поместили в круглодонную колбу объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником. Реакционную массу нагревают в течение 12 ч в интервале температур 95-105 °С. Далее добавляют 10мл соляной кислоты, и нагревают еще 0,5 ч. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:этилацетат=4:1). Непрореагировавшие исходные вещества были удалены экстракцией бензолом. Продукты были выделены из водного раствора, кристаллы промыли ацетоном. Выход 40-65 %..

3.3.7 Синтез диаминометанов в условиях МВ-облучения

Дианабазинилметан (2.103). В конической термостойкой колбе емкостью 250 мл готовили смесь, состоящую из 0,3 г (0,01 моль) параформальдегида и 3,24 г (0,02 моль) анабазина подвергают МВ-облучению при мощности 70 Вт и времени 8-10 мин. Масло, выделенное перегонкой под вакуумом, закристаллизовалось при охлаждении. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система ИПС:бензол:аммиак=10:5:2). Дианабазинилметан был выделен перегонкой под вакуумом при температуре 202-205 °С (8 мм.рт.ст.) Маслообразный продукт закристаллизовался при остывании. Продукт в виде белого кристаллического порошка перекристаллизовывали из бензола. Т. пл. 94 °С, $R_f = 0,29$, выход 70 %. Найдено, %: С 75,09; Н 14,10. $C_{21}H_{28}N_4$. Вычислено, %: С 74,96; Н 8,39.

Диморфолинилметан (2.104). В конической термостойкой колбе емкостью 250 мл готовили смесь, состоящую из 0,3 г (0,01 моль) параформальдегида и 1,74 г (0,02 моль) морфолина. Смесь предварительно тщательно встряхивалась, колба накрывалась чашкой Петри (для предотвращения взрыва – нельзя закрывать герметично), ставилась в центр вращения

ющего подноса микроволновой печи и подвергалась микроволновой активации при мощности 350 Вт и времени облучения 3 мин. Окончание реакции определяли методом ТСХ (система бензол:ацетонитрил=1:2). Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости и очищен перегонкой под вакуумом масляного насоса. Т. кип. 190-191 °С (11 мм рт. ст.), $R_f = 0,44$, $n_{20}^D = 1,5325$, выход 65 %. Найдено, %: С 58,94; Н 9,51. $C_9H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: С 58,04; Н 9,74.

Дипиперидинилметан (2.105) синтезирован аналогично соединению (2.104) из 0,3 г (0,01 моль) параформальдегида и 1,7 г (0,02 моль) пиперидина. Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости и очищен перегонкой под вакуумом масляного насоса. Т. кип. 203-204 °С (11 мм рт. ст.), $R_f = 0,26$, $n_{20}^D = 1,4825$, выход 69,4%. Найдено, %: С 72,54; Н 12,21. $C_{11}H_{22}N_2$. Вычислено, %: С 72,47; Н 12,16.

N,N'-бисдиэтиламинометан (2.106) синтезирован аналогично соединению (2.104) из 0,3 г параформальдегида и 1,46 г диэтиламина. Продукт был выделен в виде бесцветной жидкости и очищен перегонкой под вакуумом масляного насоса. Т. кип. 139-142 °С (70 мм рт. ст.), $R_f = 0,21$, $n_{20}^D = 1,5320$, выход 62,4 %. Найдено, %: С 68,34; Н 14,10. $C_9H_{22}N_2$. Вычислено, %: С 68,29; Н 14,01.

Синтез дианабазинилметана в условиях конвекционного нагрева (2.103). В круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой готовилась смесь, состоящая из 0,3 г (0,01 моль) параформальдегида и 3,24 г (0,02 моль) анабазина. В качестве растворителя применялся этанол. Реакционная масса нагревалась в течение 6 ч на водяной бане. Полнота протекания реакции контролировалась методом ТСХ (система ИПС:бензол:аммиак=10:5:2). Далее отогнали растворитель. Дианабазинилметан был выделен перегонкой под вакуумом при температуре 202-205 °С (8мм.рт.ст.) Маслообразный продукт закристаллизовался при остывании. Продукт в виде белого кристаллического порошка перекристаллизовывали из бензола. Выход 50 %.

Синтез диаминометанов в условиях конвекционного нагрева (2.103-2.106). В круглодонной колбе объемом 250 мл, снабженную обратным холодильником и механической мешалкой готовилась смесь, состоящая из 0,01 моль параформальдегида и 0,02 моль соответствующего вторичного амина. Реакционная масса нагревалась в течение 6 часов на водяной бане. Полнота протекания реакции контролировалась методом ТСХ (система бензол:ацетонитрил = 1:2). Продукты реакции были выделены перегонкой под вакуумом. Выход 65 %.

3.3.8 Синтез аминалей в условиях МВ-облучения

4,4'-(фенилметилен)диморфолин (2.107) В термостойкой конической колбе объемом 250 мл смешали 2,4 г (0,022 моль) бензальдегида и 4 г (0,044 моль) морфолина. Смесь тщательно перемешивалась и подвергалась микроволновой активации при мощности излучения 350 Вт в течение 3-4 мин. Реакционную массу после облучения оставили охладиться до комнатной температуры. При охлаждении из раствора выпадает продукт в виде белого кристаллического вещества. Перекристаллизовали из этанола. Т.пл. 92-93 °С, выход 87,1 %. Найдено, %: С 68,75; Н 8,51. $C_{15}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 68,67; Н 8,45.

1,1'-(фенилметилен)дипиперидин (2.108) синтезирован аналогично соединению (2.107) из 3,11 г бензальдегида и 5 г пиперидина. Продукт был выделен в виде белого кристаллического вещества. Перекристаллизовали из этанола. Т.пл. 82-85 °С, выход 79,4 %. Найдено, %: С 79,12; Н 10,24. $C_{17}H_{26}N_2$. Вычислено, %: С 79,02; Н 10,14.

4,4'-((4-метоксифенил)метилен)диморфолин (2.109) синтезирован аналогично соединению (2.107) из 5 г анисового альдегида и 6,4 г морфолина. Продукт был выделен в виде белого кристаллического вещества. Перекристаллизовали из этанола. Т.пл. 110-111 °С, выход 75,9 %. Найдено, %: С 65,81; Н 8,32. $C_{16}H_{24}N_2O_3$. Вычислено, %: С 65,73; Н 8,27.

1,1'-((4-метоксифенил)метилен)дипиперидин (2.110) синтезирован аналогично соединению (2.107) из 5 г анисового альдегида и 6,2 г пи-

перидина. Продукт был выделен в виде белого кристаллического вещества. Перекристаллизовали из этанола. Т.пл. 99-100 °С, выход 81,2 %. Найдено, %: С 75,09; Н 9,81. $C_{18}H_{28}N_2O$. Вычислено, %: С 74,96; Н 9,78.

3.3.9 Синтез N-оксидов азотсодержащих гетероциклов пиридинового ряда в условиях МВ-облучения

N-окид пиридина (2.120). В термостойкой конической колбе объемом 250 мл при охлаждении прилили 5 г пиридина к 30 мл ледяной уксусной кислоты, затем добавили 15 мл 30 % перекиси водорода. Смесь предварительно тщательно встряхивалась, колба накрывалась чашкой Петри (для предотвращения взрыва – нельзя закрывать герметично), поместили в бытовую микроволновую печь. Реакционную массу подвергли микроволновому облучению при мощности 70 Вт в течение 20 мин, по 5 мин 4 раза. К раствору прилили 15 мл воды и тщательно перемешали. После остывания реакционной массы до комнатной температуры отогнали воду, содержащую некоторое количество непрореагировавшей уксусной кислоты под вакуумом водоструйного насоса. При охлаждении до комнатной температуры выпадает продукт в виде белого порошкообразного вещества, который перекристаллизовывали из бензола, спирта. Т.пл. 67-68 °С, выход 85,2 %. Найдено, %: С 63,19; Н 5,25. C_5H_5NO . Вычислено, %: С 63,15; Н 5,30.

N-окид 4-метилпиридина (2.121) синтезирована аналогично соединению (2.136) из 5 г 4-метилпиридина, 30 мл ледяной уксусной кислоты и 15 мл 30% перекиси водорода. Продукт был выделен в виде белого порошкообразного вещества, который перекристаллизовывали из бензола, спирта. Т.пл. 184-186 °С, выход 87,5 %. Найдено, %: С 66,09; Н 6,52. C_6H_7NO . Вычислено, %: С 66,04; Н 6,47.

N-окид никотиновой кислоты (2.122) синтезирована аналогично соединению (2.136) из 5 г никотиновой кислоты, 30 мл ледяной уксусной кислоты и 15 мл 30 % перекиси водорода. Продукт был выделен в виде белого порошкообразного вещества, который перекристаллизовывали из

бензола, спирта. Т.пл. 258-259 °С, выход 85,5 %. Найдено, %: С 51,92; Н 3,68. $C_6H_5NO_3$. Вычислено, %: С 51,80; Н 3,62.

N-окид изоникотиновой кислоты (2.123) синтезирована аналогично соединению (2.136) из 5 г изоникотиновой кислоты, 30 мл ледяной уксусной кислоты и 15 мл 30 % перекиси водорода. Продукт был выделен в виде белого порошкообразного вещества, который перекристаллизовывали из бензола, спирта. Т.пл. 265-267 °С, выход 70,3 %. Найдено, %: С 51,87; Н 3,72. $C_6H_5NO_3$. Вычислено, %: С 51,80; Н 3,62.

N-окид амида никотиновой кислоты (2.124) синтезирована аналогично соединению (2.136) из 5 г амида никотиновой кислоты, 30 мл ледяной уксусной кислоты и 15 мл 30 % перекиси водорода. Продукт был выделен в виде белого порошкообразного вещества, который перекристаллизовывали из бензола, спирта. Т.пл. 291-292 °С, выход 70,5 %. Найдено, %: С 52,21; Н 4,42. $C_6H_6N_2O_2$. Вычислено, %: С 52,17; Н 4,38.

Ry-N-окид δ -оксимино- δ -(пиридил-3) валериановой кислоты (2.133). В термостойкой конической колбе объемом 250 мл при охлаждении растворили 5 г анабазина (либо 3 г дианабазинилметана) в 30 мл ледяной уксусной кислоты, прилили 15 мл 30 % перекиси водорода. Реакционную массу подвергли микроволновому облучению при мощности 70 Вт в течение 30 мин, по 5 мин 6 раз. К раствору прилили 15 мл воды, тщательно перемешали. После остывания реакционной массы до комнатной температуры отогнали воду, содержащую некоторое количество непрореагировавшей уксусной кислоты под вакуумом водоструйного насоса. При охлаждении до комнатной температуры выпадал осадок белого цвета, который фильтровали на воронке Шотта. Перекристаллизацию вели из этанола. Т.пл. 227-228 °С, выход 65,2 %. Найдено, %: С 53,61; Н 5,36. $C_{10}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: С 53,57; Н 5,39.

Синтез Ry-N-оксида δ -оксимино- δ -(пиридил-3) валериановой кислоты в условиях конвекционного нагрева (2.133). 40 г анабазина растворены при охлаждении в 300 мл уксусной кислоты, к раствору в один

прием прилило 160 мл 34 %-ной перекиси водорода. Смесь нагревалась 24 ч при температуре 70-80 °C, затем раствор был разбавлен водой и упарен в вакууме до начала выделения кристаллического вещества. Из раствора при продолжительном стоянии выделялись кристаллы. Перекристаллизовали продукт из этанола. Выход 68 %

1,4-ди-N-оксид- 2-фенилхиноксалина (2.136). В термостойкой конической колбе объемом 250 мл при охлаждении прилили 5г 2-фенилхиноксалина к 30 мл ледяной уксусной кислоты, затем добавили 15 мл 30 % перекиси водорода. Смесь предварительно тщательно встряхивалась, колба накрывалась чашкой Петри (для предотвращения взрыва – нельзя закрывать герметично), поместили в бытовую микроволновую печь. Реакционную массу подвергли микроволновому облучению при мощности 90 Вт в течение 20 мин, по 5 мин 4 раза. К раствору прилили 15 мл воды и тщательно перемешали. После остывания реакционной массы до комнатной температуры отогнали воду, содержащую некоторое количество непрореагировавшей уксусной кислоты под вакуумом водоструйного насоса. При охлаждении до комнатной температуры выпадает продукт в виде кристаллического вещества желтого цвета, который перекристаллизовывали из бензола, спирта. Т.пл. 206-207 °C, выход 86,5 %. Найдено, %: C 70,81; H 4,42. $C_{14}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: C 70,58; H 4,23.

3.3.10 Синтез изоникотиновой кислоты в условиях МВ-облучения

Изоникотиновая кислота. В коническую термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 5 г (0,05 моль) 4-метилпиридина. К нему осторожно прилили 31,5 г (0,15 моль) 30 % азотной кислоты. В данной смеси прибавили 12-15 г силикагеля, и тщательно перемешивали до получения густой массы. Колбу поместили в бытовую микроволновую печь и подвергли МВ-облучению. Мощность облучения составляет 70 Вт, время облучения 20 мин (по 4 мин 5 раз, с перерывами ~ 30 с). После облучения в колбу прилили 100 мл, и еще горячим отфильтровали на воронке Бюхнера.

Силикагель промыли горячей водой 4 раза. Получившиеся фильтраты объединили и упарили под вакуумом водоструйного насоса до выпадения осадка. Выпавший осадок ИНК перекристаллизовывают из горячей воды. Т.пл. 323-325 °С, выход 30 %. Найдено, %: С 58,61; Н 4,15. $C_6H_5NO_2$. Вычислено, %: С 58,54; Н 4,09.

Синтез изоникотиновой кислоты в классических условиях окислением перманганатом калия. 4,87 мл 4-метилпиридина и 150 мл воды нагревают до 70 °С в трехгорлой колбе объемом 250 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и термометром до 100 °С, при энергичном перемешивании добавляют мелкорастертый перманганат калия, разделив его на 10 порций. Очередную порцию вносят после того, как в колбе исчезнет окраска перманганата калия от предыдущих порций. Во время добавления первых 3-х порций поддерживают температуру ~70 °С, затем нагревание ведут на кипящей водяной бане. После израсходования всего перманганата калия, горячую реакционную смесь фильтруют в воронке Бюхнера, осадок диоксида марганца 4 раза промывают горячей водой, объединенный фильтрат упаривают в вакууме. Затем прибавляют к этому раствору концентрированную HCl до pH 3,6, раствор нагревают на кипящей водяной бане и дают медленно охладиться. Выпавшие кристаллы изоникотиновой кислоты фильтруют и сушат на воздухе. Выход 65 %.

Синтез изоникотиновой кислоты в классических условиях окислением азотной кислотой Смесь 15,175 кг 40 % формалина и 11,95 кг 4-метилпиридин кипятили при перемешивании 16-18 часов. По окончании реакции отогнали 4-метилпиридин и формалин. Водный раствор 4-метилпиридина подвергли окислению. Для этого полученный раствор при температуре 100 °С и перемешивании в течение 7-8 ч прилили к 36,3 кг 57-60 % азотной кислоты. Затем грели при той же температуре 4 ч, охладили до 75-80 °С и перемешивали 2 ч с 350 г активированного угля. Охлажденный и профильтрованный кислый раствор нитрата ИНК медленно нейтра-

лизовали углекислым натрием до pH 3,5-3,7. Выделившуюся ИНК отфильтровали, промыли водой и высушили при 85-100 °С. Выход 69 %.

3.3.11 Окисление кетонов

Синтез фенилглиоксаля (2.142) в классических условиях⁹⁸. В смесь 500 мл диоксана и 20 мл воды при 60°C и перемешивании вносят 112 г (1 моль) SeO_2 . после полного ее растворения прибавляют в один прием 120 г (1 моль) ацетофенона и нагревают около 3 ч в колбе с обратным холодильником при энергичном перемешивании. После охлаждения отфильтровывают выпавший селен и осторожно отгоняют на водяной бане диоксан, лучше при пониженном давлении. Дальнейшую очистку фенилглиоксаля, который очень легко полимеризуется проводят фракционной перегонкой (т. кип./мм. рт. ст. 96/22) или перекристаллизацией его гидрата из этанола. Выход 93,8 г (70 %). Гидрат получают также перекристаллизацией из небольшого количества воды.

Синтез фенилглиоксаля (2.142) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную термостойкую колбу ёмкостью 250 мл, поместили 20 мл очищенного от перекисей перегнанного диоксана, 1 мл дистиллированной воды и нагрели в микроволновой печи до 60-70 °С. После этого в колбу внесли диоксид селена массой 5,6 г (0,05 моль) и нагрели при периодическом перемешивании при мощности излучателя 70 Вт до полного растворения диоксида селена. Затем колбу охладили до комнатной температуры. К полученному раствору одной порцией добавили 6 г (0,05 моль) ацетофенона, колбу энергично встряхнули и поместили в микроволновую печь при мощности излучения 350 Вт. Колбу выдержали в микроволновой установке 2 раза по 2 минуты. После этого выпавший селен отфильтровали на бумажном фильтре, диоксан отогнали в вакууме водоструйного насоса, а остаток перегнали в вакууме масляного насоса, собирая фракцию с т. кип. 96/10 мм рт. ст. Продукт представляет жидкость желтого цвета, быстро полимеризующуюся при стоянии. Выход 6,7 г (70 %). Найдено, %: C 71,32; H 4,84. $\text{C}_8\text{H}_6\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71,64; H 4,51.

Синтез фенилглиоксальгидрата в условиях микроволнового облучения. В плоскодонной колбе один объем фенилглиоксаля залили 3 объемами горячей воды и нагревали в микроволновой печи до образования гомогенного раствора. При охлаждении выпадают кристаллы моногидрата фенилглиоксаля с т. пл. 91 °С. Выход продукта составил 69,5 %. Найдено, %: С, 63,30; Н, 5,15. $C_8H_8O_3$. Вычислено, %: С, 63,15; Н, 5,30.

Синтез циклогександиона-1,2 (2.143) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.142) из 4,9 г (0,05 моль) циклогексана был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 1,2 г (22 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. пл. 34 °С, т. кип. 94/2 мм рт. ст. Найдено, %: С, 64,5; Н, 7,07. $C_8H_6O_2$. Вычислено, %: С, 64,27; Н, 7,19.

Синтез этиловый эфир 2,3-диоксобутановой кислоты (2.144) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.142) из 8 г (0,05 моль) малонового эфира был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 0,94 г (13 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип. 72/10 мм рт. ст. Найдено, %: С 71,32; Н 4,84. $C_8H_6O_2$. Вычислено, %: С 71,64; Н 4,51.

Синтез диэтилового эфира мезоксалевоы кислоты (2.145) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.142) из 6,5 г (0,05 моль) ацетоуксусного эфира был получен продукт в виде бесцветной жидкости с выходом 1,7 г (19 %) и очищен перегонкой в вакууме, т. кип. 101/10 мм рт. ст. Найдено, %: С 71,32; Н 4,84. $C_8H_6O_2$. Вычислено, %: С 71,64; Н 4,51.

3.3.12 Синтез производных пиразина

Синтез 2-фенилхиноксалина (2.135) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную, термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 1,34 г (0,01 моль) фенилглиоксаля в 10 мл диоксана. К этому раствору добавили 1,08 г (0,01 моль) о-фенилендиамина. Смесь была помещена в бытовую микроволновую печь на 5-8 минут при мощности 350 Вт. Продукт был выделен перекристаллизацией из этилового эфира. Т. пл. 75 °С.

Выход составил 1,3 г (62 %). Найдено, %: С, 81,58; Н, 4,53. $C_{14}H_{10}N_2$. Вычислено, %: С, 81,53; Н, 4,89.

Синтез 2-фенилпиразина (2.147) в условиях микроволнового облучения. В плоскодонную, термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 1,34 г (0,01 моль) фенилглиоксаля в 10 мл диоксана. К этому раствору добавили 0,6 г (0,01 моль) свежеперегнанного над гидроксидом натрия этилендиамина. Наблюдалось покраснение и разогревание раствора. После окончания экзотермической реакции и охлаждения раствора до комнатной температуры смесь поместили в бытовую микроволновую печь на 3-6 минут при мощности 350 Вт. Полученная смолоподобная масса была растворена в 40 мл бензола. Продукт получили осаждением из бензола 100 мл петролейного эфира. Т. пл. 40-60 °С. Выход продукта до перекристаллизации составил 1,5 г (95 %). Найдено, %: С, 76,94; Н, 5,32. $C_{10}H_8N_2$. Вычислено, %: С, 76,90; Н, 5,16.

3.3.13 Синтез производных 2-аминотиазола

Синтез 2-амино-4-фенилтиазола в классических условиях (2.136)

Метод 1¹⁰³. К смеси 24 г (0,2 моля) ацетофенона и 30,4 г (0,4 моля) тиомочевины добавляют 50,8 г иода. Смесь нагревают на водяной бане в закрытом сосуде в течение суток, а затем разбавляют водой и продолжают нагревать до тех пор, пока не образуется гомогенный раствор. Небольшое количество серы отфильтровывают, фильтрат охлаждают, подщелачивают водным раствором аммиака. Выделившееся свободное кристаллическое основание отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 33 г (94 %), т. пл. 147 °С.

Метод 2¹⁰⁶. К смеси 30,4 г (0,4 моль) тиомочевины и 50,8 г (0,2 моль) йода добавили 24,0 г (0,2 моль) ацетофенона. Смесь нагревали на водяной бане при механическом перемешивании в течение 8 часов. Полученный твердый осадок промывали диэтиловым эфиром для удаления следов ацетофенона. После этого остаток был промыт водным раствором тиосульфата натрия для удаления избытка иода, затем промыт дистиллированной во-

дой. Грязный продукт растворяли в горячей воде, отфильтровывали от избытка серы и осаждали водным раствором аммиака. Полученный продукт был перекристаллизован из этанола. Выход 22,2 г (0,13 моль, 65 %), т. Пл. 146-148 °С.

Синтез 2-амино-4-фенилтиазола (2.136) в условиях микроволнового облучения. В коническую термостойкую колбу помещали смесь 7,2 г (0,06 моль) ацетофенона, 9,13 г (0,12 моль) тиомочевины, 15,23 г (0,06 моль) иода. Смесь тщательно перемешивали, неплотно закрывали стеклянной крышкой и ставили в микроволновую печь при мощности излучателя 70 Вт. Реакционный сосуд облучали 5 раз по 1 минуте, с перерывом между облучениями 30 секунд. После этого в колбу наливали 100 мл воды и нагревали при мощности 150 Вт в течение 5-7 минут до растворения осадка. После этого образовавшийся желтый раствор сливали со смолистой жидкости, образующейся на дне колбы, и отфильтровывали от небольшого количества серы. После охлаждения фильтрат подщелачивали водным раствором аммиака до слабощелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывали на воронке Шотта, перекристаллизовывали из этанола, промывали диэтиловым эфиром. Выход сырого продукта составил 9,7 г (92 %), т. пл. 148-149 °С. Найдено, %: С 61,45; Н 4,47. $C_9H_8N_2S$. Вычислено, %: С 61,34; Н 4,58.

Синтез 2-амино-3,4,5,6-тетрагидробензотиазола (2.137) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.136) из 5,9 г (0,06 моль) циклогексанона, 9,13 г (0,12 моль) тиомочевины и 15,23 г (0,06 моль) иода был получен кристаллический продукт с выходом 6,2 г (67 %) и очищен перекристаллизацией из этанола, т. пл. 86-87 °С. Найдено, %: С 54,31; Н 6,61. $C_7H_{10}N_2S$. Вычислено, %: С 54,51; Н 6,54.

Синтез 2-амино-4-метилтиазола (2.138) в условиях микроволнового облучения. Аналогично веществу (2.136) из 3,5 г (0,06 моль) ацетона, 9,13 г (0,12 моль) тиомочевины и 15,23 г (0,06 моль) иода был получен

продукт с выходом 0,75 г (11 %) с т.пл. 43 °С. Найдено, %: С 42,23; Н 5,15. $C_4H_6N_2S$. Вычислено, %: С 42,08; Н 5,30.

3.3.14 Модификация 2-амино-4-фенилтиазола

Синтез 2-амино-5-морфолин-4-ил-4-фенилтиазола (2.141) в классических условиях¹¹⁰. К раствору 1 г (0,0057 моль) 2-амино-4-фенилтиазола в 20 мл хлороформа было добавлено по каплям 0,29 мл брома в 2 мл хлороформа, смесь была перемешана в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили, добавили 10 мл морфолина и перемешивали при 120 °С в течение 75 мин. Морфолин был отогнан в вакууме, затем добавили хлороформ. Органический слой был промыт насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным раствором соли и высушен над сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме и образовавшаяся смола очищена колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан : этилацетат 2:1. Получено 625 мг (42 %) целевого продукта.

Синтез 2-амино-5-морфолин-4-ил-4-фенилтиазола (2.141) в условиях микроволнового облучения. К раствору 1 г (0,0057 моль) 2-амино-4-фенилтиазола в 20 мл хлороформа было добавлено по каплям 0,29 мл брома в 2 мл хлороформа, смесь была перемешана в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили, добавили 10 мл морфолина и подвергали микроволновому облучению в течение 7-10 мин при мощности 70 Вт. Морфолин был отогнан в вакууме, затем добавили хлороформ. Органический слой был промыт насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным раствором соли и высушен над сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме и образовавшаяся смола очищена колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан : этилацетат 2:1. Выход продукта составил 0,55 г (37 %), т. пл. 205 °С. Найдено, %: С 59,10; Н 5,85. $C_{13}H_{15}N_3OS$. Вычислено, %: С 59,74; Н 5,79.

Синтез 2-амино-5-пиперидин-4-ил-4-фенилтиазола (2.142) в условиях микроволнового облучения. К раствору 1 г (0,0057 моль) 2-амино-

4-фенилтиазола в 20 мл хлороформа было добавлено по каплям 0,29 мл брома в 2 мл хлороформа, смесь была перемешана в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили, добавили 10 мл пиперидина и подвергали микроволновому облучению в течение 7-10 мин при мощности 70 Вт. Пиперидин был отогнан в вакууме, затем добавили хлороформ. Органический слой был промыт насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным раствором соли и высушен над сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме и образовавшаяся смола очищена колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан : этилацетат 2:1. Выход продукта составил 0,6 г (41 %), т. пл. 193°C. Найдено, %: С 64,77; Н 6,43. $C_{14}H_{17}N_3S$. Вычислено, %: С 64,83; Н 6,61.

Синтез 1,2-N, N-ди(2-амино-4-фенилтиазолил)гидразина (2.143) в условиях микроволнового облучения. К раствору 1 г (0,0057 моль) 2-амино-4-фенилтиазола в 20 мл хлороформа было добавлено по каплям 0,29 мл брома в 2 мл хлороформа, смесь была перемешана в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили, добавили 10 мл гидразина и подвергали микроволновому облучению в течение 7-10 мин при мощности 70 Вт. Гидразин был отогнан в вакууме, затем добавили хлороформ. Органический слой был промыт насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным раствором соли и высушен над сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме и образовавшаяся смола очищена колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан : этилацетат 2:1. Выход продукта составил 0,45 г (42 %), т. пл. 105-107 °С. Найдено, %: С 56,70; Н 4,32. $C_{18}H_{16}N_6S_2$. Вычислено, %: С 56,82; Н 4,24.

Синтез 2,5-диамино-4-фенилтиазола (2.144) в условиях микроволнового облучения. К раствору 1 г (0,0057 моль) 2-амино-4-фенилтиазола в 20 мл хлороформа было добавлено по каплям 0,29 мл брома в 2 мл хлороформа, смесь была перемешана в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили, добавили 10 мл водного раствора аммиака и подвергали микроволновому облучению в течение 7-

10 мин при мощности 70 Вт. Аммиак был отогнан в вакууме, затем добавили хлороформ. Органический слой был промыт насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным раствором соли и высушен над сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме и образовавшаяся смола очищена колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан : этилацетат 2:1. Выход продукта составил 0,39 г (35,5 %), т. пл. 195 °С. Найдено, %: С 56,47; Н 4,81. $C_9H_6N_3S$. Вычислено, %: С 56,52; Н 4,74.

Синтез 2-амино-5-анабазин-4-ил-4-фенилтиазола (2.145) в условиях микроволнового облучения. К раствору 1 г (0,0057 моль) 2-амино-4-фенилтиазола в 20 мл хлороформа было добавлено по каплям 0,29 мл брома в 2 мл хлороформа, смесь была перемешана в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили, добавили 0,48 г анабазина, растворенного в 10 мл пиридина, и подвергали микроволновому облучению в течение 7-10 мин при мощности 70 Вт. Пиридин был отогнан в вакууме, затем добавили хлороформ. Органический слой был промыт насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, насыщенным раствором соли и высушен над сульфатом натрия. Растворитель отогнали в вакууме и образовавшаяся смола очищена колоночной хроматографией на силикагеле, элюент гексан : этилацетат 2:1. Выход продукта составил 0,95 г (49,6 %), т. пл. 65-70 °С. Найдено, %: С 67,91; Н 6,04. $C_{19}H_{20}N_4S$. Вычислено, %: С 67,83; Н 5,99.

3.3.15 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинов

Общая методика синтеза 3,4-дигидропиримидинов в растворителе в условиях конвекционного нагрева¹¹⁵. В круглодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл снабженную обратным холодильником поместили 50 мл этилового спирта, 0,03 моль соответствующего ароматического альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид. Реакционную смесь кипятили в течение 24 часов. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровыва-

ли, промывали холодным этиловым спиртом, высушивали, перекристаллизовывали из этанола. Выходы продуктов составили 65-95 %.

Синтез производных 3,4-дигидропиримидинов в условиях микроволнового облучения.

Метод А. В коническую термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 0,03 моль соответствующего альдегида, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 1 мин при мощности 150 Вт до образования гомогенной смеси. Затем в реакционную смесь добавили 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и снова подвергали микроволновому облучению в течение 1-3 мин при мощности 150 Вт. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола.

Метод Б. В коническую термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 5 г подложки, 0,03 моль соответствующего альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 2,46 г (0,041 моль) мочевины, тщательно перемешивали. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 30-60 с при мощности облучения 800 Вт. После окончания облучения реакционную смесь растворяли при нагревании в этаноле. Затем отфильтровывали от силикагеля, отгоняли растворитель. Образовавшийся после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (2.149) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу А из 3,19 г (0,03 моль) бензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т. пл. 208-209 °С и выходом 5,07 г (65 %).

Синтезирован по **методу Б** из 3,19 г (0,03 моль) бензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и выделен в виде порошкообразного вещества белого цвета с т. пл. 210 °С и выходом 6,1 г (78 %). Найдено, %: С, 64,73; Н, 6,15. $C_{14}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: С, 64,60; Н, 6,20.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (2.151) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу А** из 4,1 г (0,03 моль) анисового альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 195-198 °С и выходом 4,8 г (55 %).

Синтезирован по **методу Б** из 4,1 г (0,03 моль) анисового альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 197-198 °С и выходом 6,9 г (79 %). Найдено, %: С, 62,14; Н, 6,18. $C_{15}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 62,06; Н, 6,25.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-изопропил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (2.152) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу А** из 2,2 г (0,03 моль) изомасляного альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид и выделен в виде порошкообразного вещества светло-коричневого цвета с т.пл. 170 °С и выходом 2,8 г (41 %). Найдено, %: С, 58,27; Н, 8,11. $C_{11}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: С, 58,39; Н, 8,02.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-втор-бутил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (2.150) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу А** из 2,6 г (0,03 моль) изовалерианового альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 2,46 г

(0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимида и выделен в виде порошкообразного вещества белого цвета с т.пл. 160 °С и выходом 2,46 г (48 %). Найдено, %: С, 60,11; Н, 8,45. $C_{12}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С, 59,98; Н, 8,39.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (2.153) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу А из 4,53 г (0,03 моль) п-нитробензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимида и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 205-208 °С и выходом 8,24 г (90 %).

Синтезирован по методу Б из 4,53 г (0,03 моль) п-нитробензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 208-209 °С и выходом 7,32 г (80 %). Найдено, %: С, 55,12; Н, 4,89. $C_{14}H_{15}N_3O_5$. Вычислено, %: С, 55,08; Н, 4,95.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-N,N-диметиламинофенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она (2.154) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу А из 4,48 г (0,03 моль) п-диметиламинобензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимида и выделен в виде порошкообразного вещества коричневого цвета с т.пл. 250-252 °С и выходом 5 г (55 %).

Синтезирован по методу Б из 4,48 г (0,03 моль) п-диметиламинобензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоксусной кислоты, 2,46 г (0,041 моль) мочевины и выделен в виде порошкообразного вещества коричневого цвета с т.пл. 251-252 °С и выходом 5,64 г (62 %). Найдено, %: С, 63,42; Н, 6,87. $C_{16}H_{21}N_3O_3$. Вычислено, %: С, 63,35; Н, 6,98.

3.3.16 Синтез производных 3,4-дигидропиримидинтионов

Общая методика синтеза 3,4-дигидропиримидинтионов в растворе в условиях конвекционного нагрева¹¹⁵. В круглодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл снабженную обратным холодильником поместили 50 мл этилового спирта, 0,03 моль соответствующего ароматического альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид. Реакционную смесь кипятили в течение 24 часов. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывали, промывали холодным этиловым спиртом, высушивали, перекристаллизовывали из этанола. Выходы продуктов составили 65-95 %.

Синтез производных 3,4-дигидропиримидинтионов в условиях микроволнового облучения.

Метод А. В коническую термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 50 мл изопропилового спирта, 0,03 моль соответствующего альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 4-10 мин с перерывами после каждой минуты при мощности облучения 150 Вт. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта.

Метод Б. В коническую термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 0,03 моль соответствующего альдегида, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 1 мин при мощности 150 Вт до образования гомогенной смеси. Затем в реакционную смесь добавили 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, тщательно перемешали и снова подвергали микроволновому облучению в течение 1-3 мин при мощности 150 Вт. Образовавшийся после охлаждения

реакционной смеси осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этанола.

Метод В. В коническую термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 5 г подложки, 0,03 моль соответствующего альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины, тщательно перемешивали. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 30-60 с при мощности облучения 800 Вт. После окончания облучения реакционную смесь растворяли при нагревании в этаноле. Затем отфильтровывали от силикагеля, отгоняли растворитель. Образовавшийся после охлаждения осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-фенил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиона (2.155) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу А** из 3,19 г (0,03 моль) бензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т. пл. 207-209 °С и выходом 6,2 г (75 %).

Синтезирован по **методу Б** из 3,19 г (0,03 моль) бензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т. пл. 206-208 °С и выходом 5,5 г (67 %).

Синтезирован по **методу В** из 3,19 г (0,03 моль) бензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и выделен в виде порошкообразного вещества белого цвета с т. пл. 208 °С и выходом 7,8 г (94,2 %). Найдено, %: С 61,02; Н 5,77. $C_{14}H_{16}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 60,85; Н 5,84.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(3-гидроксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиона (2.156) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу А из 3,6 г (0,03 моль) м-гидроксibenзойного альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) N-бромсукцинимид и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 187-188 °С и выходом 5,7 г (65 %). Найдено, %: С 57,31; Н 5,61. $C_{14}H_{16}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 57,52; Н 5,52.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-метоксифенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиона (2.157) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу А из 4,1 г (0,03 моль) анисового альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) NBS и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 150-151 °С и выходом 5,5 г (60 %).

Синтезирован по методу Б из 4,1 г (0,03 моль) анисового альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) NBS и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 151 °С и выходом 6,9 г (75 %).

Синтезирован по методу В из 4,1 г (0,03 моль) анисового альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 151 °С и выходом 7,8 г (85,2 %). Найдено, %: С 58,92; Н 5,87. $C_{15}H_{18}N_2O_3S$. Вычислено, %: С 58,80; Н 5,92.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-изопропил-3,4-дигидропиримидин-2(1H)-тиона (2.158) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу Б из 2,2 г (0,03 моль) изомасляного альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г

(0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) NBS и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 157-162 °С и выходом 4,55 г (67 %). Найдено, %: С 54,42; Н 7,52. $C_{11}H_{18}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 54,52; Н 7,49.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-втор-бутил-3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-тиона (2.160) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу Б из 2,6 г (0,03 моль) изовалерианового альдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) NBS и выделен в виде порошкообразного вещества белого цвета с т.пл. 165-167 °С и выходом 4,6 г (64 %). Найдено, %: С 56,34; Н 7,90. $C_{12}H_{20}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 56,22; Н 7,86.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-тиона (2.159) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу А из 0,9 г (0,03 моль) паральдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и 1,07 г (0,006 моль) NBS и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 205 °С (возг.) и выходом 1,7 г (27,7 %). Найдено, %: С 48,03; Н 6,12. $C_8H_{12}N_2O_2S$. Вычислено, %: С 47,98; Н 6,04.

Синтез 5-этоксикарбонил-6-метил-4-(4-нитрофенил)-3,4-дигидропиримидин-2(1Н)-тиона (2.161) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по методу В из 4,53 г (0,03 моль) п-нитробензальдегида, 3,9 г (0,03 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 3,12 г (0,041 моль) тиомочевины и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 198-200 °С и выходом 6,3 г (65,5 %). Найдено, %: С, 52,25; Н, 4,63. $C_{14}H_{15}N_3O_4S$. Вычислено, %: С, 52,33; Н, 4,70.

3.3.17 Синтез симметричных 1,4-дигидропиридинов

Общая методика синтеза 1,4-дигидропиридинов в классических условиях. Раствор 0,2 моль соответствующего альдегида, 52,0 г (0,4 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, 40 мл этанола и 20 мл концентрированного водного раствора аммиака. Смесь кипятится с обратным холодильником 2-8 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры. Продукт закристаллизовывают добавляя в раствор 500 мл ледяной воды. Полученный осадок очищают перекристаллизацией из этанола.

Синтез производных 1,4-дигидропиридинов в условиях микроволнового облучения.

Метод А. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 0,01 моль соответствующего альдегида, 10 мл 25 %-ного водного раствора аммиака и 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 5 мин при мощности 150 Вт с перерывами через каждые 1-2 мин. Полноту протекания реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок перекристаллизовывали из этанола.

Метод Б. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 0,59 мл ледяной уксусной кислоты, затем постепенно при перемешивании прибавляли 25 %-ный водный раствор аммиака до появления устойчивого запаха аммиака. После этого к реакционной смеси добавляли 0,01 моль соответствующего альдегида и 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 5-10 мин при мощности 150 Вт с перерывами через каждые 1-2 мин. Полноту протекания реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок перекристаллизовывали из этанола.

Метод В. В плоскодонную термостойкую колбу емкостью 250 мл поместили 0,015 моль соответствующего альдегида, 2,6 г (0,02 моль) эти-

лового эфира ацетоуксусной кислоты и 0,72 г (0,0075 моль) карбоната аммония. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 15-20 мин при мощности 150 Вт с перерывами через каждые 5 мин. Полноту протекания реакции контролировали с помощью ТСХ. Образовавшийся после охлаждения реакционной смеси осадок перекристаллизовывали из этанола.

Синтез 4-фенил-2,6-диметил-3,5-дикарбозтокси-1,4-дигидропиридина (2.189) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу Б** из 1,06 г (0,01 моль) бензальдегида и 2,6 г (0,02 моль) ацетоуксусного эфира и выделен в виде кристаллического вещества светло-желтого цвета с т.пл. 165 °С и выходом 2,84 г (86 %).

Синтезирован по **методу В** из 1,59 г (0,015 моль) бензальдегида, 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 0,72 г (0,0075 моль) карбоната аммония и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 165 °С и выходом 2,15 г (65 %). Найдено, %: С, 69,32; Н, 7,11. $C_{19}H_{23}N_4$. Вычислено, %: С, 69,28; Н, 7,04.

Синтез 4-(4-нитрофенил)-2,6-диметил-3,5-дикарбозтокси-1,4-дигидропиридина (2.194) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу А** из 1,51 г (0,01 моль) п-нитробензальдегида и 2,6 г (0,02 моль) ацетоуксусного эфира и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 161 °С и выходом 2,5 г (68 %).

Синтезирован по **методу Б** из 1,51 г (0,01 моль) п-нитробензальдегида и 2,6 г (0,02 моль) ацетоуксусного эфира и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 161 °С и выходом 3,09 г (82,6 %). Найдено, %: С, С, 60,89; Н, 5,87. $C_{19}H_{22}N_2O_6$. Вычислено, %: С, 60,95; Н, 5,92.

Синтез 4-(4-метоксифенил)-2,6-диметил-3,5-дикарбозтокси-1,4-дигидропиридина (2.192) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу Б** из 1,36 г (0,01 моль) анисового альдегида и 2,6 г (0,02 моль) ацетоуксусного эфира и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 154 °С и выходом 2,3 г (64 %).

Синтезирован по **методу В** из 2,04 г (0,015 моль) анисового альдегида, 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 0,72 г (0,0075 моль) карбоната аммония и выделен в виде порошкообразного вещества желтого цвета с т.пл. 154 °С и выходом 1,9 г (53 %). Найдено, %: С, 66,91; Н, 7,08. $C_{20}H_{25}NO_5$. Вычислено, %: С, 66,83; Н, 7,01.

Синтез 4-изопропил-2,6-диметил-3,5-дикарбозтокси-1,4-дигидропиридина (2.193) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу В** из 1,08 г (0,015 моль) изомасляного альдегида, 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 0,72 г (0,0075 моль) карбоната аммония и выделен в виде порошкообразного вещества светло-желтого цвета с т.пл. 198 °С и выходом 1,39 г (47 %). Найдено, %: С, 65,12; Н, 8,45. $C_{16}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: С, 65,06; Н, 8,53.

Синтез 4-втор-бутил-2,6-диметил-3,5-дикарбозтокси-1,4-дигидропиридина (2.191) в условиях микроволнового облучения.

Синтезирован по **методу В** из 1,29 г (0,015 моль) изовалерианового альдегида, 2,6 г (0,02 моль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты и 0,72 г (0,0075 моль) карбоната аммония и выделен в виде порошкообразного вещества светло-коричневого цвета с т.пл. 187 °С и выходом 1,64 г (53 %). Найдено, %: С, 66,07; Н, 8,73. $C_{17}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: С, 65,99; Н, 8,80.

3.3.18 Синтез 5-изопропилат-3-(2-метоксиэтилат)-4-(3-нитрофенил)-2,6-диметил-1,4-дигидропиридин (Нимодипина) (2.195)

Стадия (А). Смесь из состоящую из 0,01 г пиперидина 3,02 г о-нитробензальдегида и 3,2 г 2-метоксиэтилового эфира ацетоуксусной кислоты облучают при мощности 350 Вт в течении 3-х минут

Стадия (В) 30 мл водного раствора аммиака (25%) с 2,88 г изопропилового эфира ацетоуксусной кислоты. Смесь облучается при мощности 350 Вт в течении 3-х минут.

Стадия (С). Содержимое реакционных смесей (А) и (В) объединялись и подвергались облучению волнами сверхвысокой частоты в течении 3-х минут при мощности 350 Вт. Выход конечного продукта составил 80%. Т.пл= 127°C.

3.3.18 Синтез гидразида изоникотиновой кислоты в условиях МВ-облучения

Гидразид изоникотиновой кислоты (2.201). 0,5 г (0,004 моль) изоникотиновой кислоты растворили в 2 мл 30 % раствора гидразина в воде в термостойкой конической колбе объемом 250 мл. Полученный раствор подвергли МВ-облучению при мощности 600 Вт в течение 10 мин (2 раза по 5 мин). Реакционную массу после остывания до комнатной температуры упарили при 90 Вт в течение 5 мин в микроволновой печи. На дне колбы образовалось густое масло светложелтого цвета. Поставили колбу с реакционной массой на лед. При охлаждении выпадают кристаллы ГИНК-а. Образовавшийся продукт отфильтровали на воронке Шотта, перекристаллизовали из воды и спирта. Т.пл.170-174 °С, выход 30 %. Найдено, %: С 52,64; Н 5,25. $C_6H_3N_3O$. Вычислено, %: С 52,55; Н 5,14.

Синтез ГИНКа в классических условиях (2.201) Синтез

гидрохлорида хлорангидрида изоникотиновой кислоты 5

г (0,042 моль) тионилхлорида в течение 30 мин прилили к 3,6 г (0,029 моль) изоникотиновой кислоты. Температура при этом повысилась до 60-70 °С и изоникотиновая кислота переходит в раствор. Реакционную массу нагрели в течение 2 ч при 74-76 °С и избыток тионилхлорида отогнали в вакууме (350 мм). Полученный гидрохлорид хлорангидрида изоникотиновой кислоты без выделения использовали на следующей стадии.

Синтез этилового эфира изоникотиновой кислоты. Гидрохлорид хлорангидрида ИНК прибавили при температуре не выше 75-80 °С к 2,9 г

безводного этилового спирта. Реакционную массу кипятили 1 ч, охладили до 15-20 °С, добавили 5 г льда и нейтрализовали 20 % раствором едкого натра (~ 3 мл) до исчезновения кислой реакции, поддерживая температуру в массе не выше 20 °С. Затем прибавили в течение 1 ч 8 мл 20 % раствора соды до pH 10,0-11,0, этиловый эфир ИНК отделили, а водно-щелочной раствор экстрагировали дихлорэтаном (3 x 5 г). Дихлорэтановые экстракты и этиловый эфир ИНК объединили, высушили сульфатом натрия, отфильтровали, упарили и остаток перегнали.

Синтез гидразида изоникотиновой кислоты (2.201). Полученный этиловый эфир ИНК в течение 10 мин при 15-20 °С и перемешивании прибавили к 2 г (0,03 моль) 85 % гидразин гидрата. Температура массы при этом повысилась до 60-70 °С. Оставили на 2 ч, добавили 2 г спирта, нагрели до разжижения и слили для кристаллизации. Выпавший ГИНК отфильтровали, промыли спиртом и высушили. Выход 74 %.

3.3.19 Синтез изоникотиноил-(3-метокси-4-оксибензаль)-гидразона, гидрата («Фтивазид») (2.208) в условиях МВ-облучения

Изоникотиноил-(3-метокси-4-оксибензаль)-гидразон, гидрат (2.208). 0,5 г ГИНКа (2.201) растворили в воде и прибавили 0,73 г ванилина, растворенного в воде. Реакционную массу подвергли МВ-облучению при мощности 360 Вт и времени 2 мин. При остывании реакционной массы образовался светложелтый кристаллический порошок продукта, со слабым запахом ванилина. Т.пл. 225-226 °С, выход 97 %. Найдено, %: С 62,03; Н 4,87. $C_{14}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: С 52,55; Н 5,14.

Синтез изоникотиноил-(3-метокси-4-оксибензаль)-гидразона, гидрата в классических условиях (2.208). К нагретому до 50 °С раствору 4,2 г (0,027 моль) ванилина в 8 мл воды прилили в течение 15-20 мин нагретый до 50 °С раствор 3,8 г (0,026 моль) 97 % ГИНК-а (2.201) в 20 мл воды. Оставили на 3 ч при 60 °С, затем реакционную массу охладили до

20⁰С, отфильтровали продукт, промыли 15 мл нагретой до 70⁰С воды и высушили при 60⁰С. Выход 90 %.

3.3.20 Синтез бис-изоникотиноил-гидразинометана («Метазид») (2.209) в условиях МВ-облучения

Бис-изоникотиноил-гидразинометан (2.209). 0,5 г ГИНКа (2.201) растворили в воде и прибавили 0,1 г параформа. Реакционную массу подвергли МВ-облучению при мощности 360 Вт и времени 30 с. При остывании реакционной массы образуется белый кристаллический порошок продукта. Т.пл. 175-179⁰С, выход 65 %. Найдено, %: С 54,65; Н 5,03. $C_{13}H_{14}N_6O_2$. Вычислено, %: С 54,54; Н 4,93.

Синтез бис-изоникотиноил-гидразинометана в классических условиях (2.209). Суспензию 5 г (0,035 моль) ГИНКа (2.201) в 5 мл воды нагрели до 60-80⁰С. Когда ГИНК полностью растворится, прибавили 1 г угля, нагрели при той же температуре 5-10 мин и отфильтровали, уголь промыли 2 л горячей воды. К фильтрату при 60-80⁰С прибавили 30 г (0,035 моль) 37 % формалина и продолжили перемешивание. Через 5-10 мин началось образование белого осадка. Смесь перемешивали 1,5 ч при 60-80⁰С, охлаждали до 15-20⁰С и через 3 ч осадок отфильтровали, промыли от формалина 30-40 мл холодной воды и 10 мл этилового спирта. Выход 70 %.

В классической органической химии есть «трудные» реакции. Химики органики привыкли, что такого рода реакции протекают долго, требуют высоких температур, давления, избытка реактивов, а выходы желаемого продукта в таких процессах, зачастую, совсем не высокие. Трудные реакции были сами собой разумеющимися до тех пор, пока не появилась микроволновая химия, позволяющая сократить время многих органических реакций в сотни, тысячи раз. В условиях микроволновой активации стали протекать реакции, считавшиеся ранее невозможными. В тоже время реакции, успешно протекающие в обычных условиях при микроволновой активации протекают не всегда успешно, а в ряде случаев меняют своё направление, приводя к нехарактерным продуктам. В книге подробно описаны теоретические воззрения на органический синтез в условиях микроволнового облучения; приведено описание современного микроволнового оборудования; подробно описаны методы получения синтеза практически востребованных гетероциклов, в том числе и лекарственных соединений. Книга будет полезна студентам, магистрантам, научным работникам и всем желающим освоить альтернативные методы проведения органических реакций в условиях микроволновой активации.



Дмитрий Хрусталёв

Хрусталёв Дмитрий Петрович, доктор химических наук, Лауреат Премии Фонда «Первого Президента Республики Казахстан» в области науки. Директор НИИ "Новые материалы", г. Караганда. Газалиев Арстан Мауленович, доктор химических наук, академик НАН РК, Лауреат Государственной премии Республики Казахстан в области науки. Ректор КарГТУ, г. Караганда.



978-3-8443-5816-2