

Всероссийский конкурс учебно-исследовательских работ старшеклассников  
по политехническим, естественным, математическим дисциплинам  
для учащихся 9-11 классов

Химия

**Учебно-исследовательская работа**

**Синтез, квантово-химическое моделирование и дальнейшие превращения  
некоторых азотсодержащих гетероциклов**

Выполнили:  
Смирнов Павел Андреевич  
Болонкин Кирилл Анатольевич  
11 класс Лицей №1  
Научный руководитель:  
Бердников Роман Александрович

Пермь. 2018.

## Содержание

|   |    |
|---|----|
| Введение.....   | 4  |
| 1. Обзор литературы.....  | 5  |
| 2.1. Классификация гетероциклических соединений.....                                  | 5  |
| 2.1.1. Гетероциклические соединения с одним гетероатомом.....                         | 5  |
| 2.1.2. Гетероциклические соединения с двумя гетероатомами.....                        | 5  |
| 2.2. Примеры применения гетероциклических соединений.....                             | 5  |
| 2.2.1. Лекарственные препараты и биологически активные соединения.....                | 5  |
| 2.2.2. Комплексообразующие реагенты для выделения ионов.....                          | 7  |
| 3. Экспериментальная часть.....   | 8  |
| 3.1. Синтез 3,5-диметилизооксазола.....   | 8  |
| 3.2. Синтез 3,5-диметилпиразола.....  | 9  |
| 3.3. Синтез 3-(4-метилфенил)-5-метоксикарбонилпиразола.....                           | 13 |
| 3.4. Синтез 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.....  | 14 |
| 3.5. Синтез 2,6-диметил-4,4-диэтил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидро-<br>пиридина..... | 15 |
| 3.6. Синтез 1-(2,4-динитрофенил)-3,5-диметилпиразола.....                             | 16 |
| Выводы.....   | 21 |
| Список литературы.....  | 22 |
| Благодарности.....  | 23 |

## **Цели и задачи**

### *Цель:*

Исследовать методы синтеза азотсодержащих гетероциклов и возможность их варьирования, физико-химические характеристики и дальнейшие превращения синтезированных гетероциклов.

### *Задачи:*

- 1) Синтезировать азотсодержащие гетероциклические соединения, а именно: производные изоксазола, пиразола, карбазола, пиридина.
- 2) Исследовать взаимодействие синтезированного 3,5-диметилпиразола с 2,4-динитрохлорбензолом.
- 3) Исследовать полученные соединения методами ИК- ЯМР-спектроскопии и методами квантовой химии.

## **1. Введение.**

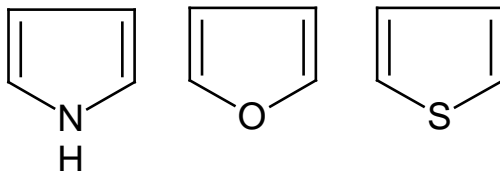
На сегодняшний день синтез и химические свойства гетеро-циклических соединений составляют одну из важнейших и активно развивающихся областей органической химии. Область применения этих соединений включает такие отрасли, как органические электропроводящие материалы, лекарственные препараты, комплексообразующие агенты для извлечения ионов цветных металлов и т.д.

## 2. Обзор литературы.

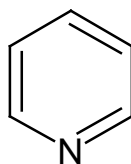
### 2.1. Классификация гетероциклических соединений.

2.1.1. Гетероциклические соединения с одним гетероатомом. Наиболее важными представителями этого класса соединений являются:

- пятичленные гетероциклы пиррол, фуран и тиофен.



- шестичленный гетероцикл пиридин.



Основным методом получения азотсодержащих гетероциклов являются конденсации карбонильных соединений с аминами. Так, синтез Пааля-Кнорра состоит в нагревании 1,4-дикетонов с аммиаком и первичными аминами (схема 1) [1].

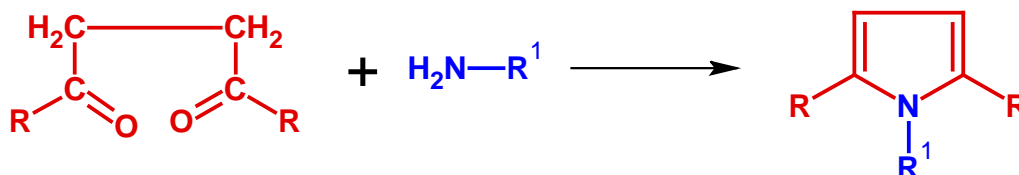
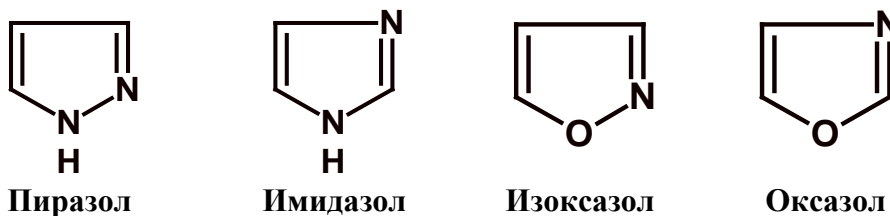


Схема 1

2.1.2. Гетероциклические соединения с двумя гетероатомами. В качестве представителей этого класса соединений можно привести пиразол, изоксазол, оксазол, имидазол.



Пиразол

Имидазол

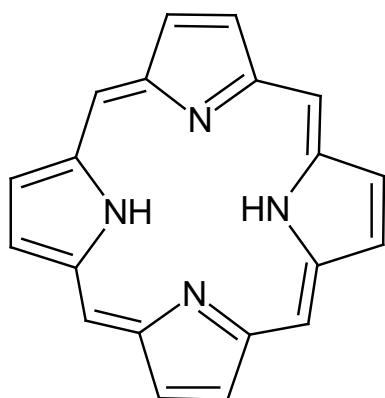
Изоксазол

Оксазол

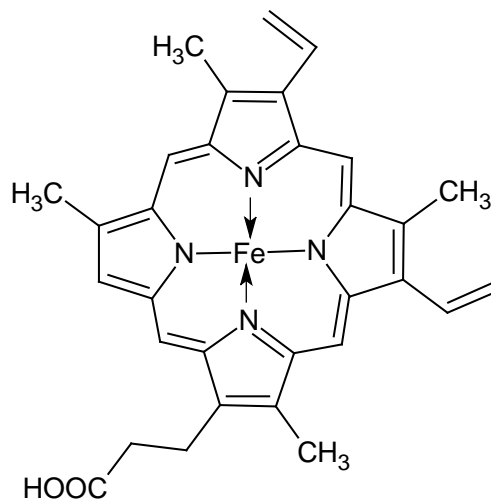
2.2. Примеры применения гетероциклических соединений.

2.2.1. Лекарственные препараты и биологически активные соединения.

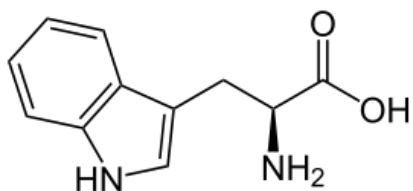
Гетероциклические фрагменты содержатся в важнейших для процессов жизнедеятельности биологических соединениях - так, аминокислота триптофан содержит индольный фрагмент, аскорбиновая кислота (витамин С) - фурановый фрагмент, порфирина и гемма - пиррольный фрагмент и т.д.



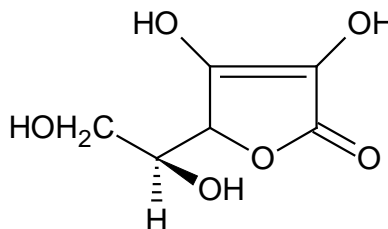
**Порфирин**



**Гем**



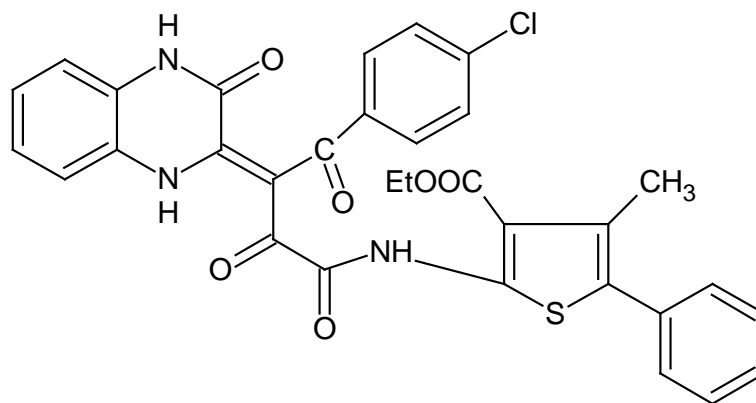
**Триптофан**



**Аскорбиновая кислота**

### Биологически активные соединения с гетероциклическими фрагментами

Гетероциклические фрагменты содержатся во многих лекарственных средствах, разрабатываются новые препараты на их основе. Так, в Пермском Государственном университете синтезировано потенциальное лекарственное средство с высокой гипогликемической активностью, получившее условное название «глитифен» [а]. В его структуре присутствуют два гетероциклических фрагмента: хиноксалиновый и тиофеновый.



**Глитифен**

### 2.2.2. Комплексообразующие реагенты для выделения ионов.

Одним из примеров успешного применения производных гетероциклических соединений для выделения ионов различной природы является применение антипирина и его конденсированных производных - диантипирилметанов в процессах комплексообразования и экстракции. На рис. с представлено строение комплекса диантипирилметана с титаном [3].

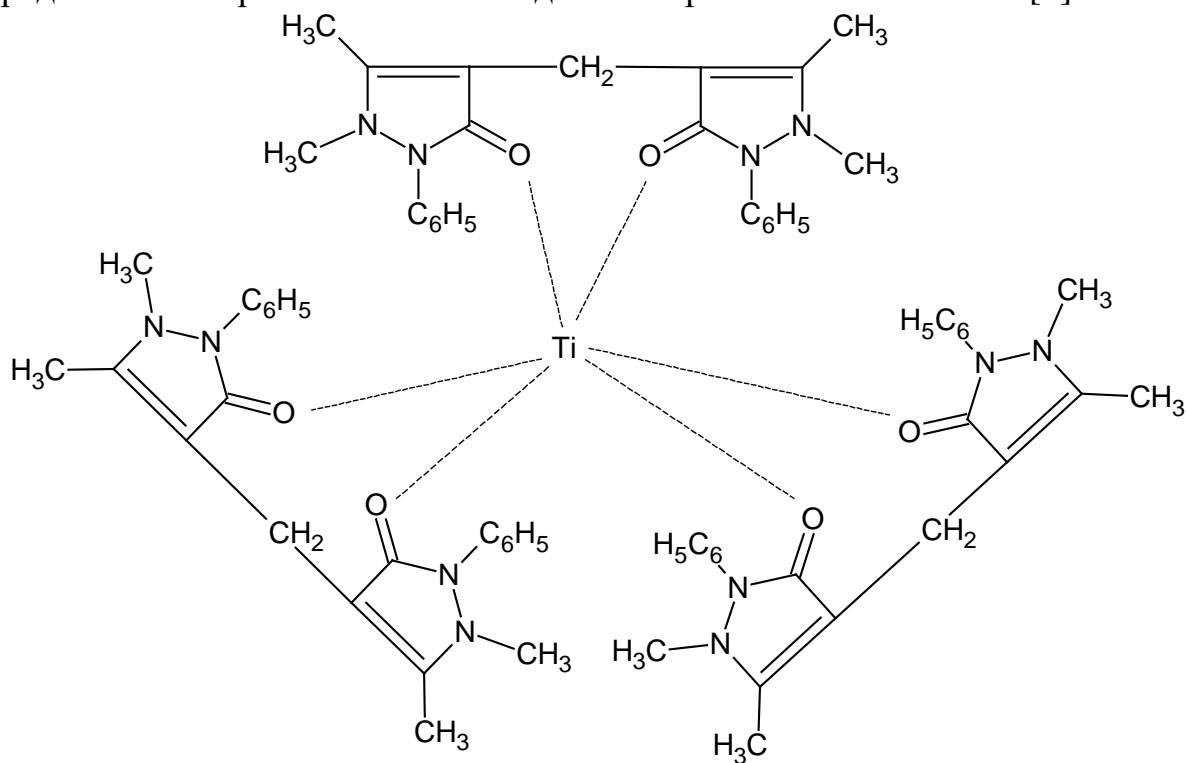


Рис. с. Комплекс диантипирилметана с ионом  $Ti^{4+}$ .

### 3. Экспериментальная часть.

#### 3.1. Синтез 3,5-диметилизоксазола.

Работа с таким опасным и токсичным соединением, как гидроксиламин, требует большой осторожности. Из соображений безопасности подбор методики осуществлялся исходя из описанных в литературе различных синтезов с гидроксиламином. В литературе [4] описано получение оксима алифатического циклического кетона - циклододеканона (схема 1) - путем кипячение смеси кетона, гидрохлорида гидроксиламина и воды в метаноле с обратным холодильником в течение 1 ч. Нами была предпринята попытка синтеза оксазола из гидрохлорида гидроксиламина и ацетилацетона в подобных условиях (схема 2), метанол заменили на этанол ввиду труднодоступности и токсичности первого. После охлаждения реакционной массы наблюдали выпадение значительного количества непрореагировавшего гидроксиламина, дальнейшую работу с реакцией ввиду опасности гидроксиламина не продолжали.

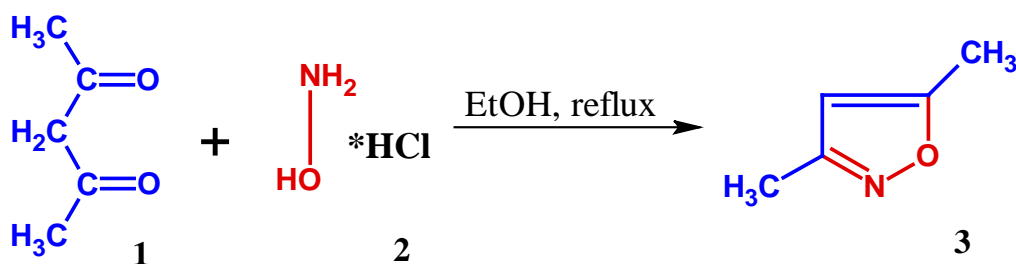


Схема 1



### 3.2. Синтез 3,5-диметилпиразола.

Синтез 3,5-диметилпиразола **5** проводили медленным прикапыванием ацетилаcetона **1** к смеси сульфата гидразина **4** и 10%-ного раствора гидроксида натрия при перемешивании и поддержании температуры не выше 15<sup>0</sup>С [5]. После прикапывания и полуторочасового перемешивания неорганические соли растворяли в воде. Продукт реакции, согласно методике, надлежит экстрагировать диэтиловым эфиром. Поскольку диэтиловый эфир относится к прекурсорам наркотических веществ и в связи с этим является труднодоступным соединением, в качестве экстрагента вместо него использовали этилацетат. Эфирные вытяжки объединяли, этилацетат отгоняли, продукт реакции концентрировали на воздухе.

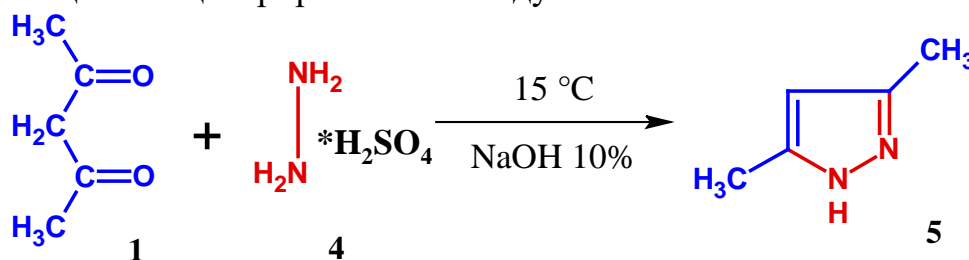


Схема 2

Полученное вещество исследовано методом ЯМР-спектроскопии. На рис. 1. представлен реальный ЯМР <sup>1</sup>Н-спектр соединения **5**, на рис. 2. - аналогичный спектр, симулированный в программе MestReNova. Сходимость между симулированным и реальным спектром удовлетворительна.

На рис. 3. представлен спектр ЯМР <sup>13</sup>С пиразола **5**, а на рис. 4. - аналогичный спектр, симулированный в программе MestReNova. Сходимость между симулированным и реальным спектром удовлетворительна, сопоставление представлено в таблице 1.

Таблица 1. Сопоставление реального и симулированного спектров пиразола 4.

| Сигналы реального спектра ЯМР <sup>13</sup> С | Сигналы симулированного спектра ЯМР <sup>13</sup> С |
|---|---|
| уширенный 142.58                              | дублет 144.57 142.83                                |
| 103.09  | 104.08  |
| 11.68   | дублет 12.05 11.57                                  |

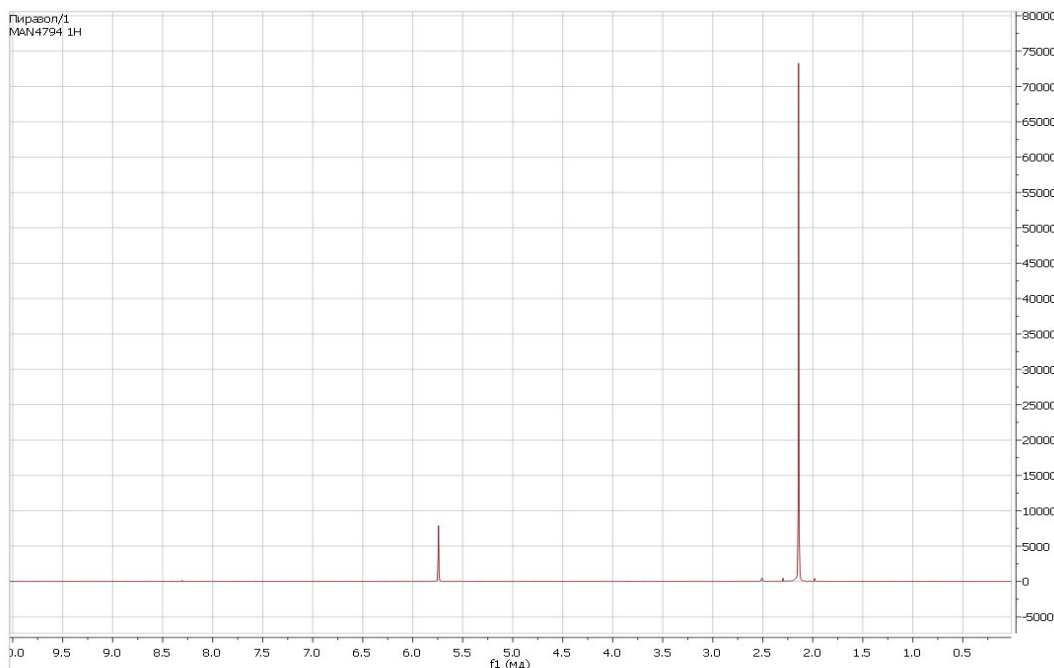


Рис. 1. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр соединения 5.

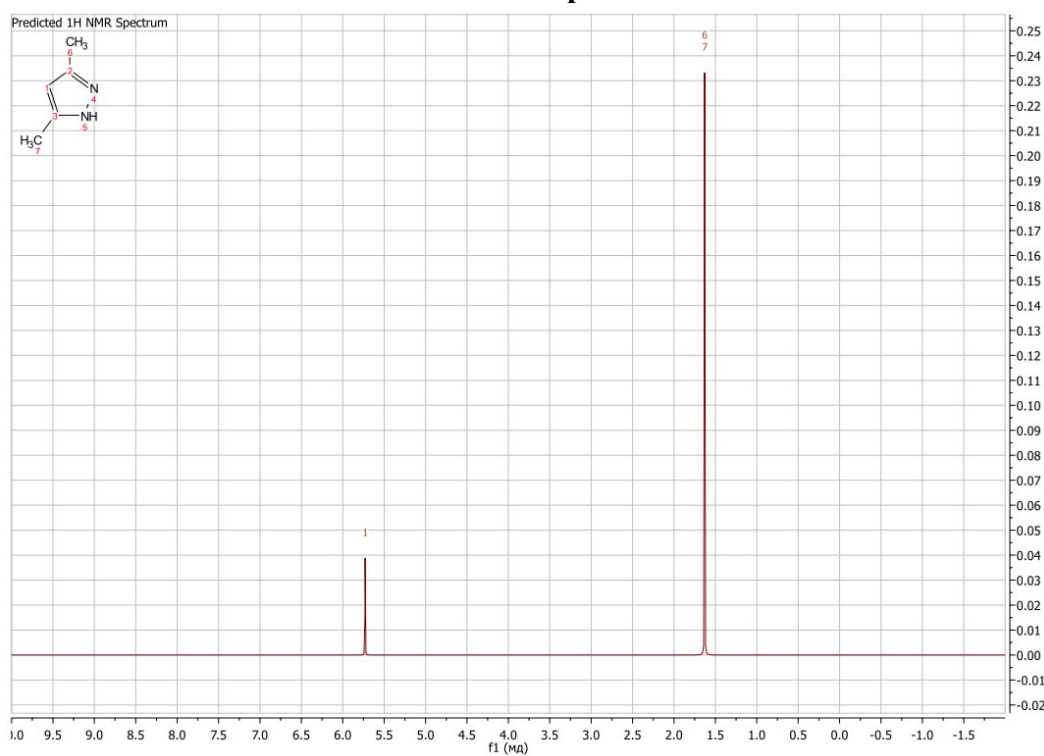


Рис. 2. Симулированный ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр соединения 5.

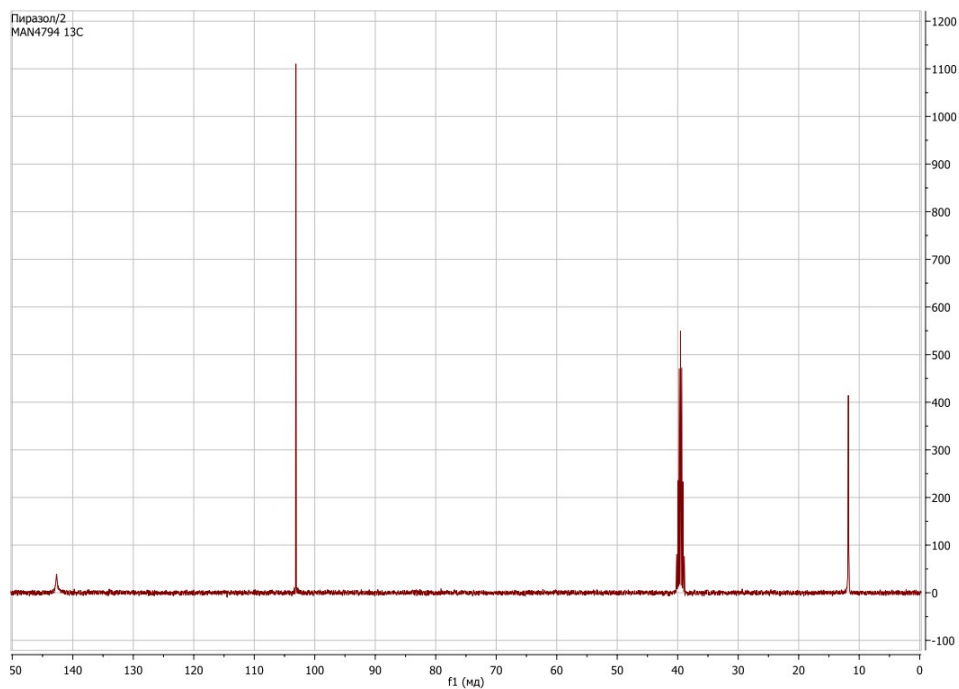


Рис. 3. ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектр соединения 5.

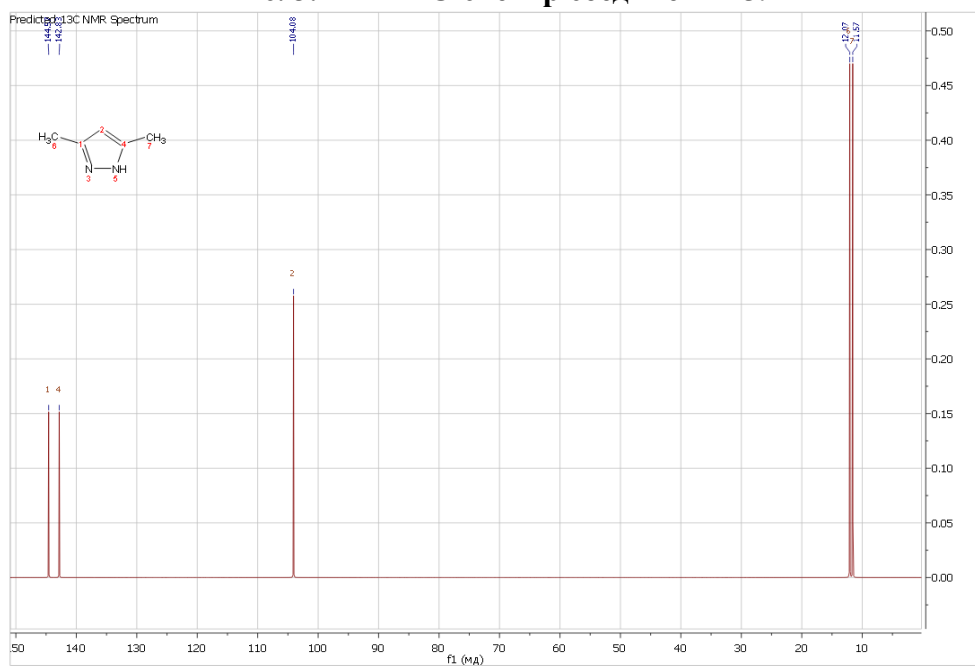
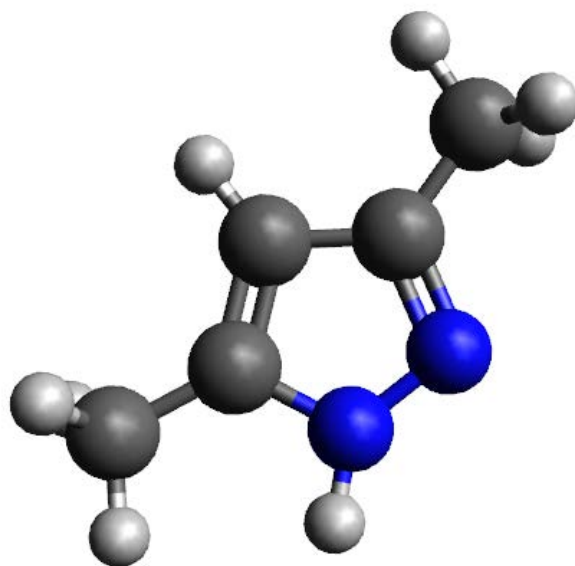


Рис. 4. Симулированный ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектр соединения 5.

Методами квантовой химии (пакет программ МОРАС, приближение РМ7) рассчитана оптимизированная геометрия соединения **4** (рис. 5).



**Рис. 5.** Оптимизированная геометрия молекулы соединения **4**.

### 3.3. Синтез 3-(4-метилфенил)-5-метоксикарбонилпиразола.

Взаимодействием эквимолярной смеси метилового эфира бензоилпировиноградной кислоты **6** и гидразинсульфата **4** в толуоле в присутствии поташа получен 3-(4-метилфенил)-5-метоксикарбонилпиразол **7** (схема 3). Нами проведено квантово-химическое исследование соединения **6** (пакет программ МОРАС, приближение РМ7), его оптимизированная геометрия представлена на рис. 6.

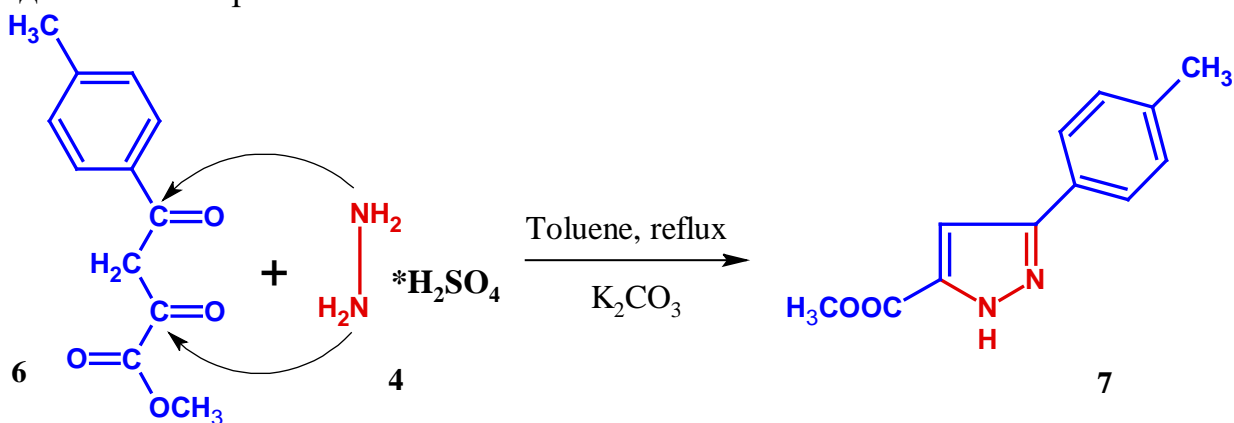


Схема 3

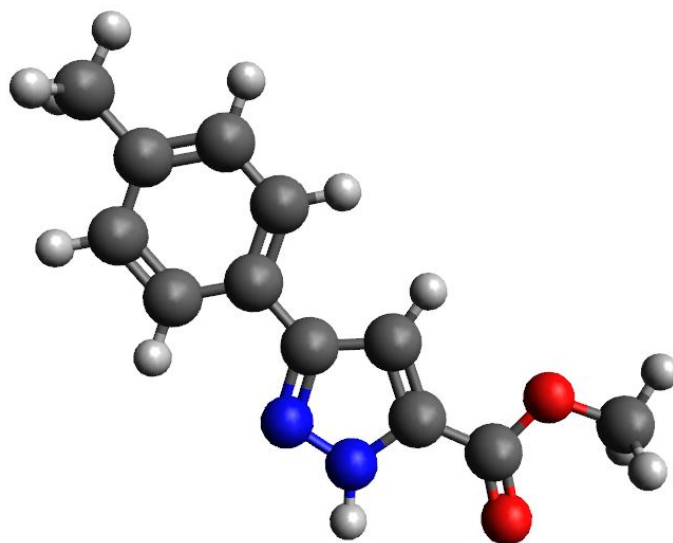


Рис. 6. Оптимизированная геометрия соединения **7**.

### 3.4. Синтез 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола.

Взаимодействие циклогексанона **9** с фенилгидразином **8** в кипящей уксусной кислоте, проводимое нами согласно методике [6], теоретически должно приводить к образованию 1,2,3,4-тетрагидрокарбазола **11** (схема 4). Однако в реакционной среде помимо кристаллов продукта наблюдалось значительное количество белого вещества, которое гипотетически могло быть непрореагировавшим фенилгидразином, в связи с высокой опасностью которого дальнейшая работа с реакцией не проводилась.

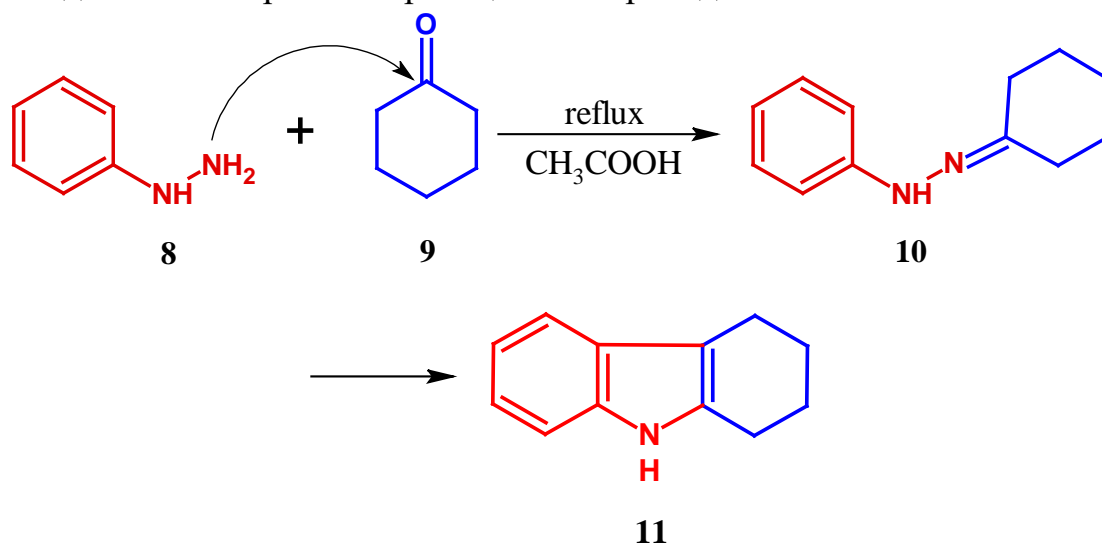


Схема 4

### 3.5. Синтез 2,6-диметил-4,4-диэтил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридина.

В литературе описана методика проведения реакции Ганча кипячением смеси уротропина, ацетоуксусного эфира **12a** и ацетата аммония (схема 5) с образованием 2,6-диметил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридина **13a**. Нами проведена аналогичная реакция с диэтилацетоуксусным эфиром, получены желтоватые кристаллы вещества **13b**, *предположительное* строение которого также представлено на схеме 5.

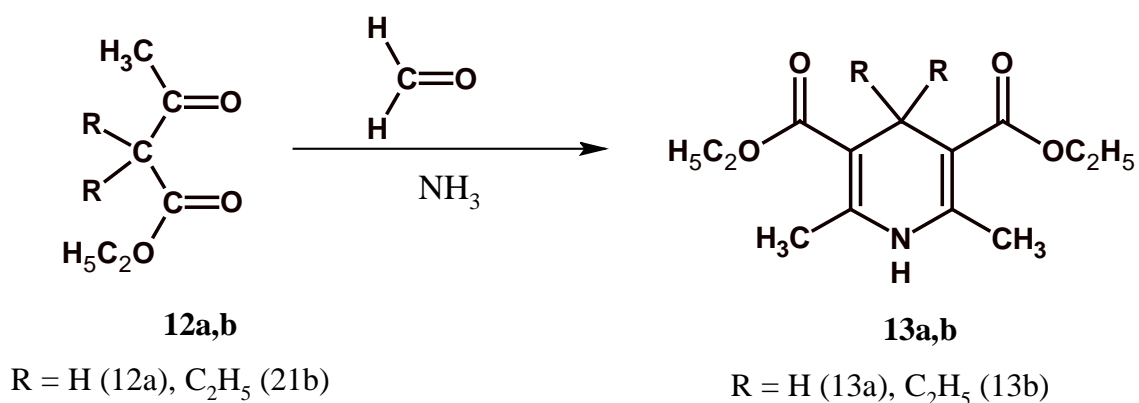


Схема 5

### 3.6. Синтез 1-(2,4-динитрофенил)-3,5-диметилпиразола.

Кипячением смеси эквимольных количеств гидроксида натрия, 3,5-диметилпиразола **5** (получение см. пункт 3.2) и 2,4-динитрохлорбензола **14** в ДМФА в течение 3 ч. с последующей экстракцией продукта хлороформом получен 1-(2,4-динитрофенил)-3,5-диметилпиразол **15** (схема 6).

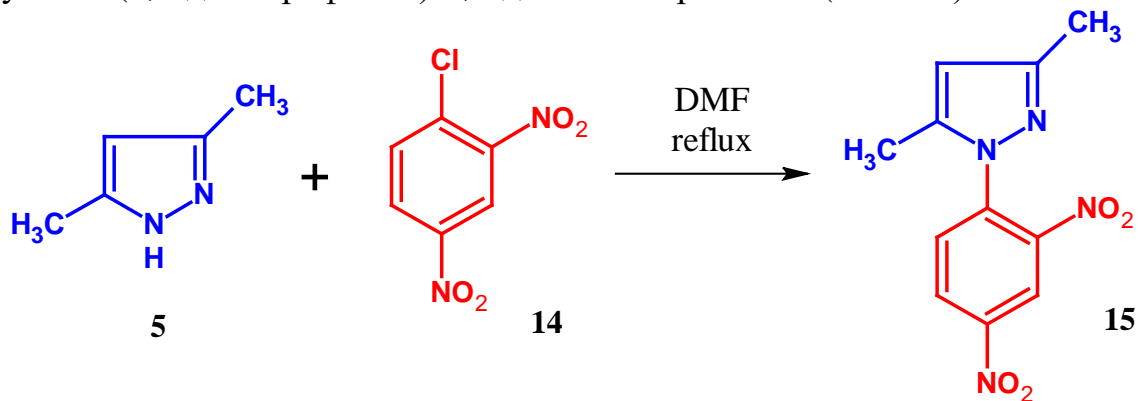


Схема 6

Нами исследованы ЯМР и ИК-спектры соединения **14**. ИК-спектр соединения **14** (рис. 7) содержит две интенсивные полосы в интервале  $1550\text{--}1609\text{ см}^{-1}$ , что свидетельствует о наличии нитрогрупп, полоса  $3679\text{ см}^{-1}$  может отвечать колебаниям NH-группы таутомерной енаминной формы, полосы  $3022$  и  $3092\text{ см}^{-1}$  соответствуют валентным колебаниям связей C-H ароматических колец.

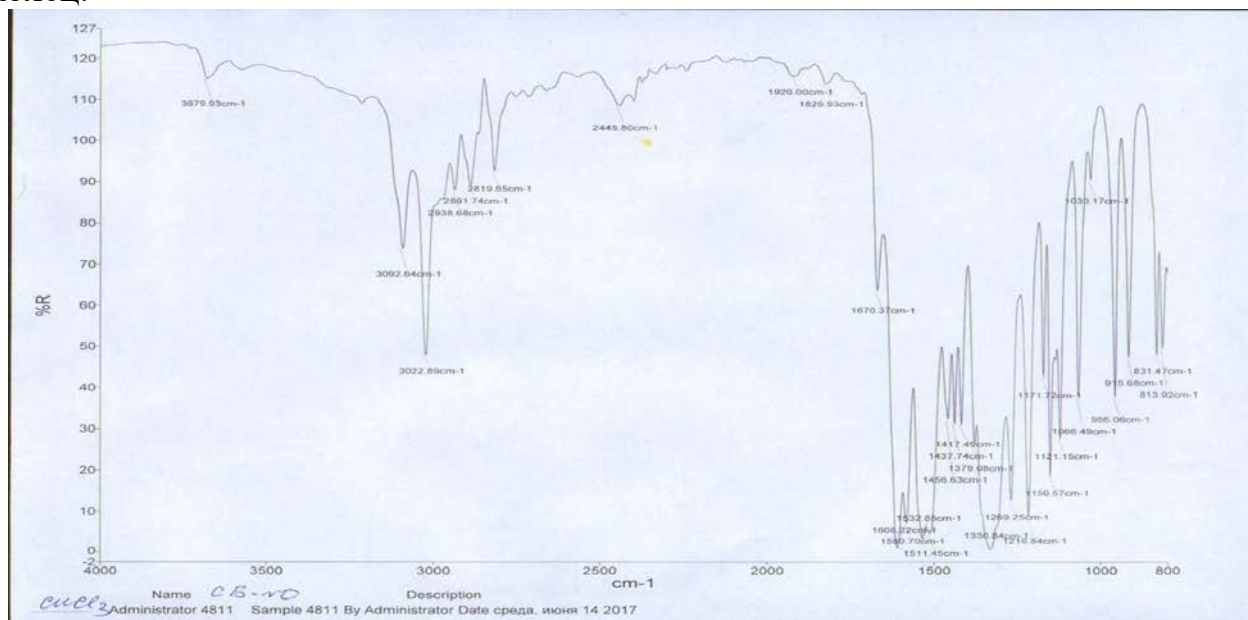


Рис. 7. ИК-спектр соединения **15**

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **15** (рис. 8) содержит два синглета 3.02 м.д. и 3.27 м.д., соответствующие метильным группам в положениях 3 и 5 пиразольного цикла, а также два дублета 7.28 и 8.21 м.д. и синглет, 8.59 м.д. соответствующие протонам арильного заместителя в положении 1 пиразола. Симулированный спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **15** представлен на рис. 9., сходимость спектра с реальным удовлетворительная.



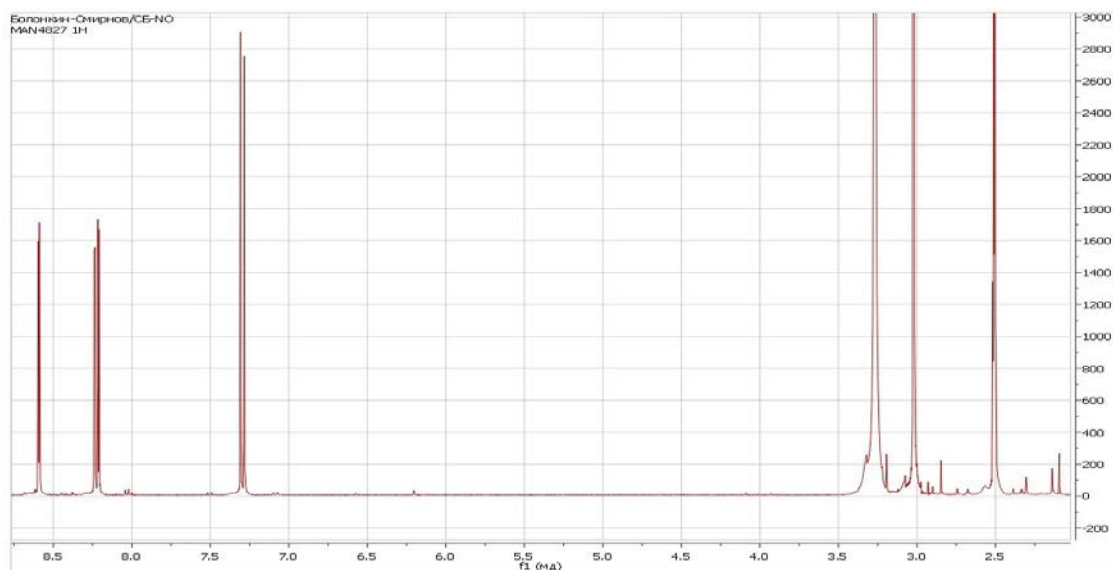


Рис. 8. ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр соединения 15.

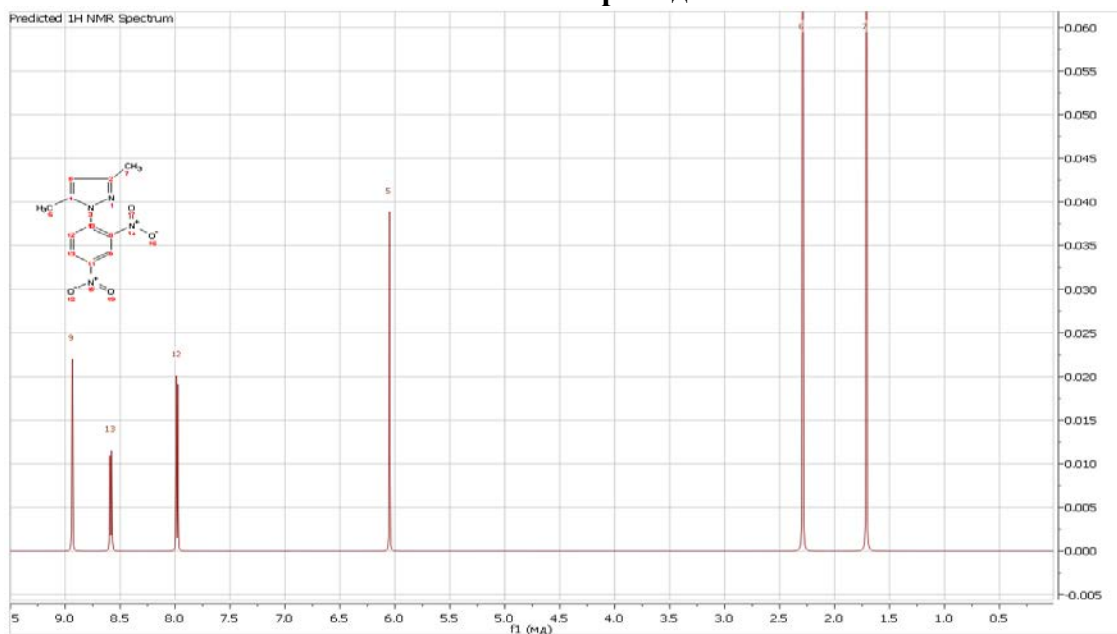


Рис. 9. Симулированный ЯМР  $^1\text{H}$ -спектр соединения 15.

С помощью квантово-химического расчета в пакете программ МОРАС (приближение РМ7) исследована оптимизированная геометрия соединения **15** (рис. 10).

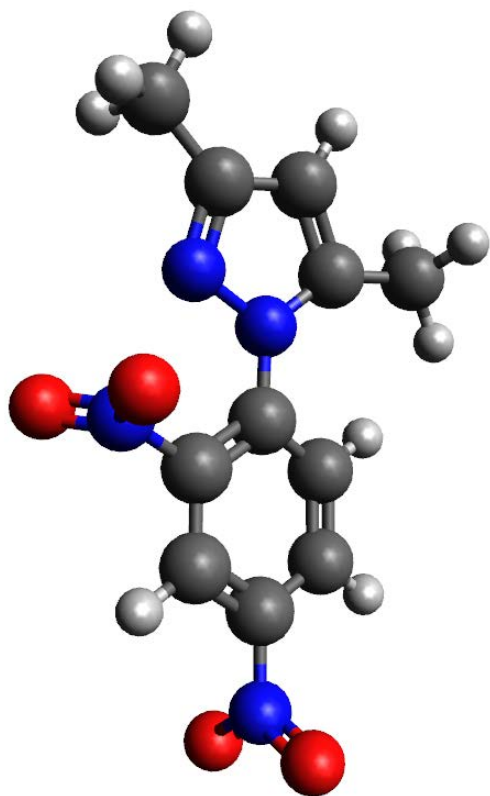
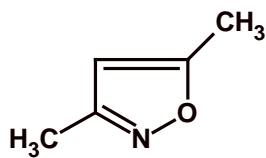
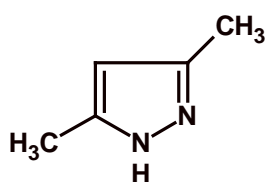


Рис. 10.

#### 4. Методики синтезов.

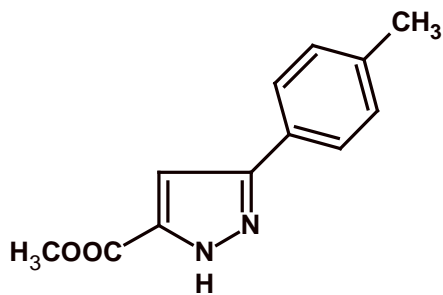


**3,5-диметилизооксазол (3).** К суспензии гидрохлорида гидроксилamina в этаноле прикапывали эквимолярное количество ацетилацетона, смесь кипятили с обратным холодильником в течении 1 ч.

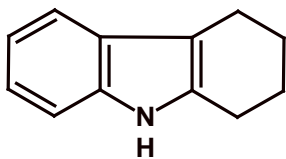


**3,5-диметилпиразол (5).** В круглодонной колбе, снабженной делительной воронкой, термометром и мешалкой и погруженной в баню со льдом, растворяли сульфат гидразина в 10% растворе гидроксида натрия. Когда температура достигала 15<sup>0</sup>С, ее поддерживали на этом уровне и к содержимому колбы при перемешивании в течение 15 минут прикапывали ацетилацетон, после чего смесь перемешивали еще в течение 1 часа. После этого к реакционной массе добавляли большое количество воды, чтобы растворить неорганические соли, и экстрагировали продукты реакции этилацетатом. Эфирные вытяжки объединяли, этилацетат отгоняли, продукт концентрировали на воздухе.

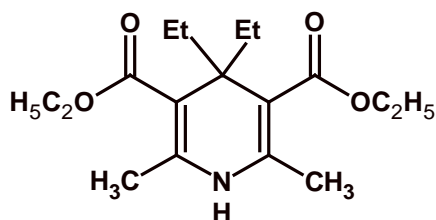
**3-(4-метилфенил)-5-метоксикарбонилпиразол (7).** Смесь эквимолярных количеств метилового эфира 4-метилбензоилпировиноградной кислоты и сульфата гидразина в присутствии поташа кипятили в толуоле в течение 2 ч. с насадкой Дина-Старка. Выпавший осадок отфильтро-вывали под вакуумом.



**1,2,3,4-тетрагидрокарбазол (11).**

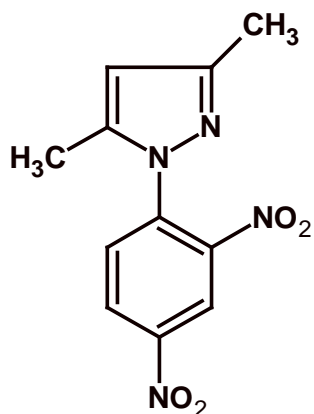


В колбу помещали гидрохлорид фенилгидразина в уксусной кислоте и довели смесь до кипения. После закипания раствора фенилгидразина нагревание раствора прекращали и прикапывали раствор циклогексанона в уксусной кислоте, поддерживая кипение раствора. Затем смесь кипятили 45 минут и при перемешивании выливали в колбу с водой.



**2,6-диметил-4,4-диэтил-3,5-диэтоксикарбонил-1,4-дигидропиридин (13b).** В круглодонную колбу поместили диэтилацетоуксусный эфир, уротропин, ацетат аммония и этанол. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, после чего охлаждали на ледяной бане в течение 30

минут. Выпавший осадок отфильтровывали.



**1-(2,4-динитрофенил)-3,5-диметилпиразол (15).** Смесь эквимольных количеств 2,4-динитрохлорбензола, 3,5-диметилпиразола и гидроксида натрия в ДМФА кипятили с обратным холодильником в течение 2-3 ч. После охлаждения реакционную массу выливали в воду со льдом, выпавший осадок отфильтровывали.

## Выводы

- Синтезирован ряд производных азотсодержащих гетероциклов: пиразола, изоксазола, пиридина, карбазола.
- Методами квантовой химии, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ - и ЯМР  $^{13}\text{C}$ - спектроскопии исследовано строение полученных соединений, их оптимизированная геометрия.

## Список литературы

1. Шуров С.Н. Пятичленные гетероциклические соединения с одним гетероатомом (пиррол, фуран, тиофен, селенофен, теллурофен): учеб. пособие к спецкурсу / С.Н. Шуров; Перм. гос. ун-т. - Пермь, 2008.
2. Машевская И.В., Махмудов Р.Р., Котегов В.П. и др. Биологическая активность производных гетарено[e]пиррол-2,3-дионов // Вестник Пермского университета. Серия «Химия». 2016. Вып 4(24). С. 30-49.
3. Дегтев М.И. Физико-химические свойства антипирина и его производных: монография / М.И. Дегтев, Е.Н. Аликина; Перм. гос. ун-т. - Пермь, 2009
4. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия: Реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории: Пер. с нем. - М.: Мир, 2017.
5. Синтезы органических препаратов. Сборник 4.: пер. с англ. проф. А.Ф. Платэ. - М.: Издательство иностранной литературы, 1953.
6. Травень В.Ф. Практикум по органической химии : учебное пособие / В.Ф. Травень, А.Е. Щекотихин. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.
7. 1. Сильверстейн Р. Спектроскопическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл ; пер. с англ. - М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014.
8. Иоффе Б.В., Костиков Р.Р., Разин В.В. Физические методы определения строения органических соединений. Учебн. пособие для химических вузов / Под. ред. Иоффе Б.В. - М.: Высш. шк., 1984.
9. Преч Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. - Пер. с англ. - М.: Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013.

## Приложение 1

### Благодарности

- Благодарим профессора кафедры органической химии ПГНИУ д.х.н. Сергея Николаевича Шурова и старшего преподавателя кафедры органической химии ПГНИУ Татьяну Владимировну Шаврину за съемку ИК-спектров.

- Благодарим к.х.н., старшего преподавателя кафедры неорганической химии, химической технологии и техносферной безопасности ПГНИУ Ивана Геннадьевича Мокрушина за съёмку ЯМР-спектров.

- Благодарим к.х.н. Степанову Екатерину Евгеньевну за консультативную помощь по методикам синтеза и установке программ для квантово-химического моделированию.

- Благодарим зав. лабораторией ПНИПУ Жеребцову Любовь Ивановну за предоставление органического практикума кафедры химии и биотехнологии ПНИПУ.



**Шаврина Татьяна  
Владимировна**



**д.х.н. Шуров Сергей  
Николаевич**



**к.х.н. Мокрушин Иван  
Геннадьевич**



**к.х.н. Степанова Екатерина  
Евгеньевна**