

Министерство образования Республики Беларусь

Учреждение образования  
«Белорусский государственный педагогический университет  
имени Максима Танка»

## ВОПРОСЫ ЕСТЕСТВОЗНАНИЯ

*Сборник научных статей*

Выпуск 2

Минск 2008

РЕПОЗИТОРИЙ БГПУ

УДК 50  
ББК 20  
В748

Печатается по решению редакционно-издательского совета БГПУ

*Редколлегия:*

доктор геолого-минералогических наук, профессор *М.Г. Ясовеев*;  
доктор географических наук, профессор *В.Н. Киселев*;  
доктор биологических наук, профессор *А.Г. Федорук*;  
доктора биологических наук *И.М. Степанович, Г.К. Хурсевич*;  
кандидат химических наук, доцент *Ф.Ф. Лахвич (отв. ред.)*;  
кандидат сельскохозяйственных наук, доцент *Н.В. Науменко*

*Рецензенты:*

доктор педагогических наук, профессор кафедры химии  
ВГУ им. П.М. Машерова *Е.Я. Арианский*;  
доктор биологических наук, заместитель директора по науке и инновационным  
технологиям ГНПО «Научно-практический центр НАН Беларуси» *Е.И. Бычкова*

Вопросы естествознания : сб. науч. ст. Вып. 2 / редкол. М.Г. Ясовеев, В.Н. Киселев, Н.В. Науменко и др.; отв. ред. Ф.Ф. Лахвич. – Минск : БГПУ, 2008. – 188 с.  
ISBN 978-985-501-608-4.

В сборнике помещены данные исследований в области биологии, географии, химии и методики преподавания естественнонаучных дисциплин.

Адресуется научным сотрудникам, аспирантам, магистрам и студентам, занимающимся вопросами естествознания.

УДК 50  
ББК 20

ISBN 978-985-501-608-4

© БГПУ, 2008

метода выражается в сокращении времени протекания реакции с традиционных 3-5 часов (при выходах 53-95 %) в аналогичных реакциях при термическом нагреве [11] до нескольких минут при микроволновом нагреве. Однако мы считаем, что подобные синтезы предпочтительнее проводить в специальных закрытых системах типа автоклавов, что предотвратит потерю вещества из реакционной смеси в процессе нагрева.

#### Литература

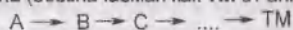
1. Welton, T. Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis / T. Welton // *Chem. Rev.* – 1999. Vol. 99 – P. 2071-2083.
2. Olivier-Bourbigou, H. Ionic liquids: perspectives for organic and catalytic reactions / H. Olivier-Bourbigou, I. Magnat // *Mol. Catal. A. Chemical.* – 2002. – Vol. 182-183. – P. 419-437.
3. Earle, M. J. Ionic liquids. Green solvents for the future / M.J. Earle, K.R. Seddon // *Pure Appl. Chem.* – 2000. – Vol. 72. № 7. – P. 1391-1398.
4. Khadilkar, B.M. Benzoylation in room temperature ionic liquid / B.M. Khadilkar, G.L. Ribeiro // *Synth. Commun.* – 2001. Vol. 30. – P. 1605-1608.
5. Earle, M.J. Friedel-Crafts reactions in room temperature ionic liquids / M.J. Earle [et al] // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1998. – Vol. 19. – P. 2097-2098.
6. Seddon, K.R. Ionic liquids for Clean Technology / K.R. Seddon // *J. Chem. Technol. Biotechnol.* – 1997. – Vol. 68. – P. 351-356.
7. Microwave assisted organic synthesis – a review / P. Lindstrom [et al] // *Tetrahedron* – 2001. – 57. – P. 0235-0283.
8. Бердонос, С.С. Микроволновая химия / С.С. Бердонос // *Соросовский образовательный журнал.* – 2001. – Том 7. – № 1. – С. 32-38.
9. Кустов, Л.М. «Green Chemistry» – новое мышление / Л.М. Кустов, И.П. Велецкая // *Рос. хим. ж.* – 2004. – Вып. XLVIII. № 6. – С. 3-12.
10. Varma, R.S. An expeditious solvent-free route to ionic liquids using microwaves / R.S. Varma, V.V. Namboorini // *Chem. Commun.* – 2001. – P. 643-644.
11. Varma, R.S. Solvent-free preparation of ionic liquids using a household microwave oven / R.S. Varma, V.V. Namboorini // *Pure Appl. Chem.* – 2001. – Vol. 73, № 8. – P. 1399-1413.

#### ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕТРОСИНТЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПРИ ПЛАНИРОВАНИИ СИНТЕЗА ГОМОЛОГОВ ПРИРОДНЫХ 2-АЦИЛПРЕЗОРЦИНОВ

Е.Н.Качак, Е.В. Манкевич, В.Э. Огородник, Т.С. Скавыш

Одной из практических задач органической химии является синтез соединений с заданной структурой. Создание молекулы со сложной структурой из нескольких простых фрагментов в одну стадию практически нереально. Следовательно, встает проблема планирования многостадийных синтезов. Для относительно простых веществ достаточно легко предложить схему синтеза. Трудности возникают при синтезе более сложных молекул, которые содержат циклы, разветвления, стереоцентры и т.п. [1].

В настоящее время есть большой набор реакций, которые можно использовать для создания тех или иных элементов сложной структуры. Вопрос заключается в выборе наиболее рационального пути. Как правило, решение представляет "цепочку" превращений, состоящую из промежуточных веществ (A, B, C, ...), связанных определенными реакциями. Итогом является целевая молекула (обозначаемая как **ТМ** от англ. target molecule).



Обычно к данной **ТМ** можно прийти не одним способом, а несколькими. Поэтому в процессе планирования синтеза приходится анализировать несколько "цепочек синтеза", выбирая оптимальную. Исходят при этом из числа стадий, доступности исходных соединений и реагентов, простоты проведения реакций, легкости выделения продуктов и их выходов.

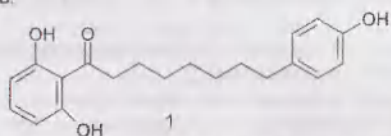
Начиная с середины 1960-х годов, был разработан систематический подход к планированию синтеза. Он включает, в первую очередь, анализ особенностей структуры **ТМ** и последующие манипуляции со структурами в направлении, обратном синтезу. Такой подход получил название "ретросинтетический анализ" [2]. Основателем его является американский химик, лауреат Нобелевской премии 1990 г Илиас Джеймс Кори.



Ретросинтетический анализ строится на постепенном уменьшении молекулярной сложности **ТМ**. Проводится последовательное упрощение структуры **ТМ** до тех пор, пока не будет получено доступное соединение, либо соединение, способ синтеза которого известен.

Молекула мысленно расщелняется на идеализированные фрагменты (катионы, анионы, радикалы), так называемые **синтоны**. Сами же реакции, обратные реакциям синтеза, называются **трансформами** (Тf)[3, 4].

В качестве примера можно рассмотреть схему ретросинтетического анализа, который был осуществлен нами при планировании многостадийного синтеза 2-(8-(4-метоксифенил)октаноил)-5-гидроксициклогексан-1,3-диона (1), являющегося гомологом природных 2-ацилрезорцинов:



Ретросинтетический анализ основывался на нескольких стратегических линиях, или стратегиях [5,4,12].

1. Стратегии, базирующиеся на трансформах.

Иными словами, базирующейся на поиске мощного упрощающего трансформы, который дал бы наибольший вклад в "дерево синтеза" (совокупность всех предполагаемых путей синтеза ТМ)[8].

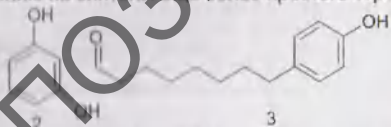
2. Стратегии, базирующиеся на структуре.

В данной стратегии определяющая роль принадлежит обнаружению в структуре ТМ потенциального исходного соединения, субъединицы.

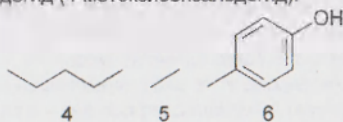
3. Стратегии, базирующиеся на функциональных группах.

При этом рассматривались различные пути перифункционализации соединений, пригодных для осуществления стадий разрабатываемой синтетической схемы.

В соответствии с вышеизложенным, на первом этапе ретросинтетического анализа был найден трансформ, предполагающий расщепление молекулы на два крупных синтона 2 и 3, для каждого из которых были определены трансформы, приводящие к перифункционализации либо расщеплению на синтоны еще более простого строения.



Исходным соединением для синтона 2 был избран 5-гидроксициклогексан-1,3-дион. Для синтона 3 были определены еще несколько трансформов, приводящих к пяти- и двухуглеродному фрагментам (синтонам), в качестве исходных соединений для которых были определены енамин (4-циклопентенилморфолин) и, так называемая, кислота Мельдрума (2,2-диметил-1,3-диоксан-1,4-дион) соответственно. Для синтона 6 исходным соединением был избран ароматический альдегид (4-метоксибензальдегид).



В результате были определены исходные соединения, а также общая синтетическая схема получения ТМ, которая можно представить в виде следующей последовательности.

1. Синтез кислоты Мельдрума[10, 11, 13].
2. Первый этап наращивания углеродного скелета. Взаимодействие бензальдегида (или замещенного бензальдегида) и кислоты Мельдрума с одновременным восстановлением и декарбоксилированием[5].
3. Получение хлорангида кислоты, синтезированной на этапе 2 [11].
4. Синтез енамина[10,11].
5. Второй этап наращивания углеродного скелета. Взаимодействие енамина с хлорангидридом кислоты, синтезированным на этапе 2, с последующим расщеплением промежуточного продукта[11].
6. Восстановление оксокислоты, полученной на этапе 5[5].
7. Синтез хлорангида кислоты[11].
8. Взаимодействие 5-гидроксициклогексан-1,3-диона с хлорангидридом кислоты, полученным на этапе 7. Последующая перегруппировка и ароматизация промежуточного соединения[6,7,10,11,12].
9. Восстановление до конечного продукта (2-ацилрезорцина) [11].

В настоящее время разработаны компьютерные программы, осуществляющие ретросинтетический анализ, или, по крайней мере, оказывающие существенную помощь в решении данной проблемы. Среди таких программ можно назвать: ARChem: Automating Retrosynthetic Chemistry; SYNGEN - Synthesis Generator; SYNCHEM; LHASA и некоторые другие [9]. Однако, подготовка органического синтеза по-прежнему представляет собой длительный процесс, неотъемлемой частью которого является определение перечня исходных веществ, совершенствование методик получения конкретных соединений и как результат разработка универсальных синтетических схем. Ретросинтетический анализ, опирающийся на глубокие знания исследователя, его научный опыт призван упорядочить данный поиск, придать ему направленность, осознанность и обоснованность.

#### Литература

1. Corey E.J., Long A.K., Robinson S.D. // Science.—1985.—Vol. 228.—P. 408.
2. Corey E.J., Wipke W.T. // Science. — 1969. — Vol. 166. — P. 178.
3. Corey E.J., Cheng X. The Logic of Chemical Synthesis, Wiley, N.-Y., 1989.
4. Ho T.L. Tactics of Organic Synthesis.—Wiley, N.-Y., 1994.
5. Фишер Г. Синтез органических препаратов.— М.: ИЛ, 1949.—сб.2, стр.209.
6. Грен Э.Я., Гринвалде А.К., Страдынь Я.П. Характеры ассоциаций енольной формы циклогександионов-1,3 // Изв. АН ЛатССР. Сер. хим. - 1972. - N. 6 - С. 732-735.
7. Грен Э.Я., Гринвалде А.К., Ванга Г.Я. ИК-спектры и енолизация простейших 1,3-дикетонов // Ж. прикл. спектроскоп. - 1967. - Т. 6. - N. 2 - С. 226-229.
8. Дядченко В.П., Андреев А.Н., Белоглазкина Е.К., Брусова Г.П. Планирование многостадийных синтезов: метод разработ. для студ. — Москва, 2003.
9. Зедеров Н.С. Компьютерный синтез. // Соросовский образовательный журнал. -1997. - № 7.
10. Кондратьева Г.В., Гунар В.И., Овечкина Л.Ф. и др. β-Дикарбонильные соединения. Сообщение 26. О химических свойствах и биологической активности енаминов циклических β-дикарбонильных соединений // Изв. АН СССР. Сер. хим. - 1967. - N. 3 - С. 633-639.
11. Титце Л., Айхер Т. Препаративная органическая химия.—М.: Мир, 1999.—С. 526.
12. Митрофанов Р.Ю., Севодин В.П. Стратегия планирования синтеза органических соединений: учеб.-метод. пособие по курсу «Методы синтеза лекарственных средств» для студентов специальности «Биотехнология», Барнаул, 2001.
13. Нейланд О.Я., Страдынь Я.П., Силиный Э.П., и др. Строение и таутомерные превращения дикарбонильных соединений. —Рига: "Зинатне", 1977.