

ОРГАНІЧНА ХІМІЯ

В.Ф. Валюк, В.Г. Пивоваренко*

Уманський державний педагогічний університет ім. Павла Тичини

* Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

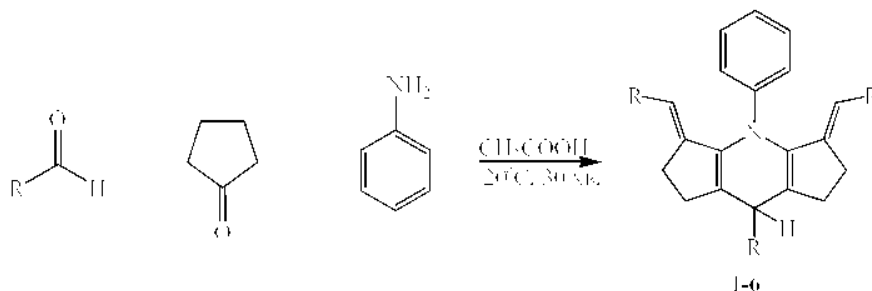
УДК 547; 542.06; 541.65./654

СИНТЕЗ ОКТАГІДРОДИЦИКЛОПЕНТАНО[*b,e*]ПІРИДИНІВ

Найбільш поширеним методом синтезу дигідропіридинів є конденсація за Ганчем альдегіду, ацетооцтового естеру або його похідних у присутності ацетату амонію. Цей метод має певні недоліки, основний з яких – низькі виходи цільових продуктів [1].

На даний час синтезовано багато різноманітних 1,4-дигідропіридинів, але на основі дициклопентанопіридиної системи в літературі зустрічається лише декілька таких прикладів [2-6]. За літературними даними [7-11] первинними продуктами реакції ацетату амонію з карбонільними сполуками в оцтовій кислоті є дигідропіридини. В процесі реакції вони диспропорціують з утворенням суміші піридинових і піперидинових основ, або окиснюються до піридинів. Роботи щодо синтезу ариліденових похідних цих сполук на даний час відсутні.

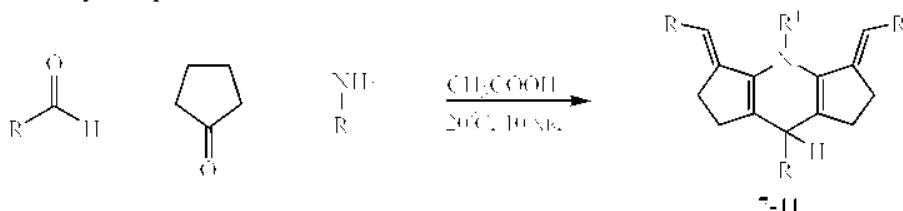
Нами розроблено метод синтезу похідних 1,4-дигідропіридину складної будови, а саме – 8-(арил)-3,5-ди[(*E*)-арилметиліден]-4-*R*-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродициклопентано[*b,e*]піридинів. Суть методу полягає у конденсації за Ганчем [1] трьох молів альдегіду (ароматичного чи гетероароматичного), двох молів циклопентанону та первинного аміну в абсолютному спирті, що містить домішки каталітичних кількостей оцтової кислоти.



R = Ph (1), 4-CH₃OC₆H₄ (2), 4-ClC₆H₄ (3), PhCH(CH₃) (4), 2,4,6-(CH₃O)₃C₆H₂ (5), тіофен-2-іл (6)

Слід зауважити, що одержання згаданих сполук в умовах синтезу Ганча не є очевидним результатом, оскільки досі в таких умовах ароматичні альдегіди не використовувались. Аліфатичні альдегіди конденсували з кетонами у співвідношенні 1:2, внаслідок чого утворення метиліденових похідних піридинів у синтезі Ганча не було зафіксоване.

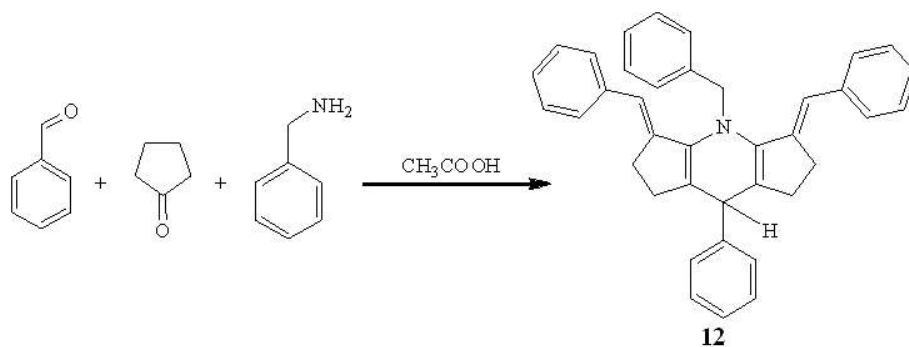
Трикомпонентна конденсація ароматичного альдегіду, циклопентанону та аміну проходить в м'яких умовах і за короткий проміжок часу з високими виходами утворюються цільові дигідропіридини. При цьому реакція з аліфатичними амінами відбувається на порядок швидше, ніж з ароматичними, що напевне зумовлено меншою нуклеофільністю останніх.



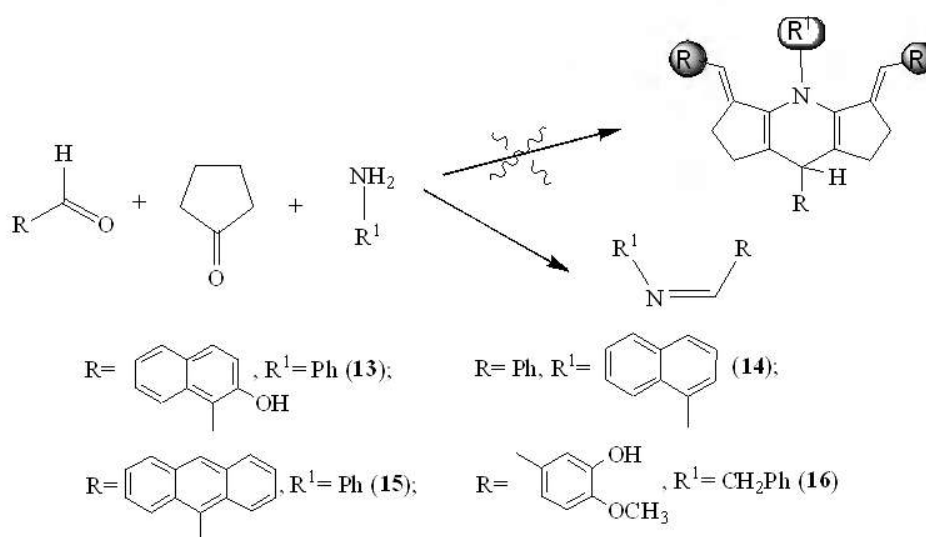
R = Ph, R¹ = (CH₂)₂CH₃ (7); R = 4-ClC₆H₄, R¹ = (CH₂)₂CH₃ (8); R = тіофен-2-іл, R¹ = (CH₂)₂CH₃ (9);

R = Ph, R¹ = (CH₂)₃OCH₃ (10); R = 4-CH₃OC₆H₄, R¹ = (CH₂)₃OCH₃ (11)

При проведенні конденсації з бензиламіном 1,4-дициклопентанодигідропіридини були виділені лише у випадку використання бензальдегіду. З іншими альдегідами, що мають донорні або акцепторні замісники в *орто*-, *мета*-, або *пара*-положеннях, утворювались азометини.



АзOMETИНИ утворюються також при використанні в даній конденсації 9-антраценкарбальдегіду, 2-гідрокси-1-нафтalenальдегіду чи 1-нафтиламіну, тобто зі сполуками, що мають достатньо об'ємні замісники у *орто*-положенні до формільної групи, які, ймовірно, створюють стеричні перешкоди при проходженні реакції.



8-(Арил)-3,5-ди[(*E*)-арилметиліден]-4-*R*-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигідропіридино[*b,e*]піридини – безбарвні сполуки, які при зберіганні на світлі поступово набувають жовтого, рожевого або червоного забарвлення.

Аналізуючи будову дигідропіридинів слід зазначити, що два наявні в них екзоциклічні подвійні зв'язки можуть мати *E*- або *Z*-конфігурацію. Отже, самі сполуки можуть існувати у вигляді трьох ізомерів: *EE*, *EZ* та *ZZ*. Квантово-хімічне моделювання структури свідчить, що утворення *EZ* та *ZZ*-ізомерів є малоімовірним, оскільки в даному випадку дві або три об'ємні групи тісно взаємодіють у просторі, і скручення кратних зв'язків досягає 35°.

Попарне співпадання сигналів протонів ароматичних фрагментів, протонів метинових та метиленових груп у спектрах ЯМР ^1H сполук 1-12 свідчать, що їх молекули є симетричними. Отже, кратні зв'язки у дигідропіридинах мають найменш стерично утруднену *EE*-конфігурацію, так як і у випадку дициклопентанопіридинів. В ЯМР ^1H спектрах синтезованих сполук 1-12 ідентифіковано сигнали протонів ароматичних, метинових та метиленових груп, а також характерний сигнал – однопротонний синглет в області 4.30-4.80 м. д., який віднесений до протону 8-Н дигідропіридинового фрагменту (рис. 1). Як і передбачалося, враховуючи геометрію молекули дигідропіридинів, сигнал протонів метиліденових груп зміщений у сильні поля внаслідок їх розташування над площиною проміжного ароматичного циклу, адже саме у такому положенні відбувається їх екранування кільцевими струмами останнього.

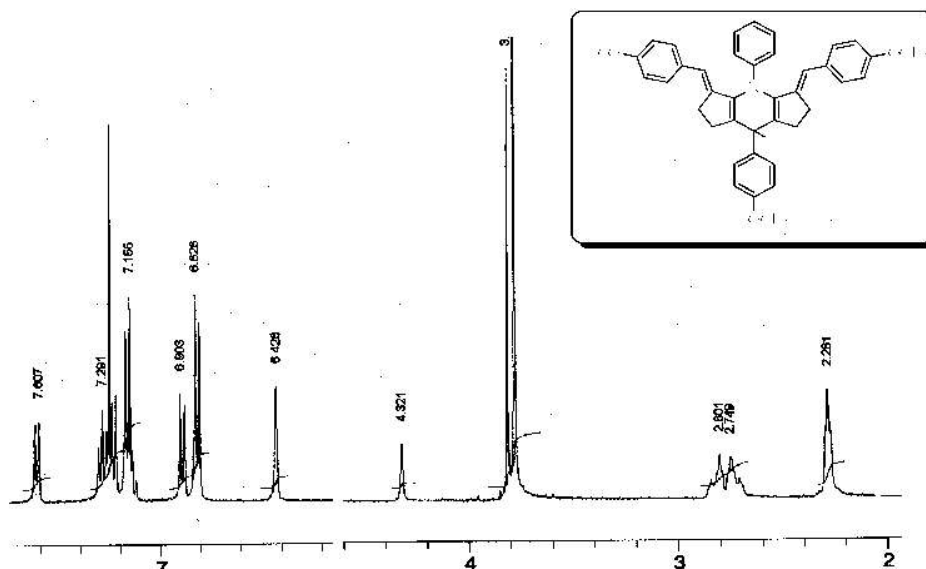


Рис. 1. ЯМР ^1H спектр 8-(4-метоксифеніл)-3,5-ді[(E)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-4-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродіциклопентано[b,e]піридину (2)

Для всіх одержаних сполук маса молекулярного йону за даними мас-спектрометрії співпадає з молекулярною масою запропонованої для них структури. З аналізу мас-спектрів (рис. 2) можна зробити висновок про основний тип фрагментації – це гомолітичний розрив зв'язку C-R у 8 положенні з ароматизацією та утворенням стійкого піридинієвого катіону (інтенсивний пік) з молекулярною масою $M = M^+ - M(\text{Ar}^*)$, де M^+ - маса молекулярного йону, а $M(\text{Ar}^*)$ - молекулярна маса арил-радикалу.

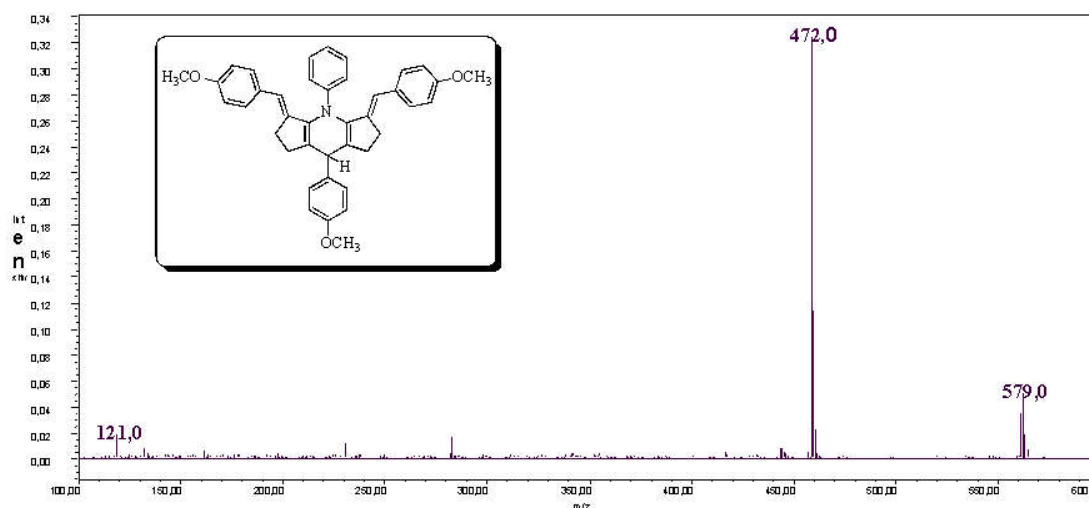
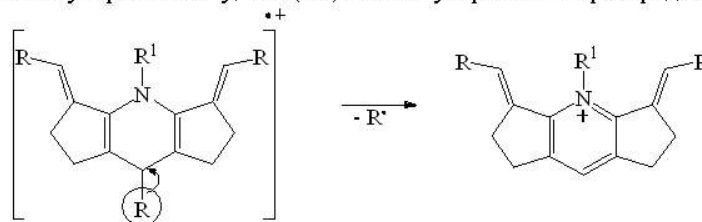


Рис. 2. Мас-спектр спектр 8-(4-метоксифеніл)-3,5-ді[(E)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-4-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродіциклопентано[b,e]піридину (2)

Експериментальна частина

8-(4-Хлорофеніл)-3,5-діф(Е)-1-(4-хлорофеніл)метиліден]-4-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигидроциклопентано[b,е]піридин (3)

При кімнатній температурі до розчину *n*-хлорбензальдегіду (3 мл, 0.02 моль) в 10 мл абсолютного спирту при постійному перемішуванні додають циклопентанон (1.44 мл, 0.02 моль), анілін (0.93 мл, 0.01 моль), каталітичні кількості оцтової кислоти та інтенсивно перемішують протягом 30 хв. Суміш витримують протягом 5 год. при -2°C . Осад продукту 3, що утворився відфільтровують, промивають етанолом і сушать.

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) □, м. д.: Замісники в положенні 3 і 5: 6.50 с, 2H(H-олефін), 7.30 д, J=8 Гц, 4H(H-3, H-5); 7.49 д, J=8 Гц, 4H(H-2, H-6); Замісник в положенні 8: 7.43 д, J=8 Гц, 2H(H-3, H-5); 7.28 д, J=8 Гц, 2H(H-2, H-6); Замісник N-R: 7.6 д, J=8 Гц, 2H(H-2,6); 7.25 м, J=8 Гц, 2H(H-3,5); 7.12 м, 1H(H-4); Метиленові групи: 2.32 м, 4H; 2.76-2.83 м, 4H; 8-H: 4.43 с, 1H.

Сполуки 7-12 синтезують аналогічно 3, але реакція проходить за 10 хв. (контроль методом ТПХ). Реакційну суміш витримують протягом 2 год. при -2°C . Осад, що утворюється відфільтровують, промивають етанолом і сушать.

8-Феніл-3,5-діф(Е)-1-фенілметиліден]-4-пропіл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигидроциклопентано[b,е]піридин (7)

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) □, м. д.: Замісники в положенні 3 і 5: 6.51 с, 2H(H-олефін); 7.36 д, J=8 Гц, 4H(H-2,6); 7.31 т, J=8 Гц, 4H(H-3,5); 7.29 м, 2H(H-4); Замісник в положенні 8: 7.20 д, J=8 Гц, 2H(H-2,6); 7.14 т, J=8 Гц, 2H(H-3,5); 7.20 м, 1H(H-4); Замісник N-R: 3.63 м, 2H(1-CH₂); 1.46 м, 2H(2-CH₂); 0.82 т, 3H(3-CH₃); Метиленові групи: 2.16-2.22 м, 4H; 2.85 м, 4H; 8-H: 4.30 с, 1H.

8-(4-Хлорофеніл)-3,5-діф(Е)-1-(4-хлорофеніл)метиліден]-4-пропіл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигидроциклопентано[b,е]піридин (8)

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) □, м. д.: Замісники в положенні 3 і 5: 6.49 с, 2H(H-олефін); 7.29 д, J=8 Гц, 4H(H-2,6); 7.33 д, J=8 Гц, 4H(H-3,5); Замісник в положенні 8: 7.19 д, J=8 Гц, 2H(H-2,6); 7.35 д, J=8 Гц, 2H(H-3,5); Замісник N-R: 3.58 т, J=5 Гц, 2H(1-CH₂); 1.41 м, 2H(2-CH₂); 0.80 т, J=5 Гц, 3H(3-CH₃); Метиленові групи: 2.15-2.23 м, 4H; 2.82 м, 4H; 8-H: 4.33 с, 1H.

4-Пропіл-8-(тіофен-2-іл)-3,5-діф(Е)-1-(тіофен-2-іл)метиліден]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигидроциклопентано[b,е]піридин (9)

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) □, м. д.: Замісники в положенні 3 і 5: 6.76 с, 2H(H-олефін); 7.04 д, J=5 Гц, 2H(H-3); 7.03 т, 2H(H-4); 7.32 д, J=5 Гц, 2H(H-5); Замісник в положенні 8: 6.90 д, J=5 Гц, 1H(H-3); 6.94 т, 1H(H-4); 7.28 д, J=5 Гц, 1H(H-5); Замісник N-R: 3.59 т, 2H(1-CH₂); 1.45 м, 2H(2-CH₂); 0.83 т, 3H(3-CH₃); Метиленові групи: 2.39 м, 4H; 2.92-2.75 м, 4H; 8-H: 4.62 с, 1H.

4-(3-Метоксипропіл)-8-феніл-3,5-діф(Е)-1-фенілметиліден]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигидроциклопентано[b,е]піридин (10)

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) □, м. д.: Замісники в положенні 3 і 5: 6.61 с, 2H(H-олефін); 7.42 д, J=8 Гц, 4H(H-2,6); 7.36 т, J=8 Гц, 4H(H-3,5); 7.34 м, 2H(H-4); Замісник в положенні 8: 7.25 д, J=8 Гц, 2H(H-2,6); 7.20 т, J=8 Гц, 2H(H-3,5); 7.24 м, 1H(H-4); Замісник N-R: 3.33 т, 2H(1-CH₂); 1.78 м, 2H(2-CH₂); 3.83 м, 2H(3-CH₂); 3.25 с, 3H(-OCH₃); Метиленові групи: 2.26 м, 4H; 2.87-2.91 м, 4H; 8-H: 4.30 с, 1H.

8-(4-Метоксифеніл)-3,5-діф(Е)-1-(4-метоксифеніл)метиліден]-4-(3-метоксипропіл)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигидроциклопентано[b,е]піридин (11)

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) □, м. д.: Замісники в положенні 3 і 5: 7.44 д, 2H(H-олефін); 7.52 д, J=8 Гц, 4H(H-2,6); 7.02 д, J=8 Гц, 4H(H-3,5); 3.83 с, 6H(-OCH₃); Замісник в положенні 8: 7.42 д, J=8 Гц, 2H(H-2,6); 7.09 д, J=8 Гц, 2H(H-3,5); 3.86 с, 3H(OCH₃); Замісник N-R: 3.37 т, 2H(1-CH₂); 2.32 м, 2H(2-CH₂); 3.63 м, 2H(3-CH₂); 3.85 с, 3H(-OCH₃); Метиленові групи: 2.82-2.90 м, 4H; 2.85-3.03 м, 4H; 8-H: 4.19 с, 1H.

4-Бензил-8-феніл-3,5-діф(Е)-1-фенілметиліден]-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродигидроциклопентано[b,е]піридин (12)

Одержують з бензальдегіду, циклопентанону та бензиламіну при інтенсивному перемішуванні на магнітній мішалці протягом 20 хв. Реакційну суміш витримують протягом 3 год. при -2°C . Далі очищення продукту проводять відповідно до загальної послідовності операцій аналогічно (3).

Спектр ЯМР ^1H (DMSO- d_6) □, м. д.: Замісники в положенні 3 і 5: 7.29 с, 1H(H-олефін); 7.31 с, 1H(H-олефін); 7.48 д, J=8 Гц, 4H(H-2,6); 7.39 т, J=8 Гц, 4H(H-3,5); 7.28 м, 2H(H-4); Замісник в положенні 8: 7.22 д, J=8 Гц, 2H(H-2,6); 7.28 т, 2H(H-3,5); 7.35 м, 1H(H-4); Замісник N-R: 4.86 с, 2H(-CH₂); 6.77 уш.с, 2H(H-2,6); 7.05-7.09 м, 3H(H-3,4,5); Метиленові групи: 2.05-2.15 м, 4H; 2.79-2.95 м, 4H; 8-H: 3.93 с, 1H.

Одержані октагідродидициклопентано[*b,e*]піридини є безбарвними кристалічними речовинами, які добре розчиняються в ацетоні, оцтовій кислоті, гірше – в хлороформі або бензолі.

Характеристики синтезованих сполук **3, 7-12** подані в табл. 1.

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук

Сполука	Вихід, %	Емпірична формула	Мол. маса	M ⁺ -йон	T. пл., °C
3	68	C ₃₇ H ₂₈ Cl ₃ N	592.99	592	167
7	66	C ₃₄ H ₃₃ N	455.64	455	162
8	60	C ₃₄ H ₃₀ Cl ₃ N	558.98	557	172
9	68	C ₂₈ H ₂₇ NS ₃	473.73	473	164
10	62	C ₃₅ H ₃₅ NO	485.67	485	139
11	66	C ₃₈ H ₄₁ NO ₄	575.73	575	126
12	53	C ₃₈ H ₃₃ N	503.69	503	154

РЕЗЮМЕ

Розроблено зручний і ефективний метод синтезу похідних 1,4-дигідропіридину – 4-*R*-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродидициклопентано[*b,e*]піридинів шляхом конденсації трьох молів альдегіду (ароматичного чи гетероароматичного), двох молів циклопентанону та первинного аміну в абсолютному спирті, що містить домішки каталітичних кількостей оцтової кислоти.

РЕЗЮМЕ

Разработан удобный и эффективный метод синтеза производных 1,4-дигидропиридина – 4-*R*-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидродидициклопентано[*b,e*]пиридинов конденсацией трех моль альдегида (ароматического или гетероароматического), двух моль циклопентанона и первичного амина в абсолютном спирте, который содержит примеси каталитических количеств уксусной кислоты.

SUMMARY

It was elaborated a convenient and effective method of synthesis of 1,4-dihydropyridine derivatives, especially - 4-*R*-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrodicyclopenta[*b,e*]pyridines by means of condensation three aldehyde (aromatic or heteroaromatic), two of cyclopentanone and primary amine in absolute alcohol which contains admixtures catalytic amounts of acetic acid.

ЛІТЕРАТУРА

- Hantzsch A. Ueber die Condensation von Acetessigsäuremethyläther mit Aldehydammoniak. // Berichte - 1883. - Vol. 7. - P. 1946-1953.
- Чичибабин А.Е., Мошкин П.А., Тяжелова Л.С. Конденсация уксусного альдегида с аммиаком в присутствии окиси алюминия // ЖРХО. - 1920. - №54. - С. 413-526.
- Чичибабин А.Е., Орочко Д.И. Конденсация альдегидов и циклических кетонов с аммиаком // ЖРХО. - 1930. - №62. - С. 1201-1223.
- Tchitchibabine A.E. Us synthèses dans la série de la pyridine // Bull. soc. chim., France - 1936. - Vol. 5, №3. - P. 762-82.
- Tchitchibabine A.E. Sur les réactions de condensation des aldehydes et cétones avec l'ammoniaque en bases pyridiques. Condensation des aldehydes acétique et crotonique // Bull. soc. chim., France. - 1937. - Vol. 5, №4. - P. 1826-38.
- Tchitchibabine A.E. Sur les réactions de condensation des aldehydes et cétones avec l'ammoniaque en bases pyridiques. Condensation avec les cétones cycliques // Bull. soc. chim., France. - 1939. - Vol. 5, №6. - P. 522-32.
- Baliah V., Jeyaraman R. 8-Aryl-3,5-diarylidene-1,2,6,7-tetrahydrodicyclopenta[*b,e*]pyridines by the Condensation of Cyclopentanone with Substituted Benzaldehydes in the Presence of Ammonium Acetate // Indian J. Chem. - 1977. - Vol. 15B. - P.797-799.
- Lucas A., Fernández-Gadea J., Martín N., Seoane C. A new synthetic approach to *N*-substituted 1,4-dihydropyridines // Tetrahedron. - 2001. - Vol. 57, № 26. - P. 5591-5595.
- Ванаг Г.Я., Станкевич Е.І., Грен Е.Я. Полициклические гетероциклические соединения. 4-Фенилдибензолиденпиридин // Изв. ВШ. Хим. и химич. технолог. - 1959. - №2. - С. 210-214.
- Дубур Г., Ванаг Г. Полициклические гетероциклические соединения. XV. 4-Фенил-2,3(CO)-6,5(CO)-дибензоил-1,4-дигидропиридин и их окисление в серебряные соли // Изв. АН Латв.ССР. Сер. хим. - 1962. - № 2. - С. 287-294.
- Джета Л., Гайле Р., Ванаг Г. 4-Арилдибензоил-1,4-дигидропиридин и их инфракрасные спектры. // ХГС. -1967. - № 1. - С. 327-332.

Поступило до редакції 15.11.2007 р.