

МИНОБРНАУКИ РОССИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»
Институт химии

Кафедра органической и биоорганической химии
наименование кафедры

**Многокомпонентный синтез аннелированных
(циклами C₅, C₆) пиридинов в PEG-400**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

Студента (ки) 4 курса 412 группы

направления 04.03.01 «Химия»

код и наименование направления

Института химии

наименование факультета

Тикеевой Евгении Ситкалиевны

фамилия, имя, отчество

Научный руководитель

профессор, д.х.н., доцент

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

Н.В. Пчелинцева

инициалы, фамилия

Зав. кафедрой:

профессор, д.х.н., профессор

должность, уч. степень, уч. звание

дата, подпись

О.В. Федотова

инициалы, фамилия

Саратов 2019 г.

Введение

Пиридиновое гетероциклическое ядро является широко распространенной субъединицей в многочисленных природных продуктах [1] и универсальным лигандом в координационных и надмолекулярных структурах [2,3]. Как отмечено в статье Э. Лукевица, посвященной 150-летию химии пиридина [4], в конце прошлого столетия из 1500 наиболее регулярно применяемых медицинских препаратов свыше 10% приходится на долю соединений, имеющих пиридиновое или пиперидиновое кольцо.

Таким образом, поиск новых методов получения функционально замещенных пиридиновых соединений имеет большое значение как с точки зрения фундаментального развития химии гетероциклов, так и с точки зрения практической значимости подобных исследований. Особыми требованиями к реакциям, лежащим в основе таких методологий, являются их хемо-, регио- и стереоселективность, возможность получения целевых соединений в одну препаративную стадию (однореакторность), атомная экономия и экологичность.

Синтез полизамещенных пиридинов (или пиридинов Крэнке) является предметом интенсивных исследований в течение последних десятилетий. Среди подходов наиболее часто используется циклизация [3+2+1]-типа α,β -ненасыщенных соединений с α -замещенными кетонами и источником азота [5-7]. Эффективность таких замыканий пиридинового кольца зависит от природы α -замещенной группы в кетоновом фрагменте, которая действует как уходящая группа в процессе ароматизации. Еще одним из методов, используемых для конструирования этого гетероцикла, является двухстадийный синтез Крэнке [8-10] посредством конденсации α,β -ненасыщенных кетонов с солями пиридиния в присутствии смеси ацетата аммония и уксусной кислоты или другого растворителя с образованием широкого круга полизамещенных пиридинов и имеет явные преимущества перед другими подходами.

Из-за ароматического характера пиридинового гетероцикла, его основности и электроно-акцепторного влияния атома азота, катионы пиридиния

могут вести себя как нуклеофилы и 1,3-диполи и демонстрируют большое разнообразие синтетических применений, таких как реакция с алкенами, замещенными электроноакцепторными группами. Катионы пиридиния с более сильными электроноакцепторными карбонильными, циано- и нитрогруппами увеличивают активность метиленовой группы и имеют более разносторонние применения. Известно, что бромид N-фенацилпиридиния в присутствии основания претерпевает, например, конденсацию Кневенагеля с альдегидами, присоединение по Михаэлю к α,β -ненасыщенным карбонильным соединениям и диполярное циклоприсоединение к активированным алкенам. Следовательно, стоит исследовать новые типы реакций и синтетическое применение соли N-фенацилпиридиния с акцентом на многокомпонентные реакции, которые предлагают значительные преимущества и становятся все более важными в органической и медицинской химии.

Целью данной работы является синтез аннелированных циклами C_5 - C_6 пиридинов в модифицированных условиях реакции Крётке.

При этом решались следующие задачи:

- обзор литературных данных по синтезу пиридинов и их конденсированных аналогов;
- изучение поведения в условиях многокомпонентной реакции Крётке N-фенацилпиридиний йодида, ароматического альдегида, циклокетона и ацетата аммония;
- установление строения синтезированных соединений спектроскопией ЯМР 1H и ^{13}C .

Объем и структура работы:

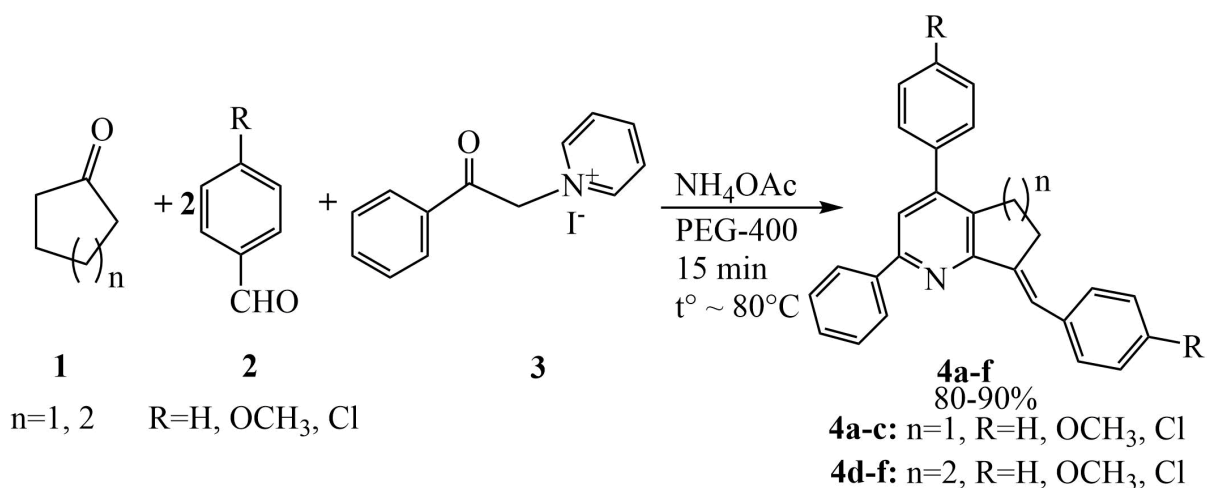
Выпускная квалификационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка используемых источников. Работа изложена на 42 страницах, содержит 4 таблицы и 0 иллюстраций.

Основное содержание работы:

Первая глава ВКР посвящена литературному обзору, в котором описываются различные методы синтеза полизамещенных пиридинов – синтез по Ганчу, циклизация [3+3]-типа халконов и иминофосфоранов, циклизация [4+2] ненасыщенных иминов с енолями металлов, циклизация [3+2+1]-типа α,β -ненасыщенных соединений с α -замещенными кетонами и источником азота, также рассматриваются синтез конденсированных пиридинов с различным приконденсированным кольцом и практическая значимость конденсированных пиридинов.

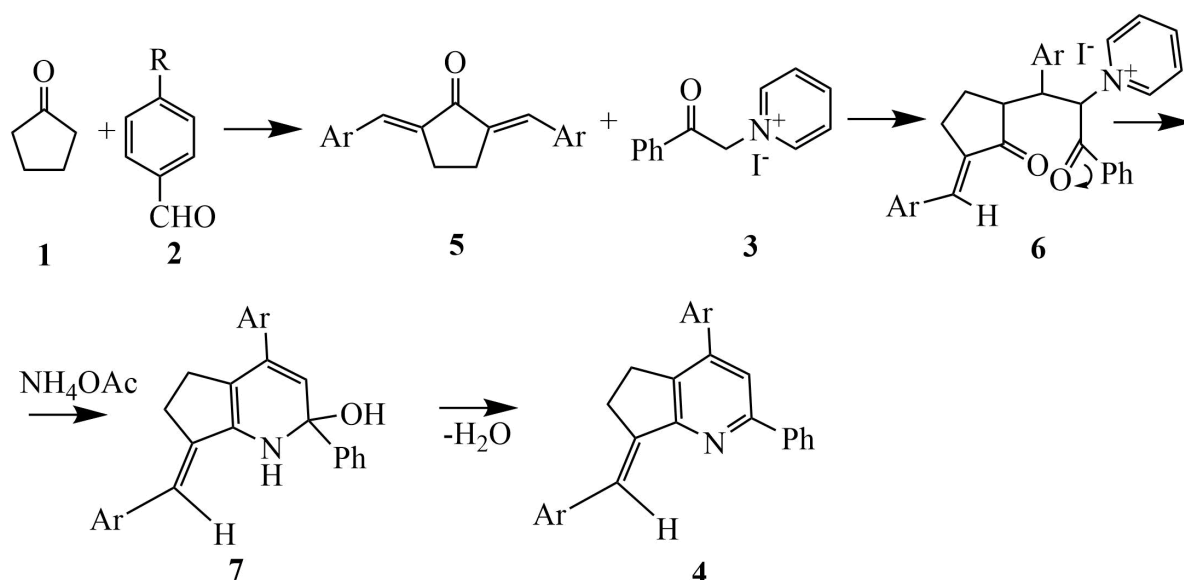
За основу в проведении синтеза аннелированных пиридинов в качестве растворителя был взят PEG-400 ввиду возможности получения целевых соединений и их выделения. Мы предположили, что ароматические альдегиды могут реагировать с циклическим кетоном с образованием халконов *in situ*, а затем реагировать с солями пиридиния с целью получения заданных соединений. Для проверки вышеуказанных возможностей была проведена реакция Крёнке.

Так, N-фенацилпиридиний йодид **3**, который получали путем кипячения пиридина с ацетофеноном и йодом, использовали в реакции с циклокетонами и двумя молями ароматического альдегида в среде PEG-400 и при добавлении ацетата аммония. Использование молярного отношения ароматического альдегида к циклогексанону в соотношении 1:1 приводит к ожидаемым продуктам, но с более низкими выходами.



В условиях многокомпонентной реакции в среде PEG-400 смесь реагировала с образованием алициклических конденсированных пиридинов с бензилиденовой группой **4a-f** с высоким выходом (80–90%). Стоит отметить, что при таких условиях ароматические альдегиды, даже те, которые несут электронодонорные метоксигруппы, образуют производные пиридина с высокими выходами.

Проведенный синтез можно описать следующей вероятной схемой превращений:



Ароматический альдегид **2** сначала реагирует с циклическим кетоном **1** с образованием кросс-сопряженной системы **5**. Одновременно проходит гидролиз ацетата аммония. Далее ацетат-ион атакует N-фенацилпиридиний йодид **3**,

переводя его в енольную форму. Затем следует 1,4-присоединение Михаэля с диеном с образованием 1,5-дикетона **6**. Это промежуточное соединение впоследствии циклизуется в результате присоединения аминогруппы к карбонильной группе с образованием дигидропиридинового кольца, которое, в свою очередь, подвергается ароматизации за счет отщепления воды, пиридинового фрагмента с образованием конечного продукта **4**. Таким образом, двухстадийный синтез пиридинов по Крёнке может быть объединен в однореакторный синтез. Еще одним преимуществом этого метода является открывающаяся перспектива введения различных замещенных арильных фрагментов с целью их дальнейшего прикладного исследования.

Строение 7-арилиденциклопента[b]пиридинов и 8-арилиден-5,6,7,8-тетрагидрохинолинов было охарактеризовано с помощью ИК, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. В таблице 1 собраны данные по синтезу аннелированных пиридинов **4a-f**, в таблице 2 представлены температуры плавления и данные элементного анализа, в таблице 3 - данные ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии.

Таблица 1 - Использование PEG-400 в синтезе аннелированных пиридинов **4a-f** при нагревании реагентов при 80 °С.

Продукт	Время р-ции, мин.	Выход, %
4a	10	90
4b	10	82
4c	13	89
4d	15	88
4e	15	80
4f	15	80

Таблица 2 - Физико-химические характеристики синтезированных соединений **4a-f**.

В-во	Брутто ф-ла	Молек. масса	Т пл. °C	Элементный анализ	
				Выч, %	Найд, %
4a	$C_{27}H_{21}N$	359	157-159	C=90,25 H=5,85 N=3,90	C=89,28 H=5,34 N=3,66
4b	$C_{29}H_{25}NO_2$	419	113-115	C=83,05 H=5,97 N=3,34	C=79,90 H=5,27 N=2,86
4c	$C_{27}H_{19}Cl_2N$	428	196-198	C=75,70 H=4,44 N=3,27	C=73,91 H=4,34 N=3,17
4d	$C_{28}H_{23}N$	373	135-137	C=90,08 H=6,17 N=3,75	C=89,22 H=5,42 N=3,73
4e	$C_{30}H_{27}NO_2$	433	110-112	-	-
4f	$C_{28}H_{21}Cl_2N$	442	208-210	-	-

Таблица 3 - Спектральные данные соединений **4a** и **4d**.

В-во	ЯМР ^1H , δ м.д.	ЯМР ^{13}C , δ м.д.	ИК-спектр. ν , cm^{-1}
4a	8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, PhH); 7.74 (s, 1H, PyH); 7.71 (s, 1H, PyH); 7.60 (d, 2H, PhH); 7.50 (t, 6H, PhH); 7.46–7.36 (m, 4H, PhH, CH=); 3.22 (s, 4H, CH ₂); 3.18-3.12 (t, 2H, CH ₂); 2.98 (t, 2H, CH ₂)	141.58, 139.75, 136.84, 129.13, 129.09, 128.80, 128.74, 128.71, 128.62, 128.47, 128.43, 128.40, 128.13, 128.09, 127.10, 126.78, 122.82, 121.96, 119.35, 29.31, 27.72	1594 (-C=N-) 1576 (-C=C-)
4b	8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, PhH); 7.67 (s, 1H, PyH); 7.62 (s, 1H, PyH); 7.57–7.37 (m, 5H, ArH, PhH); 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH); 7.25 (s, 1H, CH=); 7.05–6.91 (m, 4H, ArH); 3.88–3.84 (m, 6H, OCH ₃); 3.84 (s, 4H, CH ₂); 3.19-3.13 (t, 2H, CH ₂); 2.96 (t, 2H, CH ₂)	139.49, 136.20, 130.93, 130.44, 130.35, 129.45, 129.40, 128.65, 127.07, 121.26, 114.97, 114.12, 113.93, 55.29, 29.32, 27.82	1606 (-C=N-) 1582 (-C=C-)
4c	8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, PhH), 7.68 (s, 1H, PyH), 7.63 (s, 1H, PyH), 7.59–7.45 (m, 5H, ArH, PhH), 7.43-7.28 (m, 2H, ArH), 7.25 (s, 1H, CH=), 7.13 (d, $J=8.0$ Hz, 4H, ArH), 3.65 (s, 4H, CH ₂); 3.19-3.11 (t, 2H, CH ₂); 3.06-2.89 (t, 2H, CH ₂)	-	1597 (-C=N-) 1580 (-C=C-)
4d	8.30 (s, 1H, PyH); 8.14 (d, 4H, PhH); 7.56 (s, 1H, CH=); 7.50-7.38 (m, 11H, PhH); 2.96 (t, $J=6.1$ Hz, 2H, CH ₂); 2.77 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, CH ₂); 1.83-1.75 (m, 2H, CH ₂)	152.65, 139.56, 136.08, 129.73, 128.94, 128.71, 128.62, 128.38, 128.08, 127.87, 127.73, 126.82, 126.68, 119.67, 114.77, 28.12, 27.91, 23.03	1584 (-C=N-) 1576 (-C=C-)
4e	-	-	1606 (-C=N-) 1576 (-C=C-)
4f	-	-	1581 (-C=N-) 1577 (-C=C-)

В спектре ЯМР ^1H **4d** присутствуют два триплета и мультиплет для шести атомов водорода в алифатической области, учитывающих атомы водорода циклогексанового кольца. $\text{C}_3\text{-H}$ ароматический водород пиридина проявился в виде синглета при 8,30 м.д. Спектр ЯМР ^{13}C показал восемнадцать сигналов, из которых два были в алифатической области. Карбонильный углерод не наблюдается. По гетероядерному ^1H - ^{13}C -корреляционный спектр HSQC, демонстрирующему взаимодействия между протонами и атомами углерода, протоны арилиденной группы находятся сигналами ^1H при 7.56 м.д., ^{13}C при 129.73 м.д. ИК-спектр показал характеристические полосы поглощения связи C-N в пиридине при 1584 см^{-1} и двойной связи C=C при 1576 см^{-1} . Полоса поглощения карбонильной группы отсутствует.

Установив структуру **4d**, затем мы изучили применимость реакции на замещенных аналогах и разработали оптимальные условия синтеза, проводя её на ароматических альдегидах, имеющих различные по влиянию атом хлора и метокси группу, расположенные в пара-положении арильных колец. Указанные альдегиды принимали участие в превращениях в производные пиридина **4e**, **4f** только с умеренными выходами. Никакого другого продукта в реакционной смеси не обнаружено.

Интересен в плане получения плоской системы цикlopентан-пиридин стал синтез пиридинов, аннелированных циклом C_5 . В синтезе первого представителя **4a** выделена смесь двух геометрических изомеров.

ЯМР ^1H спектр соединения **4a** сложно построен, соотнесение сигналов протонов в ароматической области затруднительно, так как в соединении три ароматических кольца, сигналы проявляются в виде одного большого мультиплета 7.60-7.36 м.д. В области сильного поля наблюдаются два триплета в области 3.18-3.12 и 2.98 м.д. и один синглет при 3.22 м.д. По интегральным интенсивностям синглет относится к E-изомеру и соответствует четырем протонам, два триплета (один триплет соответствует двум протонам) — к Z-изомеру. По сумме интегральных интенсивностей можно сделать вывод, что

соотношение Z/E-изомеров 1:1. C₃-H ароматический водород пиридина проявился в виде двух синглетов при 7,74 и 7,71 м.д., относящихся к водороду пиридина в двух изомерах. Спектр ЯМР ¹³C показал ожидаемые двадцать один сигнал, из которых три располагаются в алифатической области. Карбонильный углерод не наблюдается. Протон пиридина проявляется двумя пятнами на спектре HSQC и находится сигналами ¹H при 7.71 и 7.74 м.д., ¹³C при 121.96 и 122.82 м.д., соответственно. ИК-спектр показал характеристические полосы поглощения связи C-N в пиридине при 1594 см⁻¹ и двойной связи C=C при 1576 см⁻¹. Полоса поглощения карбонильной группы отсутствует.

Данный метод синтеза аннелированных циклом C₅ пиридинов был воспроизведен по аналогии с другими ароматическими альдегидами.

В соединении **4b** проявляются протоны метоксигрупп в виде мультиплета в области 3.84-3.88 м.д.

В ЯМР ¹³C спектрах соединений **4b** и **4c** ключевыми сигналами являются сигналы двух метиленовых звеньев (29.32, 27.82 м.д.) и отсутствие сигналов карбонильного атома углерода. Это же подтверждает и спектр НМВС. В данном спектре углерод, непосредственно связанный с протоном, проявляется в виде мультиплета, расстояние между кратчайшими сигналами в котором равно J_{CH} , остальные атомы углерода, взаимодействующие через две и более связи, проявляются в виде одиночных точек (кросспиков). Протоны при 2.96 м.д. непосредственно связаны с атомом углерода при 29.32 м.д., взаимодействуют с атомом углерода при 136.20 м.д. Протонам при 3,84-3.88 м.д. соответствует углерод при 55.29 м.д. ИК-спектр показал характеристические полосы поглощения связи C-N в пиридине при 1594 см⁻¹ и двойной связи C=C при 1576 см⁻¹. Полоса поглощения карбонильной группы отсутствует.

Заключение

1. Разработан доступный и препаративно-удобный метод синтеза конденсированных производных пиридина - аналогов биологически активных веществ и перспективных гетерофункциональных соединений. По спектроскопическим данным показано существование двух изомеров для 7-арилиденциклопента[b]пиридинов.

2. Найдены условия четырёхкомпонентного взаимодействия циклических кетонов, ароматических альдегидов, соли N-фенацилпиридиния и ацетата аммония. Синтез характеризуется более высокими выходами, коротким временем реакции, мягкими условиями, позволяющими синтезам стать экологически благоприятными.

3. Впервые двухстадийный синтез производных пиридина Крёнке проведен однореакторно в среде PEG-400.

Список используемых источников

1. Katritzky, A. R. Pyrylium Mediated Transformations of Primary Amino Groups into Other Functional Groups / A. R. Katritzky, C.M. Marson // *Angew. Chem.* - 1984. - № 23. - P. 420.
2. Metallosupramolecular Complexes containing Ferrocenyl Groups as Redox Spectators / E. C. Constable [et al.] // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* - 1994. - P. 1585.
3. Synthesis and Single-Crystal X-ray Characterization of 4,4"-Functionalized 4'-(4-Bromophenyl)-2,2':6',2"-terpyridines / I. Eryazici [et al.] // *J. Org. Chem.* - 2006. - № 71. - P. 1009–1014.
4. Лукевиц, Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств / Э. Лукевиц // *Химия гетероцикл. соед.* – 1995. – № 6. – С. 723–734.
5. Cave, G.W.V. Toward benign syntheses of pyridines involving sequential solvent free aldol and Michael addition reactions / G.W.V. Cave, C. L. Raston // *Chem. Commun.* - 2000. - P. 2199.
6. An Efficient Improve for the Kröhnke Reaction: One-pot Synthesis of 2,4,6-Triarylpyridines Using Raw Materials under Microwave Irradiation / S. Tu [et al.] // *Chem. Lett.* - 2005. - № 34. - P. 732.
7. Kröhnke pyridines: an efficient solvent-free synthesis of 2,4,6-triarylpyridines / M. Adib [et al.] // *Tetrahedron Lett.* - 2006. - P. 5957.
8. Kröhnke, F. The specific synthesis of pyridines and oligopyridines / F. Kröhnke // *Synthesis.* - 1976. - P. 1.
9. Neve, F. Anisometric Cyclometalated Palladium(II) and Platinum(II) Complexes. Structural and Photophysical Studies / F. Neve, A. Crispini, S. Campagna // *Inorg. Chem.* - 1997. - № 36. - P. 6150.
10. Encapsulation of two aromatics by a carcerand-like capsule of nanometre-scale dimensions / L. R. MacGillivray [et al.] // *Chem. Commun.* - 2000. - P. 359.