

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

**«САРАТОВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
Н.Г. ЧЕРНЫШЕВСКОГО»**

Кафедра органической и биоорганической химии

**Синтез, структура, пути образования 2-(орто-
гидроксиарил)циклопента[b]пиридинов**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Голиковой Маргариты Алексеевны

Научный руководитель:

д.х.н., профессор

Н.В. Пчелинцева

подпись, дата

Зав. кафедрой:

д.х.н., профессор

О.В. Федотова

подпись, дата

Саратов 2021

Актуальность и цель работы.

В данный момент актуальной проблемой органического синтеза является экспериментальное открытие новых классов соединений с высокой эффективностью люминесценции. Представителями этого класса соединений являются производные пиридина, которые отображены следующими системами: 2,4,6-триарилпиридины, 2-(орто-гидроксиарил)пиридины, имидазопиридины, стирилпиридины, дистирилпиридины и их структурно жесткие аналоги – 3,5-диарилидендициклопента[b,e]пиридины, а также координационные соединения на основе производных пиридинсодержащих лигандов. На основе 1-пиридинового (циклопента[b]пиридинового) скелета были открыты различные свойства: использование в синтезе цефпирома, люминесцентных сенсоров рН и рассмотрен как аналог разагилина.

7-Арилиден-4-арил-2-(орто-гидроксиарил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридины можно рассматривать как новые люминесцентные соединения ряда пиридинов, которые в дальнейшем так же можно использовать в люминесцентных методах анализа, поскольку они сочетают в себе структурные особенности уже известных люминофоров на основе пиридина.

Наличие следующих структурных особенностей – жесткая гетероциклическая структура за счет аннелированного кольца C5, наличие жестко закрепленного арилиденового фрагмента в положении 7 циклопента[b]пиридина и внутримолекулярная водородная связь между атомом азота пиридинового кольца и протоном гидроксильной группы в 2-орто-гидроксиарильном заместителе позволяют данным веществам проявлять себя как люминофоры. В данной работе будет проиллюстрирован синтез новых производных ряда 7-арилиден-4-арил-2-(орто-гидроксиарил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридина и их структурные особенности по спектрам NOESY.

Эта работа является продолжением раннего исследования [10], в котором была получена серия 2-(2-гидроксиарил)пиридинов, аннелированных циклами C₅, C₆.

Таким образом, целью данной работы является синтез 2-(орто-гидроксиарил)-4-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинов.

Основное содержание работы

В соответствии с намеченной целью и основываясь на литературных данных по синтезу аннелированных пиридинов, содержащих в положении 2 орто-гидроксифенильный фрагмент нами выбрана методика синтеза целевых соединений в условиях реакции Крёнке. В литературном обзоре обсуждаются несколько модифицированных методик проведения этой реакции. Однако каждая из них нуждается, на наш взгляд, в усовершенствовании, одним из которых может быть использование PEG-400 в качестве реакционной среды.

Для реализации поставленных задач по синтезу 2-(орто-гидроксиарил)-4-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента-[b]пиридинов взаимодействие циклопентанона с ароматическим альдегидом, солью арилацилпиридиния и ацетатом аммония проведено по маршрутам трех методов, первые два являются основными, а третий с целью доказательства вероятной схемы превращения:

- 1) многокомпонентная реакция Крёнке с использованием циклопентанона, двух эквивалентов ароматического альдегида, соли пиридиния и ацетата аммония;
- 2) классическая версия реакции Крёнке с использованием кросс-сопряжённых циклопентадиенонов;
- 3) четырехкомпонентная реакция на основе моноенонна, ароматического альдегида, солей пиридиния и аммония.

Синтез 2-(орто-гидроксиарил)циклопента[b]пиридинов

В проведении синтеза аннелированных пиридинов в качестве альтернативного растворителя был взят полиэтиленгликоль PEG-400, ранее не применявшийся в реакции Крёнке. Псевдопятикомпонентный метод синтеза (метод А) заданных соединений представляет собой модифицированную реакцию Крёнке с участием одного эквивалента циклопентанона **1**, двух эквивалентов ароматического альдегида (бензальдегид **2a** и его метоксизамещенные аналоги **2b-e**), пиридиниевой соли орто-гидроксиарилметилкетона (**3a, 3b**) и ацетата аммония:

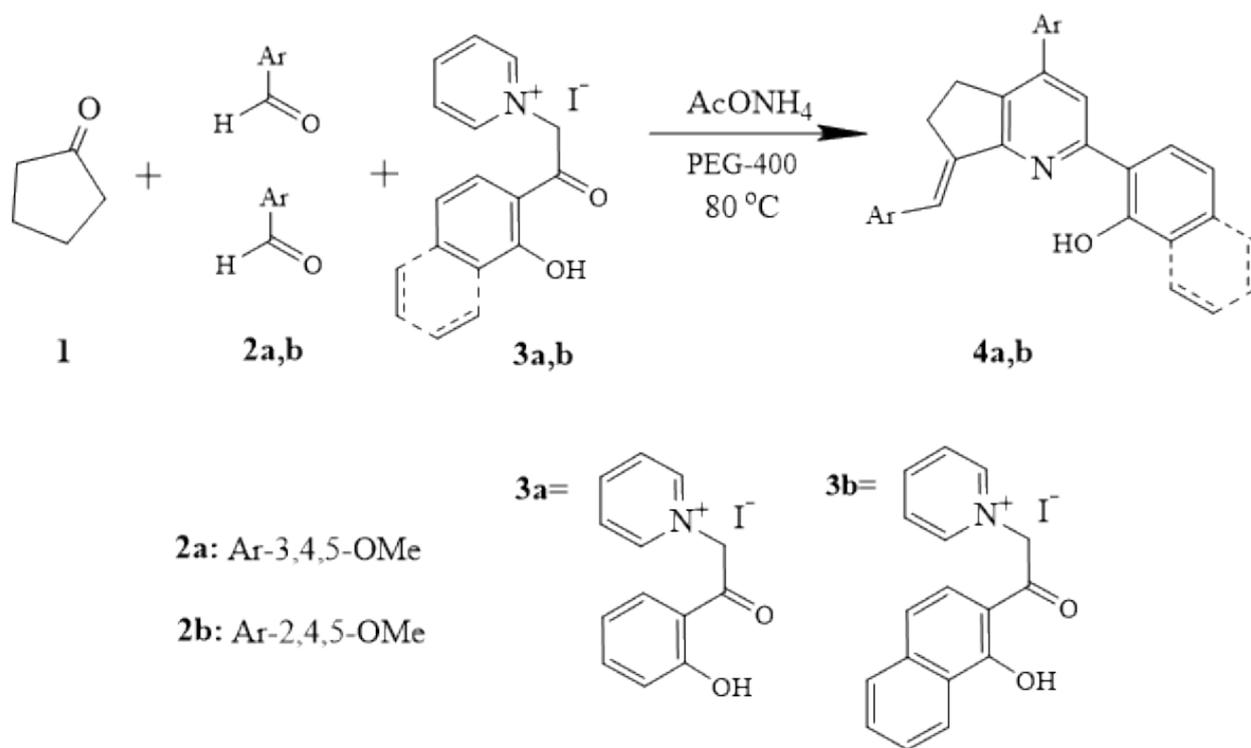
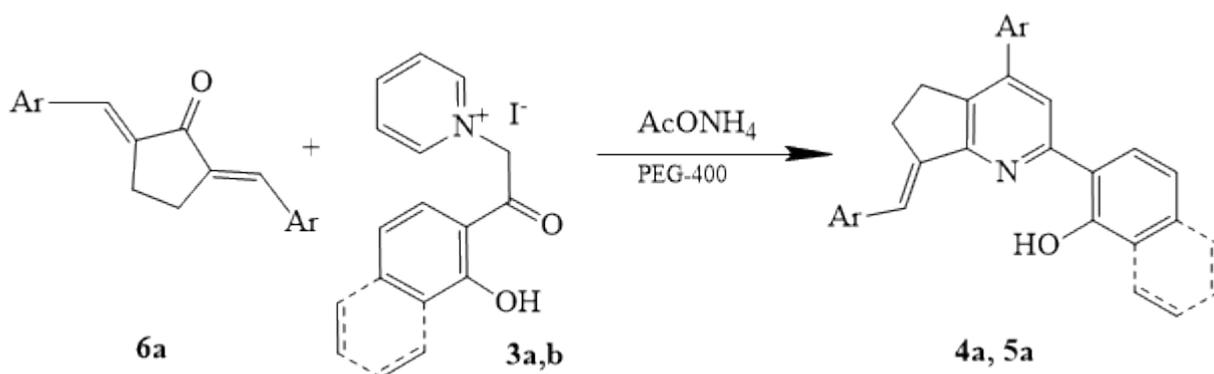


Схема 1. Псевдопятикомпонентный синтез 2-(орто-гидроксиарил)циклопента[b]пиридинов.

Для кросс-сопряженных диенонов представлено много работ с различными С- и N-нуклеофилами, но использование этих субстратов в реакции Крёнке никогда не описывалось.

Проведен встречный синтез циклопента[b]пиридинов **4a** и **5a** из кросс-сопряженного диенона **6a** по методу Б:



При использовании этого способа синтеза время реакции увеличивалось, выход продукта снижался, и приходилось использовать большее количество соли пиридиния и ацетата аммония, больший объем PEG-400 и более высокую температуру реакции.

Известно, что стабильность изомерных, бис(арилметиленовых) производных циклических кетонов C5-C7 изучена квантово-химическими методами, и рассчитаны относительные конформационные энергии трех возможных геометрических изомеров 2,5-дибензилиденциклопентанона и –циклогексанона. Эти данные позволяют утверждать, что изомеры E, E являются наиболее стабильными. Для производных циклопентанона и циклогексанона изомеры Z, Z и E, Z соответственно оказались наименее стабильными.

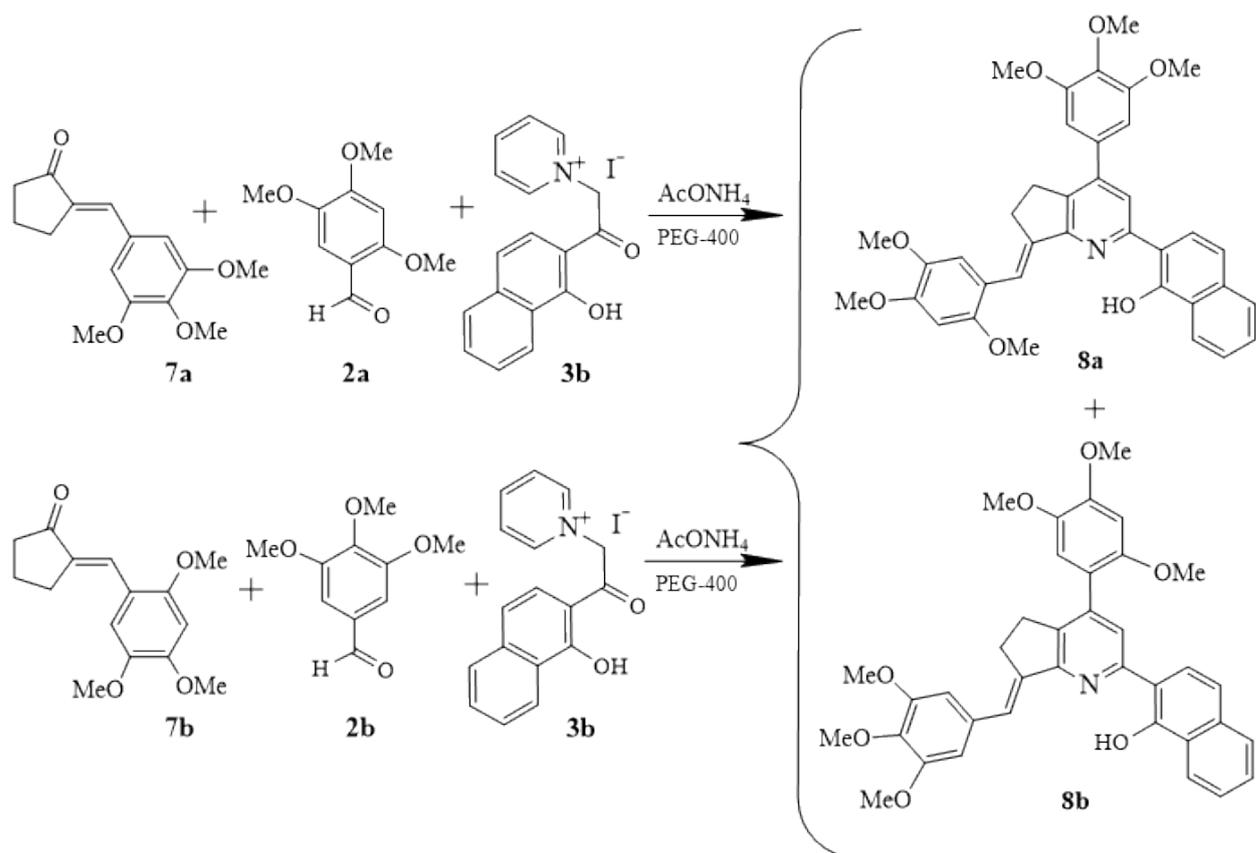
Поскольку кросс-сопряженный диенон **6** имел E-конфигурацию C=C-CO-C=C фрагментов, синтезированные аннелированные пиридины также имели E-конфигурацию. Использование этого пути привело к тем же продуктам, что и в многокомпонентной версии. Это означает, что E-изомер также образуется в псевдопятикомпонентном варианте реакции Крэнке.

По экспериментальным данным (таблица 2.1) можно увидеть, что многокомпонентная реакция с 2,4,5-триметоксибензальдегидом протекает дольше и с меньшим выходом целевого продукта, чем реакция с участием 3,4,5-триметоксибензальдегида.

Таблица 2.1 – Условия псевдопятикомпонентного синтеза продуктов **4a,b**, **5a,b**

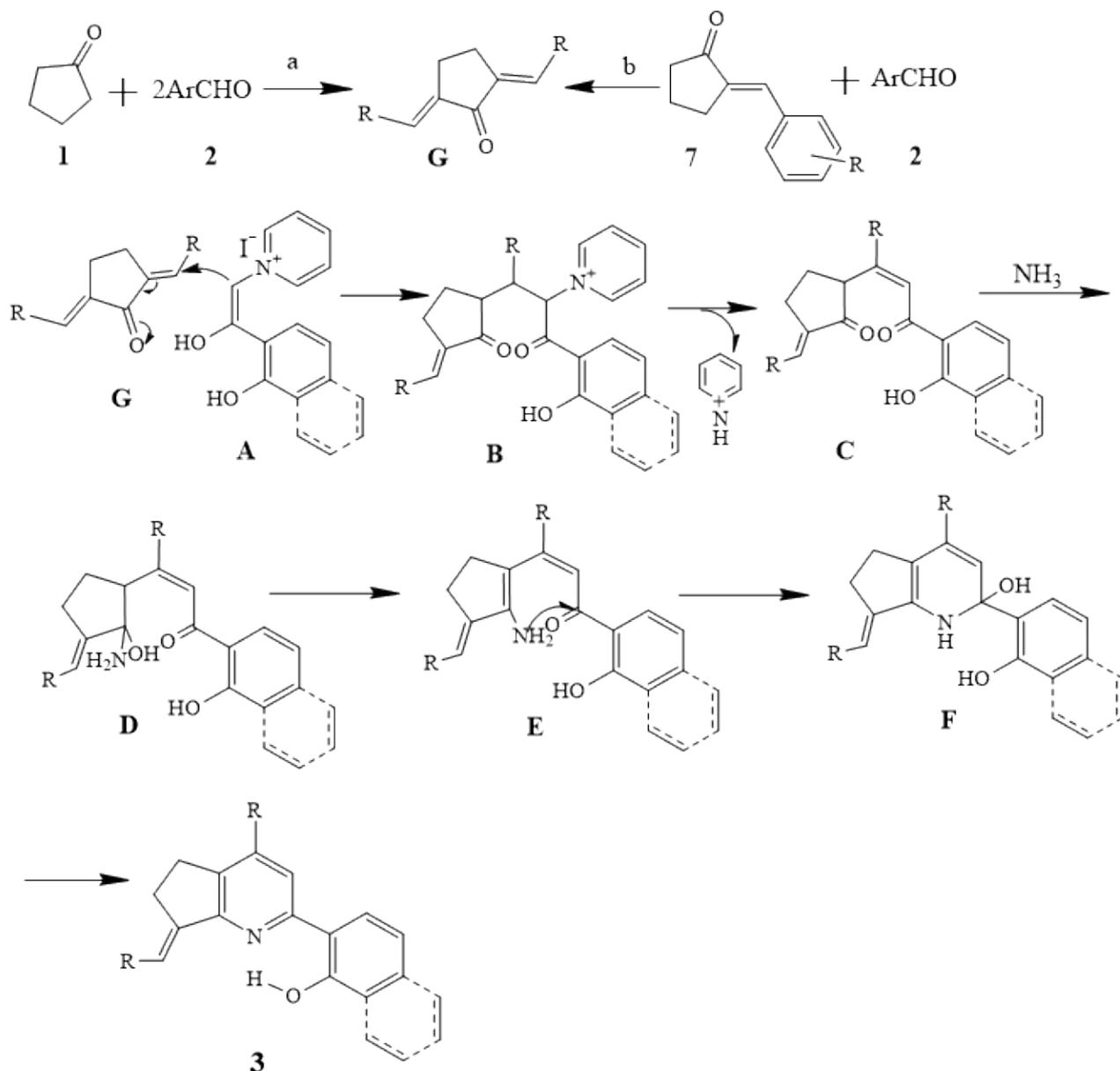
Продукт	Метод синтеза	Условия (время, t°С)	Выход (%)
4a	А, 1.5 eq. 3a	25 мин; 80 °С	64%
4a	Б, 3.5 eq. 3a	160 мин; 100 °С	30%
4b	А, 2.5 eq. 3a	30 мин; 80 °С	31%
5a	А, 1.5 eq. 3b	15 мин; 100 °С	74%
5a	Б, 3 eq. 3b	120 мин; 100 °С	59%
5b	А, 2.5 eq. 3b	20 мин; 80 °С	42%

Возможны два вероятных пути протекания реакции, через образование моно-енонового и кросс-сопряженного интермедиатов. Для установления по какому пути идет реакция были проведены два четырех компонентных превращения с использованием моно-бензилиденциклопентанонов (**7a**, **b**), ароматических альдегидов (**2a**, **b**), соли пиридиния **3b** и ацетата аммония. В обоих случаях выделена смесь двух продуктов (**8a**+ **8b**) в одинаковом соотношении вне зависимости от использованного моно-енона. Эти факты определяют, что псевдо-пятикомпонентные реакции и четырехкомпонентные реакции по синтезу циклопента[b]пиридинов протекают через первоначальное образование кросс-сопряженного интермедиата, так как он имеет 2 неэквивалентных реакционных центра. Если бы реакция протекала изначально через реакцию моно-енона с солью пиридиния, был бы выделен один продукт.



Предполагаемый механизм многокомпонентной реакции:

Циклоалканон **1** или моноенон **7** и ароматический альдегид **2** подвергаются альдольной конденсации с образованием E-кросс-сопряженного диенона **G** с помощью ацетата аммония. Соль пиридиния енолизуется с образованием енола **A**, катализируемого уксусной кислотой, после чего по реакции Михаэля с перекрестно конъюгированным диеноном образуется 1,5-дикетон **B**. Затем катион пиридиния удаляется с образованием ненасыщенного 1,5-дикетона **C**. Нуклеофильная атака аммиака на пентендион **C** и последующая дегидратация интермедиата **D** дают енамин **E**. Енамин циклизуется с карбонилем с образованием промежуточного гидроксисоединения **F**, при дегидратации которого образуется целевой продукт **3**. Механизм представлен ниже.



Физико-химические характеристики полученных соединений представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Физико-химические характеристики соединений **4a,b**, **5a,b**, смеси **8a + 8b**

В-во	Брутто-формула	Молекулярная масса	Т пл.°С	Элементный анализ	
				Выч.,%	Найд.,%
4a	C ₃₁ H ₂₉ O ₇ N	535	271-272	C=71,34 H=5,99 N=2,52	C=71,09 H=5,42 N=2,24

4b	C ₃₁ H ₂₉ O ₇ N	535	249-250	C=71,34 H=5,99 N=2,52	C=71,01 H=5,76 N=2,32
5a	C ₃₇ H ₃₅ O ₇ N	605	274-275	C=73,37 H=5,82 N=2,31	C=74,01 H=5,92 N=2,31
5b	C ₃₇ H ₃₅ O ₇ N	605	196-197	C=73,37 H=5,82 N=2,31	C=72,94 H=5,62 N=2,04
Смесь 8a+8b	C ₃₇ H ₃₅ O ₇ N	605	244-246	C=73,89 H=5,79 N=2,32	C=73,91 H=5,56 N=2,33

Таблица 2.4 – Данные ЯМР ¹H соединений **4a,b**, **5a,b**, смеси **8a+8b**

В-во	ЯМР ¹ H, (CDCl ₃ , 400 MHz, J/Hz) δ м.д.	ЯМР ¹³ C, (CDCl ₃ , 100 MHz) δ м.д.	ИК-спектр. ν, см ⁻¹
4a	δ 14.75 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 14.2 Hz, 4H), 4.13-3.73 (m, 18H), 3.20 (s, 4H)	159.8, 158.1, 157.2, 153.5, 153.1, 148.4, 139.1, 135.0, 133.8, 132.7, 131.3, 126.4, 123.6, 119.2, 118.8, 118.3, 117.5, 106.4, 105.3, 61.0, 56.3, 56.1, 29.1, 28.5.	1585 (-C=N-) 1504 (-C=C-) 3415 (-OH)
4b	δ 14.70 (br. s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.00-3.84 (m, 15H), 3.78 (s, 3H), 3.16-3.09 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 2H).	159.9, 158.0, 156.5, 152.8, 150.8, 149.5, 145.70, 143.2, 142.6, 138.5, 137.0, 130.8, 126.4, 119.6, 118.8, 118.5, 118.3, 117.8, 113.8, 112.9, 97.88, 97.45, 56.7, 56.4, 56.2, 56.0, 29.05, 28.05.	1609 (-C=N-) 1593 (-C=C-) 3437 (-OH)
5a	δ 16.16 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 3.99-3.90 (m, 18H), 3.22 (s, 4H).	157.9, 157.6, 157.4, 153.5, 153.2, 148.4, 139.1, 138.7, 137.9, 135.1, 134.5, 133.9, 132.8, 127.5, 127.2, 126.4, 125.3, 123.8, 123.4, 123.1, 118.1, 117.5, 111.8, 106.7, 105.5, 60.9, 56.4, 56.4, 56.2, 56.2, 29.2, 28.5.	1588 (-C=N-) 1578 (-C=C-) 3433 (-OH)
5b	δ 16.21 (s, 1H), 8.59-8.52 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 9H), 3.90 (s, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.17-3.10 (m, 2H), 3.03-2.95 (m, 2H).	157.6, 157.4, 156.9, 152.8, 150.8, 150.2, 149.5, 145.7, 143.3, 138.5, 136.6, 134.9, 127.2, 127.1, 126.5, 125.0, 123.6, 123.3, 118.7, 118.4, 118.0, 117.7, 113.8, 112.9, 112.1, 110.0, 97.8, 97.5, 56.7, 56.7, 56.7, 56.4, 56.2, 56.0, 29.0, 28.0.	1605 (-C=N-) 1586 (-C=C-) 3433 (-OH)

Ключевыми сигналами ЯМР ^1H спектров продуктов **4**, **5** являются сигналы гидроксильных групп фенольно/нафтольного ядра: для систем с фенольным заместителем сигнал ~ 14.75 м.д., для систем с нафтольным заместителем сигнал ~ 16.16 м.д. Так же ключевым сигналом является сигнал протона пиридинового кольца 7.80-7.72 м.д.

Сигналы протона алифатического циклопентанового кольца для продуктов **4a** и **5a** дают синглет с интенсивностью 4 протона (**4a** 3.20 м.д., **5a** 3.22 м.д.) В ЯМР ^1H продуктов **4b** и **5b** протоны циклопентанового кольца регистрируются в виде двух мультиплетов (**4b** 3.16-3.09 м.д., 3.01-2.93 м.д., **5b** 3.17-3.10 м.д., 3.03-2.95 м.д.), из-за несимметричного орто-замещения в заместителе 4-арил. Это связано с аксиальной хиральностью данных систем.

В NOESY-спектре зафиксирован кросс-пик между протонами алицикла при 6 атоме углерода и протоном ароматического кольца, находящемся в орто-положении, в арилиденовом заместителе. Гидроксильная группа нафтольного/фенольного фрагмента имеет кросс-пик с винильным протоном, что однозначно определяют E-конфигурацию двойной связи арилиденового фрагмента.

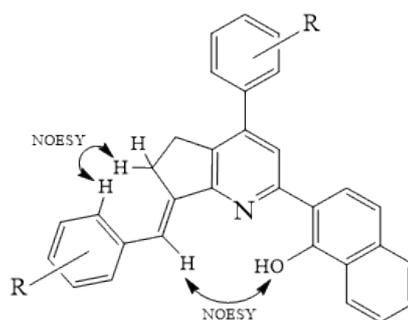


Таблица 2.3 – Ключевые кросс-пики по данным ЯМР NOESY (CDCl_3):

Продукт	NOE контакты протонов циклопента[b]пиридинов	
	Алициклический-арилиденовая ароматика	Винил/Гидрокси
4a	3.20/6.78	7.35/14.75
4b	3.13/7.13	-
5a	3.22/6.77	7.43/16.16
5b	3.15/7.15	7.78/16.21

В ЯМР ^1H (рисунок 1) спектрах полученных продуктов четырехкомпонентной реакции наблюдается два сигнала 16.28 м.д. и 16.14 м.д. ОН-группы нафтольных фрагментов в слабом поле, и так же в спектре видны два набора алициклических мультиплетов в сильном поле (3.21-3.02 м.д.), которые указывают на наличие смеси двух продуктов цикlopента[b]пиридинов.

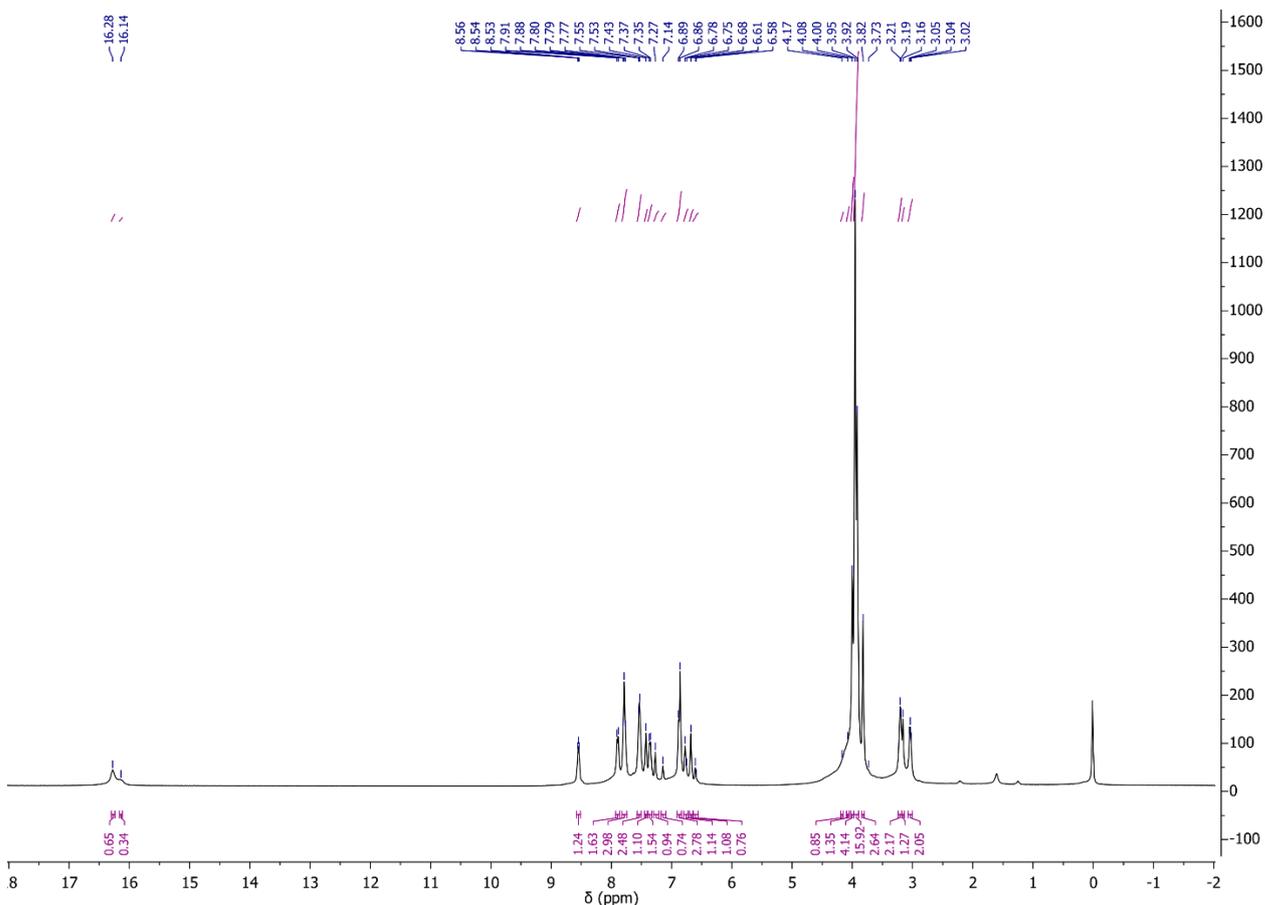


Рисунок 1 – ЯМР ^1H смеси продуктов четырехкомпонентного синтеза (CDCl_3)

Таким образом, из избранных нами подходов к синтезу 7-арилиден-4-арил-2-(2-гидроксиарил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридинов наиболее предпочтительным в части реакционного времени, выхода продукта и температурного режима является многокомпонентный метод А по сравнению с классическим. Что касается вероятных схем превращения субстратов и реагентов в условиях сравниваемых методов, они реализуются через диенон, пентан- и пентендионы, последние под действием аммиака по известному механизму превращаются в пиридины.

Поэтапное создание диенона в условиях четырехкомпонентной реакции с участием изомерных триметоксизамещенных бензальдегидов приводит к равновесной смеси циклопента[b]пиридинов.

Заключение

1. Выполнен синтез 2-(орто-гидроксиарил)-4-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинов путем взаимодействия циклокетона, ароматических альдегидов, солей N-фенацил/нафталенацилпиридиния, ацетата аммония.

2. Установлена вероятная схема образования 2-(орто-гидроксиарил)-4-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинов встречным синтезом на основе 2,5-диарилиденциклопентанонов.

3. На основании данных ЯМР ^1H спектроскопии продуктов четырехкомпонентной реакции, предложен вероятный механизм псевдопятикомпонентного и четырехкомпонентного синтеза, включающих образование кросс-сопряженного диенона в качестве интермедиата, а также смеси двух продуктов.

Список публикаций

1. PEG-400 assisted Krohnke synthesis of 2-(2-hydroxyphenyl)-4-arylpyridines annulated by C5-C6 cycles with substituted benzylidene group. / S. Batalin, M. Golikova, A. Khrustaleva, N. Pchelintseva. // *Synthetic Communication* 2020, Vol. 50, Iss. 5, P 659-668.
2. Синтез 2-(2-гидроксифенил)пиридинов и их аннелированных аналогов по методу Крэнке в ПЭГ-400. / С.Д. Баталин, Н.В. Пчелинцева, М.А. Голикова, А.А. Хрусталева // *Химия биологически активных веществ «ХимБиоАктив-2019»*. Саратов. 21-25 октября 2019 г.
3. Синтез и особенности строения 7-арилиден-(2-ортогидроксиарил)-4-арил-6,7,-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридинов. / С.Д. Баталин, Н.В. Пчелинцева, М.А. Голикова, А.А. Хрусталева // Тезисы докладов V Всероссийской (заочной) молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа: РИЦ БашГУ, 2020. – С. 59-60.