

МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

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

Кафедра органической и биоорганической химии

**2-Арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-оны в синтезе
замещенных 2-(орто-гидроксиарил)циклопента[b]пиридинов по
методу Кренке**

АВТОРЕФЕРАТ БАКАЛАВРСКОЙ РАБОТЫ

студентки IV курса 412 группы
направления 04.03.01 – «Химия»

Институт химии

Хрустальной Александры
Александровны

Научный руководитель
д.х.н., профессор

Н.В. Пчелинцева

Зав. кафедрой
д.х.н., профессор

О.В. Федотова

Саратов 2021

Введение

В последние годы значительно увеличилось количество работ, посвященных синтезу и свойствам кросс-сопряженных производных циклических кетонов (далее диенонов). Кросс-сопряженные циклоалканоны представляют интерес благодаря своей доступности и высокой реакционной способности, что делает их ценными исходными соединениями для органического синтеза.

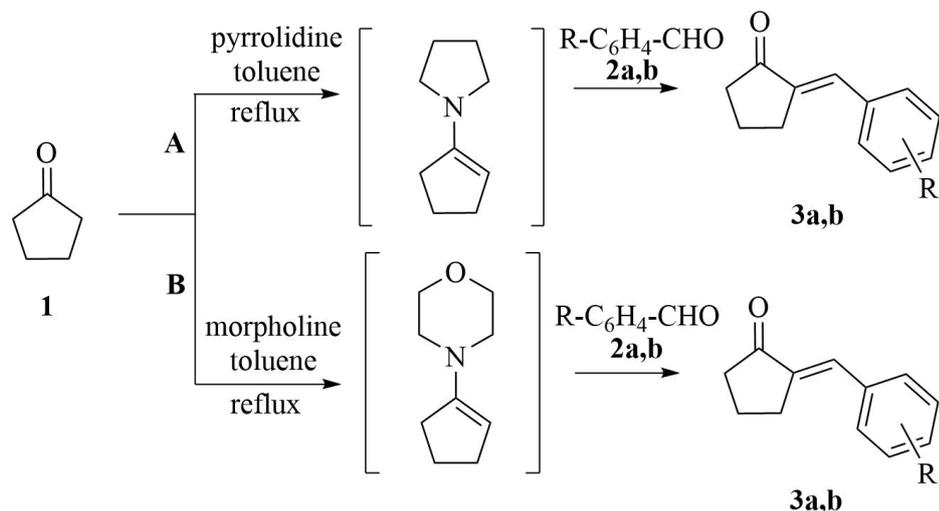
Химия несимметричных кросс-сопряженных диенонов в литературе описана в меньшей степени. Наличие несимметричных арилиденных заместителей в α -положении по отношению к карбонильной группе в структуре циклоалканонов приводит к появлению неэквивалентных реакционных центров. Этот факт не только требует решения проблем региоселективности реакций, но и расширяет область применения систем и продуктов превращения данных соединений.

Поэтому цель настоящего исследования – синтез, установление строения 2-арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-онов и изучение регионаправленности реакции последних в синтезе замещенных 2-(орто-гидроксиарил)циклопента[b]пиридинов.

Основное содержание работы

В соответствии с намеченной целью в настоящей работе проведен анализ литературных данных и результатов собственных исследований по синтезу, строению моноенонов и диенонов симметричного и несимметричного строения, а именно, арилиденциклопентанов и арилиден-арилаллилиденциклопентанов, а также изучено их поведение в условиях реакции Кренке для решения вопроса регионаправленности процесса.

Синтез 2-бензилиденциклопентанона (**3a**) и 2-(4-метоксифенил)циклопентанона (**3b**) осуществлялся по известной методике с использованием насадки Дина-Старка путем проведения реакции между циклопентанолом (**1**), вторичным циклическим амином и ароматическим альдегидом (**2a,b**):



Отсутствие кросс-сопряженных систем в продуктах реакции объясняется тем, что реакция Сторка протекает через образование енамина, который затем реагирует с ароматическим альдегидом. Результаты представлены в таблице 1.

На следующем этапе была осуществлена попытка встречного синтеза по реакции между выше упомянутыми образующимся енамином и коричным альдегидом (**4a**) с образованием 2-фенилциннамилиденциклопентанона (**5a**) по известной методике:

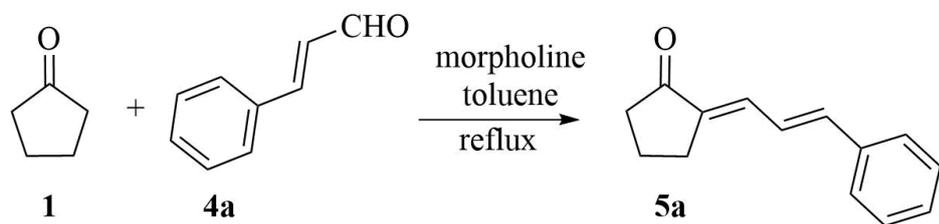


Таблица 1 – Выходы, температуры плавления и время реакции

В-во	R	Реагент	Т.пл., °С	Выход, %	Время реакции, мин	
					I стадия	II стадия
3a	H	Пирролидин	66-68	71	60	40
3b	4-MeO		65-67	58	60	55
3a	H	Морфолин	66-68	60	120	60
3b	4-MeO		65-67	48	120	90
5a	H		71-73	39	120	120

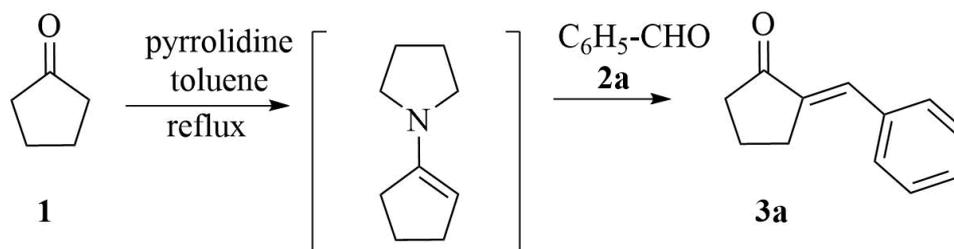
Реакция между енамином пирролидина и соответствующим ароматическим альдегидом дает более высокие выходы и короткое реакционное время, следовательно, путь А предпочтительнее.

В ходе работы были разработаны условия синтеза 2-арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-онов, где за основу в проведении реакции в качестве растворителя был взят PEG-400 с целью увеличения выхода и простоты выделения целевых продуктов.

В вероятной схеме образования 2-бензилиден-5-циннамелиденциклопентанона (**6a**) просматривается альдольно-кратоновая конденсация соответствующих альдегидов и кетонов по двум направлениям (путь 1 и 2); данные представлены в таблице 2.

Путь I

1) Синтез 2-бензилиденциклопентанона (**3a**):



2) Синтез 2-бензилиден-5-циннамелиден-циклопентанона (**6a**):

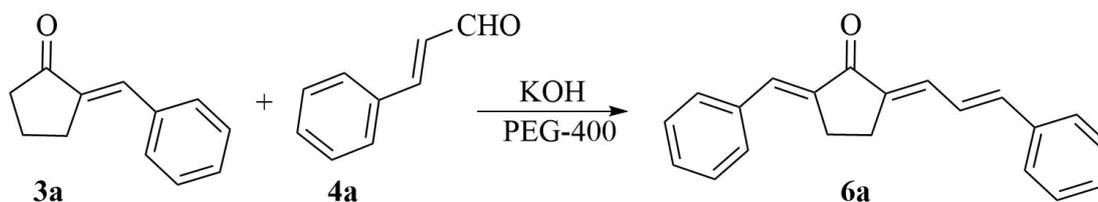
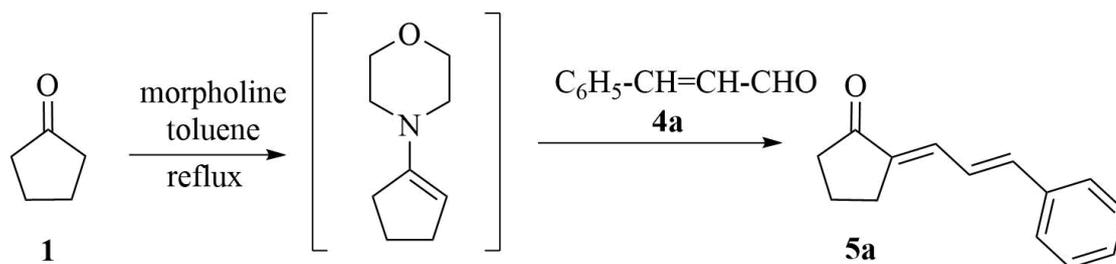


Таблица 2 – Экспериментальные время реакций и выходы енона **3a** и диенона **6a**

В-во	Выход, %		Время реакции, мин
3a	71		100
6a	Kat: KOH	78	5
	Kat : K ₂ CO ₃	63	25

Путь II (данные представлены в таблице 3)

1) Синтез 2-циннамелиденциклопентанона (**5a**):



2) Синтез 2-бензилиден-5-циннамелиден-циклопентанона (**6a**):

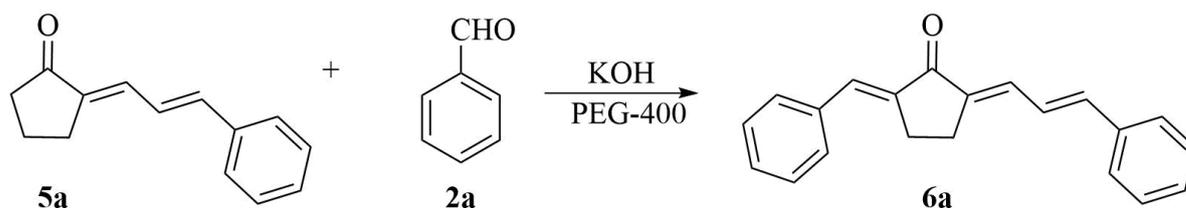


Таблица 3 – Экспериментальные время реакций и выходы енона **5a** и диенона

6a

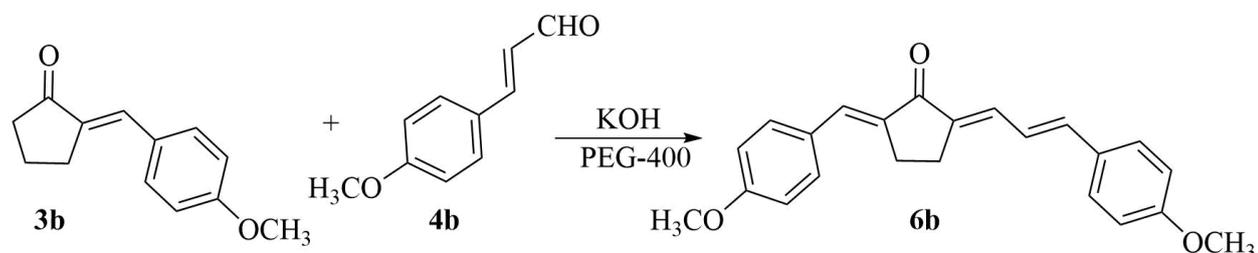
В-во	Выход, %	Время реакции, мин
5a	39	240
6a	50	7

Ранее был описан метод получения 2-бензилиден-5-циннамелиденциклопентанона (**6a**) в щелочной среде в присутствии метанола. Синтез конечного продукта протекает в две стадии через образование моноенона, где в качестве реагента и соразтворителя использовали ионную жидкость – DIMCARB. Для сравнения результатов был произведен подсчет суммарного выхода по каждому из путей (см. таблицу 4):

Таблица 4 – Сравнительный анализ практических и литературных данных по суммарному выходу продукта и времени реакции

Путь	Суммарное время реакции, мин	Выход продукта по циклопентанону, %
I	105	55
II	247	19.5
Литературный синтез	1560	51

По данным из таблицы 4 видно, что путь I является предпочтительным методом получения 2-арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-онов среди представленных, давая более высокий выход продукта за небольшое количество времени. На основании этого был проведен встречный синтез 2-(4-метоксибензилиден)-5-(4-метоксициннамелиден)-циклопентанона (**6b**):



Выход продукта составил 62%, время реакции – 10 мин.

Далее в ходе работы были определены физико-химические характеристики полученных соединений. Состав синтезированных соединений установлен на основании данных элементного анализа, строение подтверждено на основании данных ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Результаты приведены в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Физико-химические характеристики соединений

В-во	Брутто ф-ла	Молек. масса	Элементный анализ	
			Выч.,%	Найд., %
6a	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}$	286	C=88,11 H=6,29	C=87,91 H=6,06
6b	$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_3$	346	C=79,77 H=6,36	C=79,57 H=6,17

Известно, что положение и интенсивность полос валентных колебаний $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}=\text{C}$ связей определяют их *s*-цис- или *s*-транс-конформацию. Так, *s*-цис-конформации в α,β -непредельных кетонах имеют более интенсивные полосы $\nu_{\text{C}=\text{C}}$ по сравнению с $\nu_{\text{C}=\text{O}}$. Для *s*-транс-конформаций наблюдается обратная зависимость. Разность частот $\Delta\nu = \nu_{\text{C}=\text{O}} - \nu_{\text{C}=\text{C}}$ больше в цисоидной конформации

(более 72 см⁻¹), чем в трансoidalной (менее 70 см⁻¹).

В ИК спектре триенона **6a** присутствуют полосы валентных колебаний связей C=O при 1682 см⁻¹ и двух C=C в интервале 1627-1615 см⁻¹ с большей интенсивностью полосы C=O связи и разностью частот 55 и 67 см⁻¹, что свидетельствует о цисoidalной конформации α,β-еноновых фрагментов. Также присутствуют полосы деформационных колебаний связи =CH- при 969 см⁻¹ и алицикла (2843-2948 см⁻¹).

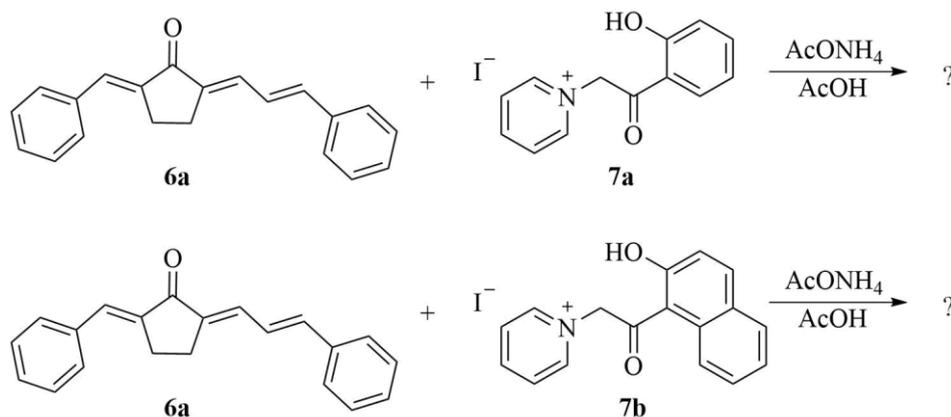
В спектре ЯМР ¹H соединения **6a** обнаруживаются сигналы алифатических протонов циклопентанового кольца в виде двух триплетов 2.95 м.д. и 3.09 м.д. соответственно. Также ключевыми являются сигналы протонов, которые проявились в виде мультиплета 7.30-7.34 м.д. при двойной связи и 7.00 м.д. в виде мультиплета фенилаллилиденового фрагмента и ароматического протона. Сигналы протонов ароматической области выражены в виде одного мультиплета (два ароматических кольца) в интервале 7.34- 7.40 м.д. Спектр ЯМР ¹³C показал семнадцать сигналов, из которых два были в алифатической области. Карбонильный углерод наблюдается при 195.66 м.д., что согласуется с литературными данными (220-190 м.д.). Результаты приведены в таблице 6.

Таблица 6 – Данные ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии соединений **6a**, **6b**

В-во	ЯМР ¹ H, δ м.д.	ЯМР ¹³ C, δ м.д.	ИК, ν, см ⁻¹
6a	2.95 (т. J=7.1 Гц, 2H, -CH ₂ -), 3.09 (т. J=7.5 Гц, 2H, -CH ₂ -), 7.00 (м. 2H, =CH-), 7.30-7.34 (м. 2H, ArH) 7.34- 7.40 (м. 4H, ArH), 7.44 (т. J=7.4 Гц, 2H, ArH), 7.51-7.54 (м. 3H, =CH-, ArH), 7.59 (д. J=7.6 Гц, 2H, ArH)	24.35, 26.15, 124.73, 127.27, 128.74, 128.84, 129.09, 129.26, 130.69, 133.25, 133.27, 135.89, 136.51, 138.47, 138.63, 141.59, 195.66	969 (=CH-) 1615 (C=C) 1627 (C=C) 1682 (C=O) 2843-2948 (алицикл.)
6b	2.90-2.97 (м. 2H, -CH ₂ -), 3.01-3.09 (м. 2H, -CH ₂ -), 3.82-3.88 (м. 6H, -OCH ₃ -), 6.85-6.98 (м. 6H, ArH, =CH-), 7.29 (д. J= 11.2 Гц, 1H, =CH-), 7.46 (д. J=8.3 Гц, 2H, ArH), 7.49 (с. 1H, =CH-), 7.55 (д. J= 7.9 Гц, 2H, ArH)	24.30, 26.09, 55.37, 114.28, 114.30, 122.77, 128.65, 128.79, 129.48, 132.46, 132.87, 133.31, 136.57, 137.67, 141.03, 160.43, 160.46, 195.56	-

Аналогичное расположение алифатических протонов в виде мультиплетов 2.90-2.97 м.д. и 3.01-3.09 м.д. установлено для соединения **6b**. В области сильного поля проявляются сигналы метильных протонов метокси-групп в виде мультиплета 3.82-3.88 м.д. Установлены сигналы протонов у двойных связей – в виде синглета 7.49 м.д. (бензилиденовый фрагмент), и дублета 7.29 м.д. (аллилиденовый фрагмент). Спектр ЯМР ^{13}C показал два углеродных сигнала из алифатической области. Карбонильный углерод наблюдается при 195.56 м.д.

Замещенные 2-(орто-гидроксиарил)циклопента[b]пиридины были получены классической реакцией Кренке с участием соли пиридиния, 2-бензилиден-5-циннамелиден-циклопентанона и ацетата аммония в уксусной кислоте. Но в структуре 2-арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-онов, из-за несимметричности заместителей в α -положении по отношению к карбонильной группе, появляются неэквивалентные реакционные центры, по которым может пойти реакция. Поэтому помимо разработки условий данного синтеза, еще одной поставленной задачей является установить регионаправленность реакции:



На основании данных ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК- спектроскопии (см. таблицу 10) продуктов реакции было установлено образование смеси изомерных гидроксиарилпиридинов (см. таблицу 7):

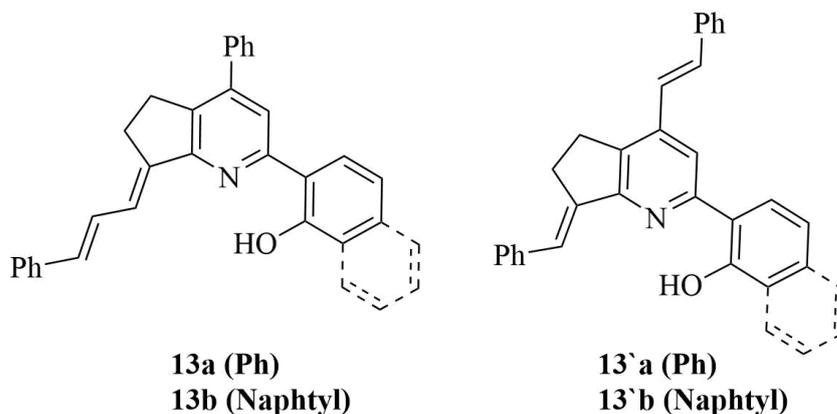


Таблица 7 – Физико-химические характеристики изомерных гидроксиарилпиридинов

В-во	Т.пл., °С	Выход, %	Время реакции, мин	Соотношение (major:minor)
13a +13`a	212-213	16	45	6 : 1 13a : 13`a
13b+13`b	221-222	29	25	17 : 1 13b : 13`b

Была проведена оптимизация условий реакции 2-бензилиден-5-(3-циннамелиден)циклопентан-1-она с N-(2-гидроксифенацил)пиридиний йодидом в части влияния природы растворителя на эффективность процесса и данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Оптимизация условий синтеза 2-гидроксиарил- и 2-гидроксиафтилциклопентапиридинов

Продукт	Растворитель	Время	Выход
Фенольный	Этанол	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	ИПС	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	Диметилформаид	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	Диметилацетаид	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	Уксусная кислота	45	16
	ПЭГ-400	Реакция не идёт	Реакция не идёт
Нафтольный	Этанол	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	ИПС	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	Диметилформаид	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	Диметилацетаид	Реакция не идёт	Реакция не идёт
	Уксусная кислота	25	29
	ПЭГ-400	Реакция не идёт	Реакция не идёт

Состав полученных веществ установлен при помощи элементного анализа (см. таблицу 9).

Таблица 9 – Физико-химические характеристики соединений

В-во	Брутто ф-ла	Молек. масса	Элементный анализ	
			Выч., %	Найд., %
13a +13`a	C ₂₉ H ₂₃ NO	401	C=86,78 H=5,75 N=3,49	C=86,54 H=5,54 N=3,28
13b +13`b	C ₃₃ H ₂₅ NO	451	C=87,80 H=5,51 N=3,10	C=87,58 H=5,33 N=2,88

Таблица 10 – Данные ЯМР ¹H и ¹³C соединений

В-во	ЯМР ¹ H, δ м.д.	ЯМР ¹³ C, δ м.д.	ИК, ν, см ⁻¹
13a +13`a	3.03-3.16 (м. 4H, -CH ₂ -), 6.80 (д. J=15.2 Гц, 1H, =CH-), 6.90 (т. J=7.5 Гц, 1H, ArH), 6.97-7.09 (м. 2H, ArH, =CH-), 7.14 (д. J= 11.8 Гц, 1H, =CH-), 7.22-7.60 (м. 11H, ArH), 7.70 (с. 1H, PyH), 7.83 (д. 1H, =CH-), 14.72 (с. 1H, -OH)	26.95, 27.80, 116.24, 117.56, 118.47, 118.73, 119.20, 123.17, 125.41, 126.37, 126.62, 127.86, 128.07, 128.70, 128.74, 128.81, 128.90, 131.17, 135.04, 136.47, 137.36, 138.27, 141.07, 148.11, 157.21, 157.33, 160.01	966 (=CH- (δ)) 1385 (-C-O-) 1544, 1474, 1447 (PyH) 1590 (C=N) 2853-3061 (-CH ₂ -) алиц. 3469 (-OH)
13b +13`b	3.06-3.16 (м. 4H, -CH ₂ -), 6.9 (д. J=15.3 Гц, 1H, =CH-), 7.07 (т. J=12 Гц 1H, =CH-), 7.21-7.30 (м. 3H, =CH-, ArH), 7.31-7.62 (м. 12H, ArH), 7.74-7.78 (м. 1H, PyH, ArH), 7.89 (д. J=8.8 Гц 1H, ArH), 8.51-8.57 (м. 1H, ArH), 16.14 (с. 1H, OH)	26.98, 27.81, 110.00, 111.76, 117.56, 118.01, 123.08, 123.22, 123.53, 125.25, 125.51, 126.47, 126.63, 127.24, 127.44, 127.85, 128.10, 128.71, 128.81, 135.06, 135.09, 136.02, 137.45, 138.41, 141.08, 148.17, 157.03, 157.59	963 (=CH- (δ)) 1385 (-C-O-) 1541, 1490, 1447 (PyH) 1587 (C=N) 2846-3064 (-CH ₂ -) алиц. 3436 (-OH)

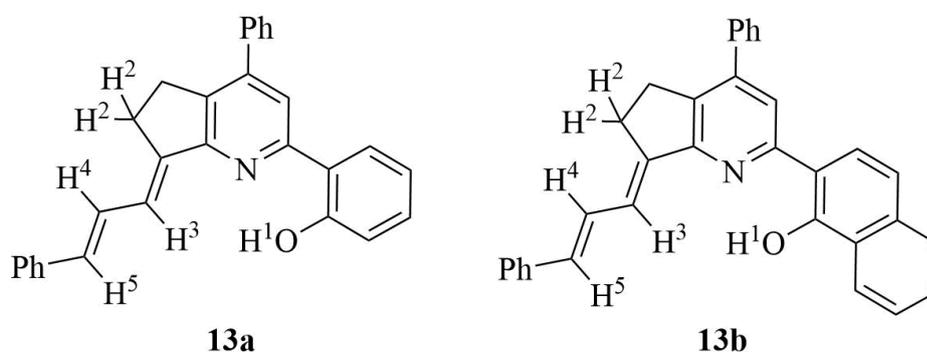
В ЯМР ¹H спектрах 2-(4-фенил-7-[3-фенилаллилиден]-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-2-ил)фенола (**13a**) наблюдается сигнал пиридинового протона в виде синглета 7.70 м.д., мультиплеты ароматических протонов

арильных заместителей в диапазоне 6.97-7.09 м.д., сигнал гидроксильного протона арильного фрагмента в виде синглета 14.72 м.д., а также сигналы протонов циннамелиденового фрагмента в виде дублетов 6.80 м.д., 6.90 м.д., 7.14 м.д. соответственно. В сильном поле выражены сигналы алифатических протонов в виде мультиплета 3.03-3.16 м.д. По соотношению интегральных интенсивностей пиков алифатических протонов циклопентанового кольца сделали вывод, что изомерные продукты 13a и 13`a находятся в смеси в соотношении 6: 1 соответственно. По двумерному спектру NOESY, демонстрирующему взаимодействия между протонами, сближенными в пространстве, ключевыми сигналами являются корреляции протонов аллилиденового фрагмента и гидроксильной группы 7.13 м.д./ 14.72 м.д. и протонов аллилиденового фрагмента с алифатическими протонами 7.03 м.д./ 3.05 м.д. (данные представлены в таблице 2.12). В ИК-спектрах ключевыми сигналами являются колебания алицикла ($2853-3061\text{ см}^{-1}$), сигнал гидроксильной группы при 3469 см^{-1} , набор частот пиридинового кольца ($1544, 1474, 1447\text{ см}^{-1}$), полосы поглощения связи C=N в пиридине при 1590 см^{-1} и деформационные колебания двойной связи =CH при 966 см^{-1} . Спектр ЯМР ^{13}C показал 2 углеродных сигнала из алифатической области (26.95, 27.80), сигналы ароматического кольца (110.00-141.07), сигнал атома углерода C=N при 148.11.

ЯМР ^1H спектр соединения **13b** представляет собой сложное строение, так как в соединении четыре ароматических кольца, очень сложно соотнести сигналы протонов в ароматической области, они в виде одного большого мультиплета 7.31-7.62 м.д. Также в виде мультиплета проявляется сигнал пиридинового протона и протона нафтольного ядра 7.74-7.78 м.д., сигнал гидроксильного протона в виде синглета при 16.14 м.д. В области сильного поля наблюдаются мультиплет алифатических протонов 3.06-3.16 м.д. Выражены сигналы протонов аллилиденового звена в виде дублета 6.9 м.д., триплета 7.07 м.д. и мультиплета 7.21-7.30 м.д. с протонами ароматического ядра. По соотношению интегральных интенсивностей пиков алифатических протонов циклопентанового кольца установили соотношение изомерных гидроксипиридинов, которое составило 17:1 (мажорным является соединение

13b). В ИК-спектрах ключевыми сигналами являются колебания алицикла (2846-3064 cm^{-1}), сигнал гидроксигруппы при 3436 cm^{-1} , набор частот пиридинового кольца (1541, 1490, 1447 cm^{-1}), полосы поглощения связи C=N в пиридине при 1587 cm^{-1} , деформационные колебания двойной связи =CH при 963 cm^{-1} , гидроксильной группы 1385 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^{13}C показал 2 углеродных сигнала из алифатической области (26.98, 27.81), сигналы ароматического кольца (110.00-141.08), сигнал атома углерода C=N 148.17. В двумерном спектре NOESY ключевыми являются корреляции следующих протонов:

Таблица 11 – Ключевые кросс-пики по данным ЯМР NOESY (CDCl_3) для соединений **13a** и **13b**



В-во	NOESY, δ, м.д.
13a	H1-H3 14.72 / 7.14
	H4-H2 7.03/ 3.05
13b	H5-H3 6.80/7.14
	H1-H3 16.14/7.26
	H4-H2 7.07/3.06

Таким образом, при разработке условий превращения несимметрично построенных 2-арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-онов с N-(2-гидроксифенил)- и N-(1-гидрокси-2-нафтилацил)пиридиний йодидами и ацетатом аммония в уксусной кислоте было установлено образование смеси изомерных гидроксиарилпиридинов с преобладанием изомера, в формировании пиридинового ядра которого принимает участие арилиденный фрагмент.

Выводы

- 1) Впервые осуществлен синтез 2-(орто-гидроксиарил)циклопента[b]пиридинов по реакции Кренке на основе 2-арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-онов.
- 2) Оптимизированы условия получения 2-арилиден-5-(3-арилаллилиден)циклопентан-1-онов.
- 3) Установлена регионаправленность реакции 2-бензилиден-5-(3-циннамелиден)-циклопентан-1-она с N-(2-гидроксифенил)- и N-(1-гидрокси-2-нафтил)ацилпиридиний иодидами в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоты.
- 4) Проведена идентификация полученных соединений и смесей методами ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии с использованием корреляционной методики NOESY.
- 5) Найдены условия для синтеза гидроксиарилзамещенных аннелированных пиридинов.

Основное содержание работы изложено в публикациях

1) PEG-400 assisted Krohnke synthesis of 2-(2-hydroxyphenyl)-4-arylpyridines annulated by C5-C6 cycles with substituted benzyldene 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-арилден-(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.