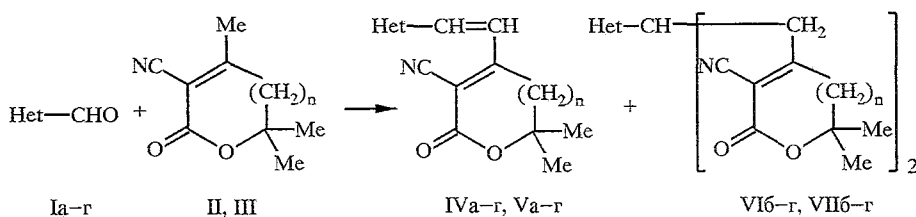


Д. Янсоне, Л. Лейте, М. Флейшер, Ю. Попелис,
И. Мажейка, Э. Лукевиц, Г. Меликян, А. Аветисян

РЕАКЦИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ С МЕТИЛЬНЫМИ ПРОИЗВОДНЫМИ НЕНАСЫЩЕННЫХ γ - И δ -ЛАКТОНОВ

При взаимодействии азотсодержащих гетероциклических альдегидов с 3-циано-4,5,5-триметил-2(5Н)-фураноном и 3-циано-4,6,6-триметил-2-(5,6-дигидро)пироном образуются продукты кротоновой конденсации и соединения типа аддуктов Михаэля.

Конденсация альдегидов с ненасыщенными γ - и δ -лактонами дает возможность получить новые соединения с бактерицидными [1] и кардиотоническими [2] свойствами, а также стимуляторы роста растений [3—5]. При более подробном изучении данной реакции обнаружилось, что пиридинальдегиды Iб—г, реагируя с лактонами II, III в условиях основного катализа, образуют независимо от соотношения реагентов наряду с продуктами кротоновой конденсации IV, V соединения типа аддуктов Михаэля VI, VII:

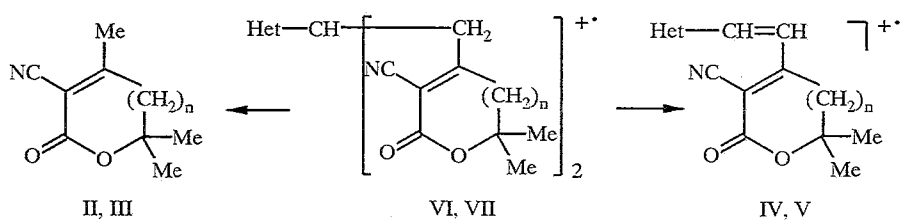


Ia, IVa, Va Het = 2-фурил; Iб, IVб, Vб, VIб, VIIб Het = 2-пиридил; Iв, IVв, Vв, VIв, VIIв
Het = 3-пиридил; Iг, IVг, Vг, VIг, VIIг Het = 4-пиридил; II, IVб—г, VIб—г n = 0;
III, Va—г, VIIб—г n = 1

Образование соединений VIIб—г при взаимодействии альдегидов Iб—г с лактоном III наблюдается при любом соотношении реагентов, в том числе при значительном избытке электрофильного реагента по сравнению с пироном. С точки зрения выхода оптимальным является соотношение, равное 1 : 2 (табл. 1, 2).

В спектрах ПМР соединений VII отсутствуют сигналы олефиновых протонов, но имеются характерные сигналы метиленовых групп в области 2,9...3,5 м. д. и мультиплеты метиновых протонов, взаимодействующих с протонами двух групп CH_2 , при 3,5...3,9 м.д. (табл. 3, 4).

В условиях масс-спектрологии электронного удара соединения VII малоустойчивы. В масс-спектрах наблюдаются пики ионов, соответствующие по массовым числам фрагментам распада продуктов кротоновой конденсации V и лактона III. В качестве примера в экспериментальной части приведен масс-спектр соединения VIIб, в котором ионы с m/z 254, 239, 210, 195 соответствуют распаду соединения Vб, а ионы с m/z 165, 107 и 79 — распаду соединения III. По-видимому, под влиянием действия электронного удара и нагрева соединения VII разлагаются следующим образом:



Учитывая неустойчивость к электронному удару, были сняты спектры соединений VII в условиях бомбардировки быстрыми атомами и во всех случаях установлено присутствие квазимолекулярных ионов MH^+ с m/z 420.

При конденсации γ -лактона с альдегидами Iб—г в аналогичных условиях соединения VI выделить не удалось из-за их нестабильности и легкости превращения в соответствующие непредельные соединения IV. Однако присутствие этих соединений в смеси с продуктами кротоновой конденсации было установлено при анализе методами ТСХ, ПМР и масс-спектроскопии. Так, в спектрах ПМР смеси продуктов конденсации альдегидов Iб—г с лактоном II наряду с сигналами олефиновых протонов были зарегистрированы сигналы метиновых и метиленовых протонов фрагмента $CH-CH_2$, а в масс-спектрах в условиях бомбардировки быстрыми атомами — ионы с m/z 392 [MH^+] и 391 [M^{++}].

Интересно отметить, что кислородсодержащий гетероциклический альдегид Ia, реагируя с лактонами II и III в аналогичных условиях, образует только продукты кротоновой конденсации IVa и Va.

В соответствии с литературными данными [7], соединения типа VII и их аналоги VI — производные γ -лактонов — могут образовываться по механизму реакции Михаэля в результате присоединения второй молекулы нуклеофильного реагента по двойной связи соединений IV и V. Результаты квантово-химических расчетов методом AM1 показали, что для изучаемой реакции этот механизм маловероятен из-за неблагоприятного характера распределения электронной плотности в молекулах соединений IV и V. Судя по величинам дипольных моментов, рассчитанных нами, например, для соединений IVб и Vб (7,248 и 7,184 D соответственно), молекулы этих продуктов конденсации сильно поляризованы. Однако наличие дробного отрицательного заряда на обоих углеродных атомах винильного фрагмента соединений IV и V (-0,049; -0,133 и -0,067; -0,145) не должно способствовать атаке второго аниона нуклеофила.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений IV и температура конденсации альдегидов I с лактоном II

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | $T_{пл}$, °C | Температура реакции, °C | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|------|-------|-----------------------------|-------------------------|----------|
| | | C | H | N | | | |
| IVa | C ₁₃ H ₁₁ NO ₃ | 68,11 | 4,84 | 6,11 | 195...196 (лит. 196 [6]) | 20 | 98 |
| | | 68,09 | 4,87 | 6,12 | | | |
| IVб | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ | 69,87 | 5,01 | 11,58 | 225...227 (разл.) | 70 | 92 |
| | | 69,99 | 5,03 | 11,66 | | | |
| IVв | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ | 70,02 | 5,00 | 11,65 | 134...135 | 70 | 67 |
| | | 69,99 | 5,03 | 11,66 | | | |
| IVг | C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂ | 70,06 | 5,02 | 11,52 | 167...169 | 70 | 70 |
| | | 69,99 | 5,03 | 11,66 | | | |

Характеристики синтезированных соединений V и VII и температура конденсации альдегидов I с лактоном III

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | T _{пл.} , °C | Температура реакции, °C | Выход, % |
|------------|---|----------------------------|------|-------|-----------------------|-------------------------|----------|
| | | C | H | N | | | |
| Va | C ₁₄ H ₁₃ NO ₃ | 68,64 | 5,40 | 5,78 | 157...159 | 20 | 78 |
| | | 69,12 | 5,39 | 5,76 | | | |
| Vб | C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ | 70,87 | 5,54 | 11,03 | 150...153 | 20 | 82 |
| | | 70,85 | 5,51 | 11,02 | | | |
| Vв | C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ | 70,77 | 5,65 | 10,95 | 169...173 | 70 | 59 |
| | | 70,85 | 5,51 | 11,02 | | | |
| Vг | C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ | 71,11 | 5,55 | 10,99 | 168...170 | 70 | 61 |
| | | 70,85 | 5,51 | 11,02 | | | |
| VIIб | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ | 68,69 | 6,08 | 9,95 | 182...184 | 20 | 65 |
| | | 68,72 | 6,01 | 10,02 | | | |
| VIIв | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ | 68,70 | 6,04 | 10,09 | 192...195 | 70 | 64 |
| | | 68,72 | 6,01 | 10,02 | | | |
| VIIг | C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₄ ·H ₂ O | 65,49 | 6,08 | 9,38 | 185...188 | 20 | 24 |
| | | 65,89 | 6,22 | 9,60 | | | |

Реакция пиридинальдегидов с изученными лактонами ускоряется в присутствии щелочного катализатора. По-видимому, скорость присоединения определяется атакой аниона, образованного при депротонировании метильных групп в положении 4 лактонов II, III.

Согласно расчетам, отрицательный заряд на атоме С карбаниона, образованного из пирона III, больше соответствующего заряда карбаниона, полученного под действием катализатора из метилфуранона II (табл. 5). Следовательно, метилпирон должен быть более активной по сравнению с метилфураноном СН-компонентой в изучаемой реакции нуклеофильного присоединения. Это подтверждают значения сродства к протону и величины потенциалов ионизации анионов А и В (табл. 5). По-видимому, указанные характеристики являются также причиной большей устойчивости соединений VII по сравнению с соединениями VI, образующимися из метилфуранона.

Т а б л и ц а 3

Параметры спектров ПМР соединений IV в CDCl₃, ТМС, δ, м. д. (J_{нн}, Гц)

| Соединение | СН=СН | Фуранон СН ₃ | Пиридин или фуран СН |
|------------|----------------------------|----------------------------|---|
| IVа | 6,74 (16,1) 7,56 (16,1) | 1,64 | 6,59 (3,6; 3,6) 4-Н; 6,85 (3,0) 3-Н; 7,62 (3,6) 5-Н |
| IVб | 7,57 (16,4) 7,82 (16,4) | 1,71 | 7,47 5-Н; 7,91 3,4-Н; 8,71 6-Н |
| IVв | 7,71 (16,7) 6,97 (16,7) | 1,71 | 7,43 (9,6; 4,9) 3-Н; 7,97 (9,6; 2,0; 1,5) 4-Н; 8,62 (9,6; 2,0; 1,6) 6-Н; 8,82 (2,0) 2-Н |
| IVг | 7,63 (16,5) 7,06 (16,5) | 1,70 | 7,45 (7,3) 3,5-Н; 8,75 (7,3) 2,6-Н |

Параметры спектров ПМР соединений V и VII, ТМС, δ , м. д. (J_{HH} , Гц)

| Соединение | CH=CH | CH ₂ -CH | Пирон | | Пиридин CH |
|-------------------|----------------------------|--|----------------------------|-----------------|--|
| | | | CH ₂ | CH ₃ | |
| Va* | 7,07 (15,8) 7,32 (15,8) | — | 2,80 | 1,51 | 6,55 (3,4; 3,4) 4-Н 6,78 (3,4) 3-Н 7,59 (3,4) 5-Н |
| Vб* ² | 7,40 (15,4) 7,95 (15,4) | — | 2,95 | 1,55 | 7,34 Н-5; 7,55 4-Н 7,80 Н-3; 8,70 6-Н |
| Vв* ³ | 7,38 (16,0) 7,77 (16,0) | — | 3,15 | 1,46 | 7,52 (8,1; 4,7) 5-Н 8,23 (8,1; 1,8; 1,6) 4-Н 8,65 (4,7, 1,5) 6-Н 8,87 (1,8) 2-Н |
| Vг* | 7,59 (16,1) 7,20 (16,1) | — | 2,87 | 1,55 | 7,44 3,5-Н 8,73 2,6-Н |
| Vшб* ³ | — | 2,97 (13,2; 5,8) 3,13 (13,2; 9,0) | 2,75 (19,2) 2,84 (19,2) | 1,19 1,32 | 7,3...7,4 3,5-Н 7,74 (7,5; 7,5; 1,9) 4-Н 8,57 (4,8; 1,7; 0,9) 6-Н |
| Vшв* | — | 2,95 (13,6; 10,7) 3,10 (13,6; 6,4) 3,53 (10,7; 6,4) | 2,32 (19,0) 2,48 (19,0) | 1,25 1,30 | 7,41 (7,7, 4,5) 5-Н 7,74 (7,5; 2,2) 4-Н 8,48 (2,2) 2-Н 8,65 (4,5; 1,5) 6-Н |
| Vшг* | — | 2,92 (13,0; 9,5) 3,10 (13,0; 6,0) 3,52 (9,5; 6,0) | 2,34 (18,9) 2,47 (18,9) | 1,26 1,33 | 7,24, (7,2) 8,65 (7,2) |

* CDCl₃
² CDCl₃-DMCO-D₆, 2 : 1.
³ DMCO-D₆.

Таблица 5

Характеристики анионов, образующихся из лактонов II (А) и III (В) при взаимодействии с катализатором

| Исследуемая характеристика | Анион А | Анион В |
|--|---------|---------|
| Заряд на С атоме группы CH ₂ ⁻ , e | -0,374 | -0,385 |
| Сродство к протону, кДж/моль | 1145,3 | 1165,3 |
| Потенциал ионизации, эВ | 3,593 | 3,505 |

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборах Bruker WH-90/DS и AM-360 в растворителях CDCl₃, DMCO-D₆, или CDCl₃/DMCO-D₆, 2 : 1, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на спектрометре MS-50 (Kratos). Масс-спектры электронного удара получены при энергии ионизации 70 эВ, температуре ионизационной камеры 200...250 °С и прямом вводе образца в ионный источник. Масс-спектры в условиях бомбардировки быстрыми атомами сняты с источником ионов Ion Tech FAB 11NF, ионизирующий газ — аргон, матрица — тиоглицерин. Микроаналитический анализ выполнен на приборе Elemental Analyzer Carlo Erba 1108. Для контроля за ходом реакции использовали метод ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол—ацетон, 3 : 1. Чистоту исходных веществ определяли методом ГЖХ на колонке с 5% OV-17 and OV-101 на Хромосорбе W-HP (80...100 меш).

Геометрию соединений и анионов оптимизировали методом молекулярной механики. Структуры, характеризующиеся наименьшей энергией, служили исходной точкой для полной оптимизации всех геометрических параметров полуэмпирическим квантово-химическим методом AM1. Использовали программу MOPAC 5.0 [8], входящую в пакет LabVision [9].

Замещенные γ - и δ -лактоны IV, V, VI. Раствор одного из альдегидов I (20...40 ммоль), лактона II или III (10...40 ммоль) и NaOH (1,25 ммоль) в 20 мл метанола перемешивают при комнатной температуре или при температуре кипения в течение 4 ч (6 мин в случае соединения IVб и 2 ч — соединения VIв). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают. Для выделения соединений IVв,г реакционную смесь подкисляют 1 н. HCl до pH 5. Продукты конденсации IV, V перекристаллизовывают из этанола, соединения VII промывают на фильтре спиртом и сушат на воздухе. Температура реакции, выходы и характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, 2, данные спектров ПМР — в табл. 3, 4.

Масс-спектр электронного удара соединения Vв содержит пики следующих характеристических ионов, m/z (интенсивность, %): 254 (56) $[M]^+$, 239 (12) $[M-CH_3]^+$, 209 (21) $[M-COOH]^+$, 195 (81) $[M-CH_3-CO_2]^+$, 168 (100) $[M-CO-(CH_3)_2CO]^+$, 43 (84). В масс-спектре электронного удара соединения VIIв наблюдаются пики следующих характеристических ионов, m/z (интенсивность, %): 419 (0) $[M VIIв]^+$, 254 (6) $[M Vв]^+$, 239 (1) $[M Vв-CH_3]^+$, 210 (1) $[M Vв-CO_2]^+$, 195 (6) $[M Vв-CH_3-CO_2]^+$, 168 (20), $[M Vв-COOC(CH_3)_2]^+$, 165 (2) $[M III]^+$, 107 (33) $[M Vв-CO(CH_3)_2]^+$, 79 (5) $[107-CO]^+$, 43 (100).

Авторы признательны Латвийскому совету по науке за финансовую поддержку (грант 706).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аветисян А. А., Токмаджян Г. Г. // ХГС. — 1987. — № 6. — С. 723.
2. Veveris M., Jansone D., Leitis I., Shimanska M., Aknazaryan A., Melikyan G., Avetisyan A. // XIIth Intern. Symp. Medicinal Chemistry. Abstr. — Basel, Switzerland, 1992. — P. 327.
3. Аветисян А. А., Меликян Г. С., Сагомонян С. А. // Биол. журн. Армении. — 1989. — Т. 42. — С. 959.
4. Аветисян А. А., Галстян А. В., Меликян Г. С., Сагомонян С. А. // Биол. журн. Армении. — 1989. — Т. 42. — С. 1006.
5. Меликян Г. С., Аветисян А. А., Секерка В. // Биол. журн. Армении. — 1991. — Т. 44. — С. 271.
6. Pat. 276 523 Czech. / Melikjan G., Sekerka V., Sutoris V., Avetysjan A., Achnazarjan A. // С. А. — 1994. — Vol. 120. — 270084.
7. Сайкс П. Механизм реакций в органической химии / Под ред. В. Ф. Травеня. — 4-е изд. — М.: Химия, 1991. — 448 с.
8. Stewart J. J. P. Program package MOPAC (QCPE N 455) version 5.0.
9. LabVision (Version 1, 1992), TRIPOS associates Inc., 1699 S. Hanley Rd., St. Louis, MO, 63144, USA.

Латвийский институт органического синтеза,
Рига LV-1006
e-mail: leite@osi.lanet.lv

Поступило в редакцию 09.02.98