

Необычный результат реакции α -ацетиленовых альдегидов, пиридинов и малоновой кислоты. Синтез и строение пиридиновых бетаинов нового класса

Александр А. Голованов^{1*}, Сергей А. Даньков¹, Сергей А. Соков¹,
Павел А. Мельников¹, Антон И. Уколов², Евгения Д. Воронова³,
Анна В. Вологжанина³, Александр С. Бунев¹

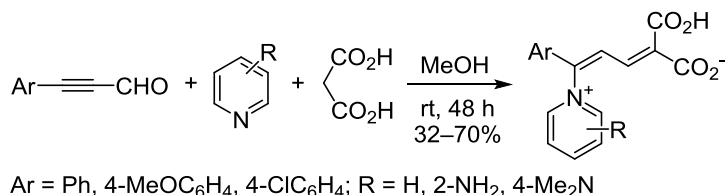
¹ Тольяттинский государственный университет,
ул. Белорусская, 14, Тольятти 445020, Россия; e-mail: aleksandgolovanov@yandex.ru

² Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека,
ст. Капитолово, корп. 93, г. п. Кузьмоловский 188663, Всеволожский район, Ленинградской обл., Россия
e-mail: antonukolov@gmail.com

³ Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119334, Россия; e-mail: vologzhanina@mail.ru

Поступило 8.11.2018

Принято 25.11.2018



В результате взаимодействия арилпропиналей, замещенных пиридинов и малоновой кислоты вместо ожидаемых 5-арилпент-2-ен-4-иновых кислот с выходами 32–70% образуются 2-карбоксии-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноаты – неописанные ранее пиридиновые бетаины. Методом РСА изучена молекулярная структура новых соединений.

Ключевые слова: α -ацетиленовые альдегиды, малоновая кислота, пиридины, пиридиновые бетаины, конденсация, метод РСА.

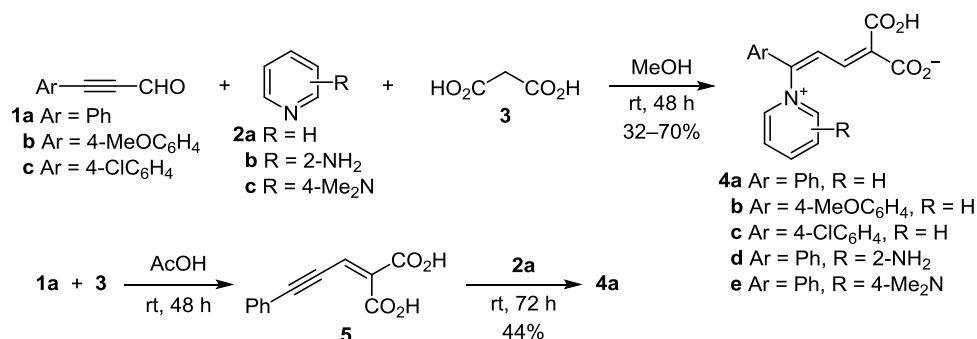
Азотсодержащие бетаины обладают множеством полезных свойств и представляют значительный практический интерес. Так, например, в последние годы в ряду бетаинов найдены соединения, обладающие антибактериальными свойствами,¹ и биомаркеры.² Выделенные из морской губки *Dysidea herbacea* мезоионные азогетероциклические производные проявляют родство к глутаматным рецепторам.³ Недавно было показано, что глицилбетаин (2-(триметиламмоний)ацетат) может использоваться при лечении заболеваний, вызванных дисфункцией печени.⁴ Хорошо известны и поверхностно-активные свойства бетаинов.⁵ Некоторые бетаины пиридинового ряда являются хромофорами,⁶ обладают флуоресцентными⁷ и сольватохромными⁸ свойствами. В связи с этим поиск новых бетаинов, обладающих ценными свойствами, является важной и актуальной задачей.

Нами установлено, что при взаимодействии арилпропиналей **1а–с**, пиридинов **2а–с** и малоновой

кислоты **3** вместо ожидаемых 5-арилпент-2-ен-4-иновых или 2-(3-арилпроп-2-ин-1-илиден)малоновых кислот (реакция Кнёвенагеля–Дебнера) образуются 2-карбоксии-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноаты **4а–е** – неописанные ранее пиридиновые бетаины (схема 1).

Реакция идет при комнатной температуре в метаноле и завершается в течение 48 ч. Продукты **4** выпадают за это время в осадок. На выходы бетаинов **4а–е** оказывает существенное влияние природа заместителя в реагенте: соединения **4а–с** образуются с выходами 56–70%, тогда как выходы 2-амино- (соединение **4д**) и 4-диметиламинопроизводных (соединение **4е**) не превышают 32–37%. Взаимодействие независимо синтезированной⁹ ениновой кислоты **5** с пиридином **2а** в аналогичных условиях приводит к тому же продукту (соединению **4а**), хотя и с меньшим выходом. Таким образом, по всей видимости, трехкомпонентная конденсация альдегидов **1**, пиридинов **2** и малоновой

Схема 1



кислоты **3** начинается с образования ениновых кислот (типа соединения **5**), а последующее нуклеофильное присоединение пиридина **2** по тройной связи¹⁰ приводит к бетаинам **4**.

Соединения **4a–e** представляют собой бесцветные или слабоокрашенные кристаллы. Их строение подтверждается спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C. В спектрах ЯМР ¹H наблюдается характерная для тетразамещенных терминальных 1,3-диенов спектральная картина: сигналы химических сдвигов протонов 3,4-СН диеновой системы представлены в виде пары дублетов в области 8.18–8.99 м. д. (³J = 11.5–11.8 Гц) и 6.74–7.74 м. д. (³J = 11.5–11.8 Гц) соответственно. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a,b,d** наблюдаются все характеристические сигналы ароматических атомов углерода диеновой системы в диапазоне 120–150 м. д. Спектры ЯМР ¹³C соединений **4c,e** зарегистрировать не удалось из-за их чрезвычайно малой растворимости.

Молекулярное строение соединений **4a,b,e** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурных исследований (рис. 1, табл. 1). Длины связей в пента-2,4-диеновом фрагменте свидетельствуют о делокализации электронной плотности в цепи и отсутствии сопряжения с карбоксильными группами. Поскольку все атомы водорода могут быть локализованы путем разностных синтезов, полученные данные подтверждают цвиттер-ионную форму соединений, свидетельствуют о наличии внутримолекулярной водородной связи O–H⋯O (причем в случае соединения **4a** атом

Таблица 1. Длины некоторых связей и углы соединений **4a,b,e***

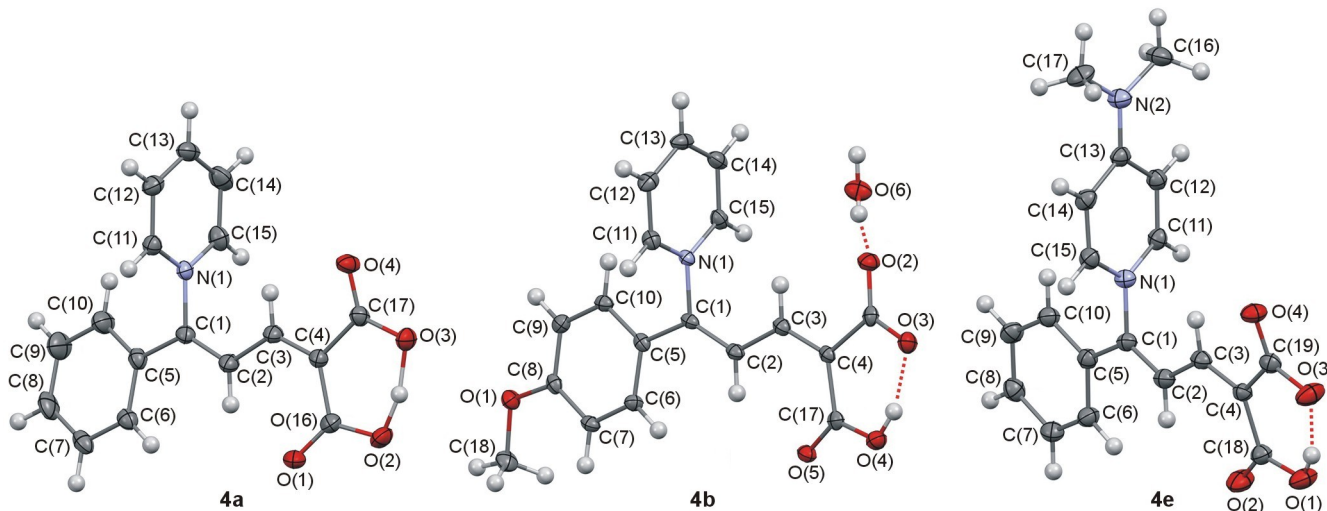
Параметр	Соединение		
	4a	4b	4e
Связь	Длина связи, Å		
Ar–C(1)	1.471(2)	1.449(3)	1.467(3)
Het–C(1)	1.466(1)	1.461(3)	1.459(2)
C(1)=C(2)	1.342(2)	1.336(3)	1.346(3)
C(2)–C(3)	1.447(2)	1.439(3)	1.441(3)
C(3)=C(4)	1.347(2)	1.342(3)	1.350(3)
C(4)–CO ₂	1.509(2)–1.520(2)	1.504(3)–1.513(3)	1.507(3)–1.517(3)
Угол	Значение угла, град.		
α ₁	12.1(1)	8.4(2)	0.8(2)
α ₂	84.1(1)	100.8(1)	80.9(1)

* α₁ и α₂ – углы между плоскостями соответственно фенильного (Ar) или пиридинового (Het) циклов, с одной стороны, и пента-2,4-диенового фрагмента, с другой.

водорода не может быть локализован только у одного из атомов кислорода).

Ограничение на свободу вращения циклических фрагментов, расположенных при атоме углерода C(1), проявляет себя как фиксированное положение фенильного и пиридинового циклов относительно пентадиенового фрагмента. Арильный цикл расположен примерно в плоскости пентадиенона, а пиридиновый им перпендикулярен.

Отметим, что в структуре диметилциннамилиденмалоната¹¹ и диметил[1-(бифенил-4-ил)гепт-1-ен-3-

Рисунок 1. Структуры молекул **4a,b,e** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

илиден]малоната¹² арильная группа также копланарна пентадиеновому фрагменту, тогда как в случае диметил-[3-(9-антрил)проп-2-ен-1-илиден]малоната¹³ копланарность отсутствует.

Таким образом, показано, что трехкомпонентная конденсация арилпропиналей, пиридинов и малоновой кислоты может использоваться для синтеза нового класса пиридиновых бетаинов – 2-карбоксии-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноатов.

Экспериментальная часть

ИК спектр для соединения **1b** записан на приборе ФСМ-1201 (KBr). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе JEOL ECX-400A (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения записаны на tandemном масс-спектрометре высокого разрешения LTQ Orbitrap Velos с ионизацией электрораспылением, разрешение 70000. Контроль за чистотой синтезированных соединений осуществлен методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent 1220 со спектрофотометрическим детектором и колонкой ZORBAX Eclipse Plus C18 (100 × 4.6 мм, размер частиц 5 мкм), элюент – смесь MeCN–H₂O, 4:1. Температуры плавления определены в открытых капиллярах и не исправлены.

Исходные альдегиды **1a,c** получены по описанным ранее методикам,¹⁴ использованы пиридины **2** и малоновая кислота **3** производства фирмы Sigma-Aldrich. 2-(3-Фенилпроп-2-ин-1-илиден)малоновая кислота (**5**) получена по известной методике.⁹ Метанол перед использованием высушен над молекулярными ситами 3 Å.

3-(4-Метоксифенил)пропиналь (1b) получен по известной методике.¹⁴ Выход 70%, бесцветная жидкость, кристаллизующаяся при хранении, т. кип. 164–167 °C (15 мм рт. ст.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2190 (C≡C), 1650 (C=O).¹⁵

2-Карбоксии-5-арил-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноаты (4). Метод I. К раствору 104 мг (1 ммоль) высушенной в течение 1 ч при 105 °C малоновой кислоты **3** и 1 ммоль пиридина **2a–c** в 1 мл сухого MeOH добавляют 1 ммоль альдегида **1a–c**. Реакционную смесь перемешивают в течение 48 ч, затем выпавший осадок отфильтровывают, промывают 2 мл холодного MeOH и сушат на воздухе.

Метод II. К раствору 89 мг (0.41 ммоль) кислоты **5** в 1 мл сухого метанола при перемешивании добавляют 107 мг (1.35 ммоль) пиридина **2a**. Смесь перемешивают в течение 72 ч при комнатной температуре, после чего выпавший осадок продукта **4a** отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного метанола и сушат на воздухе.

2-Карбоксии-5-(пиридин-1-иум-1-ил)-5-фенилпента-2,4-диеноат (4a). Выход 207 мг (70%, метод I), 53 мг (44%, метод II), бесцветные иглы, т. пл. 209–210 °C (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 9.28 (2H, д, *J* = 5.5, H Py); 8.99–8.86 (2H, м, H Py, 3-CH); 8.43 (2H, т, *J* = 7.0, H Py); 7.57–7.43 (3H, м, H Ar); 7.28 (2H, д, *J* = 6.7, H Ar); 6.79 (1H, д, *J* = 11.7, 4-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 169.1; 168.1; 149.1; 146.9; 146.0; 134.5; 133.8;

131.8; 131.1; 130.2; 129.7; 126.5; 123.7. Найдено, *m/z*: 296.0919 [M+H]⁺. C₁₇H₁₄NO₄. Вычислено, *m/z*: 296.0917.

Гидрат 2-карбоксии-5-(4-метоксифенил)-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноата (4b). Выход 237 мг (69%, метод I), мелкие желтые кристаллы, т. пл. 189–190 °C (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 9.29–9.21 (2H, м, H Py); 8.96–8.88 (1H, м, H Py); 8.79 (1H, д, *J* = 11.7, 3-CH); 8.46–8.36 (2H, м, H Py); 7.21 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.04 (2H, д, *J* = 9.0, H Ar); 6.74 (1H, д, *J* = 11.7, 4-CH); 3.79 (3H, с, CH₃O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 169.2; 168.3 (2C); 162.2; 149.0; 146.8; 146.2; 134.9; 129.8; 129.6; 128.4; 126.3; 121.4; 115.6; 56.2. Найдено, *m/z*: 326.1089 [M+H]⁺. C₁₈H₁₆NO₅. Вычислено, *m/z*: 326.1023.

2-Карбоксии-5-(4-хлорфенил)-5-(пиридин-1-иум-1-ил)пента-2,4-диеноат (4c). Выход 185 мг (56%, метод I), мелкие желтые кристаллы, т. пл. 203–204 °C (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 9.33–9.08 (2H, м, H Py); 8.99–8.89 (1H, м, H Py); 8.82 (1H, д, *J* = 11.7, 3-CH); 8.49–8.16 (2H, м, H Py); 7.65 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 7.43 (2H, д, *J* = 8.4, H Ar); 6.76 (1H, д, *J* = 11.7, 4-CH). Найдено, *m/z*: 330.0528 [M+H]⁺. C₁₇H₁₃ClNO₄. Вычислено, *m/z*: 330.0528.

5-(2-Аминопиридин-1-иум-1-ил)-2-карбоксии-5-фенилпента-2,4-диеноат (4d). Выход 100 мг (32%, метод I), мелкие светло-желтые кристаллы, т. пл. 255–256 °C (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.54 (2H, уш. с, NH₂); 8.18 (1H, д, *J* = 11.5, 3-CH); 8.15–8.11 (1H, м, H Py); 8.01–7.93 (1H, м, H Py); 7.74 (1H, д, *J* = 11.5, 4-CH); 7.54–7.48 (3H, м, H Ph); 7.34–7.29 (2H, м, H Ph); 7.12 (1H, д, *J* = 8.8, H Py); 7.01–6.95 (1H, м, H Py). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 168.7; 168.4 (2C); 154.6; 144.1; 142.9; 140.2; 138.7; 131.9; 131.2; 130.1; 129.6; 115.9; 113.5. Найдено, *m/z*: 311.1045 [M+H]⁺. C₁₇H₁₅N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 311.1026.

5-[4-(Диметиламино)пиридин-1-иум-1-ил]-2-карбоксии-5-фенилпента-2,4-диеноат (4e). Выход 126 мг (37%, метод I), светло-желтые кристаллы, т. пл. 183–184 °C (H₂O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 8.74 (1H, д, *J* = 11.8, 3-CH); 8.37–8.29 (2H, м, H Py); 7.51–7.46 (3H, м, H Ph); 7.29–7.24 (2H, м, H Ph); 7.22–7.17 (2H, м, H Py); 7.11 (1H, д, *J* = 11.7, 4-CH); 3.28 (6H, с, (CH₃)₂N). Найдено, *m/z*: 339.1358 [M+H]⁺. C₁₉H₁₉N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 339.1339.

Рентгеноструктурное исследование соединений 4a,b,e. Соединения **4a,b,e** перекристаллизованы из воды. Экспериментальный набор отражений собран на дифрактометре Bruker APEX II, оснащенный двухкоординатным CCD-детектором, с использованием излучения молибденового анода (λ 0.71073 Å) и графитового монохроматора (соединения **4b,e**) или излучения медного анода (λ 1.54108 Å), оснащенного многослойной оптикой (соединение **4a**). Структуры расшифрованы с помощью программы SHELXT,¹⁶ все неводородные атомы локализованы из разностных синтезов электронной плотности и уточнены по F_{hkl}^2 с помощью комплексов программ SHELXL-14¹⁷ и OLEX2.¹⁷ Атомы Н(О) локализованы из разностных синтезов, а положения атомов Н(С) рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по

модели жесткого тела с $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{X}_i)$ для метильных групп и молекул воды, или $1.2U_{\text{eq}}(\text{X}_i)$ для остальных атомов, где $U_{\text{eq}}(\text{X})$ – эквивалентные тепловые параметры атомов, с которыми связан атом водорода. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений **4a, b, e** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1872326, CCDC 1872327, CCDC 1872328 соответственно).

Исследование выполнено при поддержке РНФ (грант 18-13-00008).

Список литературы

1. Grigoraș, A. G.; Dunca, S. I.; Ochiuz, L. *Farmacia (Bucharest, Rom.)* **2017**, 65, 104.
2. Gibbons, H.; Michielsen, C. J. R.; Rundle, M.; Frost, G.; McNulty, B. A.; Walton, J.; Flynn, A.; Gibney, M. J.; Brennan, L. *Mol. Nutr. Food Res.* **2017**, 61, DOI: 10.1002/mnfr.201700037.
3. Sakai, R.; Suzuki, K.; Shimamoto, K.; Kamiya, H. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1180.
4. Day, C. R.; Kempson, S. A. *Biochim. Biophys. Acta, Gen. Subj.* **2016**, 1860, 1098.
5. (a) Wang, L.; Asthagiri, D.; Zeng, Y.; Chapman, W. G. *Energy Fuels* **2017**, 31, 1512. (b) Song, B.; Hu, X.; Shui, X.; Cui, Z.; Wang, Z. *Colloids Surf., A* **2016**, 489, 433. (c) Teo, S. H.; Islam, A.; Masoumi, H. R. F.; Taufiq-Yap, Y. H.; Janaun, J.; Chan, E.-S.; Khaleque, M. A. *Renewable Energy* **2017**, 111, 892.
6. Kreicberga, J.; Laipniece, L.; Bērziņa, G.; Kampars, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 438. [Химия гетероцикл. соединений **2010**, 551.]
7. Xu, J.; Zhang, B.; Jansen, M.; Goerigk, L.; Wong, W. H. W.; Ritchie, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 13882.
8. (a) Reissig, H.-U.; Domínguez, M. *Chem. Select.* **2016**, 1, 5270. (b) Machado, V. G.; Stock, R. I.; Reichardt, C. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 10429.
9. Wiley, R. H.; Jarboe, C. H.; Hayes, F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2602.
10. (a) Golovanov, A. A.; Odin, I. S.; Vologzhanina, A. V.; Bekin, V. V.; Nebritova, A. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 943. [Журн. орган. химии **2014**, 963.] (b) Golovanov, A. A.; Bekin, V. V.; Odin, I. S.; Chertov, A. Yu.; Grigor'eva, O. B.; Pisareva, V. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1688. [Журн. орган. химии **2015**, 1723.]
11. Zhu, C.-Z.; Sun, Y.-L.; Wei, Y.; Shi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1263.
12. Ni, S.; Chen, J.; Ma, S. *Org. Lett.* **2013**, 15, 3290.
13. Kim, T.; Al-Muhanna, M. K.; Al-Suwaidan, S. D.; Al-Kaysi, R. O.; Bardeen, C. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6889.
14. (a) Гусев, Д. М.; Бормотин, А. А.; Ракшин, С. О.; Мельников, П. А.; Раскильдина, Г. З.; Чанышев, Р. Р.; Голованов, А. А. *Баикир. хим. журн.* **2018**, 25, 90. (b) Golovanov, A. A.; Raskil'dina, G. Z.; Bekin, V. V.; Bunev, A. S.; Mikhailova, N. N.; Raskildina, G. Z.; Zlatskii S. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, 65, 1757. [Изв. АН, Сер. хим. **2016**, 1757.]
15. Reddy, S. R.; Chadha A. *RSC Adv.* **2013**, 3, 14929.
16. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, A71, 3.
17. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, C71, 3.
18. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschman, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.