

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**SKĀBJU KATALIZĒTAS HIDRĒTU PIRIDĪNU CIKLA
TRANSFORMĀCIJAS**

Kopsavilkums

Svetlana Stupņikova
Zinātniskie vadītāji:
Dr. hab. ķīm., prof. A. Zicmanis,
Dr. ķīm. V. Lūsis

RĪGA
2006

IEVADS

Cikloheksēna vai cikloheksēnona, kā arī fluorēna fragments ir daudzu bioloģiski aktīvu terpenoīdu un alkaloīdu uzbūves pamatelementi. Cikloheks-2-ēnona un fluorēnona atvasinājumus izmanto kā izejvielas dabas vielu – policiklisko terpēnu, steroīdu un monociklisko terpenoīdu piesātināto analogu iegūšanai. Šo dabas vielu sintēzēm nepieciešamas hirālas, polifunkcionāli aizvietotas izejvielas. Tos parasti iegūst, funkcionalizējot cikloheksānonus vai ciklizējot acikliskus savienojumus, bet šo nozīmīgo savienojumu pagatavošana no ahirāliem cikloheksēnoniem vai vaļējas virknes savienojumiem ir darbietilpīgi daudzstadiju procesi. Tāpēc poliaizvietotu cikloheks-2-ēnonu un 1*H*-fluorēnonu sintēžu metožu pilnveidošana ir *aktuāla*.

Atšķirīga, līdz šim preparatīvās sintēzes mērķiem neizmantota, pieeja poliaizvietotu cikloheksēnonu iegūšanai var būt 2-metil-1,4-dihidro- vai 6-metil-3,4-dihidropiridīnu atvasinājumu reciklizācija.

1,4-Dihidropiridīni ir plaši pētīta savienojumu klase, kuras pārstāvji ir pieejami arī individuālu enantiomēru formā. Tas rada pietiekami daudzveidīgu bāzi hirālu poliaizvietotu cikloheksēnonu iegūšanai, ja tiek izstrādāta preparatīviem mērķiem derīga metode dihidropiridīna cikla transformēšanai cikloheksēnona sistēmā.

3,4-Dihidropiridīni ir primārie starpprodukti 1,4-dihidropiridīnu reciklizācijas procesa pārvērtību ķēdē, un tos var aplūkot kā ar 1,4-dihidroizomēriem līdzsvara esošas iminoforāmas, kas atsevišķos gadījumos (telpiski liels aizvietotājs pie C₂ atoma) var būt dominējošas. Iespējams pagatavot arī pie piridīna C_β oglekļa diaizvietotus savienojumus, tā fiksējot 3,4-dihidrostruktūru. Šāda uzbūve ir, piemēram, 4a-alkil-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīniem.

Indēno[1,2-*b*]piridīnu rindā īpašu interesi izraisa tandēmas reciklizācijas/ciklizācijas reakcijas, t.i. piridīna cikla reciklizācija kombinācijā ar skābes katalizētu piemērotas struktūras angulārā aizvietotāja (piemēram, alil-, propargil- vai etoksikarbonilmetilgrupas) iekšmolekulāru ciklizāciju, mijiedarbojoties ar reciklizācijas stadijā izveidotā cikloheksēnona β-oglekli, kas varētu paverēt jaunu ceļu gibāna skeleta veidošanai.

Promocijas *darba mērķis* bija noskaidrot daļēji hidratētu piridīnu reciklizācijas reakcijas pielietojamības robežas, pievēršot uzmanību piridīna molekulā esošo aizvietotāju ietekmei uz cikla uzslēgšanas un reciklizācijas stadijām, kas nosaka transformācijas rezultātā radušos

produktu struktūru, kā arī izvērtēt šīs reakcijas praktiskās izmantošanas iespējas organiskajā sintēzē.

Mērķa sasniegšanai izvirzīti un paveikti sekojoši *uzdevumi*:

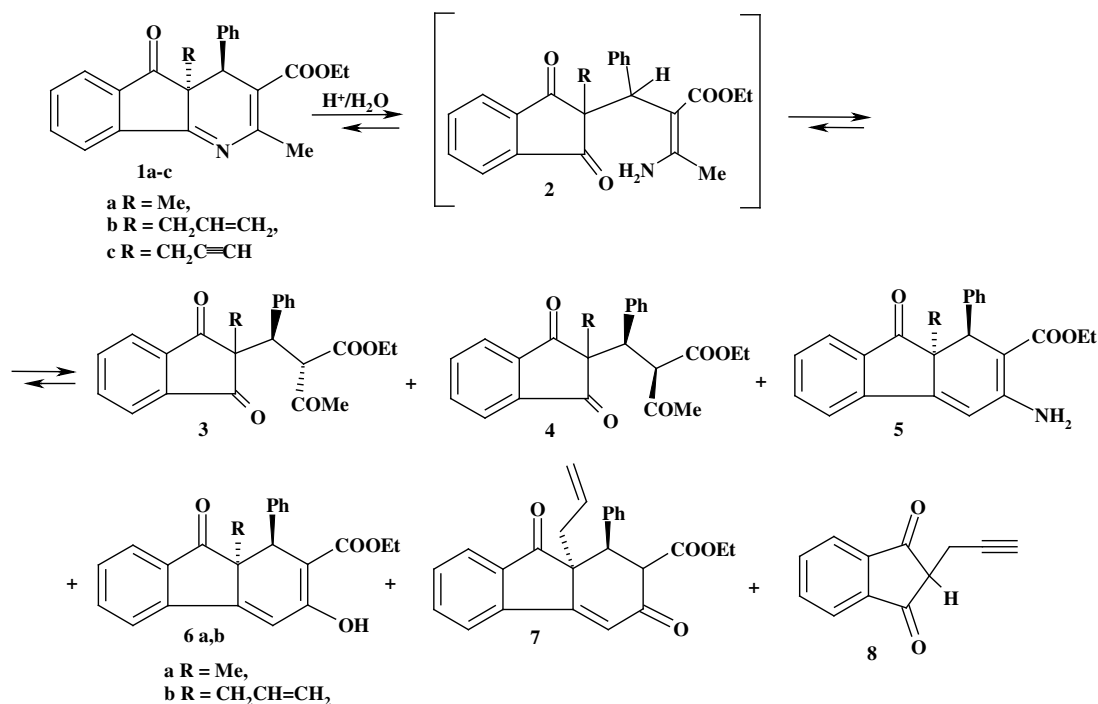
- pilnveidota regioselektīva 4a-alkil-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[12-*b*]piridīna atvasinājumu iegūšanas metode;
- noskaidrots, ka 4a-aizvietotu 4a,5-dihidroindēnopiridīna cikla uzslēgšana skābā spirta-ūdens vidē notiek kā azometīnsaites C=N hidrolīze, rodoties α -acetil-(2,3-dihidro-1,3-dioksa-1*H*-indēn-2-il)propionskābes atvasinājumiem. Šie savienojumi, iekšmolekulāri ciklizējoties hidrolīzes reakcijas apstākļos vai benzilamīna acetāta klātbūtnē, veido fluorēnona atvasinājumus;
- tandēmas reciklizācijas/ciklizācijas reakcijas rezultātā rodas gibāna tipa savienojums – benzo[*a*]azulēn-6,10-diona atvasinājums;
- noskaidrots, ka skābā vidē 4a-metil-4,4a,5,9b-tetrahidro-1*H*-indēnopiridīna cikls iekšmolekulāri pārgrupējas par 2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindolu;
- noskaidrots, ka 4a-alil-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīns bezūdens vidē sērskābes vai alvas hlorīda ietekmē iekšmolekulāri ciklizējas par 7,8,9,9a-tetrahidro-4*bH*-5-aza-4*b*,8:7,9a-dimetānobenzo[*a*]azulēn-10-onu;
- noskaidrots, ka poliaizvietotu monociklisko 1,4-dihidropiridīnu cikla hidrolīzi būtiski ietekmē pie C₃ un C₅ atomiem esošo aizvietotāju elektronakceptarā daba, un hidrolīzei nepieciešamais vides skābums pieaug aizvietotāju rindā COMe < COOEt < CN.

Darba *novitāti* nosaka izstrādātās preparatīvās sintēzes metodes cikloheks-2-ēnona un 9a-aizvietotu 3-amino-9,9a-dihidro-1*H*-fluorēnona atvasinājumu iegūšanai hidrētu piridīnu cikla transformācijas rezultātā, kā arī jaunu gibāna tipa, pirido[2,1-*a*]izoindola un pirololo[1,2-*b*]izohinolīna atvasinājumu iegūšana iekšmolekulāras ciklizācijas vai pārgrupēšanās reakcijās.

DARBA REZULTĀTI

1. 9a-AIZVIETOTU 1H-FLUORĒNU IEGŪŠANA NO 4a-AIZVIETOTIEM 4H-4a,5-DIHDROINDĒNO[1,2-*b*]PIRIDĪNIEM SKĀBĀ SPIRTA-ŪDENS VIDĒ

Skābā spirta-ūdens vidē viegli notiek 4a-alkil-2-metil-3-etoksikarbonil-4-fenil-5-okso-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīnu (**1a-c**)^{*} cikla uzslēgšana un reciklizācija. Šādos apstākļos notiek azometīnsaites C=N hidrolīze, kas ietver N atoma protonēšanos, ūdens pievienošanos cikla C_{9b} atomam un C–N saites raušanu. Trūkstot C_{9b}-N saitei, izveidojas pirmējais hidrolīzes starpprodukts – enamīns **2**. Šis intermediāts vai nu hidrolizējas par 2,2-diaizvietota indan-1,3-diona atvasinājumiem **3** un **4**, vai iekšmolekulāras krotonās kondensācijas rezultātā veido karbociklisku produktu – 3-aminofluorēnonu **5**.



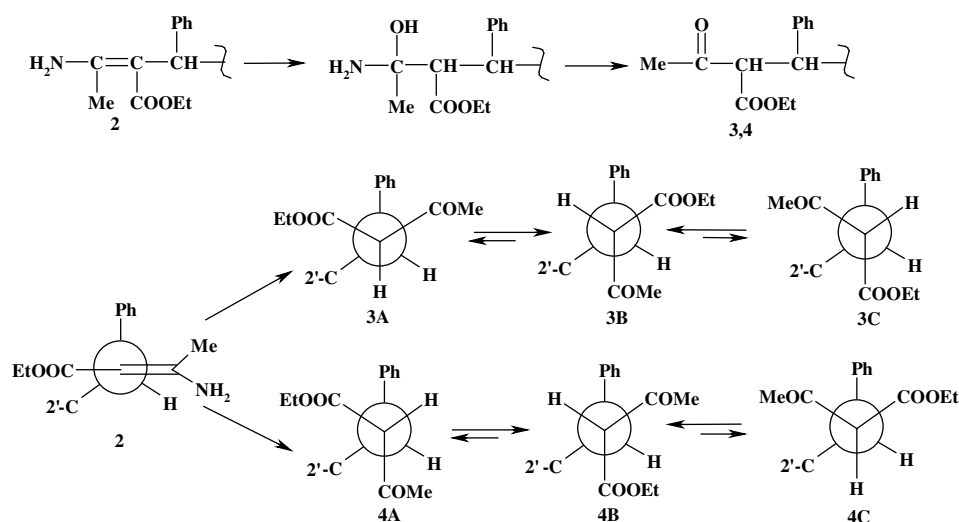
^{*} 4a-Alkil-5-okso-1H-4,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīni **1a-c**, **16** iegūti, alkilējot 5-okso-1H-4,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīnu ar atbilstošiem alkilējošiem aģentiem nātrija hidrīda klātbūtnē acetonitrilā [1].

Nelielā daudzumā no reakcijas maisījuma izdalīts arī 3-hidroksifluorēnons **6** un tā tautomērs 3-oksofluorēnons **7**, kuri rodas indan-1,3-dionu **3,4** iekšmolekulāras ciklizācijas rezultātā. Tā kā 4a-aizvietoto indēnopiridīnu **1a-c** 4a-alkilgrupa un 4-fenilaizvietotājs ir *trans* novietoti, tad šī pati ģeometrija saglabājas reciklizācijas produktos, t.i. reakcijā rodas fluorēnons, ar C₁ un C_{9a}-*trans*-aizvietotājiem, jo reakcija neskar piridīna cikla C₄ un C_{4a} oglekļus.

4a-(Prop-2'-inil)indēnopiridīna **1c** skābās hidrolīzes gadījumā kā blakus produkts izdalīts 2-(prop-2'-inil)indandions (**8**), kas rodas retro-Mihaela reakcijā, indan-1,3-diona **3c** vai **4c** molekulai sašķeļoties par indandionu **8** un benzilidēnacetetiķesteri.

Visiem fluorēnona atvasinājumiem **5-7** PMR spektros pie 6,56-6,69 m.d. redzams šai struktūrai raksturīgs 4-H protona signāls.

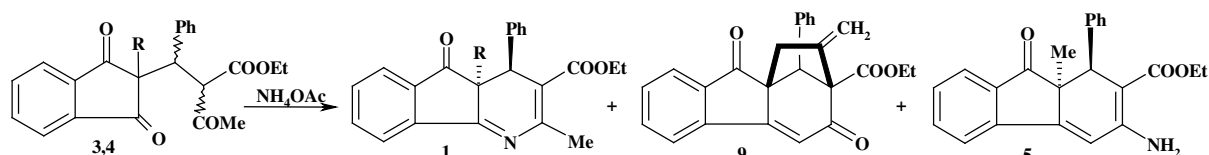
Primārais indēnopiridīna **1a-c** cikla uzslēgšanās produkts ir vaļējas virknes enamīns **2**, kurš reakcijas apstākļos hidrolizējas tālāk. Starpprodukta hidrolīze ietver enamīna fragmenta β-C atoma protonēšanos, kas var notikt gan no vienas, gan otras C=C saites plaknes puses, t.i., jaunajai C-H saitei veidojoties dubultsaites plaknes pretējās pusēs. Rezultātā pēc aminogrupas aizvietošanas rodas divi izomēri – *cis*- un *trans*-α-acetil-β-(2-aizvietotie 2,3-dihidro-1,3-dioksol-1H-indēn-2-il)-β-fenilpropionskābes esteri, kuri atšķiras ar α-C atoma konfigurāciju.



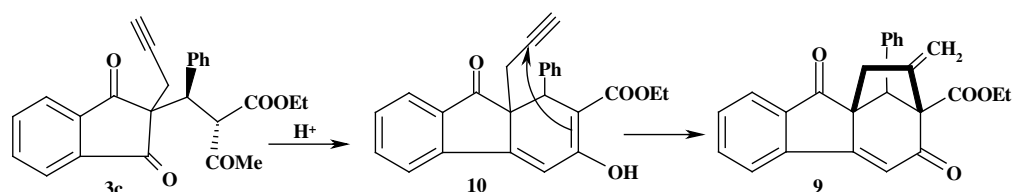
Abu α-acetilpropionskābes esteri izomēru **3** un **4** PMR spektrā α-H un β-H protoniem raksturīga liela (11,0-11,2 Hz) spin-spinu mijiedarbības konstante, kas norāda uz šo protonu antiperiplanāro novietojumu (**B** konformācija). Savienojuma **4** estergrupas protonu signāli (~0,77 un ~3,71 m.d.) novietoti stiprākos, bet acetilgrupas signāls (~2,35 m.d.) – vājākos laukos nekā izomēra **3** atbilstošie protonu rezonanses signāli (~1,17 un ~3,96 m.d.– COOEt; ~1,82 m.d. – COMe). Šis atšķirības izskaidrojamas ar to, ka indandionilgrupas dubultsaišu sistēma ekranē tās

tuvumā esošo sinklināli novietoto fenilpropionskābes α -C vietas aizvietotāju, tā nobīdot šī aizvietotāja protonu signālus uz stiprākiem laukiem. Tātad izomēra **3** molekulā transoīdi novietotas fenil- un acetilgrupas, bet izomēra **4** molekulā – fenil- un estergrupas.

Iegūto savienojumu α -acetil- β -(2-alkil-2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropionskābes atvasinājumu **3** un **4** struktūru apstiprina arī pretsintēze – 4a-aizvietoto indēnopiridīnu **1a-c** iegūšana ar augstiem iznākumiem abu triketonu ciklizācijas reakcijā ar amonija acetātu.



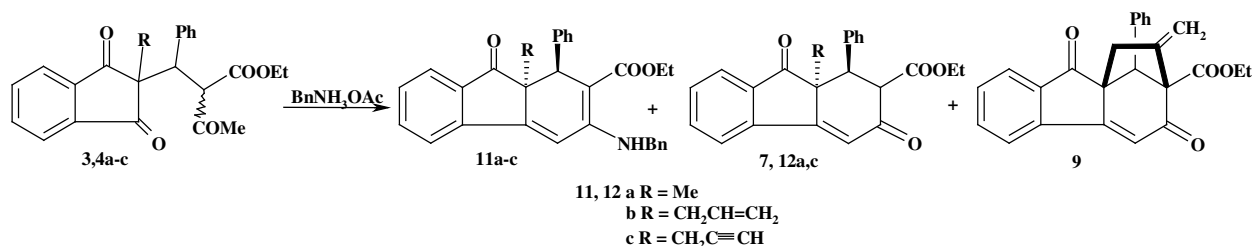
Ciklējot α -acetil- β -(2-metil-2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropionskābes esterus **3a**, **4a** kā blakus produkts izolēts arī 3-aminofluorēnonons **5**. Savukārt, no α -acetil- β -(2-prop-2'-inil)-2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropionskābes estera **3c** ciklizācijas reakcijas maisījuma negaidīti izdalīts produkts, kura PMR, IS un masspektru analīze apstiprina gībāna rindas savienojuma **9** rašanos. Savienojuma **9** PMR spektrs liecina, ka ir notikusi iekšmolekulāra krotonā kondensācija un izveidojies 1*H*-fluorēnona atvasinājums, bet tā 9a-(prop-2'-inil)grupa ir pārveidojusies par aliltipa ($\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$) aizvietotāju. Pie tam alilfragmenta gan $\text{sp}^3\text{-CH}_2$, gan $\text{sp}^2\text{-CH}_2$ grupu atsevišķu protonu ķīmiskās nobīdes būtiski atšķiras (2,55 un 3,31 m.d. CH_2 grupai, 5,29 un 5,78 m.d. $=\text{CH}_2$ grupai). Tas liecina par alilgrupējuma iesaistīšanos telpiski fiksētā struktūrā, kurā pretējās šī fragmenta puses ļoti atšķirīgi ietekmē pārējā molekulas daļa. Benzo[*a*]azulēn-6,10-diona **9** struktūrai pilnībā piemīt šādas īpašības.



Gībāna atvasinājuma **9** rašanās izskaidrojama ar to, ka reakcijas apstākļos notikusi α -acetil- β -(2,3-dihidro-1,3-diokso-2-(prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropionskābes etilestera iekšmolekulāra ciklizācija par 3-hidroksi-1,9a-dihidrofluorēnonu **10**, bet hidroksifluorēna enolfragmenta β -ogleklim kā nukleofīlam centrām mijiedarbojoties ar nepiesātināto $\text{C}\equiv\text{C}$ saiti, izveidojies jauns divatomu tilts starp fluorēna C_2 un C_{9a} atomiem.

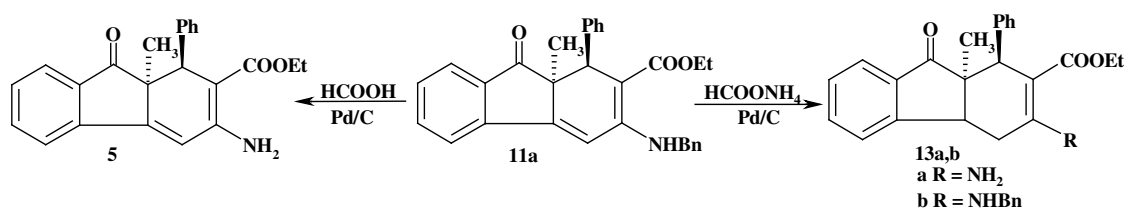
Ar nolūku α -acetil- β -(2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropionskābes etilesteru ciklizācijas reakcijā iegūt 9a-aizvietotus fluorēnonus un novērst piridīna cikla veidošanos, amonija

acetāta vietā lietots benzilamīna acetāts. Reakcijas rezultātā kā pamatprodukti iegūti 3-benzilamīnofluorēnoni **11a-c**, kā minorie produkti izdalīti arī 3-oksofluorēnoni **7**, **12a,c**.



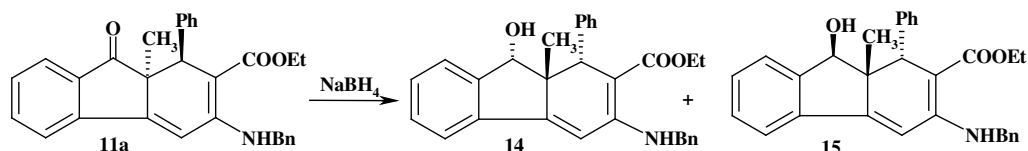
β -((2-Prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-il)propionskābes etilesteru **3,4c** ciklizācijas gadījumā no reakcijas maisījuma vēl izdalīts arī benzo[*a*]azulēn-6,10-dions **9** (iznākums 13%).

Benzilgrupas nošķelšana un brīva 3-aminofluorēnona atvasinājuma iegūšana iespējama lietojot vienu no standartmetodēm – reducēšanu ar skudrskābi Pd/C klātbūtnē: ilgstoši vārot 3-benzilamīnofluorēnonu **11a** liela skudrskābes pārākumā (66 ekv) Pd/C klātbūtnē metanolā ar labu iznākumu iegūts 3-amīnofluorēnons **5**.



Par ūdeņraža avotu skudrskābes vietā lietot amonija formiātu (6 ekv), 3-benzilamīnofluorēnons **11a** metanolā Pd/C klātbūtnē istabas temperatūrā reducējas par 3-benzilamīno-4,4a,9,9a-tetrahidrofluorēnonu **13b**. 3-Benzilamīnofluorēnonam **11a** reaģējot ar amonija formiātu paaugstinātā temperatūrā notiek arī benzilgrupas nošķelšana un rodas 3-amīno-4,4a,9,9a-tetrahidrofluorēnons **13a**.

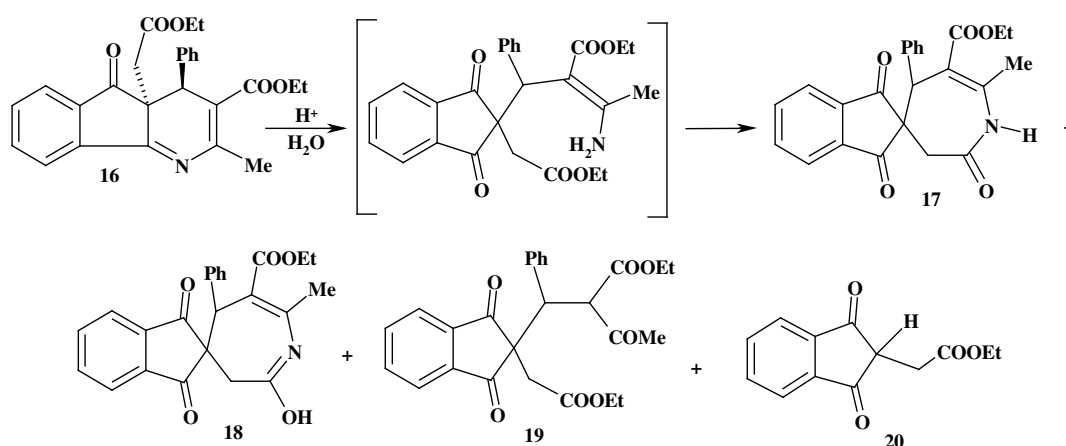
Reducējot 3-benzilamīnofluorēnonu reakcijā ar nātrija borhidrīdu *i*-propanola šķīdumā rodas divi 9-hidroksifluorēnona diastereomēri **14** un **15**, kuri atšķiras ar OH un metilgrupas telpisko novietojumu.



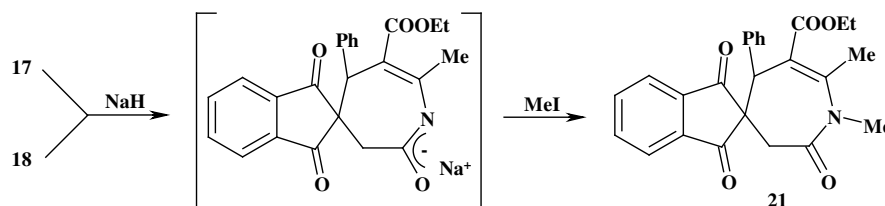
Izomēra **15** ¹³C-KMR spektrā 9a-metilgrupas signāls hidroksilgrupas ietekmē ir nobīdīts stiprākos laukos (20,6 m.d.), salīdzinot ar savienojuma **14** atbilstošo signālu (28,5 m.d.). Bez tam izomēra **14** gadījumā novēro Overhauzera efektu starp 9-H un 9a-CH₃ grupām. Tas nozīmē, ka izomēra **14** OH un CH₃ grupas atrodas *trans*-stāvoklī, bet izomēra **15** – *cis*-stāvoklī.

4a-(Etoksikarbonilmetil)dihidroindēnpiridīna **16** skābā šķelšana, norit atšķirīgi no iepriekš aprakstītajām indenopiridīna metil-, alil- vai (prop-2'-inil)atvasinājumu reakcijām. Tās rezultātā iegūtā α -acetil- β -(2,3-dihidro-1,3-dioksa-2-(etoksikarbonil)metil-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropion-skābes etilestera (**19**) iznākums ir niecīgs (tikai 5%). Kā reakcijas pamatprodukti rodas spiro(azepin-4,2'-indandiona) atvasinājumi **17** un **18**. Kā minorais produkts iegūts arī indandions **20** (retro Mihaela reakcijas produkts).

Azepinona struktūras **17** un **18** veidojas iekšmolekulārās ciklizācijas rezultātā, mijedarbojoties acikliskā enamīna NH₂ un indēnpiridīna 4a-aizvietotāja estergrupai.



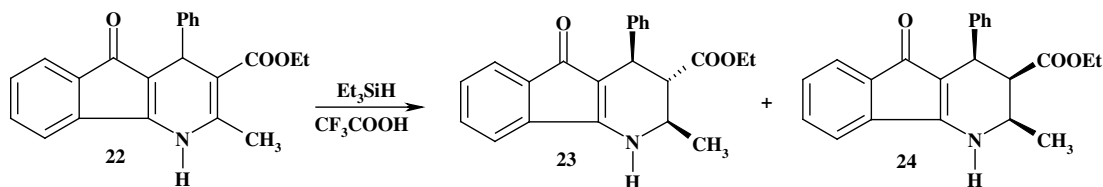
Spiroazepinona veidošnos apstiprina spektroskopijas dati. PMR spektri rāda, ka laktāma **17** un tā enola **18** molekulā, salīdzinot ar izejvielas spektru, ir saglabājies CH₃-C=C fragments, palicis neizmainīts CH-Ph mezgls un izzudusi viena estergrupa. Metilēngrupai atbilstošu signālu parādīšanās izslēdz 4a-CH₂COOEt grupas izzušanu hidrolīzes/ dekarboksilēšanās reakcijās, bet indān-1,3-dionilgrupas klātbūtni apstiprina ¹³C-KMR un IS spektri.



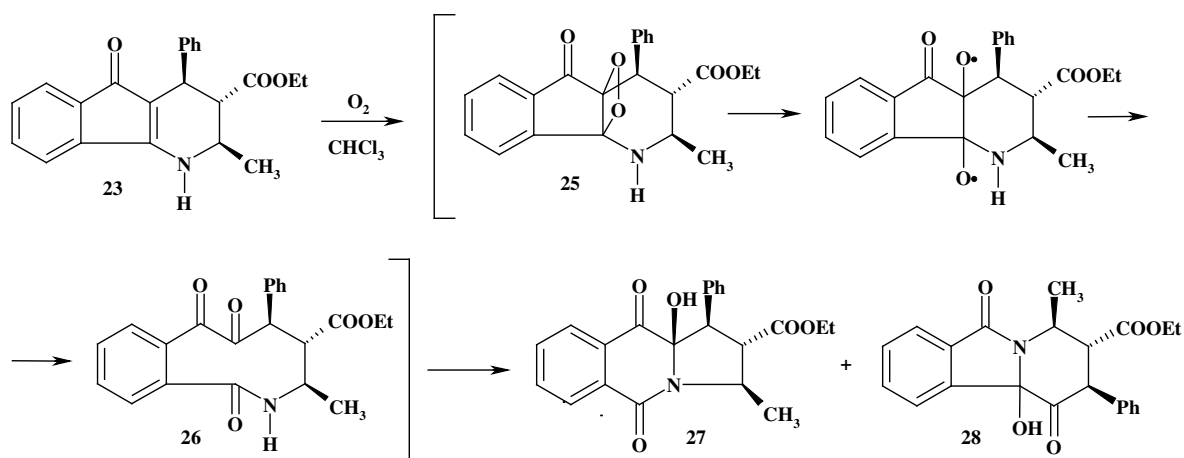
Vienlaicīga abu azepinona tautomēro formu (tām ir vienāds elementsastāvs un MS fragmentācija) pastāvēšana un to izolēšana individuālu savienojumu veidā ir pārsteidzoša. Taču šo faktu pierāda alkilēšanas reakcija: no abiem tautomēriem rodas viens un tas pats *N*-metilazepīnonu **21**.

2. 5-OKSOTETRAHIDROINDĒNO[1,2-*b*]PIRIDĪNU PĀRGRUPĒŠANĀS

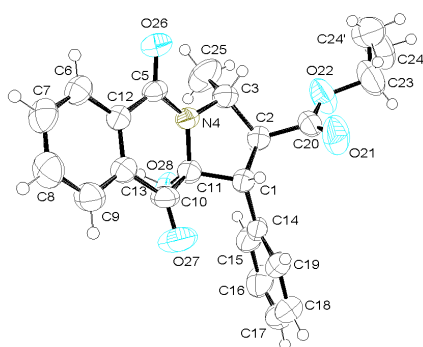
Reducējot 5-okso-4,5-dihidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīnu **22** ar trietilsilānu trifluoretiķskābes šķīdumā, notiek regioselektīva piridīna cikla C₂=C₃ saites reducēšana, otram enaminokarbonilfragmenta dubultsaitei C_{9a}=C_{4a} paliekot neskartai. Reakcijas rezultātā rodas divi, 2,3,4,5-tetrahidroindēnopiridīna diastereomēri **23** un **24**, kuri atšķiras ar estera grupas telpisko novietojumu. Reakcija sākas, trifluoretiķskābei protonējot cikla C₃ atomu un izveidojoties reaģētspējīgam imonija jonam. Protonēšana notiek gan no vienas, gan otras C=C saites plaknes puses, kas arī ir diastereomēru rašanās cēlonis. Protonēšanai sekojošā ūdeņraža pārnese no trietilsilāna uz C₂ oglekli, notiek no 4-fenilgrupai pretējās cikla puses, tā novēršot fenilgrupas aksiālās mijiedarbības radītos traucējumus silānam reaģējot ar imonija jonu.



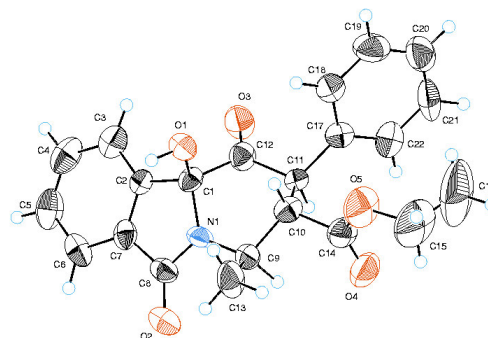
Diastereoisomērs **23** gaisa skābekļa ietekmē viegli pārvēršas par 10a-hidroksi-5,10-diokso-1,2,3,5,10,10-heksahidropirrolo[1,2-*b*]izohinolīn-2-karbonskābes etilesteri **27** un 10b-hidroksi-1,6-diokso-1,2,3,4,6,10b-heksahidropirido[2,1-*a*]izoindolu **28**. Cikla pārgrupēšanos izraisa skābekļa molekulas pievienošanās C_{4a}=C_{9b} dubultsaitei. Tālāk endoperoksīdā **25** notiek C–C saites raušana, kā starpproduktam veidojoties makrocikliskam triketonam **26**, kurā atomu savstarpējā telpiskā novietojuma dēļ notiek jaunas saites veidošanās starp izejvielas slāpekļa un C_{4a}, C₅ atomiem, kas noved pie pirrolo[1,2-*b*]izohinolīna un pirido[2,1-*a*]izoindola atvasinājuma.



Abu izomēru **27** un **28** struktūru noskaidrota ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību (2.1. att. un 2.2. att.).

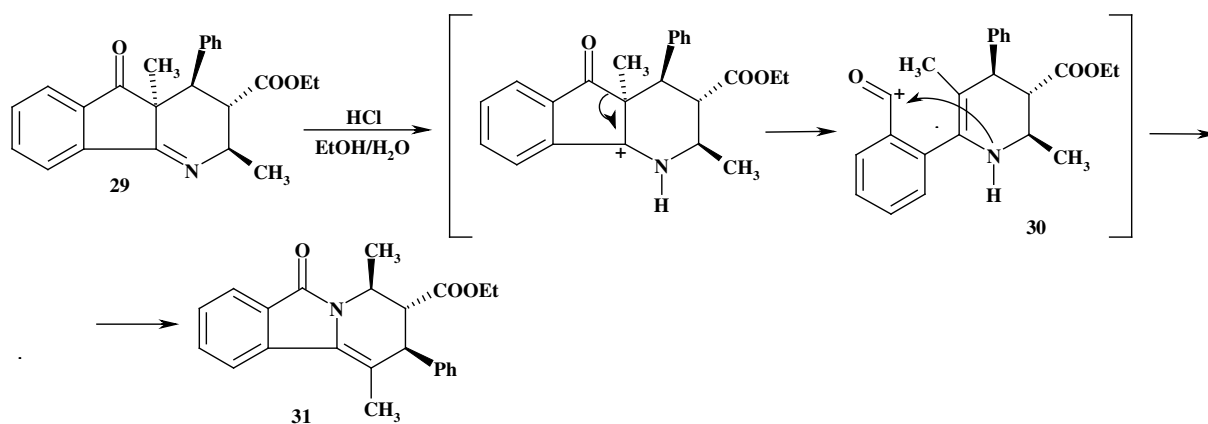


2.1. att. (1*R**, 2*S**, 3*R**, 10*aR**)-5,10-Diokso-1-fenil-10*a*-hidroksi-3-metil-1,2,3,5,10,10*a*-heksahidropirololo[1,2-*b*]izo-hinolīn-2-karbonskābes etilestera (**27**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

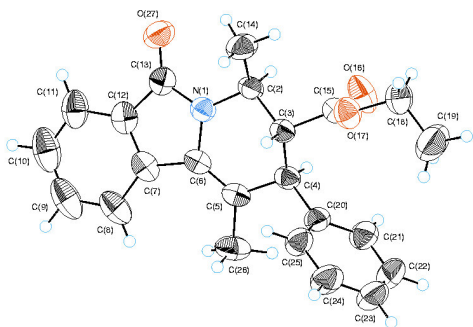


2.2. att. (2*S**, 3*R**, 4*S**)-1,6-Diokso-2-fenil-10*b*-hidroksi-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-heksahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilestera (**28**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

Alkilējot tetrahidroindēnopiridīnu **23** (CH₃I, NaH, DMF) iegūts 4*a*-metilatvasinājums **29**, kurš skābās hidrolīzes apstākļos (0,09M HCl, etanola-ūdens šķīdums) pārvēršas par 6-okso-2-fenil-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindolu **31** (skat. 2.3. att.).



4*a*-Metiltetrahidroindēnopiridīna **29** pārgrupēšanos par 2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindolu **31** var skaidrot sekojoši: pēc indēnopiridīna C=N saites protonēšanās nav notikusi ūdens pievienošanās cikliskajam imonija jonam, bet tā stabilizēšana sasniegta uz saites C_{4a}-C₅ elektronu rēķina. Trūkstot šai saitei, rodas acīlija jons **30**, kurš pēc rotācijas ap indēnopiridīna C_{9a}-C_{9b} saiti mijiedarbojas ar slāpekļa nedalīto elektronu pāri un veido pirido[2,1-*a*]izoindola skeletu.

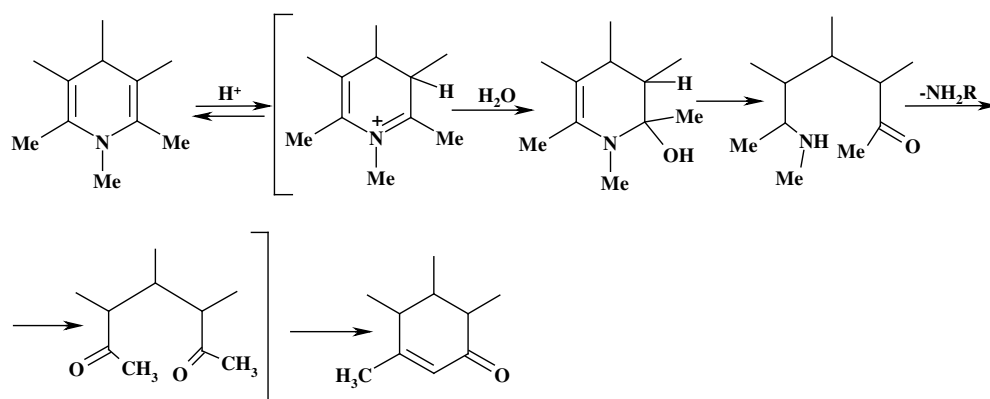


2.3. att. (2*S**,3*R**,4*S**)-1,4-Dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilestera (**31**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

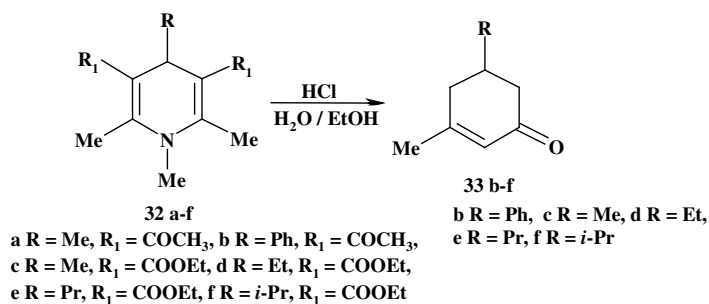
Jāatzīmē, ka indēno[1,2-*b*]piridīna rindas savienojumu pārgrupēšanās par pirrolo[1,2-*b*]izohinolīna vai pirido[2,1-*a*]izoindola atvasinājumiem līdz šim nebija zināma.

3. SKĀBES KATALIZĒTA 4-AIZVIETOTU 1,4-DIHDROPIRIDĪNU ŠĶELŠANA SPIRTA-ŪDENS VIDĒ

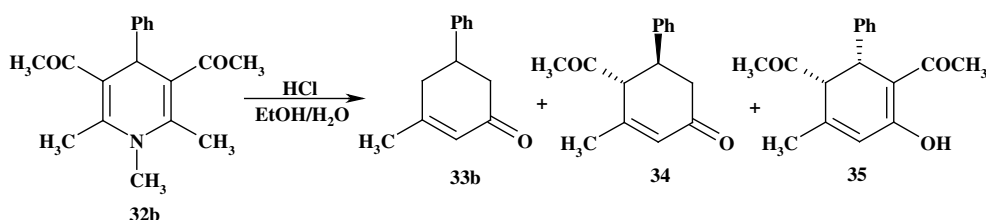
N-Aizvietoto 1,4-dihidropiridīnu (1,4-DHP) reciklizācijas reakcijas pamatā ir enamīnkarbonilfragmenta skābā hidrolīze (piridīna cikla β-C atoma protonēšana, C–N saites hidrolīze ar sekojošu amīna eliminēšanu), kuras rezultātā veidojas aciklisks heptān-2,6-diona atvasinājums. Šī starpprodukta terminālai metilgrupai reaģējot ar karbonilfunkciju iekšmolekulāras kondensācijas rezultātā veidojas cikloheksēnons.



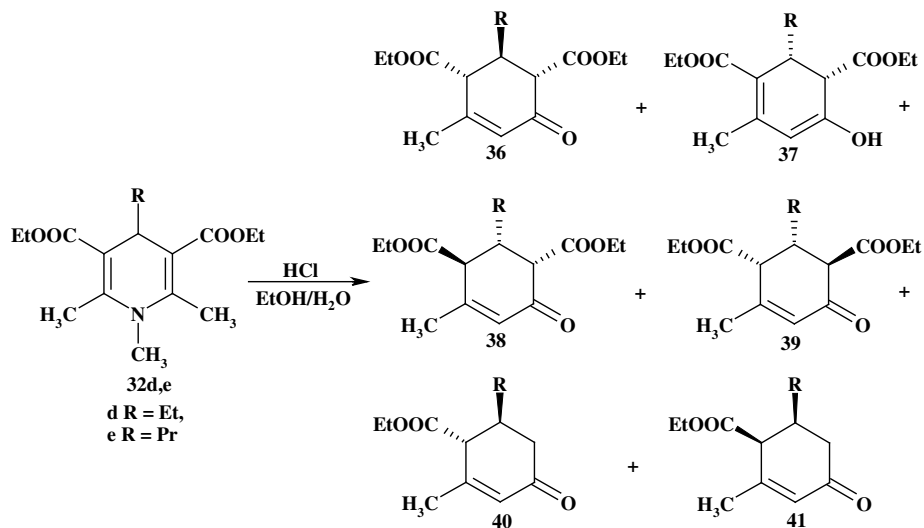
Stipri skābā (2,4M HCl) spirta-ūdens vidē 3,5-diacetil- un 3,5-dietoksikarbonil-1,4-DHP **32a-f** ar labiem iznākumiem (54-84%) veido 5-aizvietotus 3-metilcikloheksēnonus **33b-f**. Reakcijas apstākļos notiek ne vien DHP cikla uzslēgšanās un cikloheksēna skeleta veidošanās, bet arī abu dihidropiridīna 3- un 5-vietas aizvietotāju eliminēšana.



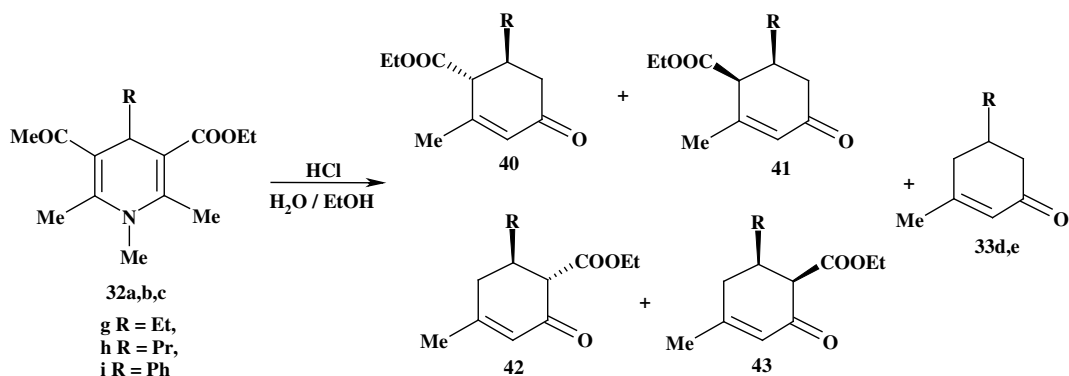
Veicot 3,5-diacetil-1,4-DHP (**32b**) reciklizāciju pazemināta skābes daudzuma (1,5M HCl) klātbūtnē, karbonilfunkciju saturošo aizvietotāju eliminēšana notiek tikai daļēji un bez 5-fenil-3-metilcikloheks-2-ēnona rodas arī 4-acetil-5-fenilcikloheksēnona **34** un 1,5-diacetil-6-fenilcikloheksadiēna **35** atvasinājumi.



Estergrupa reciklizācijas reakcijas apstākļos atšķeļas grūtāk nekā acetilfunkcija. Tā, reciklizējot 4-etil- un 4-propil-1,4-DHP **32d,e** 0,6M HCl vidē, rodas mono- un dietoksikarbonilcikloheksēnonu diastereomēru maisījums **36-41**.



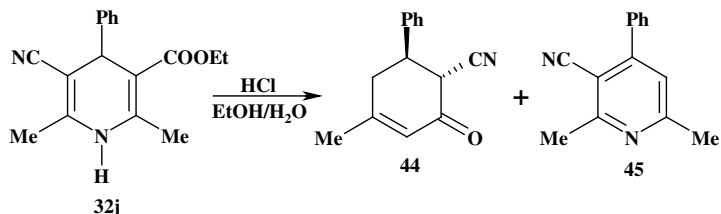
Nesimetriski aizvietotā 5-acetil-3-etosikarbonil-1,4-DHP **32g,h** skābā hidrolīzē (1,0M HCl) bez 5-etil- vai 5-propil-3-metilcikloheksēn-2-oniem **33d,e** iegūti arī etoksikarbonilcikloheksēnonu reģio- un stereoizomēri **40-43**.



Hidrolizējoties 1,4-DHP **32g,h** molekulas enamīnfrAGMENTIEM, rodas nesimetriskis acikliskais diketons, kura abas terminālās metilgrupas var stāties iekšmolekulārā krotonā kondensācijā. Atšķirīgu terminālo metilgrupu iesaistīšanās cikloheksāna skeleta veidošanā rada reģioizomēru pārus **40,41** un **42,43**. Savukārt reciklizācijas rezultātā jaunradīto sp^3 -C centru, t.i. gan cikloheks-2-ēnonu **40, 41**, gan izomēru **42, 43** C_6 , tāpat kā cikloheksēnonu **36-39** C_4 un C_6 oglekļu atomu konfigurāciju nosaka enamīnfragmenta C-protonēšanas stadija.

5-Acetil-3-etoksikarbonil-4-fenil-1,4-DHP **32i** skābās šķelšanas reakcijas (1,4M HCl) gadījumā iegūst tikai divus feniletoksikarbonilcikloheksēnona reģioizomērus **40** un **42**.

5-Ciāno-4-fenil-1,4-DHP **32j** hidrolīze ar 6M HCl dod cikloheksēnona nitrilu **44** un kā blakus produktu, piridīnkarbonskābes atvasinājumu **45**, kas rodas dihidropiridīnu oksidēšanas rezultātā.



Kā redzams, dihidropiridīna 3,5-aizvietotāji reciklizācijas apstākļos var eliminēties, to atšķelšanās tendence samazinās rindā $\text{COMe} > \text{COOEt} > \text{CN}$.

Cikloheks-2-ēnonu struktūras noskaidrošanai izmantota vien- un divdimensionālā KMR spektroskopija. Cikloheksēnonu 4-H un 6-H protonus ērti identificēt pēc gHMBC spektros redzamās attiecīgā protona mijiedarbības ar cikla $\text{C}=\text{C}$ saiti vai $\text{C}=\text{O}$ grupu. Savukārt (H,H)-NOESY spektros novērojama Overhauzera efekts starp 4- un 6-H protoniem un spin-spinu mijiedarbības konstanšu mērījumi ļauj nešaubīgi konstatēt visu ar C_4 , C_5 , C_6 oglekļiem saistīto protonu savstarpējo novietojumu, t.i. viennozīmīgi noteikt visu sintezēto cikloheksēnona diastereomēru telpisko struktūru.

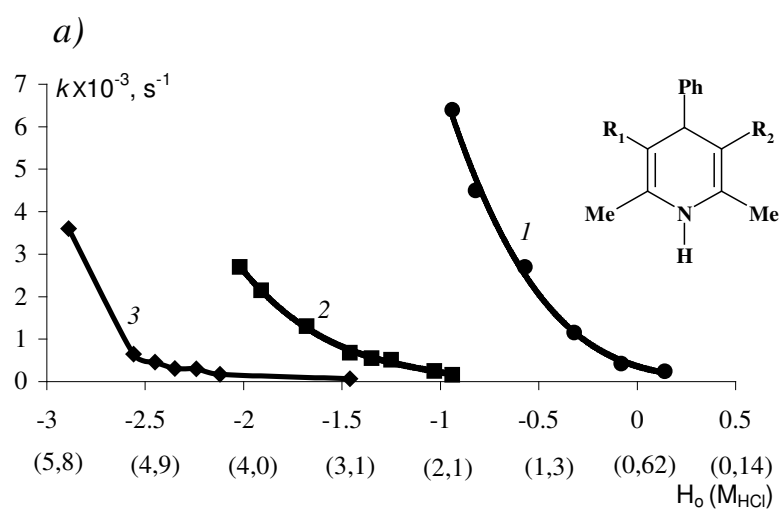
4. DIHIDROPIRIDĪNA 3,5-VIETAS AIZVIETOTĀJU UN REAKCIJAS VIDES SKĀBUMA IETEKME UZ PIRIDĪNA CIKLA UZSLĒGŠANOS

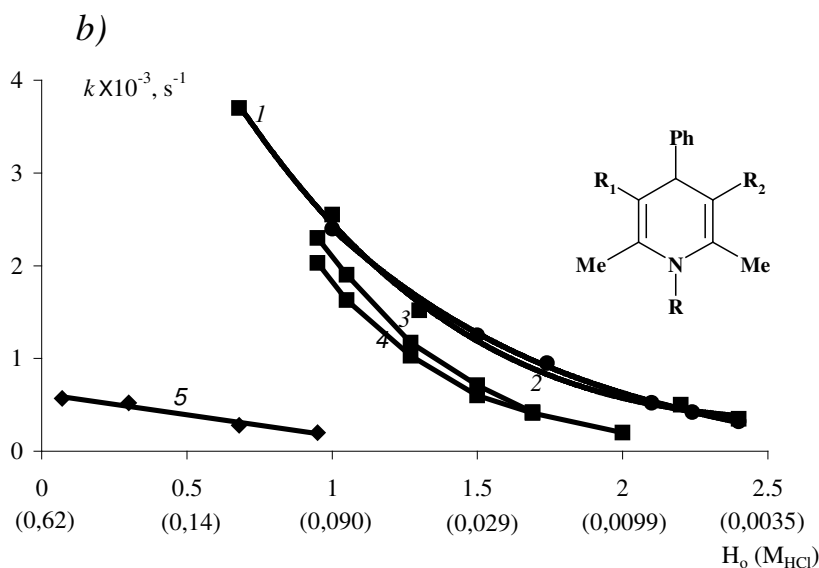
Dihidropiridīna cikla uzslēgšana skābā vidē notiek kā enamīna hidrolīze un sastāv no trim pamatstadijām: a) enamīna protonēšanās, kā rezultātā izveidojas reaģētspējīgs imonija jons; b) ūdens molekulas pievienošanās, veidojoties α -hidroksiamīnam; c) amīna atšķelšanās. Skābā vidē reakcijas ātrumu limitējošā stadija ir amīna atšķelšanās. Process sākas ar apgriezenisku protonēšanās stadiju, kurā pastāv līdzsvars starp enamīnu kā bāzi un imonija jonu kā tā konjugēto skābi. Šī protonēšanās līdzsvara dēļ hidrolīzes process ir atkarīgs gan no enamīna bāzicitātes (respektīvi, enamīna pKa), gan vides skābuma, t.i. protonu (hidroksonija jonu) koncentrācijas reakcijas vidē.

Dažādu 1,4-dihidropiridīnu reaģētspējas salīdzināšanai tika noteiktas to hidrolīzes efektīvās ātruma konstantes sāļsskābā 50% ūdens-spirta vidē. Kā reakcijas vides skābuma raksturlielumus šajos pētījumos izmantota Hammeta funkcija (H_0).

Hidrolīzes ātruma mērījumi veikti, nosakot DHP koncentrācijas izmaiņas pseido pirmās kārtas reakcijas apstākļos, t.i. veicot hidrolīzi lielā ūdens/skābes pārākumā.

Hidrolīzes ātruma mērījumi parādīja, ka *N*-neizvietoto DHP hidrolīzei nepieciešams daudz lielāks reakcijas vides skābums, nekā *N*-aizvietoto dihidropiridīnu cikla uzšķelšanai (4.1. att.). Dihidropiridīna cikla hidrolīzi būtiski iespaido 3- un 5-vietas aizvietotāju elektronakceptorā daba: hidrolīzei nepieciešamais reakcijas vides skābums pieaug aizvietotāju rindā COMe<COOEt<CN.





4.1.att. 1,4-Dihidropiridīnu šķelšanas atkarība no reakcijas skābuma:

a) 1 – $R_1 = R_2 = Ac$; 2 – $R_1 = R_2 = COOEt$; 3 – $R_1 = CN$, $R_2 = COOEt$

b) 1 – $R = Me$, $R_1 = R_2 = COOEt$; 2 – **32b**; 3 – $R = Ph$, $R_1 = R_2 = COOEt$, 4 – $R = 4-MeOPh$, $R_1 = R_2 = COOEt$; 5 – **32j**

Salīdzinot dažādu *N*-aizvietotāju ietekmi uz DHP cikla hidrolīzes ātrumu, būtisku starpību starp *N*-metil-, *N*-fenil- un ievērojami elektrondonorāko *N*-(4-metoksifenil)aizvietotāju nenovēro. Tas varētu būt saistīts ar to, ka 2,6-dimetilgrupu radīto stērisko traucējumu dēļ *N*-fenilaizvietotājs nav konjugēts ar enamīna sistēmu (piridīna un fenilgredzeni nav koplanāri).

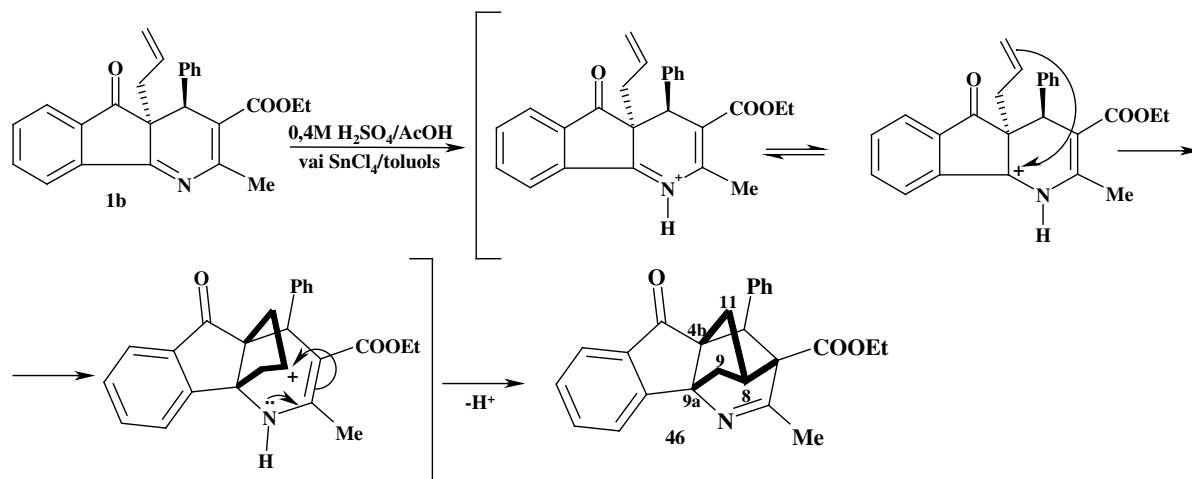
2.4 2.5. SKĀBES KATALIZĒTA 4a-ALIL-5-OKSO-4H-4a,5-DIHDROINDĒNO-[1,2-*b*]PIRIDĪNA IEKŠMOLEKULĀRĀ CIKLIZĀCIJA BEZŪDENS VIDĒ

Līdz šim ar dihidropiridīna ciklu nepastarpināti saistīta alilaizvietotāja pievienošanās piridīna ciklam, veidojoties telpiskiem (tilta savienojumu) policikliem, nav zināma ne 1,4- ne 3,4-dihidroizomēru (savienojums **1b**) gadījumā.

4a-Alilindēnopiridīns **1b** alvas tetrahlorīdā klātbūtnē toluolā vai sērskābes klātbūtnē ledus etiķskābē veido 7-etoksikarbonil-12-fenil-6-metil-7,8,9,9a-tetrahidro-4bH-5-aza-4b,8:7,9a-dimetanobenzo[*a*]azulēn-10-onu (**46**).

Azaazulēna **46** rašanās izskaidrojama sekojoši: bezūdens apstākļos, protonējoties indēnopiridīna **1b** azometīnsaites slāpekļa atomam, veidojas imonija jons, kurš kā iekšmolekulāru

nukleofilu piesaista 4a-alilafragmenta gala =CH₂ grupu. Mijiedarbības rezultātā rodas karbkatjons, kura stabilizācija tiek sasniegta, veidojot saiti ar enamīnfragmenta N=C=CH elektronbagātāko vietu, t.i. C₃ oglekli, jo reakcijas vidē nav cita reaģētspējīga nukleofila.



Šī savienojuma struktūra noskaidrota ar KMR spektroskopijas palīdzību. Jauniegūto mezgla atomu C_{4b} un C_{9a} ķīmiskas nobīdes ¹³C KMR spektrā ir attiecīgi 63,5 un 64,2 m.d. Tiltam – C₍₉₎H₂–C₍₁₀₎H–C₍₁₁₎H₂– atbilstošu protonu signālu piederība noskaidrota ar 2D{¹H-¹H} spektroskopiju. Signāli pie 1,82 m.d. un 1,98 m.d. atbilst azaazulēna 9-CH₂ grupai, bet pie 1,44-1,60 m.d. un 2,44 m.d. 11-CH₂ grupai; 8-CH parādās pie 2,85 m.d.

SECINĀJUMI

1. 4a-Aizvietotu 4-fenil-2-metil-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteru hidrolīze skābā spirta-ūdens vidē notiek ar azometīnsaites N=C_{9b} šķelšanu un 2-aizvietotu *cis*- un *trans*- α -acetil- β -(2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropionskābes etilesteru kā galveno reakcijas produktu veidošanos. Atkarībā no 4a-aizvietotāja struktūras kā reciklizācijas produkti veidojas 9a-aizvietoti 1,9a-dihidrofluorēn-9-ona atvasinājumi, spiro-(1*H*-2,3,4,5-tetrahidroazepīn)- vai spiro(3*H*-4,5-dihidroazepīn)-4,2'-indan-1',3'-dioni, kā arī 7-etoksikarbonil-11-fenil-8-metilēn-7,8,9,9a-tetrahidro-7,9a-metanobenzo[*a*]azulēn-6,10-dions.

2. 9a-Aizvietotu 3-benzilamino-1,9-dihidrofluorēnonu var iegūt preparatīvi 2-aizvietotu α -acetil- β -(2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- β -fenilpropionskābes etilesteru reakcijā ar benzilamīna acetātu.

3. 4a-Alil-4-fenil-2-metil-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etil-esteris bezūdens vidē sērskābes vai alvas hlorīda ietekmē iekšmolekulāri ciklizējas par 7-etoksikarbonil-12-fenil-6-metil-7,8,9,9a-tetrahidro-4*bH*-5-aza-4*b*,8:7,9a-dimetānobenzo-*[a]*azulēn-10-onu.
4. 4-Fenil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilestera reducēšana ar trietilsilānu trifluoretiķskābē notiek reģioselektīvi un rodas divi atbilstošā 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilestera diastereomēri. (2*R**, 3*S**, 4*R**)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteris gaisa skābekļa ietekmē pārgrupējas par (1*R**, 2*S**, 3*R**, 10*aR**)-5,10-diokso-1-fenil-10a-hidroksi-3-metil-1,2,3,5,10,10a-heksahidropirololo[1,2-*b*]izohinolīn-2-karbonskābes etilesteri un (2*S**,3*R**,4*S**)-1,6-diokso-2-fenil-10*b*-hidroksi-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-heksahidropirido[2,1-*a*]izo-indol-3-karbonskābes etilesteri.
5. 4a-Metil-3,4,4a,5-tetrahidro-2*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteris skābes katalizētā pārgrupēšanās reakcijā spirta/ūdens vidē veido 1,4-dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilesteri.
6. Izstrādāta jauna preparatīva metode 5-aizvietotu 3-metilcikloheks-2-ēnonu iegūšanai, reciklizējot 4-aizvietotus 1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3,5-dikarbonskābes dietilesterus stipri skābā (2,4M HCl) spirta-ūdens vidē.
7. Dihidropiridīna cikla hidrolīzi būtiski ietekmē 3- un 5-vietas aizvietotāju elektronakceptorā daba: hidrolīzei nepieciešamais reakcijas vides skābums pieaug aizvietotāju rindā COMe<COOEt<CN. Atkarībā no reakcijas apstākļiem, dihidropiridīnu reciklizācijas rezultātā rodas diastereomērie 2-alkilcikloheks-4-ēn-6-ona 1,3-dikarbonskābes, 6-alkil-2-metil-4-oksocikloheks-2-ēna vai 6-alkil-4-metil-2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes esteri.

PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

1. Лусис В., Ступникова С., Муцениеце Д. 4a-Алкилпроизводные 5-оксо-4*H*-4a,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридина. ХГС, 2001, 8, 1071-1075.
2. *Stupņikova S.* Acid-mediated reactions of 4a-substituted 4*H*-4a,5-dihydroindeno [1,2-*b*]pyridine derivatives. Latvijas Ķīmijas žurnāls, 2002, 1, 115.

3. *Ступникова С., Петушкова Е., Муцениеце Д., Лүсис В.* Рециклизация производных 1,4-дигидропиридина в кислой среде. ХГС – в печати.
4. *Stupnikova S., Muceniece D., Lūsis V.* Acid mediated cyclotransformations of 4a-substituted 4*H*-4a,5-dihydroindeno[1,2-*b*]pyridines as a new route to 9a-substituted 1*H*-fluorenes. ХГС – в печати.
5. *Stupnikova S., Lūsis V.* Ring transformations of 5-oxotetrahydroindeno [1,2-*b*]pyridines. In: The 14th European Symposium on Organic Chemistry, Helsinki, Finland, July 4 – 8, 2005. Abstracts. Helsinki, 2005, 212.
6. *Stupnikova S., Muceniece D., Lūsis V.* Recyclisation of 4-substituted 1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridines in acidic medium. In: International Conference on Organic Synthesis, Tallinn, Estonia, June 25– 29, 2006. Program and Abstracts. Tallinn, 2006, 150.