



Раздел 4
ХИМИЯ И ЕКОЛОГИЯ
Section 4
CHEMISTRY AND ECOLOGY

**МИКРОВЪЛНОВ СИНТЕЗ НА 2-ПИПЕРИДОНО
И 2-ПИРОЛИДОНОМОРФИННИ**

**MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF 2-PIPERIDONE
AND 2-PYRROLIDONE- MORPHINANES**

Драгомир Василев*
ТУ Габрово

Статията е постъпила на 15 март 2015 г.; приета за отпечатване на 14 април 2015 г.

Abstract

The conventional technique of heat is slower and leads to degradation once the products. The use of microwaves not only reduces the reaction time from hours to minutes, but increased the yield and selectivity. These are the reasons microwave organic synthesis can be applied in industry. The microwave heat is very efficient source of energy and can be used to greatly reduce the reaction time of a series of organic reactions. In this work is studied referral codeinone in reactions of hetero-cyclization with 1,3-binucleophiles, with the participation of the α,β -unsaturated ketone system in its molecule.

Keywords: microwave heat; codeinone; hetero-cyclization; organic synthesis; 1,3-binucleophiles.

ВЪВЕДЕНИЕ

В електромагнитния спектър микровълновата област се намира между областите на инфрачервеното и радиолъчението. Микровълните имат дължина от 1mm до 1m, което съответства на честота между 0.3 и 300 Hz.

В неорганичната химия, микровълновата технология се използва от края на 70-те, а в органичната химия – от средата на 80-те години. От средата на 90-те години обаче, броят на публикациите значително нараства. Главната причина за това е пригаждането на търговската микровълнова техника за нуждите на органичната химия и създаването на методиката “без разтворител” (*solvent free*), които водят до подобряване на безопасността, но повишеният интерес се дължи главно на съкращаването на реакционното време.

Традиционната техника на нагриване е бавна и понякога води до разпадане на продуктите. Използването на микровълните не само съкращава реакционното време от часове до минути, но увеличава добивите и селективността. Това са причините, микровълновите органични синтези да се прилагат и в промишлеността.

Има два типа реактори, които се използват за микровълново провеждане на органични синтези: multimode и monopmode (single mode). Домашните микровълнови фурни често са multimode реактори и са най-често използваните в органичния синтез, тъй като те са относно-

телно евтини и лесно достъпни. Multimode реакторите обаче поддържат структурата на полето в области от високи и ниски мощности, тогава се говори за “горещи” и “студени” точки. Тази нееднородност на полето води до това, че ефективността на нагриването драстично варира в зависимост от мястото на пробата. Докато single mode реакторите предлагат по-постоянно и предвидимо разпределение на енергията. Освен това произвеждат един хомогенен интензивен сноп от енергия с висока възпроизводимост. Поради тяхното постоянно енергийно разпределение и високата енергийна плътност, тези системи по-ефикасно се комбинират с малки проби.

Микровълновата топлина е много ефективен енергиен източник и може да се използва за значително редуциране на реакционното време на поредица органични реакции.[1]

ИЗЛОЖЕНИЕ

Синтезът на полифункционални органични съединения със сложна структура от по-прости вещества с помощта на тандемни превръщания е описан в редица обзори. [2-5]. Тандемните превръщания са многостадийни трансформации, в хода на които всеки следващ етап е зависим от предходния при запазващи се реакционни условия.

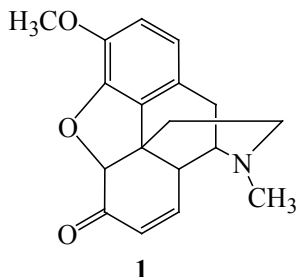
* e-mail: dvasilev@tugab.bg

Преимството на такъв тип превръщания е образуването на няколко връзки и усложняване структурата на съединенията, което по правило се съпровожда с много висока стереоселективност на реакцията. Минимизиране на отпадъците, намаляване количествата на използваните разтворители, реагенти, адсорбенти, енергия и съкращаване броя на лабораторните операции обезпечава икономическата изгодност и екологичността на процесите от този тип.

В съответствие с механизма на първия етап, тандемните превръщания биват катионни, анионни, радикалови, перициклични, фотохимични и такива, инициирани от преходни метали. Термините “тандемни”, “каскадни” и “домино” реакции се използват като синоними.

Повечето от тандемните превръщания протичат през етап на образуване на анионен интермедиат. Този първи етап определя последващите трансформации. Най-често става депротониране на СН-групи от субстрата с образуване на карбанион, който след това взаимодейства с електрофил и дава нов анионен интермедиат. Този анион може да атакува друг електрофилен център и т.н. Последователността завършва със захващане на електрофила (например H^+) или елиминиране на напускаща група X^- . В много от случаите анионните трансформации или се инициират от реакцията на Михаел или се определят от нея. [5]

В настоящата работа е изследвано отнасянето на кодеинона **1** в реакции на хетероциклизация с 1,3-бинуклеофили, при участие на α,β -ненаситената кетонна система в молекулата му.



Изследвано е взаимодействието на **1** с амиди на α -метиленактивни киселини, които съдържат два нуклеофилни центъра в 1,3-положение - единият от тях е въглеродсъдържащ (двойно активирана метиленова група с електроноакцепторни заместители в α -положение – COR и NO_2), а другият – азотсъдържащ (от NHR). От друга страна, кодеинонът предлага два електрофилни центъра в 1,3-положение, при което са налице условия за затваряне на шестчленен пиперидонов пръстен.

Експериментална част

Температурите на топене на кристалните вещества са определени с Кофлеров апарат. Инфрарчервените спектри са заснети в таблетки KBr на апарат Perkin Elmer 1750 FT, а 1H -ЯМР и ^{13}C -ЯМР-спектрите на Bruker 250 MHz в хлороформ- d_1 и DMSO. Химичните отмествания са изразени в δ -единици спрямо вътрешен стандарт TMS. Ултравioletовите спектри на съответните съединения са заснети на Perkin Elmer Lambda 15.

Тънкослойната хроматография е проведена върху плаки Kieselgel 60 F₂₅₄ (“MERCK”), кат. № 13895, 1 mm, 20×20 cm; Kieselgel 60 (“MERCK”), кат. № 5747, 2 mm, 20×20 cm; DC-Alufolien Kieselgel 60F₂₅₄ (MERCK), кат. № 5554, 20×20 cm, 0.2 mm. Като подвижни фази са из-

ползвани: хлороформ:метанол (85:15), хлороформ: метанол:етилацетат:амоняк (5:5:5:1), хлороформ: метанол : етилацетат (65:25:10). Като проявители бяха използвани резтвор на цериев сулфат, йодоплатинатен реактив и УВ-светлина (254 nm). При колонната хроматография бе използван силикагел (70-230 меша).

Микровълновото облъчване е проведено в микровълнова печка “Moulinex”, без разтворител с носител Montmorillonite K-10.

Взаимодействие на кодеинон с N-(p-нитро)-ацетанилид

В стъклен контейнер се приготвя разтвор на 0.088g (0.4 mmol) от **1** и 0.120 g (0.4 mmol) **2** в 10 cm³ хлороформ. Добавят се 20 mg Montmorillonite K-10 и разтворителят се изпарява под вакуум. Получената смес се облъчва в микровълнова фурна 8 пъти по 2 min при 700W. След завършване на реакцията (следи се с TLC), продуктът се екстрахира с топъл метанол (3×10 cm³). Разтворителят се дестилира под вакуум. Остатъкът (0.196 g, 94%) се разделя чрез препаративна тънкослойна хроматография. Изолирани са продуктите **4 a-c** (0.079 g; 38%) и **4 d-e** (0.083 g; 40%).

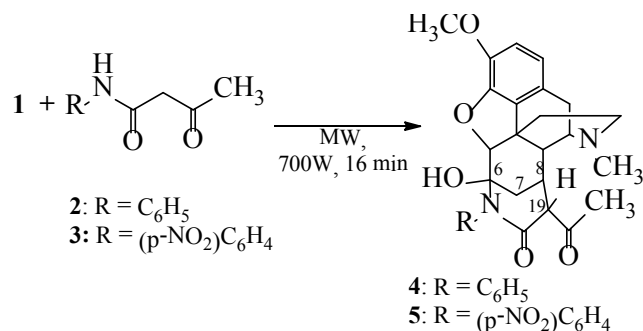


Схема 1. Реакционна схема на взаимодействие на **4** с N-(p-нитро)-ацетанилид и ацетоцетанилид

1-[14-хидрокси-4-метил-10-метилокси-15-(4-нитрофенил)-16-оксо-12-окса-4,15-диаза-хексацикло[9.8.1.^{14,18}.O^{1,13}.O^{5,19}.O^{7,20}]хеникоза-7(20),8,10-триен-17-ил]-1-етанон (**4 a-c**).

Молекулна маса = 519 (C₂₈H₂₉N₃O₇); R_f = 0.64; светло жълти кристали

Мажорен изомер (19R): 1H ЯМР (CDCl₃) δ : 10.46 (s, 1H, OH-енолен), 8.21 (d, J=9.1 Hz, 2H_{ар}, съседни до NO₂), 7.91 (d, J=9.2 Hz, 1H_{ар}, през един от NO₂), 6.76 (dd, J=8.3 Hz, 2H, H-1,2), 5.01 (br. s, 1H, OH), 4.76 (s, 1H, H-5), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 3.89 (m, 1H, H-8), 3.75 (br.s., 1H, H-19), 3.16 (m, 1H, H-14), 3.07 (d, J=19.8 Hz, 1H, H-10), 2.98 (m, 1H, H-9), 2.80 (m, 1H, H-16_{ax}), 2.71 (s, 3H, NCH₃), 2.66 - 2.57 (dd, J=2.5, 4.3, 12.7 Hz, 1H, H-7_{ax}), 2.35 (d, J_{9,10} = 5.6 Hz, 1H, H-10), 2.35 (m, 2H, H-15_{ax}, H-16_{eq}), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.20 (m, 1H, H-16), 1.98 (dt, J=2.5 Hz, 1H, H-7_{eq}), 1.79 - 1.60 (m, 2H, H-15); Минорен изомер (19S): 10.46 (s, 1H, OH-енолен), 8.21 (d, J=9.1 Hz, 2H_{ар}, съседни до NO₂), 7.80 (d, J=9.2 Hz, 1H_{ар}, през един от NO₂), 7.80 (d, J=9.2 Hz, 1H_{ар}, през един от NO₂), 6.76 (dd, J=8.3 Hz, 2H, H-1,2), 5.35 (br. s, 1H, OH), 4.80 (s, 1H, H-5), 3.92 (s, 3H, CH₃O), 3.84 (def. q, J=1.4, 3.6, 7.4 Hz, 1H, H-8), 3.74 (br.s., 1H, H-19), 3.03 (d, J=19.8 Hz, 1H, H-10), 2.93 (m, 1H, H-9), 2.87 (m, 1H, H-14), 2.74 (d, J_{9,10} = 5.6 Hz, 1H, H-10), 2.56 - 2.52 (dd, J=2.5, 4.3, 12.7 Hz, 1H, H-7_{ax}), 2.45 (m, 1H, H-10), 2.43 (s, 3H,

NCH₃), 2.31 (m, 1H, H-16_{ax}), 2.29 (m, 1H, H-15), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.92 (m, 1H, H-7_{eq}), 1.90 (m, 1H, H-16_{eq}); 1.79 – 1.60 (m, 2H, H-15_{eq}).

¹³C ЯМР (CDCl₃) ppm: 205.7 (CO кетон), 166.6 (CO амид), 144.9, 143.1, 124.6, 113.7 (Ph), 143.8 (C-4), 143.4 (C-3), 124.7 (C-12), 120.1 (C-11), 119.6 (C-1), 114.9 (C-2), 94.1 (C-6), 90.8 (C-5), 64.0 (C-19), 62.1 (C-8), 60.2 (C-9), 56.3 (CH₃O), 43.6 (C-16), 42.5 (NCH₃), 42.2 (C-13), 41.9 (C-14), 36.7 (C-15), 32.9 (C-7), 29.4 (CH₃), 22.4 (C-10);

ИЧ (KBr), cm⁻¹: 3364, 2924, 1724, 1675, 1600, 1543, 1500;

УВ (EtOH), nm: 205.6, 234.4, 282.4:

(1*R*,2*R*,7*S*,8*R*,16*S*)-4-ацетил-7-хидрокси-11-метокси-19-метил-6-(4-нитрофенил)-9-окса-6,19-дизахексацикло[12.5.1.1^{3,7}.0^{2,16}.0^{8,16}.0^{10,15}]хеникоза-10,12,14-триен-4-ил]-1-етанон (**3d**) и (1*R*,2*R*,7*S*,8*R*,16*S*)-7-хидрокси-4-[(*Z*)-1-хидроксиетилен]-11-метокси-19-метил-6-(4-нитрофенил)-9-окса-6,19-дизахексацикло[12.5.1.1^{3,7}.0^{2,16}.0^{8,16}.0^{10,15}]-хеникоза-10,12,14-триен-5-он (**4e**).

Дикето форма (**4d**):

¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 9.75 (br.s, OH), 8.17 (d, J=9.2 Hz, 2H, Ar, съседни до NO₂), 7.70 (d, J=9.1 Hz, 2H, Ar- мета спрямо NO₂), 6.83 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{ar}-1,2), 4.37 (s, 1H, H-5), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (dt, J_{8,19}=3.2 Hz, 1H, H-8), 3.36 (m, 1H, H-9), 3.22 (d, J_{8,19}=3.2 Hz, H-19), 3.06 (d, J_{10ax,10eq}=19 Hz, 1H, H-10_{eq}), 2.94 (m, 1H, H-14), 2.82 (s, 3H, NCH₃), 2.66 (m, 2H, H-10_{ax}, H-16_{ax}), 2.50 (dt, J_{7eq,7ax}=13.8 Hz, J_{7ax,8}=4.7 Hz, 1H, H-7_{ax}), 2.46 (m, 1H, H-16_{eq}), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.88 (m, 1H, H-7_{eq}), 1.68 (m, 1H, H-15_{ax}), 1.56 (m, 1H, H-15_{eq}).

Енолна форма (**4e**):

¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 10.57 (s, 1H, енолен OH), 8.22 (d, J=9.2 Hz, 2H, Ar, съседни до NO₂), 7.77 (d, J=9.1 Hz, 2H, Ar- мета спрямо NO₂), 6.78 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{ar}-1,2), 4.34 (s, 1H, H-5), 3.89 (s, 3H, CH₃O), 3.04 (d, J_{10eq,10ax}=19 Hz, 1H, H-10_{eq}), 2.86 (m, 2H, H-10_{ax}, H-14), 2.81 (s, 3H, NCH₃), 2.40 (m, 1H, H-16), 2.21 (m, 1H, H-16_{eq}), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.90 (m, 1H, H-7_{ax}), 1.81 (m, 1H, H-7_{eq}), 1.64 (m, 1H, H-15_{ax}), 1.50 (m, 1H, H-15_{eq});

ИЧ [KBr], cm⁻¹: 3346, 2927, 1697, 1613, 1597, 1558, 1509, 1450, 1341;

УВ (EtOH) nm: 310.8, 207.6.

Взаимодействие на кодеинон с ацетоцетанилид

Взаимодействието на **1** (0.12 g, 0.4 mmol) с ацетоцетанилида **3** (0.075 g, 0.4 mmol) следва процедурата, описана по-горе. Изолират се две зони – от първата зона получихме сместа от изомери **5 a-c** (0.019 g; 10%), а от втората – тавтомерите **5 d-e** (0.127 g; 66%).

1-[14-хидрокси-4-метил-10-метилокси-15-фенил-16-окса-12-окса-4,15-диза-хексацикло[9.8.1.1^{14,18}.0^{1,13}.0^{5,19}.0^{7,20}]хеникоза-7(20),8,10-триен-17-ил]-1-етанон (**5a-c**).

Молекулна маса = 474 (C₂₈H₃₀N₂O₅); R_f = 0.61; жълто масло

Мажорен изомер (1*R*):

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 9.76 (s, 1H, OH-енолен), 7.58 (d, J=1.3 Hz, 1H, Ar), 7.35 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 7.14 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 6.75 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{ar}-1,2), 5.61 (br. s, 1H, OH), 4.77 (s, 1H, H-5), 3.93 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (m, 1H, H-8), 3.72 (br.s., 1H, H-19), 3.21 (m, 1H, H-14), 3.08 (d, J=19.8 Hz, 1H, H-10), 2.97 (m, 1H, H-9), 2.81 (m, 1H, H-16_{ax}), 2.77 (s, 3H, NCH₃), 2.61 - 2.59 (dd, J=2.5, 4.3, 12.7 Hz, 1H, H-7_{ax}), 2.34 (d, J_{9,10}=5.6 Hz, 1H, H-10), 2.32 (m, 2H, H-15_{ax}, H-16_{eq}), 2.29 (s, 3H, CH₃ кетон), 2.20 (m, 1H, H-16), 1.99 (s, 3H, CH₃ енол), 1.84 (dt, J=2.5 Hz, 1H, H-7_{eq}), 1.77 – 1.68 (m, 2H, H-15);

Минорен изомер (1*S*): 9.76 (s, 1H, OH-енолен), 7.54 (d, J=1.3 Hz, 1H, Ar), 7.31 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 7.12 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 6.73 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{ar}-1,2), 5.61 (br. s, 1H, OH), 4.75 (s, 1H, H-5), 3.91 (s, 3H, CH₃O), 3.79 (m, 1H, H-8), 3.69 (br.s., 1H, H-19), 3.05 (d, J=19 Hz, 1H, H-10), 2.93 (m, 1H, H-9), 2.83 (m, 1H, H-14), 2.77 (s, 3H, NCH₃), 2.59 – 2.34 (m, 3H, H-7_{ax}, H-10, 16_{ax}), 2.29 (m, 1H, H-15), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.92 (m, 1H, H-7_{eq}), 1.90 (m, 1H, H-16_{eq}); 1.79 – 1.60 (m, 1H, H-15_{eq}).

(1*R*, 7*S*, 8*R*, 16*S*) - 4-ацетил-7-хидрокси-11-метокси-19-метил-6-фенил-9-окса-6,19-дизахексацикло[12.5.1.1^{3,7}.0^{2,16}.0^{8,16}.0^{10,15}]хеникоза-10,12,14-триен-4-ил]-1-етанон; (**5d**) и

(1*R*,7*S*,8*R*,16*S*)-7-хидрокси-4-[(*Z*)-1-хидроксиетил-иден]-11-метокси-19-метил-6-фенил-9-окса-6,19-дизахексацикло[12.5.1.1^{3,7}.0^{2,16}.0^{8,16}.0^{10,15}]-хеникоза-10,12,14-триен-5-он (**5e**)

Молекулна маса = 474; R_f = 0.71; жълти кристали (прекристализация из ацетонитрил : диетилов етер : петролеов етер)

Дикето форма (**5d**):

¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 7.40 (br.s, OH), 7.58 (d, J=1.3 Hz, 1H, Ar), 7.35 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 7.14 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 6.75 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{ar}-1,2), 4.32 (s, 1H, H-5), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 3.59 (m, 1H, H-19), 3.38 (br.s, 1H, H-8), 3.16 (d, J=3.2 Hz, H-14), 3.03 (d, J_{10ax,10eq}=18.8 Hz, 1H, H-10_{eq}), 2.94 (m, 1H, H-9), 2.92 (m, 1H, H-10_{ax}), 2.61 (s, 3H, NCH₃), 2.75 (m, 1H, H-10_{ax}), 2.50 (dd, J_{7eq,7ax}=12.6 Hz, J_{7ax,8}=5.3 Hz, 1H, H-7_{ax}), 2.46 (m, 1H, H-16_{eq}), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.96 (ddt, J=5.0, 4.84, 12.6 Hz, 1H, H-7_{eq}), 1.64 (m, 1H, H-15_{ax}), 1.59 (m, 1H, H-15_{eq}).

Енолна форма (**5e**):

¹H ЯМР (CDCl₃), δ: 10.7 (s, 1H, енолен OH), 9.11 (br.s, OH), 7.54 (d, J=1.2 Hz, 1H, Ar), 7.31 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 7.12 (d, J=7.4 Hz, 2H, Ar), 6.74 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{ar}-1,2), 4.34 (d, J=1.5 Hz, 1H, H-5), 3.98 (dd, J_{8,19}=4.8, J_{8,14}=6.7 Hz, 1H, H-8), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 3.63 (m, 1H, H-9), 3.05 (d, J_{9,10}=5.2 Hz, J_{10eq,10ax}=18.6 Hz, 1H, H-10_{eq}), 2.86 (m, 2H, H-10_{ax}, H-14), 2.78 (s, 3H, NCH₃), 2.75 (m, 1H, H-16), 2.22 (m, 1H, H-16_{eq}), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.09 (ddt, J_{7eq,7ax}=12.6, 4.3 и 3.6 Hz, 1H, H-7_{eq}), 1.86 (def.q, 1H, H-8), 1.81 (t, J_{7eq,7ax}=12.6 Hz, J_{7ax,8}=5.4 Hz, 1H, H-7_{ax}), 1.69 (m, 1H, H-15_{ax}), 1.54 (m, 1H, H-15_{eq});

¹³C ЯМР (CDCl₃), δ: дикето (енолна форма) 208.2 and 207.8 (COCH₃), (173.5), (HO-C=C), 165.3 и 164.5 (CON), 144.4 (145.3), (C-4), 142.4 (142.6), (C-3), 137.4 (137.8), (Ar), 129.3 (129.1), (Ar), 128.9 (128.9), (Ar), 127.1 (126.4), (Ar), 130.3 (130.2), (C-12), 124.7 (124.3), (C-11), 120.9 (120.5), (C-1), 113.9 (114.4), (C-2), 94.5 (94.2), (C-5), 71.9 (70.5), (C-6), 77.2 (119.7), (C-19), 61.1 (60.3), (C-9), 56.4 (56.5), (C-18), 53.6 (51.7), (C-16), 46.3 (46.7), (C-13), 42.5 (42.3), (C-17), 41.8 (40.8), (C-14), 38.7 (34.8), (C-15), 36.2 (36.5), (C-7), 33.9 (19.8), (C-8), 33.3 (14.0 и 10.9), (CH₃), 24.8 (24.4), (C-10);

ИЧ [к.сл], cm⁻¹: 3306, 3014, 2930, 1718, 1683, 1600, 1500, 1444;

УВ (EtOH) nm: 282.4, 237.6, 209.6.

Взаимодействие на кодеинон с нитроацетамид

В стъклен контейнер се приготвя разтвор на 0.04 g (0.4 mmol) нитроацетамид **6** и 0.120 g (0.4 mmol) **1** в 10 ml метанол. Добавят се 20 mg Montmorillonite K-10 и разтворителят се изпарява под вакуум. Получената смес се облъчва на микровълнова фурна 3 пъти по 1 min при 700W. След завършване на реакцията (следи се с TLC),

продуктът се екстрахира с топъл метанол (3×10 ml). Разтворителят се дестилира под вакуум, а остатъкът се пресича с диетилов етер. Отделят се 0.158 g (98%) бели кристали от **7**. Прекристализират се из метанол-диетилов етер. От реакционната смес е изолиран един единствен продукт **7** с добив 88%.

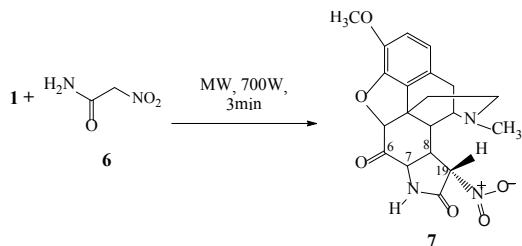


Схема 4. Реакционна схема на взаимодействие на **4** с нитроацетамид

18-метил-12-метилокси-4(S)-нитро-10-окса-6,18-дизазахексацикло-[9.9.1.0^{1,19}.0^{2,17}.0^{3,7}.0^{15,21}]хеникоза-11,13, 15 (21)-триен-5,8-дион (**37**),

Молекулна маса = 399 (C₂₀H₂₁N₃O₆); т.т.173-175°C; бели кристал (прекристализация из ацетонитрил: диетилов етер); добив (0.08 g, 88%)

¹H ЯМР (DMSO), δ: 11.58 (енол – водородна връзка), 9.57 (d, J_{NH,7ax}=4.5 Hz, 1H, NH), 6.94 (br. s, 1H, H-19), 6.79 (q, J=8.2 Hz, 2H, H_{ar}-1.2), 5.23 (s, 1H, H-5), 4.13 (d, J_{7ax, 8ax}=11.5 Hz, 1H, H-7_{ax}), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (dt, 1H, J=11 Hz, 13 Hz, H-8), 3.55 (br. s, 1H, H-9), 3.05 (d, J_{10ax, 10eq}=17.3 Hz, H-10_{ax}), 2.98 (m, 1H, H-14), 2.86 (s, 3H, NCH₃), 1.90 (d, J=11.8 Hz, 1H, H-7_{ax}), 1.74 (d, J=11.7 Hz, 1H, H-15_{eq});

¹³C ЯМР (DMSO) ppm: 207.8 (CO), 165.5 (CO amide), 144.9 (C-4), 142.4 (C-3), 126.5 (C-12), 124.4 (C-11), 120.1 (C-1), 115.0 (C-2), 113.5 (C-19), 90.3 (C-5), 59.7 (C-9), 56.3 (CH₃O), 47.6 (C-8), 44.8 (C-13), 44.0 (NCH₃), 42.0 (C-7), 41.7 (C-14), 40.6 (C-16), 32.9 (C-15), (C-10);

ИЧ (KBr) cm⁻¹: 3446, 2933, 1724, 1616, 1542, 1507, 1334;

УВ (EtOH), nm: 289.6.

Резултати и обсъждане

При взаимодействието на **1** с N-(p-нитро)-ацетоцетанилида (**2**) и с ацетоцетанилида (**3**) с микровълново облъчване (700W), при това без разтворител и без използване на база, реакцията завършва за 16 min. (Схема 1) За сравнение реакцията е проведена и при конвенционални условия при 50°C, в ацетонитрил и използване на база натриев амид, като реакционното време е 1-5 h. Добивите при използване на микровълновата технология нарастват с 18-22%.

Решаващо доказателство за затваряне на цикъла е отсъствието в ¹³C-ЯМР спектъра на **4**, **5 a-e** на сигналите за въглерод от кето група в α,β-ненаситен кетон (194.4) и появата на такива, които се отнасят за въглеродни атоми в пиперидоновия пръстен (166.6 ppm- CO-амид, 205.7 - COCH₃). Със затварянето на пиперидоновия пръстен възниква хидроксилна група при C(6). В условията на реакцията обаче, не протича отцепване на молекула вода от продуктите на циклизацията, както обикновено се наблюдава. Това се дължи на факта, че хидроксилната група в продуктите се намира на главата на моста и затова отцепването на вода, съгласно правилото на Бредт е неблагоприятно.

Изграждането на пиперидоновия пръстен би могло да се осъществи по два начина спрямо пръстена C- условно «надолу» (**4**, **5 a-c**) и «нагоре» (**4**, **5 d-e**) (фиг. 2). Създаването на пиперидоновия цикъл, освен C(6) и C(8), поражда и още един асиметричен въглероден атом C(19). След хроматографско разделяне на реакционните смеси (препаративна TLC), са изолирани по две зони.

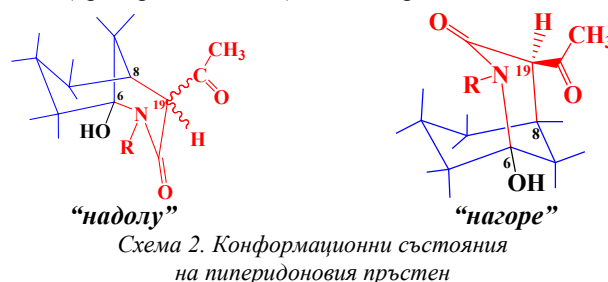


Схема 2. Конформационни състояния на пиперидоновия пръстен

В първата, след анализ на спектралните данни (¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ИЧ- и УВ-спектроскопия), е установено съдържанието на двата еписмера **4 a** и **4 b** в отношение 2:1 и общата им енолна форма **4 c**, което се потвърждава от близки по стойност синглети за CH₃O и за CH₃ групи в ¹H-ЯМР спектъра, както и в ¹³C-ЯМР спектъра – сигнали за въглеродни атоми от CO (205.7 и 205.4, 167.1 и 166.6).

За да се реши възникналия стереохимичен проблем е проведено допълнително изследване чрез ядрен ефект на Оверхаузер (NOE). При облъчване на сместа от изомери **4 a** и **4 b** на честотата на резонансното поглъщане на CH₃-групи (2.2-2.3 ppm), се повлияват сигналите за протоните H(5) и H(14), а това е възможно само при условие, че пиперидоновият пръстен се изгражда «надолу». Това се доказва и от стойностите на константите на спин-спиново взаимодействие в триспиновата система на C(7)-C(8) (J_{8,7ax}=4.3 Hz и J_{8,7eq}=2.5 Hz), което е в подкрепа на трансoidното разположение на H(8) спрямо H(7eq).

Чрез Драйддинг модели и резултатите от NOE ефекта е установено, че преобладаващия еписмер е 19(R), а минорния е 19(S). При облъчване на резонансната честота на CH₃ група при δ 2.3 (преобладаващ изомер), се повлияват сигналите на протоните H(7eq) и H(8) и по-слабо H(19), което е в съответствие със сближаването в пространството (Драйддинг модела) в **4 a**. При облъчване на резонансната честота на CH₃-група на минорния изомер при δ 2.2, се повлияват сигналите на протоните H(5) и H(14) и по-слабо H(8) и H(19), което е в съгласие с разположението в **4 b**.

В спектралната характеристика на **4 a-b** се наблюдават синглети в слабо поле при 10.46. Този факт, подкрепен и от данните в ИЧ-спектъра, се обяснява с енолизиране и образуване на шестчленно преходно състояние с вътрешномолекулна водородна връзка. Общата енолна форма на двата еписмера **4 a** и **4 b** е представена със структура **4 c**.

Във втората зона, въз основа на анализа на спектралната и характеристика, е установено, че се съдържа единия енантиомер **4 d** и енолната му форма **4 e** в отношение ≈ 3:1. В подкрепа – в ¹H-ЯМР-спектър се наблюдават удвоени сигнали за CH₃O групи, за ароматни протони и др., но само един сигнал за CH₃ група в дикето изомера **4 d**. За да се установи кой е той, е проведено NOE изследване. При облъчване на сместа **4 d-e** на чес-

тотата на резонансното поглъщане на CH_3 -група (2.33 ppm), се повлияват сигналите за протоните H(10eq), H(19), H(7eq) и H(8), а това е възможно при условие, че пиперидиновия пръстен се изгражда “нагоре” (6S, 8S) и то в 19(S)-епимера, където CH_3 -група е пространствено сближена с H(19) и H(7eq) (силно взаимодействие) и по-слабо с H(19), H(8) и ароматните протони (N-Ph) в орто положение. Фактът, че не се образува другия епимер, би могъл да се обясни със стерични причини.

Потвърждение за енолната форма **4 e** са сигналите в ^1H -ЯМР-спектър в слабо поле (δ 10.07) и в ^{13}C -ЯМР-спектър за $\text{C}=\text{C}-\text{OH}$ (173.5ppm).

Структурите на **5 a-c** и **5 d-e** са изведени на основата на спектралните им данни, по аналогия с **4 a-c** и **4 d-e**.

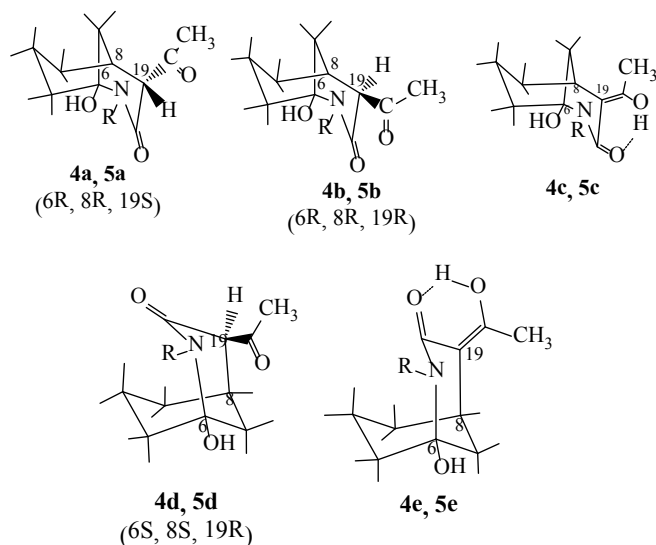


Схема 3. Конформационни изомери на продуктите **4** и **5**

Взаимодействието на кодеинона **1** с нитроацетамида при използване на микровълнова технология протече за изключително по-кратко време в сравнение с конвенционалният метод. Реакционното време се съкращава от 20 дни на 3 минути, а добивът се увеличава от 88% на 98%.

В ^{13}C -ЯМР спектъра на **7** се появява сигнал при 207.8 ppm за наситен шестчленен кетон. В ^1H -ЯМР спектър отсъстват дублети за винилови протони H(7) и H(8). Тези факти предполагат протичането на Михаелово присъединяване на реагента по β -C-атом C(8), без хетероциклизация по карбонилния въглероден атом C(6). Но в ^1H -ЯМР спектър на **7**, N-H протонът се явява като дублет в слабо поле при δ 9.57 (цикличен имид), а броят на протоните е един, а не два. В ИЧ-спектъра на

37 характеристичната ивица на поглъщане за N-H е само една (при 3446 cm^{-1}) - указание за вторичен амид, а не две ивици като за първичен амид⁵³. Това ни дава основание да считаме, че хетероциклизацията е протекла по двойната C(7)-C(8) връзка с образуване на петчленен 2-пиролдинон пръстен. Потвърждение се намира и в ^1H -ЯМР спектъра на **7** – сигналът за H(7) е дублет при δ 4.13 ppm с $J=11.5\text{ Hz}$ (с диаксиално разположение на H(7_{ax}) и H(8_{ax}), а за H(8) при δ 3.75 (dd, $J_{8\text{ax}, 19\text{ax}}=13\text{ Hz}$). Тези спектрални данни потвърждават изграждането на 2-пиролдиноновия пръстен в екваториално положение, конформация плик.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изолираните съединения **4**, **5** и **7** представляват интерес и поради съчетаване на различни фармакофори – морфинанов с пиролидинов, а това е основание за очаквания на потенциална биологична активност. Известно е, че пиперидиноовото ядро участва в изграждането молекулите на редица лекарствени препарати с антимикотични и антигуморни свойства, на някои сърдечни стимулатори, β адреноблокери, аналептици и др. [6-10]

От синтетична гледна точка синтези са ефективни, т.е. намерени са подходящи условия (чрез т.нар. “каскадни реакции”) за осъществяване на взаимодействията освен по конвенционалния начин, и като микровълнови синтези, при това без използване на разтворител, без база, изискваща работа в безводна среда, като времето за провеждането на реакциите е съкратено от няколко часа до няколко минути, а добивите на продуктите нарастват с 18-22%.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Lindstrom, P., J. Tierney, B., Wathey, J. Westman, Tetrahedron, 57, 9225, 2001.
- [2] Posner, G. H., Chem. Rev., 86, 831 (1986).
- [3] Bunce, R. A., Tetrahedron, 51, 13103 (1995).
- [4] Tietze, L. F., Chem. Rev., 96, 115 (1996).
- [5] Горобец, Е. В., М. С. Мифтахов, Ф. А. Валеев, Успехи химии, 69, (12), 1091 (2000).
- [6] www.chm.bris.ac.uk/org/RJCox/2piridones.html
- [7] Isaka, M., M. Tanticharoen, P. Kongsaree, Y. Thebaranonth, J. Org. Chem., 66 (14), 2001.
- [8] Flamm, R.K., C. Vojtko, D.T.W. Chu, Q. Li, T. Beyer, D. Hensey, N. Ramer, J.J. Clement, S.K. Tanaka, Antibiotic Agents and Chemotherapy, 39 (4), 1995
- [9] Fossa, P., G. Menozzi, P. Dorigo, M. Floreanti, L. Mosti, Bioorg. & Med. Chem., 11 (22), 2003.
- [10] www.sobkor.ru/zdorov/encik/lek