

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 1, Number 409 (2015), 24 – 28

**THE CATALYTIC ACTION OF ZINC CHLORIDE
IN THE SYNTHESIS OF STIRILPYRIDINES**

A. N. Zhakupova¹, S. D. Fazylov², A. B. Svidersky¹, N. Z. Rakhimzhanova²,
M. E. Baitemirova¹, G. M. Isabayeva²

¹Innovative University of Eurasia, Pavlodar, Kazakhstan,

²Institute of organic synthesis and coalchemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda.

E-mail: iosu8990@mail.ru

Key words: Stirilpyridines, zink chloride, microwave irradiation, methylpyridine

Abstract. Catalytic effect of zinc chloride on synthesis 3-and 4-styrylpyridine in the conditions of microwave radiation is studied. Carrying out reaction in a microwave field allows to reduce considerably time of reaction and to increase an exit of a target product in comparison with a standard technique, and also to facilitate procedure of allocation of products. Dependences of an exit of 3-and 4-styrylpyridine from time of radiation of reactionary mix, and also from radiation power are shown. The analysis of a structure of the received substances by the methods IR- and NMR- spectroscopy is carried out. The received derivatives of stirilpyridines have trans-configuration of double communication.

УДК 547.057:541.128

**КАТАЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ХЛОРИДА ЦИНКА
В СИНТЕЗЕ СТИРИЛПИРИДИНОВ**

A. N. Жакупова¹, С. Д. Фазылов², А. В. Свидерский¹,
Н. Ж. Рахимжанова², М. Е. Байтемирова¹, Г. М. Исабаева²

¹Инновационный Евразийский университет, Павлодар, Казахстан,

²Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда, Казахстан

Ключевые слова: стирилпиридины, хлорид цинка, микроволновое излучение, метилпиридин.

Аннотация. Изучено каталитическое действие хлорида цинка на синтез 3- и 4-стирилпиридинов в условиях микроволнового облучения. Проведение реакции в микроволновом поле позволяет значительно сократить время реакции и увеличить выход целевого продукта по сравнению со стандартной методикой, а также облегчить процедуру выделения продуктов. Показаны зависимости выхода 3- и 4-стирилпиридинов от времени облучения реакционной смеси, а также от мощности излучения. Проведен анализ строения полученных веществ методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Полученные производные стирилпиридинов имеют транс-конфигурацию двойной связи.

Одним из широко используемых в промышленном химическом синтезе различных производных пиридинов являются 2- и 4-алкилпиридины. Ароматические и основные свойства алкилпиридинов широко используются при синтезе разного рода лекарственных препаратов, красителей, гербицидов, как растворитель при денатурировании этанола [1]. Например, благодаря существенной СН-кислотности 2- и 4-алкилпиридины могут вступать в реакции алкилирования, ацилирования, конденсации альдольно-кетонового типа и сопряженного присоединения. Гетероциклический атом азота оказывает существенное влияние на подвижность α -водородных

атомов алкильных заместителей в пиридиновом ядре. Наиболее выраженный эффект усиления СН-кислотности метильных групп наблюдается в случае 2- и 4-метилпиридинов.

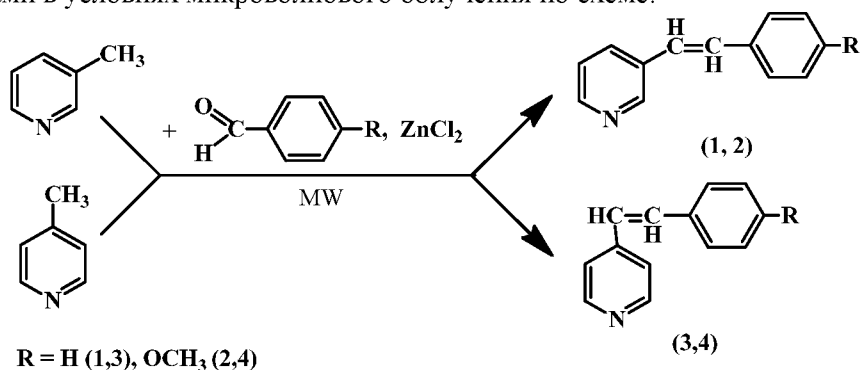
Свойства анионов, образующих при депротонировании метилгетероциклов под действием сильных оснований, аналогичны свойствам енолят-ионов. Так, в [2, 3] анионы, образующиеся при депротонировании 2-пиколина и 4,4-диметил-2,2-дипиридила, присоединяются к карбонильной группе ароматического альдегида, образуя соответствующие альдоли, которые могут быть дегидратированы до соответствующих алкенов. Конденсация метилгетероциклов с ароматическими альдегидами является наиболее распространенным методом синтеза 2-, 3- и 4-стирилпиридинов, обладающих широким спектром практически полезных свойств [1]. Было обнаружено, что присутствие кислотных катализаторов (в частности, хлорида цинка) облегчает депротонирование метильной группы в 2-, 3- и 4-метильных производных пиридина и тем самым способствует протеканию реакции кротоновой конденсации с ароматическими альдегидами. Конденсацию метилпиридинов с ароматическими альдегидами можно проводить также в присутствии более слабых оснований [4]. Следует отметить, что классический способ проведения реакции конденсации метилгетероциклов с ароматическими альдегидами требует длительного нагрева реакционной смеси, при этом часто наблюдается осмоление целевого продукта.

В последнее время в промышленном органическом синтезе актуальными становятся методы «зеленой химии» и это направление привлекает все возрастающее внимание современных исследователей по всему миру. В этом плане использование технологии микроволнового облучения (МВО) является многообещающим в связи с уникальным действием, которое оно оказывает на скорость химической реакции. Микроволновой синтез приводит к значительному сокращению реакционного времени – от нескольких часов или суток до нескольких минут. Скорость при этом увеличивается в десятки, сотни и даже сотни тысяч раз [5].

Анализ литературных данных показывает [5-7], что метод микроволновой активации химических процессов применим практически ко всем типам органических реакций. Конечный результат химической реакции, проводимой в условиях МВО, зависит главным образом от природы исходных реагентов (их структурных особенностей и распределения электронной плотности в молекулах), от механизма реакции, от времени и мощности МВО, а также от типа применяемых в реакции носителя, катализатора и растворителя. При этом указанные выше факторы необходимо рассматривать в совокупности для каждого конкретного типа реакции. Кроме того, технология микроволнового синтеза часто позволяет проводить синтезы в отсутствие растворителя, что сокращает количество побочных продуктов и материальные затраты.

В настоящее время разработаны и изучены условия проведения многих органических реакций: реакции с образованием С=C- и С-C-связей, ароматических соединений, спиртов и фенолов, альдегидов и кетонов, карбоновых кислот, эфиров, аминов, амидов [7-9], оксимов, гидразонов, тиомочевин [5-7] и многих других гетероциклических соединений.

Нами с 2000 г. проводятся систематические исследования по синтезу и изучению биологических свойств новых стирилпроизводных 3,4-дигидропиримидин-2-онов(тионов) с участием различных ароматических альдегидов - 4-метоксибензальдегида, *o*-хлорбензальдегида и *n*-нитробензальдегида и др. [10]. В продолжение этих исследований нами в настоящей работе изучены реакции синтеза 3- и 4-стирилпиридинов взаимодействием бензальдегида с соответствующими метилпиридинами в условиях микроволнового облучения по схеме:



Синтезы 3- и 4-стирилпиридинов (1,2) и (3,4) были проведены в присутствии безводного хлорида цинка в среде без растворителя под действием микроволнового облучения. Во избежание перегрева реакционной среды была использована колба с водяным охлаждением (использовалась микроволновая установка LG MS2022G, мощность микроволнового излучения 200-500 Вт).

Нами были изучены зависимости выхода 3- и 4-стирилпиридинов (1,2) и (3,4) от времени облучения реакционной смеси, а также от мощности излучения. Исследование кинетики накопления продукта (3) показало, что уже на 4-5 минуте микроволнового воздействия в реакционной смеси, содержащей 1 экв. 4-метилпиридина, 2 экв бензальдегида и 0,5 экв. хлорида цинка, накапливается значительное количество продукта, а, начиная с 13-15 мин облучения - выход 4-стирилпиридина (3) практически не меняется (таблица 1). Во избежание осмоления реакционной смеси в колбе в работе использовался импульсный режим проведения реакций.

Таблица 1 – Зависимость выхода 4-стирилпиридина (3) от времени облучения реакционной смеси и соотношения реагентов (4-метилпиридин:PhCHO:ZnCl₂)

Соотношение реагентов	Время облуч., мин	Выход, %	Соотношение реагентов	Время облуч., мин	Выход, %
1:2:0,5	0	0	2:2:0,5	11	58,3
1:2:0,5	2	15,4	1:2:0,5	11	72,3
1:2:0,3	3	12,4	1:3:0,5	13	76,0
1:2:0,3	5	16,2	1:2:0,5	15	76,2
1:2:0,5	7	28,5	1:2:0,5	20	65,1

Наиболее высокие выходы продуктов (1-4) получаются при использовании мощности 500 Вт. Чистота и индивидуальность продуктов (1-4) контролировались методом тонкослойного хроматографии. При изучении влияния соотношения реагентов найдено, что выход целевого продукта возрастает с увеличением количества альдегида. Однако в большинстве случаев практичнее использовать двойной избыток ароматического альдегида, поскольку в этом случае выходы стрилпиридинов достаточно высоки, а затраты на дорогие альдегиды ниже и проще процедура очистки целевого продукта от избытка оставшегося в реакционной смеси альдегида.

Как следует из данных таблицы и анализа зависимости выхода целевого продукта (3) от количества катализатора ZnCl₂, использование последнего в количестве более 0,5 экв. не оправдано, поскольку выход целевого продукта практически не меняется.

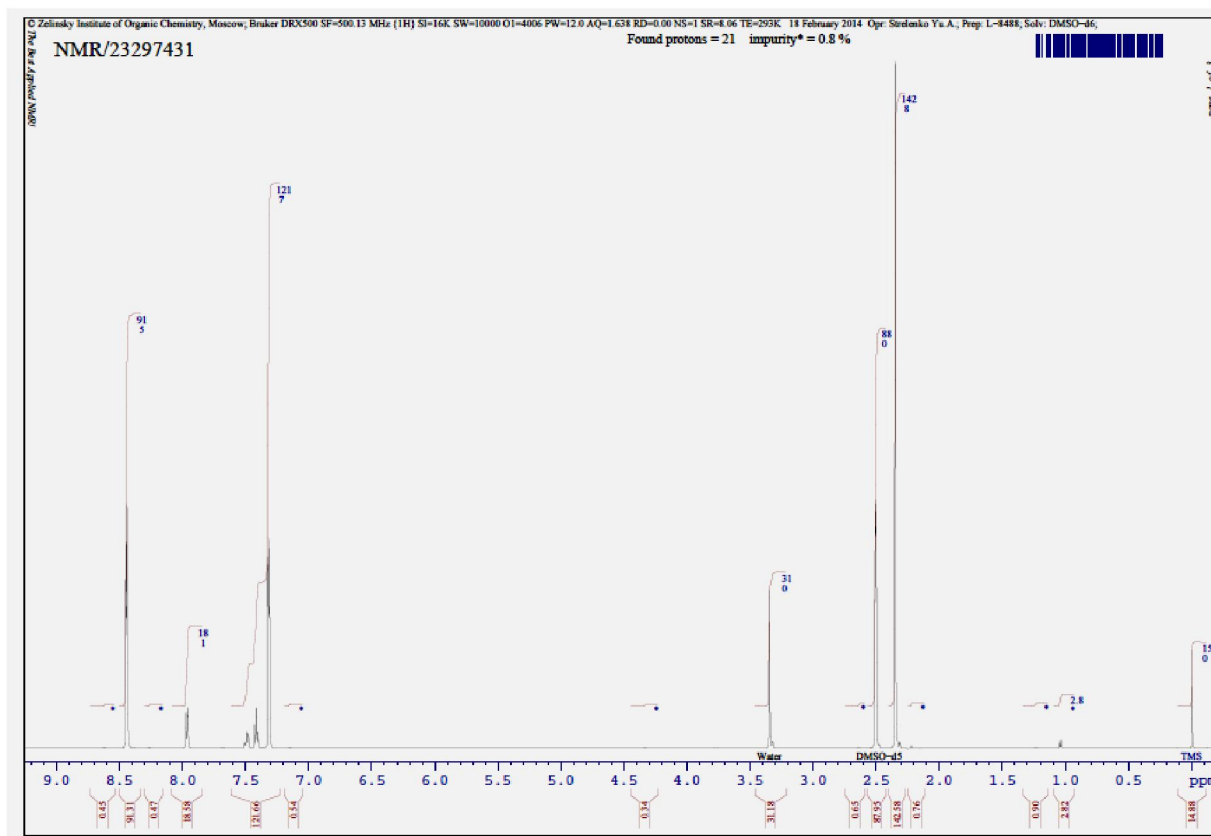
Таким образом, в дальнейших синтезах мы использовали следующее наиболее оптимальное соотношение реагентов: 1 эквивалент алкилпиридина, 2 экв. ароматического альдегида и 0,5 экв. катализатора. Физико-химические константы, выходы и данные элементного анализа соединений (2.4-2.7) представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Физико-химические константы соединений (1,2) и (3,4)

Соед.	Выход, %	T _{пл.} , °C	R _f *	Брутто формула
1	68	130-132	0,43	C ₁₃ H ₁₁ N
2	55	148-149	0,5	C ₁₄ H ₁₃ NO
3	76,2	123-125	0,39	C ₁₃ H ₁₁ N
4	63	154-156	0,33	C ₁₄ H ₁₃ NO

*Система: этилацетат-гексан (1:1).

В ИК спектрах соединений имеются характеристические полосы поглощения C=C-связи в области 3100-3010 и 1730-1650 см⁻¹. Анализ ЯМР спектральных данных показывает (рисунок), что полученные производные 3- (1,2) и 4-стирилпиридинов (3,4) имеют транс-конфигурацию двойной связи.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) 4-стирилпиридина (3)

Эти данные подтверждаются наличием в спектрах ЯМР ^1H олефиновых протонов, которые прописывается в области 7,32-8,45 м.д. д.д. с константой спин-спинового расщепления 16,5 Гц. Ароматические α - и β -протоны фенильного кольца выписываются в области 7,42 и 7,49 м.д. д. и т. Пиридиновый фрагмент выписывается в области 8,45 д.д. Метиновые протоны ($\text{CH}=\text{CH}$) прописываются дублетами в области 7,97 м.д. Таким образом, данные спектров ЯМР ^1H подтверждают строение синтезированных соединений. Таким образом, разработан эффективный и экологически безопасный метод синтеза производных 3- и 4-стирилпиридинов с использованием микроволнового облучения в отсутствие растворителей. Проведение реакции в микроволновом поле позволяет значительно сократить время реакции и увеличить выход целевого продукта по сравнению с стандартной методикой, а также облегчить процедуру выделения продуктов и минимизировать затраты органических растворителей. Таким образом, разработанный подход к синтезу 3- и 4-стирилпиридинов с использованием технологии микроволнового облучения в присутствии хлорида цинка оказывается очень эффективным и удобным методом синтеза.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворах CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ относительно внутреннего стандарта ТМС (погрешность измерений $\pm 0,05$ м.д.). Температура плавления определена на приборе "Voetius" (погрешность измерений $\pm 0,1^\circ\text{C}$). Синтезы проведены в микроволновой установке LG MS2022G. ТСХ анализ выполнен на пластинках "Silufol UV-254" и «Sorbfil», проявление парами йода.

Общая методика 3- и 4-стирилпиридинов (1-4) в условиях микроволновой активации. В плоскодонную колбу помещают 0,03 моль 3- или 4-пиколина, 0,06 моль бензальдегида и 0,015 моль хлористого цинка и облучают в микроволновой установке при мощности облучения 500 Вт в течение 13-15 минут в импульсном режиме. После окончания реакции реакцию смесь охлаждают, отфильтровывают выпавший кристаллический продукт желтого цвета. Продукт реакции очищают путем перекристаллизации из изопропилового спирта.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Джилкрист Т. Химия гетероциклических соединений. – М.: Мир, 1996. – С. 183.
[2] Haroutounian S. A., Katzenellenbogen J. A. Hydroxystilbazoles and hydroxy-zaphenanthrenes: photocyclization and fluorescence studies // *Photochem. Photobiol.* – 1988. – № 47. – P. 503-516.
[3] Juris, M., Campagna, S., Bidd I., Lehn, J.-M., Ziessel R. Synthesis and photo-physical and electrochemical properties of new halotricarbonyl-(polypyridine)rhenium(III) complexes" // *Inorg. Chem.* – 1988. – № 27. – P. 4007-4011.
[4] Seconi G., Eaborn C., Fischer A. Rate constants and solvent isotope effects in the cleavage of pycolyl- and (quinolylmethyl)-trimethylsilanes by sodium methoxide in methanol // *J. Organometal. Chem.* – 1979. – Vol. 177. – P. 129-136.
[5] Фазылов С.Д., Хрусталева Д.П., Мулдакметов З.М., Болдашевский А.В. Реакции органического синтеза в условиях микроволнового облучения. – Караганда-Павлодар, 2010. – 304 с.
[6] Kappe C.O. Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry // *J. Org. Chem.* – 1997. – Vol. 62. – P. 7201-7205.
[7] Kappe C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – N 43. – P. 6250-6284.
[8] Ли В.М., Гавришова Т.Н., Будыка М.Ф. // *Химия гетероцикл. соед.* – 2009. – № 10. – С. 1589-1590.
[9] Foroughifar N., Mobinikhaledi A., Shariatzadeh S. M. and Masoudnia M. A. Convenient synthesis by microwave assisted high-speed and antibacterial activity of ethyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo(or thioxo)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate derivatives without solvent // *Asian J. Chem.* – 2002. – 14. – 782 p.
[10] Фазылов С.Д., Исабаева Г.М., Болдашевский А.В., Жакупова А.Н. Микроволновая активация в синтезе некоторых 1,3-тиазолидинон-4-нов // *Материалы II междунар. науч.-практ. конф. в 2 томах.* – Павлодар: Инновац. Евраз. ун-т., 2011. – Т. 2. – С. 65-68.

REFERENCES

- [1] Dzhilkrist T. Chemistry of Heterocyclic Compounds. M: Mir, 1996. 183 (in Russ.).
[2] Haroutounian S.A., Katzenellenbogen J.A. Hydroxystilbazoles and hydroxy-zaphenanthrenes: photocyclization and fluorescence studies. *Photochem. Photobiol.*, 1988, 47, 503-516 (in Eng.).
[3] Juris, M.; Campagna, S.; Bidd I., Lehn, J.-M.; Ziessel R. Synthesis and photo-physical and electrochemical properties of new halotricarbonyl-(polypyridine)rhenium(III) complexes". *Inorg. Chem.*, 1988, 27, 4007-4011 (in Eng.).
[4] Seconi G., Eaborn C., Fischer A. Rate constants and solvent isotope effects in the cleavage of pycolyl- and (quinolylmethyl)-trimethylsilanes by sodium methoxide in methanol. *J. Organometal. Chem.*, 1979, 177, 129-136 (in Eng.).
[5] Fazylov S.D., Khustalev D.P., Muldakhmetov Z.M., Boldashevskiy A.B. Organic synthesis reactions under microwave irradiation. Karaganda-Pavlodar: 2010. 304 p (in Russ.).
[6] Kappe C.O. *J.Org. Chem.*, 1997, 62, 7201-7205 (in Eng.).
[7] Kappe C.O. Controlled microwave heating in modern organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 6250-6284 (in Eng.).
[8] Li B.M., Gavrishova T.N., Budyka M.F. Chemistry of heterocyclic compounds. 2009, 10, 1589-1590 (in Russ.).
[9] Foroughifar N., Mobinikhaledi A., Shariatzadeh S. M. and Masoudnia M. Convenient synthesis by microwave assisted high-speed and antibacterial activity of ethyl 4-aryl-6-methyl-2-oxo(or thioxo)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate derivatives without solvent. *Asian J. Chem.*, 2002., 14, 782 p. (in Eng.).
[10] Fazylov S.D., Isabaeva G.M., Boldashevskiy A.B., Zhakupova A.N. Microwave activation in the synthesis of some 1,3-4-thiazolidinone-4-ions. Materials of the II internat. Scient.-pract. Confer. in 2 volumes. Pavlodar: Innovats. Euras. univ., 2011, 2, 65-68 (in Russ.).

СТИРИЛПИРИДИНДЕРДІҢ СИНТЕЗІНДЕГІ ЦИНК ХЛОРИДІНІҢ КАТАЛИТИКАЛЫҚ ӘСЕРІ

А. Н. Жакышова¹, С. Д. Фазылов², А. В. Сви́дерский¹,
Н. Ж. Рахымжанова², М. Е. Байтемірова¹, Г. М. Исабаева²

¹Инновациялық Евразиялық университет, Павлодар, Қазақстан,

²ҚР Органикалық синтез және көмірхимиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

Тірек сөздер: стирилпириндер, цинк хлориді, микротолқынды сәулелену, метилпирин

Аннотация. Микротолқынды сәулеленуді қолдану жағдайында 3- және 4-стирилпириндердің синтезіне цинк хлоридінің каталитикалық әсері зерттелді. Белгілі әдістемелерге қарағанда реакцияны микротолқынды өрісте жүргізу реакцияның жүру уақытын қысқартады, сонымен бірге алынатын өнімнің шығымын көбейтеді. 3- және 4-стирилпириндердің реакциялық ортаны сәулелендіру уақытына және сәулелендіру қуатына байланысты шығымдарының тәуелділіктері көрсетілді. Алынған заттардың құрылысының сараптама-лары ИҚ- және ЯМР-спектроскопия әдістерімен жүргізілді. Алынған стирилпириндердің туындыларының қос байланыстары транс-конфигурация жағдайында екендігі анықталды.

Поступила 05.02.2015г.