

УДК 547.7/8

С.Д. ФАЗЫЛОВ, О.А. НУРКЕНОВ,  
А.Е. АРИНОВА, И.С. ТОЛЕПБЕК, З.М. МУЛДАХМЕТОВ

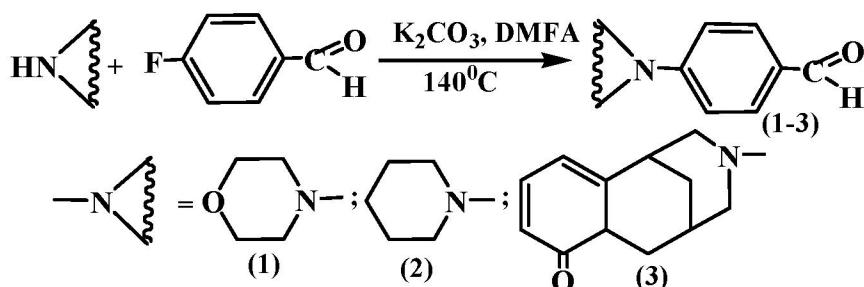
## СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-АМИНОБЕНЗАЛЬДЕГИДА

ТОО «Институт органического синтеза и углехимии РК»

*Исследована возможность нуклеофильного замещения атома фтора в 4-фторбензальдегиде аминами (морфолин, пиперидин и алкалоид цитизин) в условиях конвекционного нагрева и микроволнового облучения. Взаимодействием 4-морфолилбензальдегида и 4-пиперидилбензальдегида с гидразидами изоникотиновой и салициловой кислот были получены соответствующие гидразоны.*

Известно, что альдегиды являются важными синтонами в органическом синтезе разного класса соединений, в том числе и гетероциклических [1-3]. В работе [4] описываются методы получения аминозамещенных ароматических бензальдегидов из соответствующих аминов (морфолин, пиперидин) и *o*-фторбензальдегидов при их кипячении в растворе ДМФА в присутствии поташа. Синтезированные аминозамещенные ароматические альдегиды используют далее для синтеза важных гетероциклических спиропроизводных хинолинов. Эти реакции с галогензамещенными альдегидами интересны тем, что не поделенная пара атома фтора находится в  $\rho$ ,  $\pi$ -сопряжении с двойной связью или  $\pi$ -электронной системой кольца. Следует также отметить, что в реакции нуклеофильного замещения алкилгалогенидов лучшими нуклеофилами были иодид- и бромидионы, а фторидион – самой трудно- уходящей группой. В механизме  $S_NAr$  чаще наблюдается обратная последовательность – фтор-производные субстраты реагируют с большой скоростью (при наличии электроноакцепторных заместителей в орто- и пара- положениях кольца). Эти особенности электронной структуры фторбензальдегидов представляют определенный научный интерес. В связи с этим для нас представлял интерес получить ароматический альдегид, содержащий биологически активный аминофрагмент в пара положении ароматического ядра.

По аналогии описанной методики [4] мы провели замещение атома фтора в 4-фторбензальдегиде на остаток аминофрагмента (морфолин, пиперидин и алкалоид цитизин). В результате проведенных исследований установлено, что взаимодействие гетероциклических аминов с 4-фторбензальдегидом при их кипячении в среде ДМФА в присутствии поташа в течение 20 часов приводит к образованию 4-аминобензальдегидов (1-3). Реакция, скорее всего, идет по механизму “присоединения-отщепления”.



Проведение реакции синтеза 4-аминобензальдегидов характеризуется длительностью проведения реакции (более 20 часов), а выходы продуктов зависят от строения аминов (1-3).

Широко известно, что применение микроволновой активации приводит к значительному сокращению реакционного времени – от нескольких часов или суток до нескольких минут. Скорость реакции при этом увеличивается в десятки и сотни раз. Использование микроволнового облучения позволяет также проводить многие синтезы, которые не удается провести в стандартных классических условиях, а также приводит к изменению селективности и направлению реакций [1, 3]. С це-

лью интенсификации процесса получения (1-3), нами был изучен метод получения соединения (3) в условиях микроволновой активации.

Одной из уникальных методологических особенностей синтеза в условиях микроволнового облучения является использование твердой подложки, т.е. материала прозрачного в области сверхвысокочастотного излучения, но обладающего каталитическими свойствами, на поверхности которых осуществляются элементарные акты взаимодействия [5-9]. Для проведения реакции нами был использован специально подготовленный катализатор на подложке силикагеля марки Silpearl, активированный двукратным количеством поташа. Для равномерного распределения поташа на силикагеле его растворяли в небольшом количестве воды и суспендировали в раствор силикагель. Воду упаривали, образующийся сухой остаток тщательно растирали в ступке и сушили при температуре 120°C.

Установлено, что в условиях МВ-облучения реакция получения 4-(N-цитизинил)бензальдегида (3) может быть успешно проведена в течение 30 минут в среде ДМФА с использованием вышеуказанной подложки. Общая методика синтеза (3) приведена в экспериментальной части.

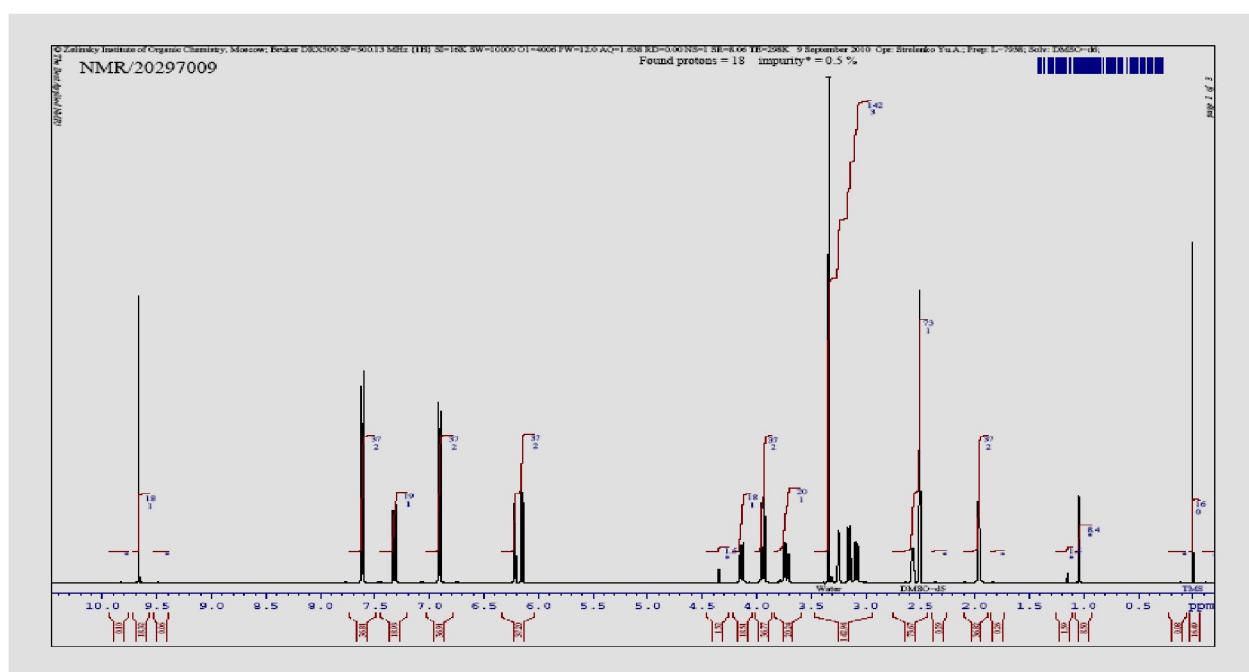


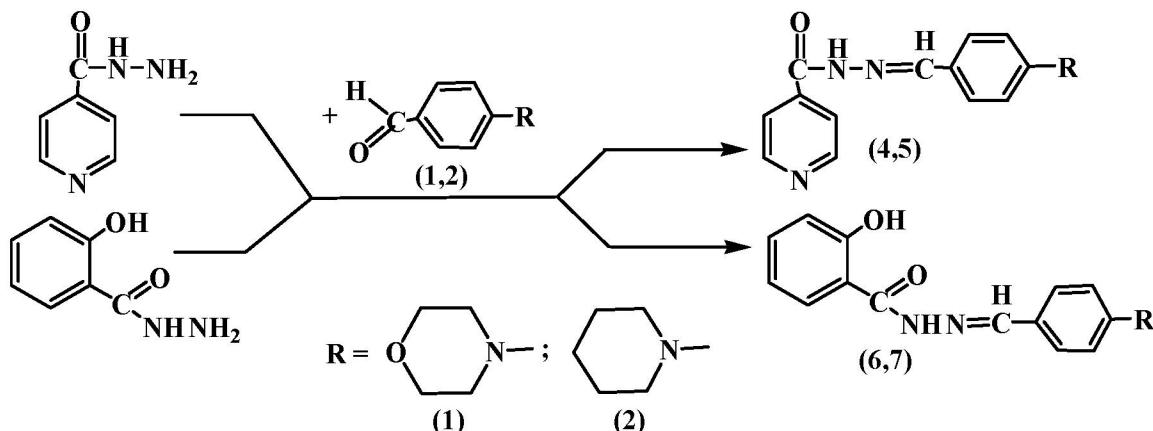
Рис. 1. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  4-(N-цитизинил)бензальдегида (3)

Масс-спектрометрический анализ продукта реакции выявил четкий пик молекулярного иона 294  $[\text{M}]^+$  с относительной интенсивностью 68%.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 500 МГц) соединения (3) сигналы протонов цитизинового каркаса проявляются практически в характеристических областях, за исключением протонов H-11, H-13, выписывающиеся из-за экранирующей близости ароматического кольца в более слабой области спектра (рисунок 1). При этом даже метиленовые протоны H-8, в отличие от ранее описанных производных цитизина<sup>9-11</sup> проявляются не дублетом, а характерным уширенным триплетом, что свидетельствует об эквивалентности соседних протонов H-7 и H-9. Ароматический протон дигидропиридинового кольца H-5 претерпевает нехарактерное для всех описанных производных цитизина смещение в более слабую часть спектра относительно протона H-3. Данный факт можно объяснить возможным образованием водородной связи протона H-5 с карбонильной группой фенильного кольца, расположенной в пространстве, вероятно, параллельно плоскости дигидропиридинового кольца, аналогично описанной нами ранее структуре [10]. Альдегидный протон проявляется узким синглетом при 9,66 м.д.

Далее были проведены химические превращения 4-морфолилбензальдегида (1) и 4-пиперидилбензальдегида (2) для получения гидразонов. Так, взаимодействием вышеуказанных

аминоальдегидов (1,2) с гидразидами изоникотиновой и салициловой кислоты в спиртовой среде были получены соответствующие гидразоны (4-7) с выходами 77-82%.



Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных аминоальдегидов (1-3) и гидразонов (4-7) представлены в таблице.

Таблица. Физико-химические константы и данные элементного анализа синтезированных соединений (1-7)

№ соед.	Выход, %		Т. пл., °C	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %	
	Класс.	МВ		C	H		C	H
1	54	71	69-70	69,39	7,05	C <sub>11</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>	69,09	6,85
2	95	-	57-58	81,16	8,49	C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> NO	76,16	7,99
3	35	67	244-245	78,29	7,03	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	77,79	6,53
4	80	-	256-257	70,79	6,35	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	65,79	5,85
5	87	-	206-207	70,61	7,04	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O	70,11	6,54
6	83	-	199-200	66,95	6,39	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	66,45	5,89
7	74	-	227-228	71,07	7,05	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	70,57	6,55

Таким образом, нами на основе 4-аминобензальдегидов получены весьма перспективные в биологическом плане биологически активные соединения.

### Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре с Фурье преобразователем «AVATAR-320» фирмы NICOLET в таблетках с KBr. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Bruker DRX500 с частотой 500 МГц в растворах CDCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub> относительно внутреннего стандарта ТМС (погрешность измерений ±0,05 м.д.). Температура плавления определена на приборе "Boetius" (погрешность измерений ±0,1°C). ТСХ анализ выполнен на пластинках "Silufol UV-254" и «Sorbfil», проявление парами йода.

**Общая методика аминоальдегидов (1-3) в классических условиях.** К раствору 0,02 моль 4-фторбензальдегида в 15 мл ДМФА добавляли 0,022 моль, соответствующий амин (морфолин, пи-перидин и цитизин) и 0,025 моль поташа. Реакционную смесь кипятили в глицериновой бане с обратным холодильником при температуре 140-150°C в течение 20 ч. Затем в реакционную массу добавили 100 мл воды и продукт экстрагировали этилацетатом три раза по 60 мл. Объединенный раствор сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривали досуха. Полученный осадок перекристаллизовывали из 2-пропанола. Выход целевого продукта (1) составил 54% с т.пл. 69-70°C, продукт (2) 95% с т.пл. 57-58°C, продукт (3) 35% с т.пл. 244-245°C.

**Общая методика аминоальдегидов (1-3) в условиях микроволновой активации.** К раствору 0,02 моль 4-фторбензальдегида в 15 мл ДМФА добавляли 0,022 моль, соответствующий амин (морфолин, цитизин) и 0,025 г поташа. Реакционную массу подвергли микроволновому облучению в микроволновой установке LG MS2022G при мощности облучения 500 Вт в течение 30 минут, с небольшими перерывами. Затем в реакционную массу добавили 100 мл воды и продукт экстраги-

ровали этилацетатом три раза по 60 мл. Объединенный раствор сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали досуха. Полученный осадок перекристаллизовывали из 2-пропанола.

**Общая методика гидразонов (4-7).** К раствору 0,003 моль аминобензальдегида (1,2) в 10 мл этанола добавляли 0,003 моль, соответствующий гидразид (изониазид, гидразид салициловой кислоты). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при температуре 60–70°C, по истечению 2–2,5 часа выпадает осадок. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом, высушивали, перекристаллизовывали из 2-пропанола.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. D. Villemain, B. Martin, N. Bar. // Molecules. – 1998. – № 3. – Р. 88–93.
2. M. Lacova, R. Gasparova, D. Loos, T. Liptay, N. Pronayova. // Molecules. – 2000. – № 5. – Р. 167–178.
3. И.В.Кубракова, Г.В.Мясоедова, С.А.Еремин. // Журн. аналит. химии. – 2006. – № 2 – С. 27–34.
4. Д'ченко Е.В., Глухарева Т.В., Николаенко Е.Ф., Ткачев А.В., Моржерин Ю.Ю. // Известия Академии Наук Сер. хим. –2004. –№6. –С.1191-1198.
5. Пат. 0025567 США. Microwave-assisted peptide synthesis / Collins J.M., Joseph Joshua Lambert J.J., Michael John Collins M.J.; опубл. 02.02.2006, 8c.
6. Пат. 0012264 USA. Microwave-assisted peptide / Collins J. K., Lambert J.J., Collins M.J synthesis; опубл. 08.01.2009, 8р.
7. Y. Wan. // J.Med.Chem. – 2004. – № 47. – С. 5995.
8. M. Erdélyi, A. Gogoll. // Synthesis. – 2002. – №11. – С. 1592.
9. J.K. Murray. // J. Am. Chem. Soc. – 2005. – № 127. – С. 13271.
- 10.И.В.Кулаков, Д.М.Турдыбеков, З.М.Жамбеков, О.А.Нуркенов, Б.Т.Ибрагимов, С.А.Талипов, К.М.Турдыбеков. // Химия природ. соедин. – 2009. – № 5. – С. 572–574.

*С.Д. Фазылов, О.А. Нұркенов, А.Е. Аринова, И.С. Төлепбек, З.М. Молдахметов*

#### 4-АМИНОБЕНЗАЛЬДЕГИДІҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ХИМИЯЛЫҚ ТҮРЛЕНДІРІЛУІ

Конвекционды қыздыру және микротолқынды сәулелендіру жағдайында 4-фторбензальдегидтегі фтор атомын аминдермен (морфолин, пиперидин және цитизин алкалоиды) нуклеофильді орын ауыстыру жүргізуі зерттелді. 4-морфолилбензальдегид және 4-пиперидилбензальдегидті изоникотин және салицил қышқылдарының гидразидтерімен әрекеттестіру арқылы сәйкес гидразондар алынды.

*S.D. Fazylov, O.A. Nurkenov, A.E. Arinova, I.S. Tolepbek, Z.M. Muldachmetov*

#### SYNTHESIS AND CHEMICAL TRANSFORMATIONS 4-AMINOBENZALDEHYDE

The opportunity of nucleophilic substitution of atom of fluorine in 4-fluorinebenzaldehyde by amines (morpholine, piperidine and алкалоид cytisine) in conditions of convective heating and a microwave irradiation is investigated. Interaction 4-morpholilbenzaldehyde and 4-piperidilbenzaldehyde with hydrazides of isonicotinic and salicylic acids had been received corresponding hydrazones.