

Винахід належить до галузі хімії, а саме до розробки нових способів синтезу заміщених піридинів, які можуть застосовуватися для створення нових біологічно-активних сполук для фармацевтики і агрохімії.

Наразі для синтезу заміщених піридинів застосовуються різні методи, які можна умовно представити як модифікування піридинового кільця [1] або збірка піридинового кільця [2]. У багатьох випадках такі способи є досить складними та мають обмежене застосування, оскільки не дозволяють синтезувати піridини з широким рядом замісників.

Наприклад, описано спосіб синтезу заміщених піридинів з єнамів та імінів, який дозволяє одержати заміщені піридини шляхом послідовної "збірки" піридинового кільця з виходом до 90 % [3]. Недоліком такого підходу є складність і багатостадійність синтетичних процедур.

В останні роки розробляються нові способи синтезу заміщених піридинів. Так, описано спосіб синтезу заміщених піридинів, який полягає у конденсації пропаргіламіну і заміщеного кетону (наприклад, заміщені циклогексанони, цикlopентанон тощо) з подальшим окисненням утвореного дигідропіридину *in situ* у присутності широкого ряду каталізаторів - солей металів [4]. Найбільші виходи в цьому способі досягаються при використанні сполук золота. Усі каталізатори розчинні. Недоліком цього способу є потреба у використанні дорогих каталізаторів та складність відокремлення продуктів від каталізаторів. Іншим недоліком способу є низька передбачуваність результатів при використанні каталізаторів, що не містять золота, при застосуванні до широкого ряду раніше не досліджених заміщених кетонів.

Описано спосіб синтезу заміщених піридинів який полягає у конденсації пропаргіламіну і заміщеного кетону (наприклад, заміщені циклогексанони, цикlopентанон тощо) з подальшим окисненням утвореного тетрагідропіридину *insitu* у присутності наночастинок золота, нанесених на тверді носії (силікагель і аналоги) [5]. При застосуванні такого способу досягається конверсія ацетону до 100 %, але при використанні більш складних кетонів конверсія суттєво падає. Недоліком означеного способу є потреба у використанні сполук золота, які є дорогими.

Тому задачею винаходу була розробка способу синтезу заміщених піридинів з пропаргіламіну і заміщеного кетону у присутності гетерогенного каталізатора, що не містить золота, що важливо для широкого використання такого способу в процесах малотоннажного і крупнотоннажного органічного синтезу.

Поставлена задача була вирішена шляхом розробки способу синтезу заміщених піридинів, який оснований на використанні композитів вуглецевих частинок і нанорозмірної міді - продуктів піролізу комплексу міді (II) з 1,10-фенантроліном - на аеросилі (композит відповідно далі позначається Cu/C/аеросил) в реакції пропаргіламіну і заміщених кетонів.

Відповідно, об'єктом винаходу є спосіб синтезу заміщених піридинів, який оснований на використанні композита вуглецевих частинок і нанорозмірного нікелю на аеросилі як каталізатора реакції пропаргіламіну і заміщених кетонів. Реакція проводиться у присутності кисню повітря, що потрібно для окислення проміжного продукту - заміщеного дигідропіридину - в реакційній суміші.

Композит, що використовується як каталізатор в способі гідрування, складається з вуглецевих частинок, частинок міді і аеросилу, він утворюється шляхом піролізу при температурі 800 °C в атмосфері аргону комплексу міді(II) з 1,10-фенантроліном, нанесеного на аеросил. Вміст міді в композиті становить 8 мас. % і визначається співвідношенням солі міді(II) і носія, які використовуються в синтезі композита.

В спектрах Рамана композитів Cu/C/аеросил є характеристичні D, G смуги і широка 2D смуга, що є ознакою присутності вуглецевого матеріалу в їх складі. Виходячи з положення G-смуги при приблизно 1600 cm^{-1} можна зробити висновок про низький ступінь кристалічності вуглецевої компоненти [6]. З положення 2D-смуги (менше 2700 cm^{-1}), а також зі співвідношення інтенсивностей $I(G)/I(2D)$ (що менше одиниці) можна зробити висновок про формування багат шарового вуглецевого матеріалу. З наявності D-смуги можна зробити висновок про присутність дефектів в структурі вуглецевого матеріалу у складі композита.

Перевагою запропонованого способу є використання гетерогенного каталізатора, що не містить золота, що дозволяє спростити відокремлення продукту та зменшити вартість процесу, у порівнянні з відомими аналогами. Перелік фігур:

На Фіг. 1 наведено спектри Рамана для ряду зразків композита Cu/C/аеросил, синтезованих окремими порціями.

На Фіг. 2 наведено газову хроматограму суміші, утвореної в результаті проведення реакції 4-(етоксикарбоніл)-циклогексанону і пропаргіламіну.

На Фіг. 3 наведено Мас-спектр етил-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін)-6-карбоксилату.

На Фіг. 4 наведено спектр ^1H ЯМР етил-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін)-6-карбоксилату.

Даний винахід підтверджується, але не обмежується наведеними нижче прикладами.

Приклади пояснюють типову методику одержання каталізатора Cu/C/аеросил, методику проведення реакції синтезу етил-(5,6,7,8-тетрагідрохінолін)-6-карбоксилату з 4-(етоксикарбоніл)-циклогексанону і пропаргіламіну.

Використано реактиви: ацетат міді(II) (ч.д.а.), 1,10-фенантролін (ч), 4-(етоксикарбоніл)-циклогексанон (чистота 95 %), пропаргіламін (чистота 95 %), безводний метанол, ізопропанол, хлороформ чистоти "ч", додекан (стандарт для хроматографічного аналізу) чистоти "для хроматографії".

Склад реакційних сумішей аналізували методом ^1H ЯМР (спектрометр BrukerAdvance 500) і газової хроматографії з мас-спектрометричним контролем (хроматограф Agilent з квадрупольним детектором 6130B і іонною пасткою ХСТ). Утворення продуктів гідратування підтверджується шляхом аналізу спектрів ^1H ЯМР і газових хроматограм реакційних сумішей.

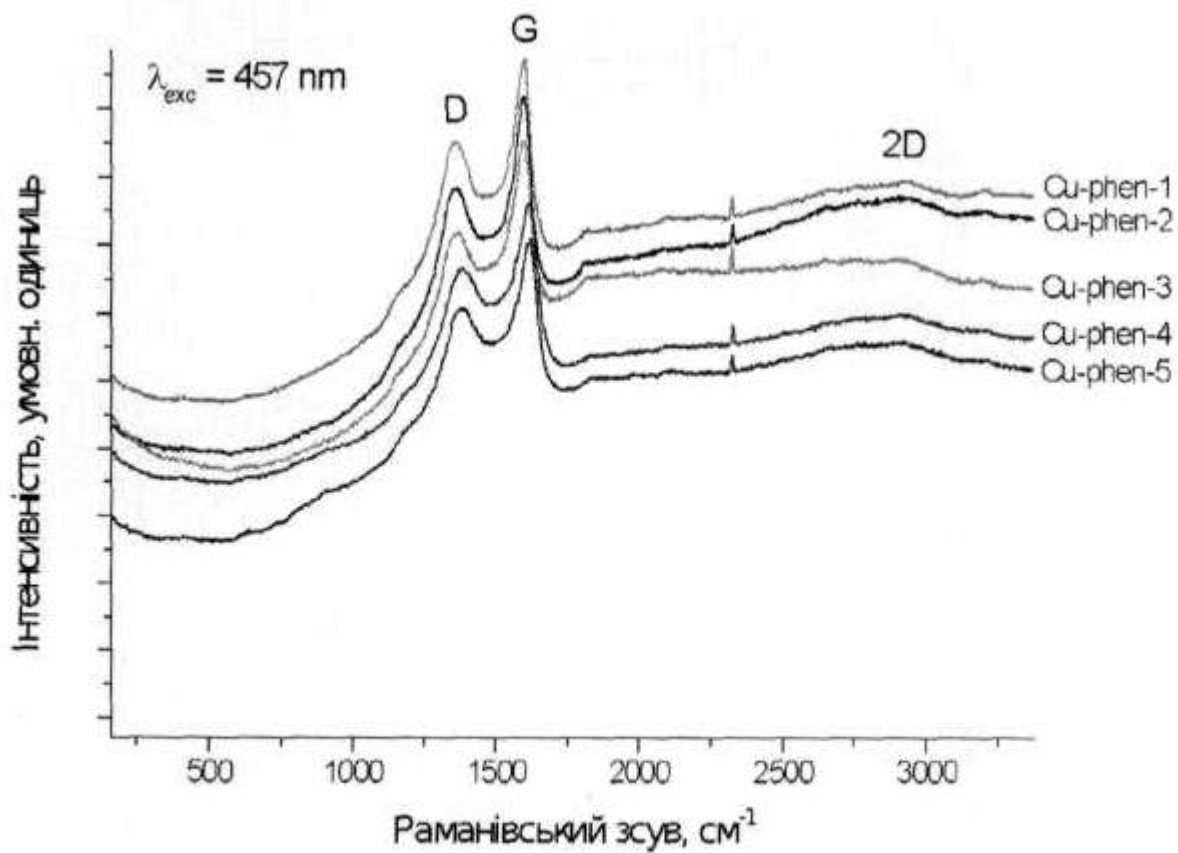
Приклад 1. Одержання композита вуглецевмісних частинок, частинок міді з аеросилом Cu/C/аеросил

0,300 г (1,5 ммоль) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ та 0,600 г (3 ммоль) 1,10-фенантроліну перемішували в 30 мл метанолу до повного розчинення. До розчину додавали 1,1г аеросилу, гомогенізовану суміш нагрівали і упарювали при постійному перемішуванні при 40 °C досуха (3,5-4 години). Отриманий світло-синій порошок перетирали і переносили в керамічний тигель, який переносили в трубчасту піч. Трубчасту піч продували аргоном протягом 15 хвилин, після цього нагрівали до 800 °C зі швидкістю нагріву 15 °C/хв, і витримували при 800 °C протягом 2 годин в атмосфері аргону, після чого охолоджували до кімнатної температури в атмосфері аргону. Дані аналізу Cu/C/аеросил: C 9,38 %, H 0,22 %, Cu 8 %.

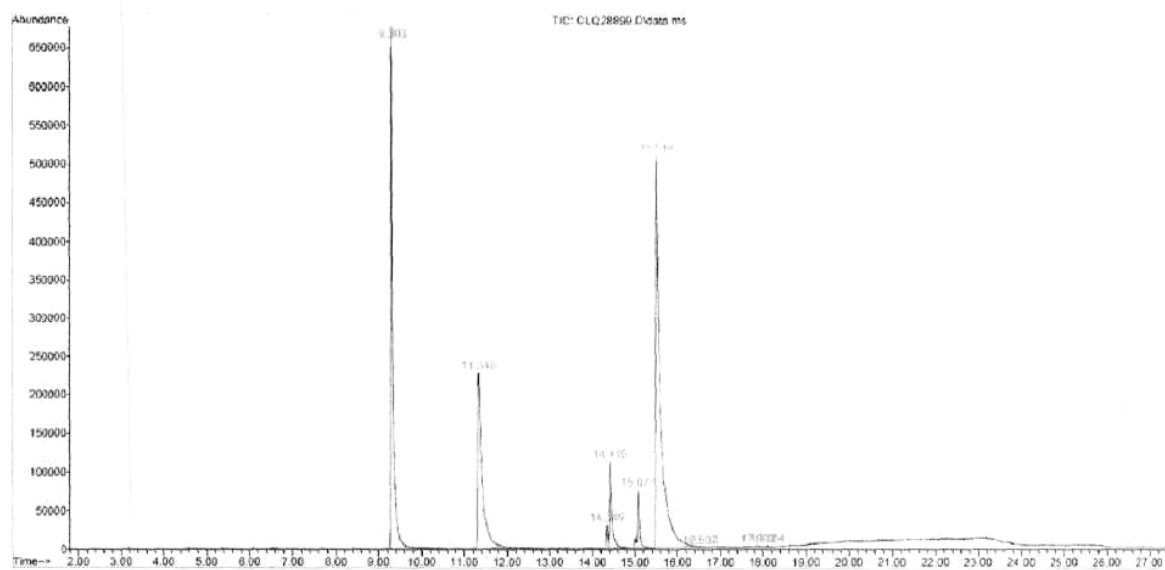
Приклад 2. В круглодонну колбу об'ємом 25 мл зі стрижнем для магнітного перемішування додали 0,228 г пропаргіламіну та 2 мл ізопропанолу. Колбу помістили в баню, розігріту до 60 °C, та при інтенсивному перемішуванні додали 0,138 г Cu/C/аеросил та 0,355 г 4-(етоксикарбоніл)-циклогексанону. На колбу встановили холодильник з водяним охолодженням. Підняли температуру в бані до 83° C та кип'ятили реакційну суміш протягом 3 годин 30 хвилин. Після цього упарили ізопропанол на роторному випаровувачі при температурі 40 °C в вакуумі водоструминного насоса (15 мм рт. ст.). Залишок в колбі розчинили в 20 мл хлороформу та пропустили через шар SiO_2 товщиною 2 см на скляному фільтрі об'ємом 20 мл. Промили шар SiO_2 хлороформом двічі по 15 мл та двічі етилацетатом по 15 мл. Отриманий фільтрат упарили на роторному випаровувачі при температурі 45 °C у вакуумі водоструминного насоса (15 мм рт. ст.). Наважку одержаного залишку масою 0,0295 г помістили в склянку об'ємом 4 мл, додали 2,6 мл 0,01383 М розчину додекану (стандарт для хроматографічного аналізу) в метанолі та інтенсивно перемішали. Отриманий розчин аналізували за допомогою методу газової хроматографії з мас-спектрометричним детектором. Пік на хроматограмі з часом виходу 15,5 хвилин відповідав сполуці з молекулярною масою 205 а.о.м., а саме продукту реакції етил-(5,6,7,8-тетрагідрокінолін)-6-карбоксилату. В перерахунку на кількість доданого додекану вихід продукту становив 25 %. Продукт препаративно виділяли методом хроматографії на колонці SiO_2 , елюент - етилацетат. Спектр ЯМР продукту відповідає опублікованому в літературі [7].

Джерела інформації:

1. O.V. Larionov, D. Stephens, A. Mfuh, G. Chavez, Org. Lett., 2014, 16, 864-867.
2. A. Debache, R. Boulcina, A. Belfaitah, S. Rhouati, B. Carboni, Synlett 2008, 4, 509.
3. R.F. Parcell, F. P. Hauck, J. Org. Chem.1963, 28, 3468
4. G. Abbiati, A. Arcadi, G. Bianchi, S. DiGiuseppe, F. Marinelli, E. Rossi, J. Org. Chem., 2003, 68, 6959
5. L. Abahmane, A. Knauer, U. Ritter, J. M. Kцbler, G. A. GroB, Chem. Eng. Technol. 2009,32, 1799.
6. C. He, Z. Li, M. Cai, M. Cai, J.-Q. Wang, Z. Tian, et al., J. Mater. Chem. A, 2013, 1401.
7. T.Yoshizumi, A. Ohno, T. Tsujita, H. Takahashi, O. OkamotoJ.Hayakawa, H. Kigoshi, Synthesis 2009, 7, 1153.



Фиг. 1



Фиг. 2

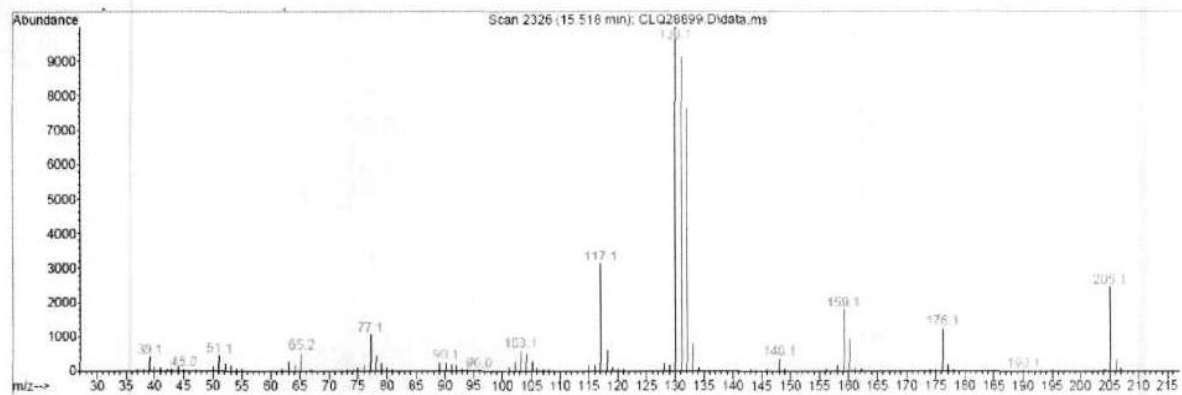


Fig. 3

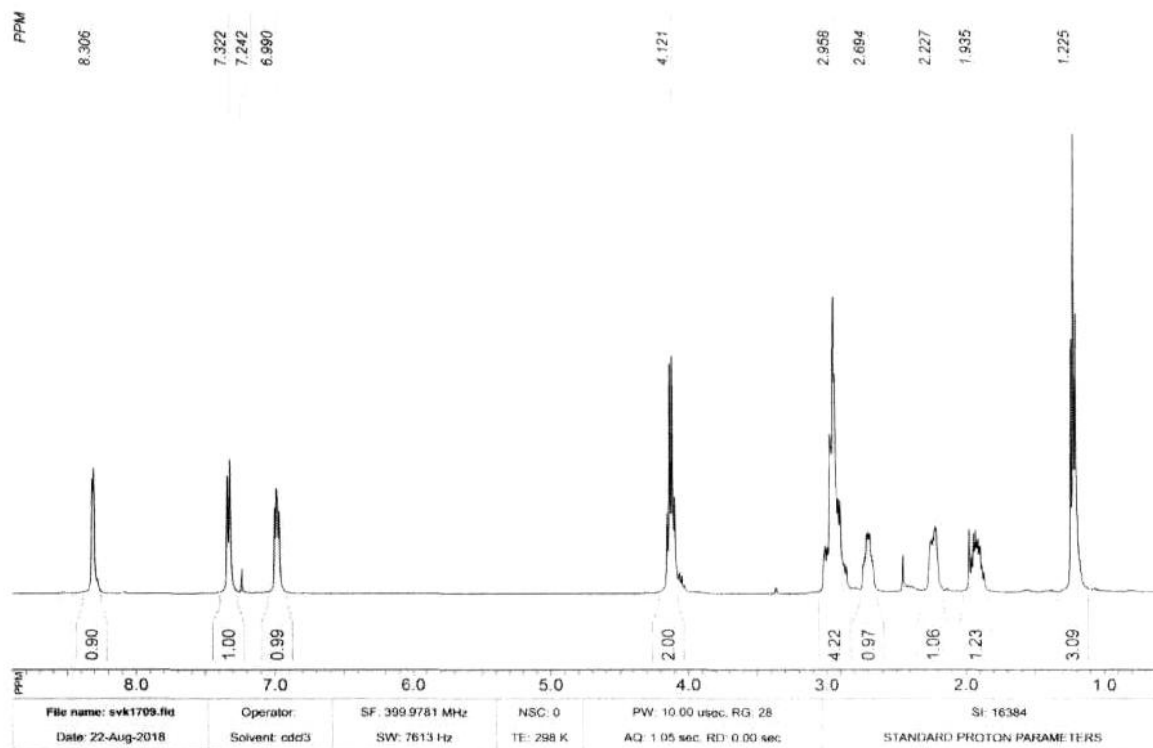


Fig. 4