

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ  
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ  
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ  
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 62, №1-2, 2009 Химический журнал Армении

УДК 547.574 + 547.442.3 + 547.593.3

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N-(4-ГИДРОКСИБУТИЛ)АРАЛЬДИМИНОВ С  
АЦЕТИЛАЦЕТОНОМ И АЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

С. С. АЙОЦЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Институт органической химии  
Армения, 0091, Ереван, ул. З. Саркавага, 167а  
Тел.: +37477903050, E-mail: sargis@hayotsyan.com

Поступило 23 XII 2008

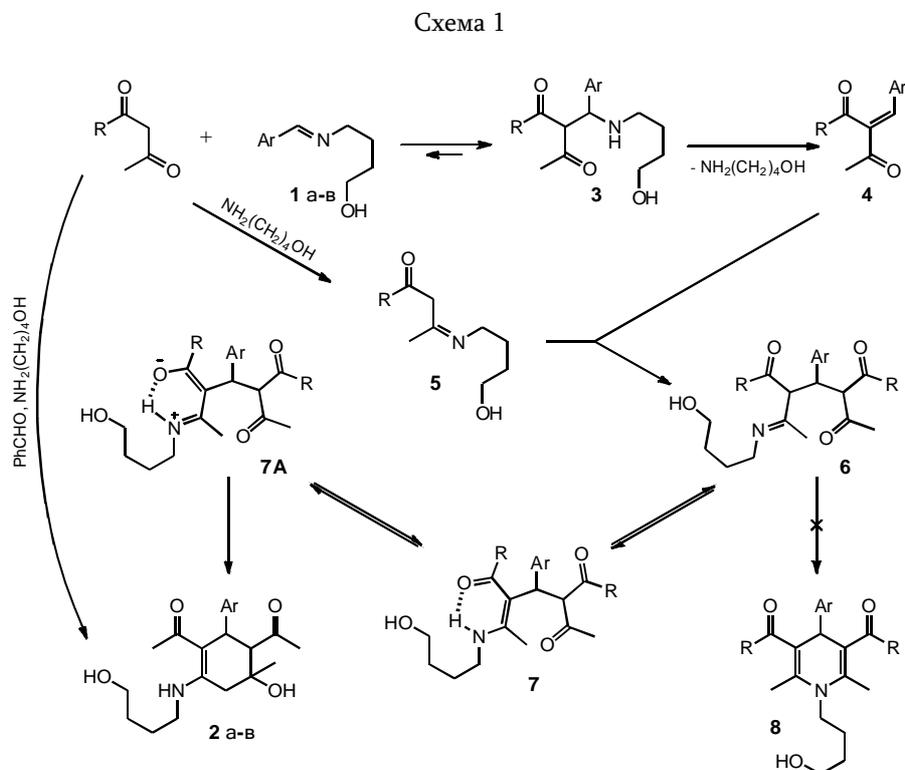
Проведено взаимодействие N-(4-гидроксibuтил)аральдиминов с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром, приведшее к образованию 5-N-(4-гидроксibuтил)амино-3-арил-2,4-дикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-олов вследствие реакции карбоциклизации, в то время как в описанных аналогичных реакциях с использованием арилиденанилинов образуются соответствующие N-арилзамещенные 1,4-дигидропиридины. С целью исключения предположения о влиянии гидроксильной группы на ход реакции в реакцию с дикарбонильными соединениями был вовлечен N-(н-бутил)- бензальдимин. Установлено, что в этом случае также имеет место карбоциклизация.

Библ. ссылок 5.

Известно, что анилин и его производные в условиях реакции Ганча ведут себя аналогично аммиаку, образуя N-замещенные-1,4-дигидропиридины [1]. Недавно нами было показано, что при трехкомпонентном взаимодействии первичных аминосipитов, ацетоуксусного эфира и бензальдегида, вместо ожидаемой гетероциклизации с образованием замещенных 1,4-дигидропиридинов, происходит карбоциклизация, приводящая к 5-N-(ω-гидроксиалкил)амино-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-олам [2].

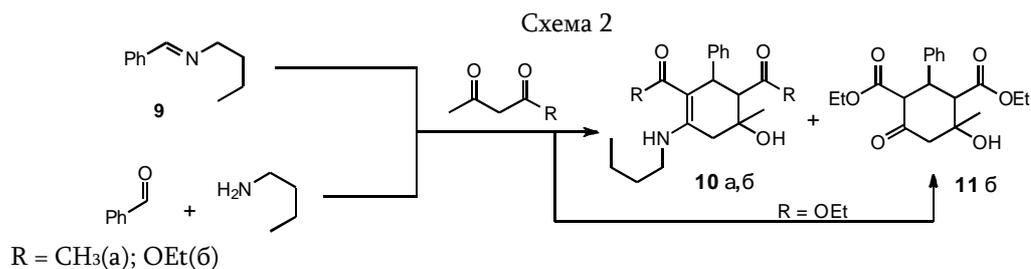
С целью выяснения такого необычного поведения первичных аминосipитов и, имея в виду, что указанная реакция может идти через промежуточное образование имина [1], было исследовано взаимодействие N-(4-гидроксibuтил)аральдиминов (1) с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном. Проведенные опыты показали, что реакция происходит в спирте при комнатной температуре с образованием продуктов карбоцикликации **2а-в**. Реакция, как и

можно было предположить, происходит через образование промежуточных арилиденди-карбонильных соединений (халкон) **4** и непредельных аминокетонов (енаминов) **5** [3], что было показано отдельным опытом на примере ацетилацетона. Соединение **26** получено также взаимодействием бутаноламина, бензальдегида и ацетилацетона (схема 1).

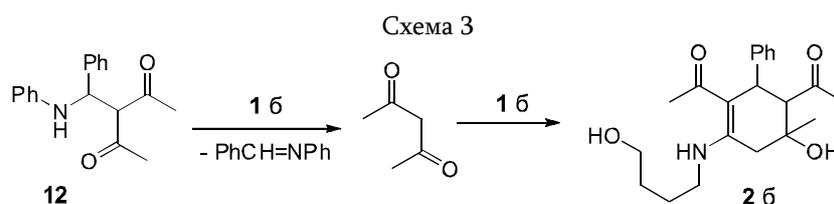


**2a)** Ar = Ph, R = OEt; **26)** Ar = Ph, R = CH<sub>3</sub>; **2b)** Ar = *p*-O<sub>2</sub>NPh, R = CH<sub>3</sub>.

Для выяснения роли гидроксильной группы в реакции карбоциклизации исследовано взаимодействие *N*-бутилбензальдимида (**9**) с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром. Выяснилось, что при взаимодействии имида **9** с ацетилацетоном также происходит карбоциклизация. Тот же продукт **10a** получается и при трехкомпонентной реакции бутиламина, бензальдегида и ацетилацетона. Аналогичный результат получается и в случае ацетоуксусного эфира, лишь с той разницей, что параллельно образуется и 3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метилциклогексанон (**11**).



Из сказанного следует, что при использовании первичных ω-гидроксиалкиламинов вместо анилинов на направление реакции влияет не гидроксильная, а алкильная группа. Это влияние, видимо, обусловлено тем, что в промежуточном соединении **6** (схема 1), через которое происходят и карбоциклизация, и гетероциклизация, в случае анилинов, из-за сопряжения между C=N связью и ароматическим кольцом, энергетический барьер трансформации иминной формы **6** в енамин **7** больше, и поэтому атом азота сохраняет нуклеофильные свойства и, участвуя в циклизации, ведет к образованию производных 1,4-дигидропиридинов **8**. В случае же алкиламинов изомеризация в **7** происходит быстро за счет образующегося сопряжения между карбонильной группой и двойной связью. Образующийся енамин **7** вследствие внутримолекулярной водородной связи может превратиться в цвиттер-ион **7A** [4], в котором реакционная способность атома азота подавлена, а нуклеофильность метильной группы в системе >N<sup>+</sup>=C-CH<sub>3</sub> сильно увеличена, что и приводит к карбоциклизации. Следует отметить также, что наблюдаемую разницу между поведением анилинов и алкиламинов в условиях реакции Ганча невозможно объяснить разницей их основностей (нуклеофильностей), т. к. алкиламины более нуклеофильны, чем ариламины. Так, при взаимодействии бензальанилина с ацетилацетоном образуется только продукт присоединения **12** [5] (схема 3), т.е. из-за меньшей основности атома азота основной автокатализ не действует, и реакция не протекает по пути образования халкона, енамина и далее – аналогично схеме 1. При добавлении к **12** более основного имина **16** продуктом реакции становится **26**. Это означает, что, во-первых, соединение **12** в реакцию вступает с участием NH группы, вследствие чего образуется ацетилацетон, который с имином **16** дает продукт **26**, и во-вторых, стадия присоединения дикарбонильного соединения к имину обратима.



## Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе “Specord 75 IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР – на спектрометре “Varian Mercury 300 VX” с рабочей частотой 300,077 МГц для  $^1\text{H}$  и 75,462 МГц для  $^{13}\text{C}$  в растворителе ДМСО-*d*<sub>6</sub> (внутренний стандарт – ТМС).

**Взаимодействие N-(4-гидрокси)бутилбензальдимида (1a) с ацетоуксусным эфиром.** Раствор 1,77 г (10 ммоль) **1a** и 2,6 г (20 ммоль) ацетоуксусного эфира в 10 мл абс. этанола оставили при комнатной температуре. Через двое суток осевшие кристаллы отфильтровали, промыли абс. эфиром, получили 1,86 г (44,3%) 5-N-(4-гидроксибутил)амино-3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-1-метил-4-циклогексен-1-ола (**2a**), т.пл. 129-130°C [2].

**5-N-(4-Гидроксибутил)амино-3-фенил-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (2b).** 1) Аналогичным образом из 1,77 г (10 ммоль) **1a** и 2 г (20 ммоль) ацетилацетона в 10 мл абс. этанола получили 2,29 г (64%) **2b**, т.пл. 158 °С (из этанола). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3400-3300(OH); 3200-3150(NH); 1700(CO); 1590, 1530(C=C-C=O); 750, 740, 700(аром.). ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1,16с (3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1,51с (3H, 4-Ас), 1,62м (4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,84с (3H, 2-Ас), 2,43д (1H,  $J=17,1$ ) и 2,56д (1H,  $J=17,1$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2,60д (1H,  $J=10,2$ , 2-CH), 3,26м (2H, NCH<sub>2</sub>), 3,48т (2H, CH<sub>2</sub>O), 4,08с (1H, 1-OH), 4,10д (1H,  $J=10,2$ , 3-CH), 3,89-4,27ш (1H, CH<sub>2</sub>OH), 7,02-7,24м (5H, Ph), 11,43т (1H,  $J=5,5$ , NH).

2) Раствор 2,25 г (12 ммоль) **4b** и 2,05 г (12 ммоль) **5b** в 6 мл абс. этанола оставили при комнатной температуре. Через двое суток осевшие кристаллы отфильтровали, промыли абс. эфиром, получили 2,31 г (64%) **2b** с т.пл. 157°C.

3) Раствор 0,53 г (5 ммоль) бензальдегида, 0,445 г (5 ммоль) бутаноламина, 1 г (10 ммоль) ацетилацетона в 6 мл абс. этанола оставили при комнатной температуре. Через неделю осевшие кристаллы отфильтровали, промыли абс. эфиром, получили 0,5 г (29,6%) **2b** с т.пл. 157-158 °С.

**5-N-(4-Гидроксибутил)амино-3-л-нитрофенил-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (2в).** Из 1,74 г (7,8 ммоль) **1b** и 1,56 г (15,6 ммоль) ацетилацетона в 10 мл абс. этанола получили 1,05 г (33,6%) **2в**, т.пл. 161 °С. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3350-3300(OH); 3200-3150(NH); 1690(CO); 1570, 1520(C=C-C=O); 1360-1320(NO<sub>2</sub>) 860, 840(аром.). ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1,18с (3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1,52с (3H, 4-Ас), 1,63м (4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1,99с (3H, 2-Ас), 2,51д (1H,  $J=17,1$ ) и 2,59д (1H,  $J=17,1$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2,60д (1H,  $J=10,1$ , 2-CH), 3,28м (2H, NCH<sub>2</sub>), 3,49к (2H,  $J=5,9$ , CH<sub>2</sub>O), 4,10т (1H,  $J=5,2$ , CH<sub>2</sub>OH), 4,33д (1H,  $J=10,1$ , 3-CH), 4,35с (1H, 1-OH), 7,33м (2H) и 8,08м (2H, п-О<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 11,54т (1H,  $J=5,3$ , NH).

**5-N-(н-Бутил)амино-3-фенил-2,4-диацетил-1-метил-4-циклогексен-1-ол (10a).** 1) Раствор 1,6 г (10 ммоль) N-(н-бутил)бензальдимида (**9**) и 2 г (20 ммоль) ацетилацетона в 8 мл абс. этанола оставили при комнатной температуре. Осевшие кристаллы отфильтровали, промыли абс. эфиром, получили 1,2 г (35%) **10a** с т.пл. 155°C. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3450-3200(OH, NH); 1710(CO); 1590, 1540(C=C-C=O); 750, 740, 700(аром.). ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д., Гц: 1,00т (3H,  $J=7,2$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,15с (3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1,46м (2H, CH<sub>2</sub>), 1,51с (3H, 4-Ас), 1,61м (2H, CH<sub>2</sub>), 1,84с (3H, 2-Ас), 2,41д (1H,  $J=17,3$ ) и 2,54д (1H,  $J=17,3$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2,60д (1H,  $J=10,1$ , 2-CH), 3,24м (2H, NCH<sub>2</sub>), 4,08с (1H, 1-OH), 4,09д (1H,  $J=10,1$ , 2-CH), 7,02-7,13м (3H) и 7,17-7,24м (2H, Ph), 11,42т (1H,  $J=5,2$ , NH).

2) Раствор 1,06 г (10 ммоль) бензальдегида, 0,73 г (10 ммоль) *n*-бутиламина и 2 г (20 ммоль) ацетилацетона в 5 мл абс. этанола оставили при комнатной температуре. На третий день осевшие кристаллы отфильтровали, промыли абс. эфиром, получили 2,1 г (61,2%) **10a** с т.пл. 154-155 °С.

**Взаимодействие N-(*n*-бутил)бензальдимины и ацетоуксусного эфира.** Раствор 1,3 г (8 ммоль) N-(*n*-бутил)бензальдимины (**9**) и 2,2 г (16 ммоль) ацетоуксусного эфира в 8 мл абс. этанола оставили при комнатной температуре. Через несколько дней отогнали растворитель, после охлаждения выпавшие кристаллы отфильтровали, промыли гексаном и получили 1,45 г продукта с т.пл 74-75°С, который, согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H, содержит 1,25 г (37,5%) **10b** и 0,2 г (7,1%) 3-фенил-2,4-диэтоксикарбонил-5-гидрокси-5-метилциклогексанона (**11b**) [6]. ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 0,65т (3H, J=7,1, 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,00т (3H, J=7,2, CH<sub>3</sub>(Bu)), 1,03т (3H, J=7,1, 2-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 1,19с (3H, 1-CH<sub>3</sub>), 1,53м (4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2,34д (1H, J=10,7, 2-CH), 2,38д (1H, J=17,0) и 2,54д (1H, J=17,0, 6-CH<sub>2</sub>), 3,21м (2H, NCH<sub>2</sub>), 3,58кд (1H, J=7,1, 10,7) и 3,73кд (1H, J=7,1, 10,7, 4-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 3,85с (1H, 1-OH), 3,93к (2H, 2-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,01д (1H, J=10,7, 3-CH), 6,98-7,14м (5H, Ph), 8,90т (1H, J=5,3, NH).

**Взаимодействие бензальдегида, *n*-бутиламина и ацетоуксусного эфира.** Аналогичным образом из 1,06 г (10 ммоль) бензальдегида, 0,73 г (10 ммоль) *n*-бутиламина и 2,6 г (20 ммоль) ацетоуксусного эфира получили 1,75 г продукта с т.пл. 73-74°С, содержащего, согласно данным ЯМР <sup>1</sup>H, 1,4 г (34,7%) **10b** и 0,35 г (10%) **11b**.

**Взаимодействие 4-N-(фенил)амино-4-фенил-3-ацетилбутанона-2 (12) с N-(4-гидрокси)бутилбензальдимином (1a).** Раствор 0,5 г (1,8 ммоль) **12**, 0,31 г (1,8 ммоль) **1a** в 5 мл абс. этанола оставили при комнатной температуре. Через два дня удалили растворитель, после охлаждения остатка выделившиеся кристаллы отфильтровали, промыли смесью абс. эфира и абс. этанола (2:1), получили 0,1 г (30,9%) **2b** с т.пл. 157°С.

**N-(4-ՀԻԴՐՕՔՍԻԲՈՒՏԻԼ)ԱՐԱԼԴԻՄԻՆՆԵՐԻ ՓՈՒԱԶՂԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԱՅԵՏԻԼԱՅԵՏՈՆԻ ԵՎ ԱՅԵՏՈՔԱՑԱՆԱԹՔՎԻ ԷՍԹԵՐԻ ՀԵՏ**

**Ս. Ս. ՀԱՅՈՅՅԱՆ**

Իրականացվել է N-(4-հիդրօքսիբուտիլ)արալդիմինների ռեակցիան ացետիլացետոնի և ացետոքացախաթթվի էսթերի հետ: Ցույց է տրվել, որ փոխազդեցությունը բերում է կարբոցիկլացման 5-N-(4-հիդրօքսիբուտիլ)ամինո-3-ֆենիլ-2,4-դիկարբոնիլ-1-մեթիլ-4-ցիկլոհեքսեն-1-օլերի առաջացմամբ, ինչը հակասում է նախկինում նկարագրված նմանատիպ ռեակցիաներին, որոնց արդյունքում արիլիդենանիլինների օգտագործման դեպքում ռեակցիայի արգասիքներ են հանդիսանում համապատասխան N-արիլտեղակալված 1,4-դիհիդրոպիրիդինները: Երկու դեպքում էլ ռեակցիաները ընթանում են նմանատիպ ինտերմեդիատների առաջացմամբ: Հիդրօքսիլ խմբի ազդեցության տարբերակը բացառելու նպատակով անալոգ ռեակցիա է իրականացվել նաև N-(ն-բուտիլ)բենզալդիմինի հետ, և ցույց է տրվել, որ կարբոցիկլացումը պայմանավորում է հենց N-ալկիլ խումբը:

**INTERACTION OF N-(4-HYDROXYBUTYL)ARALDIMINES WITH ACETYLACETONE AND ETHYL ACETOACETATE**

**S. S. HAYOTSYAN**

The Scientific Technological Centre of Organic and  
Pharmaceutical Chemistry NAS RA  
Institute of Organic Chemistry  
167a, Z. Sarkavag str., Yerevan, 0091, Armenia  
Tel.: +37477903050, E – mail: sargis@hayotsyan.com

The interaction of N-(4-hydroxybutyl)araldimines with acetylacetone and ethyl acetoacetate has been carried out. It is shown, that such interaction leads to the formation of 5-N-(4-hydroxybutyl)amino-3-aryl-2,4-dicarbonyl-1-methyl-4-cyclohexene-1-oles as carbocyclization products. The obtained results contradicted analogous reactions of arylideneanilines, leading to the corresponding N-aryl-1,4-dihydropyridines. In both cases reaction flows through the similarly structured intermediates. With the goal to exclude the version of hydroxyl group influence on the specificity of the reaction, analogous reactions have been carried out with N-(n-butyl)benzaldimines. It has been established that carbocyclization takes place in case of N-alkyl derivatives.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Саусинь А.Э., Чекавичус Б.С., Лусис В.К., Дубур Г.Я. // ХГС, 1980, №4, с. 493.
- [2] Саргсян М.С., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. // Хим. ж. Армении, 2008, т.61, №4, с. 504.
- [3] Конькова С.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян М.С. // ЖОХ, 2008, т. 78, №4, с. 698.
- [4] Içkar S., Blkь D., Yildırım L.T., Biricik N., Gьmgьm B. // J. Mol. Struct., 2004, v. 688, p. 207.
- [5] Schiff R. // Chem. Ber., 1898, ВII, №31, s.1392.
- [6] Pandiarajan K., Sabapathy R.T., Gomathi R., Muthukumaran G. // Magn. Res. Chem., 2005, v. 43, p. 430.