

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

**SKĀBJU KATALIZĒTAS HIDRĒTU PIRIDĪNU CIKLA  
TRANSFORMĀCIJAS**

Promocijas darbs

Svetlana Stupņikova  
Zinātniskie vadītāji:  
Dr. hab. ķīm., prof. A. Zicmanis,  
Dr. ķīm. V. Lūsis

RĪGA  
2006

# SATURS

<b>IEVADS</b> .....	4
<b>1. LITERATŪRAS APSKATS</b> .....	6
1.1. HIDRĒTU 9a-AIZVIETOTU FLUORĒN-9-ONU IEGŪŠANAS METODES .....	6
1.1.1. 9a-Aizvietotu fluorēn-9-onu iegūšana alkilēšanas reakcijās .....	6
1.1.2. 9a-Aizvietotu fluorēnonu iegūšana iekšmolekulārās kondensācijas reakcijās .....	7
1.1.3. 9a-Aizvietotu fluorēnonu iegūšana iekšmolekulārās pārgrupēšanās reakcijā .....	9
1.2. CIKLOHEKSĒN-2-ONU SINTĒZES METODES .....	10
1.2.1. Cikloheks-2-ēnona atvasinājumu iegūšana no $\beta$ -dikarbonilsavienojumiem un aldehīdiem .....	10
1.2.2. Alilatvasinājumu reakcija ar acetetiķskābes esteriem .....	15
1.2.3. 2-Okso-3-alkēnilfosfonātu reakcija ar acetetiķskābes esteriem vai sililenolēteriem ..	17
1.2.4. 3-Alkilidēnpentān-2,4-dionu pārgrupēšanās par cikloheksēnona atvasinājumiem .....	18
1.2.5. Arsonija ilīdu reakcija ar nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem .....	18
1.2.6. Cikloheks-2-ēnonu iegūšana Dilsa-Aldera reakcijā .....	19
<b>2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS</b> .....	21
2.1. 9a-AIZVIETOTU 1H-FLUORĒNU IEGŪŠANA NO 4a-AIZVIETOTIEM 4H-4a,5- DIHIDROINDĒNO[1,2- <i>b</i> ]PIRIDĪNIEM SKĀBĀ SPIRTA-ŪDENS VIDĒ .....	21
2.1.1. 4a-Aizvietotu 4-fenil-2-metil-5-okso-1H-4,5-dihidroindēno[1,2- <i>b</i> ]piridīnu iegūšana .....	22
2.1.2. 4a-Aizvietotu 4-fenil-2-metil-5-okso-4H-4a,5-dihidroindēno[1,2- <i>b</i> ]piridīn-3-karbon- skābes etilesteru šķelšana skābā vidē .....	23
2.1.3. $\alpha$ -Acetil- $\beta$ -(2-aizvietotu-2,3-dihidro-1,3-diokso-1H-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilesteru reakcija ar benzilamīna acetātu .....	30
2.1.4. 3-Benzilamīno-1-fenil-9a-metil-9-okso-9,9a-dihidro-1H-fluorēn-2-karbonskābes etilesteru reducēšana .....	32
2.2. 5-OKSOTETRAHIDROINDĒNO[1,2- <i>b</i> ]PIRIDĪNU PĀRGRUPĒŠANĀS .....	33
2.2.1. 2-Metil-5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1H-indēno[1,2- <i>b</i> ]piridīn-3-karbonskābes estera reducēšana ar trietilsilānu .....	34

2.2.2. 2-Metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -indēno[1,2- <i>b</i> ]piridīn-3-karbonskābes etilesteru alkilēšana.....	36
2.2.3. 4a-Metil-3,4,4a,5-tetrahydro-2 <i>H</i> -indēnopiridīna pārgrupēšana par 1,4-dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1- <i>a</i> ]izoindol-3-karbonskābes etilesteri .....	37
2.3. SKĀBES KATALIZĒTA 4-AIZVIETOTU 1,4-DIHIDROPIRIDĪNU ŠĶELŠANA SPIRTA-ŪDENS VIDĒ .....	39
2.3.1. 4-Aizvietotu 1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīnu iegūšana .....	40
2.3.2. 5-Aizvietotu 3-metilcikloheks-2-ēnonu iegūšana 1,4-dihidropiridīnu reciklizācijas reakcijā .....	40
2.3.3. 3,5-Diacetil-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīna reciklizācija 1,5M HCl ietekmē .....	40
2.3.4. 4-Alkil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3,5-dikarbonskābes dietilesteru reciklizācija 0,6M HCl ietekmē.....	42
2.3.5. Skābes katalizēta 4-etil- un 4-propil-5-acetil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteru šķelšana spirta-ūdens vidē.....	47
2.3.6. Skābes katalizēta 5-acetil-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteru šķelšana skābā spirta-ūdens vidē.....	49
2.3.7. Skābes katalizēta 5-ciāno-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteru šķelšana spirta-ūdens vidē.....	50
2.4. DIHIDROPIRIDĪNA 3,5-VIETAS AIZVIETOTĀJU UN REAKCIJAS VIDES SKĀBUMA IETEKME UZ PIRIDĪNA CIKLA UZSLĒGŠANOS .....	51
2.5. SKĀBES KATALIZĒTA 4a-ALIL-5-OKSO-4 <i>H</i> -4a,5-DIHIDROINDĒNO[1,2- <i>b</i> ]-PIRIDĪNA IEKŠMOLEKULĀRĀ CIKLIZĀCIJA BEZŪDENS VIDĒ.....	53
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA .....	55
3.1. Lietotās metodes un aparatūra .....	55
3.2. Savienojumu sintēžu apraksti .....	55
SECINĀJUMI .....	59
PUBLIKĀCIJU SARAKSTS .....	61
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	62
Pielikumi.....	65

## IEVADS

Cikloheksēna vai cikloheksēnona, kā arī fluorēna fragments ir daudzu bioloģiski aktīvu terpenoīdu un alkaloīdu uzbūves pamatelementi. Cikloheks-2-ēnona un fluorēnona atvasinājumus izmanto kā izejvielas dabas vielu – policiklisko terpēnu, steroīdu un monociklisko terpenoīdu piesātināto analogu iegūšanai. Šo dabas vielu sintēzēm nepieciešamas hirālas, polifunkcionāli aizvietotas izejvielas. Diemžēl, pieejamo optiski aktīvo cikloheksēnonu klāsts ir ļoti ierobežots un struktūras ziņā vienveidīgs. Tos parasti iegūst, funkcionalizējot cikloheksānonus vai ciklizējot acikliskus savienojumus, bet šo nozīmīgo savienojumu pagatavošana no ahirāliem cikloheksēnoniem vai vaļējas virknes savienojumiem ir darbietilpīgi daudzstadiju procesi. Tāpēc poliaizvietotu cikloheks-2-ēnona un 1*H*-fluorēnona sintēzes metožu pilnveidošana ir *aktuāla*.

Atšķirīga, līdz šim preparatīvās sintēzes mērķiem neizmantota, pieeja poliaizvietotu cikloheksēnonu iegūšanai var būt 2-metil-1,4-dihidro- vai 6-metil-3,4-dihidropiridīnu atvasinājumu reciklizācija.

1,4-Dihidropiridīni ir pazīstama, plaši pētīta savienojumu klase, kuras daudzi pārstāvji viegli iegūstami Hanča reakcijā. Pēdējā desmitgadē sasniegtais progress asimetriskajā sintēzē un enzīmu izmantošanā enantiomēru atdalīšanai paver iespēju iegūt šos savienojumus arī individuālu enantiomēru formā. Tas rada pietiekami daudzveidīgu bāzi hirālu poliaizvietotu cikloheksēnonu iegūšanai, ja tiek izstrādāta preparatīviem mērķiem derīga metode dihidropiridīna cikla transformēšanai cikloheksēnona sistēmā.

3,4-Dihidropiridīni ir primārie starpprodukti 1,4-dihidropiridīnu reciklizācijas procesa pārvērtību ķēdē, un tos var aplūkot kā ar 1,4-dihidroizomēriem līdzsvara esošas iminoforāmas, kas atsevišķos gadījumos (telpiski liels aizvietotājs pie C<sub>2</sub> atoma) var būt dominējošās. Iespējams pagatavot arī pie piridīna C<sub>β</sub> oglekļa diaizvietotus savienojumus, tā fiksējot 3,4-dihidrostruktūru. Šāda uzbūve ir, piemēram, 4a-alkil-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīniem.

Indēno[1,2-*b*]piridīnu rindā īpašu interesi izraisa tandēmas reciklizācijas/ciklizācijas reakcijas, t.i. piridīna cikla reciklizācija kombinācijā ar skābes katalizētu piemērotas struktūras angulārā aizvietotāja (piemēram, alil- vai propargilgrupas) iekšmolekulāru ciklizāciju, mijiedarbojoties ar reciklizācijas stadijā izveidotā cikloheksēnona β-oglekli, kas varētu pārvērt jaunu ceļu gibāna skeleta veidošanai.

Promocijas **darba mērķis** bija noskaidrot daļēji hidrētu piridīnu reciklizācijas reakcijas pielietojamības robežas, pievēršot uzmanību piridīna molekulā esošo aizvietotāju ietekmei uz cikla uzslēgšanas un reciklizācijas stadijām, kas nosaka transformācijas rezultātā radušos produktu struktūru, kā arī apliecināt šīs reakcijas praktiskās izmantošanas iespējas organiskajā sintēzē.

Mērķa sasniegšanai izvirzīti un paveikti sekojoši **uzdevumu**:

- pilnveidota regioselektīva 4a-alkil-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[12-*b*]piridīna atvasinājumu iegūšanas metode;
- noskaidrots, ka 4a-aizvietotu 4a,5-dihidroindēnopiridīna cikla uzslēgšana skābā spirta-ūdens vidē notiek kā azometīnsaites C=N hidrolīze, rodoties  $\alpha$ -acetil-(2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)propionskābes atvasinājumiem. Šie savienojumi, iekšmolekulāri ciklizējoties jau hidrolīzes reakcijas apstākļos vai, vēl labāk, benzilamīna acetāta klātbūtnē, veido fluorēnona atvasinājumus;
- tandēmas reciklizācijas/ciklizācijas reakcijas rezultātā rodas arī gībāna tipa savienojums – benzo[*a*]azulēn-6,10-diona atvasinājums;
- noskaidrots, ka skābā vidē 4a-metil-4,4a,5,9*b*-tetrahidro-1*H*-indēnopiridīna cikls iekšmolekulāri pārgrupējas par 2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindolu;
- noskaidrots, ka poliaizvietotu monociklisko 1,4-dihidropiridīnu cikla hidrolīzi būtiski ietekmē pie C<sub>3</sub> un C<sub>5</sub> atomiem esošo aizvietotāju elektronakceptarā daba, un hidrolīzei nepieciešamais vides skābums pieaug aizvietotāju rindā COMe < COOEt < CN;
- piridīna cikla transformācijas reakcijās iegūto savienojumu struktūra un telpiskā uzbūve pierādīta, izmantojot spektroskopiskās metodes, sarežģītākos gadījumos struktūra viennozīmīgi apstiprināta ar rentgenstruktūranalīzi.

Darba **novitāti** nosaka izstrādātās preparatīvās sintēzes metodes cikloheks-2-ēnona un 9a-aizvietotu 3-amino-9,9a-dihidro-1*H*-fluorēnona atvasinājumu iegūšanai hidrētu piridīnu cikla transformācijas rezultātā, kā arī jaunu gībāna tipa pirido[2,1-*a*]izoindola un pirolo[1,2-*b*]izohinolīna atvasinājumu iegūšana iekšmolekulāras ciklizācijas vai pārgrupēšanās reakcijās.

# 1. LITERATŪRAS APSKATS

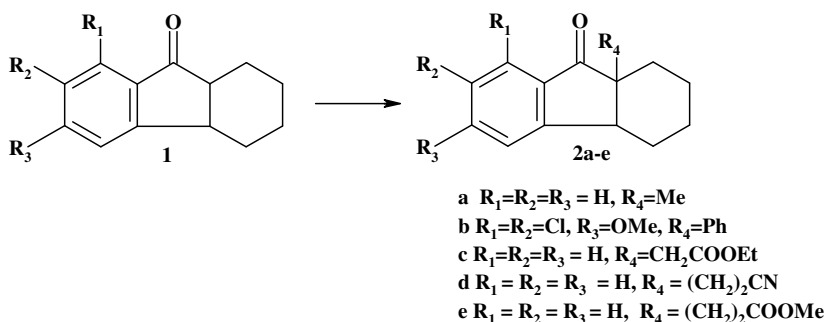
## 1.1. HIDRĒTU 9a-AIZVIETOTU FLUORĒN-9-ONU IEGŪŠANAS METODES

Daļēji hidrēta fluorēna fragments ir daudzu bioloģiski aktīvu vielu, tai skaitā gībānu – augu augšanas stimulatoru uzbūves pamatelements. Sevišķu uzmanību piesaista 9a-angulāri aizvietoti fluorēnoni, kas piemērotas struktūras aizvietotāja gadījumā noderētu kā izejvielas giberlīna struktūras savienojumu iegūšanai.

9a-Aizvietotu tetrahydro- un heksahidrofluorēn-9-onu iegūšanai galvenokārt izmanto 9H-fluorēn-9-ona enola alkilēšanu, kā arī iekšmolekulārās ciklizācijas un iekšmolekulārās pārgrupēšanas reakcijas.

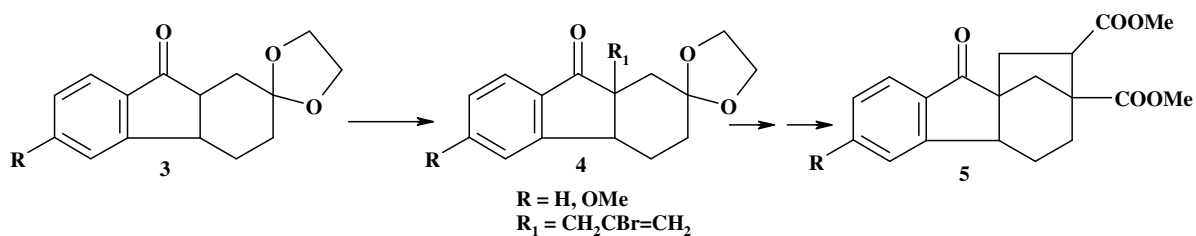
### 1.1.1. 9a-Aizvietotu fluorēn-9-onu iegūšana alkilēšanas reakcijās

Vienkāršāka 9a-aizvietotu heksahidrofluorēn-9-onu **2a-c** iegūšanas metode ir 1,2,3,4,4a,9a-heksahidrofluorēn-9-onu **1** alkilēšanas ar alkilhalogenīdiem stipras bāzes (*t*-BuOK, LDA) klātbūtnē [1, 2, 3].



9a-(Ciānetil)- un 9a-[2-(metoksikarbonil)etil]heksahidrofluorēn-9-onus **2d,e**, kuros 9a-aizvietotājs un 4a-H atoms ir savstarpēji *cis* orientēti, iegūst ar 43-44% iznākumu, ja par alkilējošiem aģentiem lieto akrilnitrilu vai metilakrilātu [4].

9a-(2-Brompropēn-1-il)fluorēndiona **4** atvasinājumi, kas iegūti (iznākums 76-77%) alkilējot heksahidrofluorēnus **3** ar 2,3-dibrompropēnu-1 1,2-dimetoksietānā *t*-BuONa klātbūtnē [5], tālāk izmantoti kā giberlīna **5** sintoni.

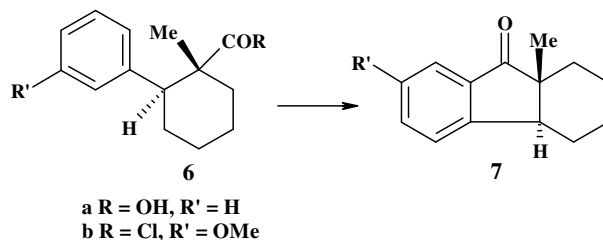


2,3,4,4a-Tetrahydrofluorēn-9-ons alkilējas līdzīgi heksahidrofluorēn-9-oniem **1**, tā reakcijā ar metiljodīdu *t*-BuOK klātbūtnē iegūts [6] 9a-metil-3,4,4a,9a-tetrahydrofluorēn-9-ons ar iznākumu 62%.

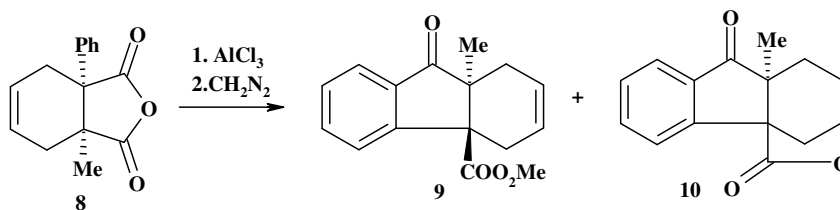
### 1.1.2. 9a-Aizvietotu fluorēnonu iegūšana iekšmolekulārās kondensācijas reakcijās

Dažādus 9a-aizvietotus fluorēnonus iegūst iekšmolekulārās ciklizēšanās reakcijās, par izejvielām lietojot 2-arilcikloheksānkarbonskābes, ftalskābes vai indan-1,3-diona atvasinājumus.

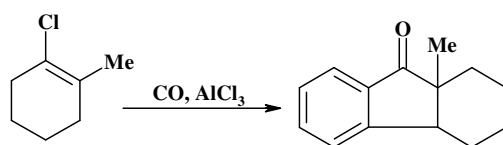
Iekšmolekulārā acilēšanās reakcijā 1-metil-2-arilcikloheksān-1-karbonskābes vai to hlorīdi **6a,b** skāba katalizatora ( $TiCl_4$ ,  $H_3PO_4$ ) klātbūtnē ar labiem iznākumiem veido 9a-metilheksahidrofluorēn-9-onus **7a,b**. Fluorēnu **7** 9a-metilgrupa un 4a-H atoms atrodas *trans* stāvoklī, t.i. reakcijā šo aizvietotāju telpiskais novietojums nemainās [7, 8].



Cikliskais anhidrīds **8** iekšmolekulārā Frīdela-Kraftsa acilēšanas reakcijā ( $AlCl_3/CS_2$ ), kam seko metilēšana ar diazometānu, veido *trans*-9a-metil-4a-metoksikarbonil-1,4,4a,9a-tetrahydrofluorēn-9-onu **9** un  $\gamma$ -laktonu **10** ar vienādu iznākumu 40% [9].



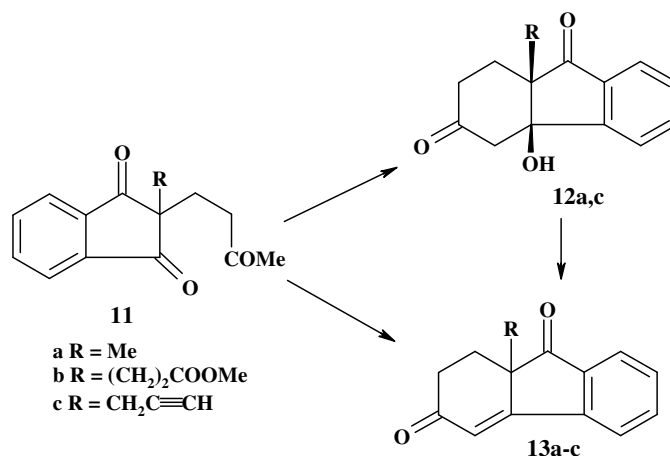
9a-Metil-1,2,3,4,4a,9a-heksahidrofluorēn-9-onu (iznākums 16%) iegūst no 2-hlor-1-metil-2-cikloheks-1-ēna, benzola un oglekļa monoksīda alumīnija hlorīda klātbūtnē. Reakcijas pirmā pakāpe ir benzola alkilēšana ar 2-hlor-1-metil-2-cikloheks-1-ēnu pēc Frīdela-Kraftsa. Iegūtais starpprodukts tālāk reaģē ar oglekļa monoksīdu, veidojot fluorēna ciklu [10].



9a-Aizvietoti tetrahydro- un heksahidrofluorēn-3,9-dioni rodas, ciklizējot 2-(3-oksobutyl)indan-1,3-diona atvasinājumus **11**, kurus parasti sintezē Mihaela pievienošanās reakcijā no 2-monoaizvietotiem indandioniem un metilvinilketona [11,12,13].

Lai iegūtu optiski aktīvu (+)-9a-metiltetrahydrofluorēn-3,9-dionu **13a**, 2-metil-2-(3-oksibutyl)indan-1,3-dions (**11a**) ciklizēts L-(-)-prolīna klātbūtnē acetonitrila šķīdumā. Reakcijas rezultātā ar 48% iznākumu iegūts (+)-diastereomērs **12a**, kas tālāk kvantitatīvi dehidratēts ar *p*-toluolsulfonskābi benzolā par (+)-9a-metiltetrahydrofluoren-3,9-dionu **13a**. Veicot ciklizāciju citā šķīdinātājā, t.i. lietojot dimetilformamīdu acetonitrila vietā, iegūst optiski neaktīvu metiltetrahydrofluoren-3,9-dionu **13a** (iznākums 92%) [11].

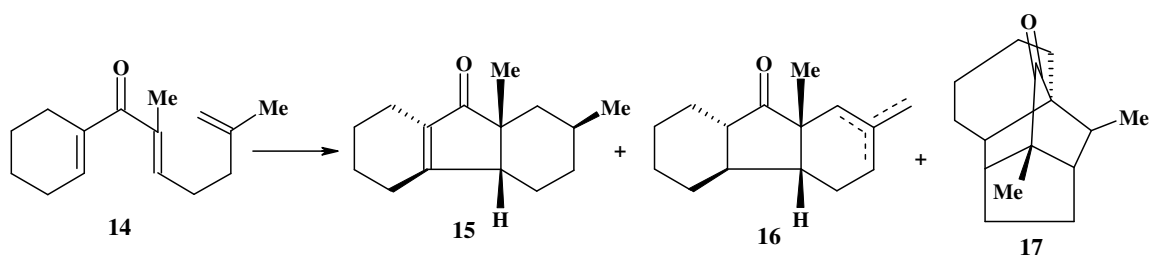
Noskaidrots [12], ka L-(-)-prolīns iniciē gan ciklizācijas reakciju, gan asimetrisko sintēzi. Dimetilformamīda šķīdumā, L-(-)-prolīns darbojas kā labs ciklizācijas veicinātājs, bet asimetrisko sintēzi iniciē slikti. Acetonitrila šķīdumā L-(-)-prolīns darbojas pretēji kā labs asimetriskās sintēzes iniciators, bet kā slikts ciklizācijas aģents.



Pēc līdzīgas shēmas no indandiona atvasinājumiem **11b,c** iegūti fluorēn-3,9-dioni **13b,c** [13], [14].

9a-Metildekahidrofluorēn-9-onus iegūst ketona **14** iekšmolekulārās ciklizācijas reakcijā, kas notiek bora trifluorīda ēterāta ietekmē.

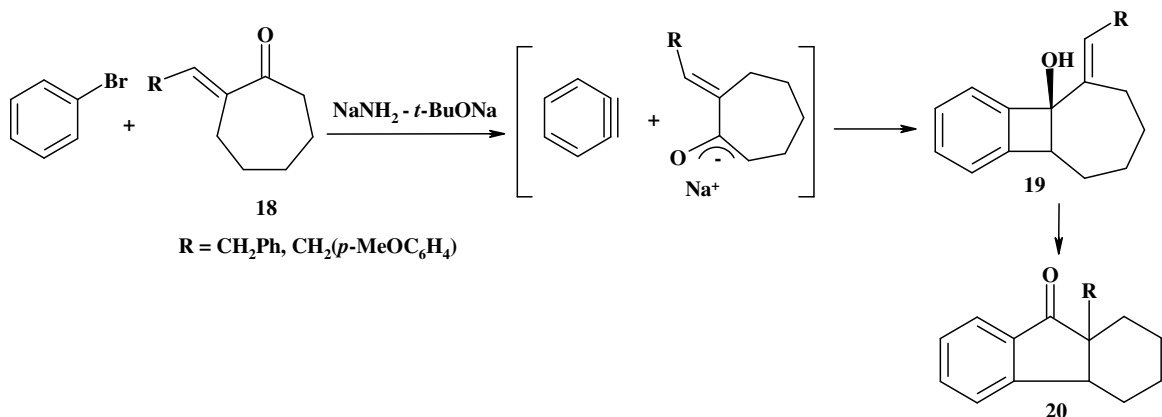




Šī reakcija ir neselektīva, no reakcijas maisījuma bez *cis*-2,9a-dimetildekahidrofluorēn-9-ona **15** un *cis*-9a-metildekahidro-fluorēn-9-ona **16** (iznākumi 27 un 13 %), izdalīts arī bicikliskais blakusprodukts **17** (iznākums 21%). Savienojums **16** ir *endo*- un *ekso*-ciklisko olefīnu maisījums, pie kam olefīna endocikliskās dubultsaites atrašanās vieta nav noskaidrota [15].

### 1.1.3. 9a-Aizvietotu fluorēnonu iegūšana iekšmolekulārās pārgrupēšanās reakcijā

9a-Aizvietotu fluorēnona atvasinājumi rodas arī iekšmolekulārās pārgrupēšanās reakcijās. Brombenzola reakcijā ar cikloheptanonu **18** stipru bāzu klātbūtnē, veidojas 5-aizvietots heksahidrobenczo[3,4]ciklobuta[1,2]cikloheptanols **19**, kurš reakcijas apstākļos tālāk pārgrupējas par 9a-aizvietotu heksahidrofluorēn-9-ona **20** [16].



No apkopotās literatūras redzams, ka fluorēn-9-onus, kas pie C<sub>9a</sub> atoma satur reaģētspējīgas grupas, iegūst vai nu alkilējot fluorēnonu atvasinājumus vai 2-(3-oksibutil)indan-1,3-diona atvasinājumu un metilvinilketona kondensācijas reakcijās. Šim metodēm alternatīva ir 9a-aizvietotu fluorēnonu iegūšana 4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīnu reciklizācijas reakcijā, kas aprakstīta nodaļā 2.1.

## 1.2. CIKLOHEKSĒN-2-ONU SINTĒZES METODES

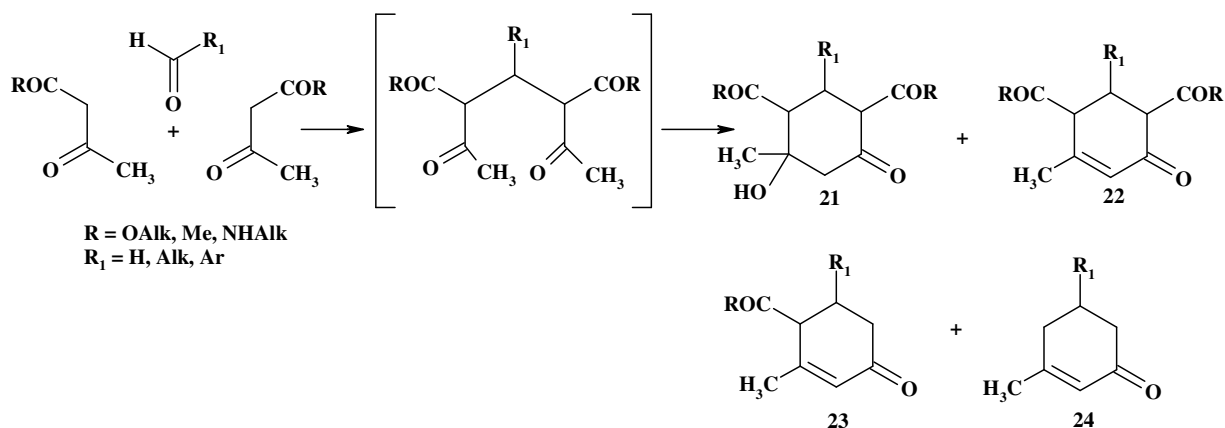
Poliaizvietotus cikloheksēnona atvasinājumus izmanto kā izejvielas dažādu dabas vielu sintēzei. Šiem mērķiem bieži nepieciešami 3- un/vai 5-stāvoklī alkilgrupas saturoši cikloheksēn-2-oni, kuru molekulas pie C<sub>4</sub> vai C<sub>6</sub>, atomiem, vai vienlaicīgi pie tiem abiem vēl arī jābūt reaģētspējīgām grupām, piemēram, ester- vai karbonilfunkcijām. Tāpēc literatūras apskats ir veltīts tikai šādu cikloheksēnonu sintēzei.

Cikloheks-2-ēnona atvasinājumu iegūšanas pamatmetodes ir:

- 1)  $\beta$ -dikarbonilsavienojumu kondensācijas reakcijā ar aldehīdiem;
- 2) alilatvasinājumu reakcijas ar acetātišķābes esteriem;
- 3) 2-okso-3-alkēnilfosfonātu reakcijas ar karbonilstabilizētiem karbanjoniem;
- 4) arsonija ilīdu reakcijas ar  $\alpha,\beta$ -nepiesātinātiem savienojumiem.

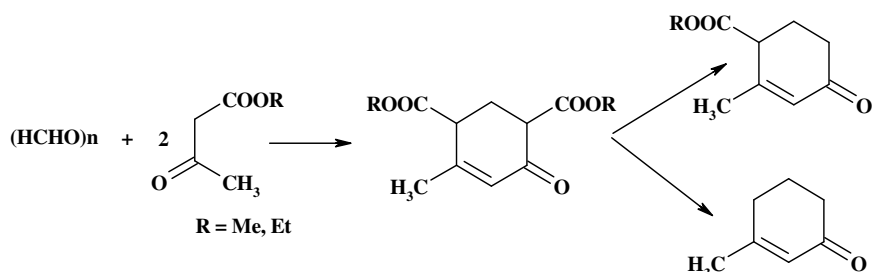
### 1.2.1. Cikloheks-2-ēnona atvasinājumu iegūšana no $\beta$ -dikarbonilsavienojumiem un aldehīdiem

Vienkāršākā poliaizvietotu cikloheksēn-2-onu iegūšanas metode ir aldehīdu reakcija ar  $\beta$ -dikarbonilsavienojumiem. No pēdējiem biežāk lietotais ir acetātišķābes etilesteris, retāk izmantoti metilesteris vai *N*-metilacetoacetamīds, kā arī acetilacetons. Reakciju vispārīgā veidā var attēlot šādi:



Atkarībā no reakcijas apstākļiem un izejvielas struktūras šajā reakcijā var iegūt 5-hidroksicikloheksānons **21**, 4,6-diaizvietota cikloheksēnons **22** vai 4-monoaizvietota cikloheksēnons **23** atvasinājumus. 3-Metilcikloheks-2-ēnons **24** rodas no mono- vai diaizvietotiem cikloheksēnonsiem.

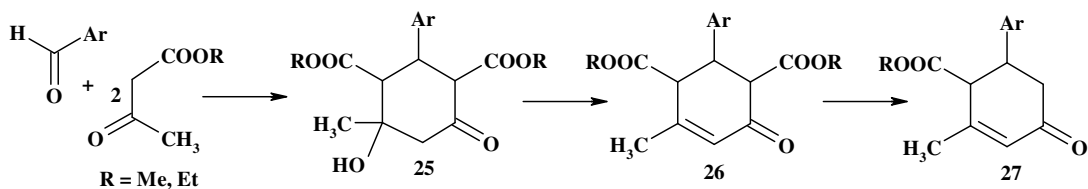
Acetetiķskābes esteru reakcija ar aldehīdiem. 2-Neaizvietotu 4-metilcikloheks-4-ēn-6-ona 1,3-dikarbonskābes diesterus iegūst no paraforma un atbilstošā acetetiķskābes estera piperidīna klātbūtnē paaugstinātā temperatūrā [17, 18, 19].



Ja diesterus ilgstoši karsē nātrija etilāta spirta šķīdumā, eliminējas 1-stāvoklī esošā karboksilgrupa un rodas cikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes monoesteris, ja hidrolīzi veic skābos apstākļos (etiķskābes un sērskābes maisījumā), notiek abu karboksilgrupu eliminēšana un rodas 3-metilcikloheks-2-ēnons [17,18,19].

2-Alkil-4-metilcikloheks-4-ēn-6-ona 1,3-dikarbonskābes diesteru, ko iegūst no acetetiķskābes estera reakcijā ar alkilaldehīdiem  $\text{TiCl}_4$  vai jonu apmaiņas sveķu klātbūtnē, iznākumi nepārsniedz 25% [20, 21, 22]. Ar labu iznākumu (77%) iegūts 6-izopropil-2-metilcikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes etilesteris no izosviestskābes aldehīda un acetetiķskābes etilestera katalītiska piperidīna daudzuma klātbūtnē, reakcijai notiekot trīs diennaktis  $-5^\circ\text{C}$  [23]. Ja uz 6-metil- vai 6-izopropil-2-metilcikloheks-2-ēn-4-ona karbonskābes etilesteriem iedarbojas ar sārmu spirta-ūdens vidē, notiek estergrupas hidrolīze un veidojas atbilstošie 5-metil- vai 5-izopropil-3-metilcikloheks-2-ēnoni ar 52 un 90% iznākumiem [23, 24].

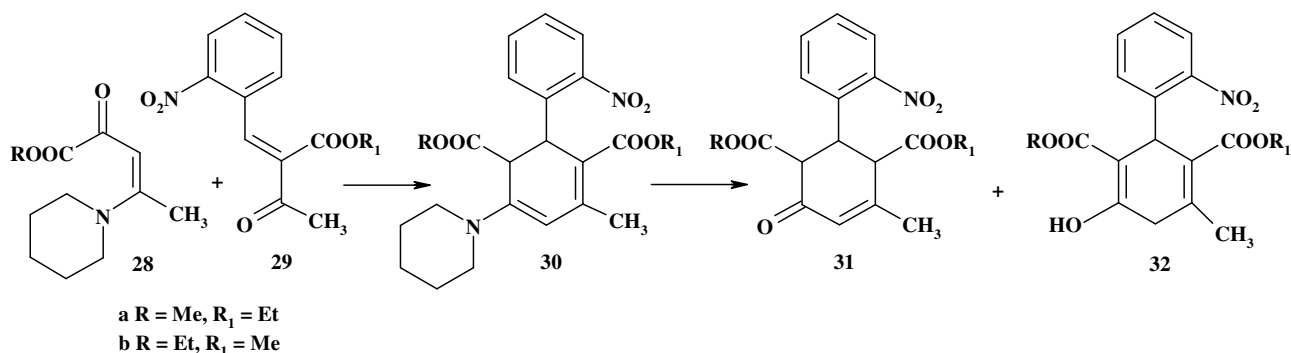
Literatūrā ir daudz datu par aromātisko aldehīdu reakciju ar acetetiķskābes etil- vai metilesteriem. Reakcijas apstākļi visos gadījumos ir ļoti līdzīgi: acetetiķskābes esteris ar aromātisko aldehīdu reaģē etanolā piperidīna klātbūtnē istabas temperatūrā. Reakcijas rezultātā ar 47-98% iznākumu veidojas 2-aryl-4-hidroksicikloheksān-6-ona 1,3-dikarbonskābes diesteri **25** [25, 26, 27, 28], kurus tālāk skābā vidē (fosforskābes vai sālsskābes klātbūtnē) pārvērš attiecīgajos 2-aryl-4-metilcikloheks-2-ēn-1-ona 1,3-dikarbonskābes diesteros **26** [25,26,27,28].



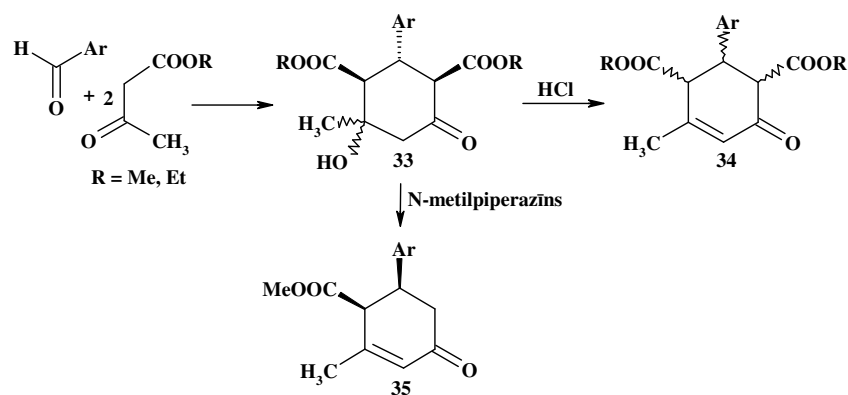
Veicot acetetiķskābes esteru reakciju ar aromātiskajiem aldehīdiem paaugstinātā temperatūrā (vārot metanolā), sākotnēji izveidojušos diesteru **25** dekarboksilēšanās un ūdens

eliminēšanas rezultātā ar labiem iznākumiem (70-80%) rodas 6-arilaizvietotie cikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes monoesteri **27** [29].

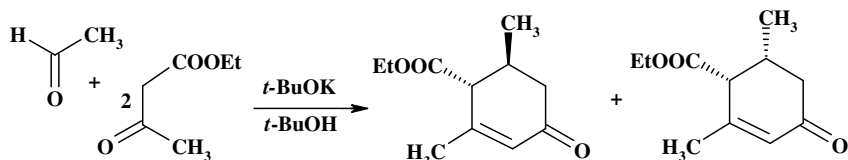
Cikloheksa-3,5-diēn-1,3-dikarbonskābes jauktie esteri **30** ( $R \neq R_1$ ) ar 38-45% iznākumu iegūti no 3-(piperidīn-1'-il)but-2-ēnskābes etil- vai metilestera **28** un 2-(2'-nitrobenzilidēn)-3-oksobutānskābes metil- vai etilestera **29**. Tālāka savienojumu **30a,b** hidrolīze ar 5% HCl metanolā dod attiecīgos cikloheks-4-ēn-6-ona 1,3-dikarbonskābes esterus **31a** (iznākums 70%) vai šo esteru **31b** un to tautomēru, t.i. 6-hidroksicikloheksa-1,3-diēna 1,3-dikarbonskābes esteru **32b** maisījumu (summārais iznākums 33%, **31b** un **32b** attiecība 1:1) [30].



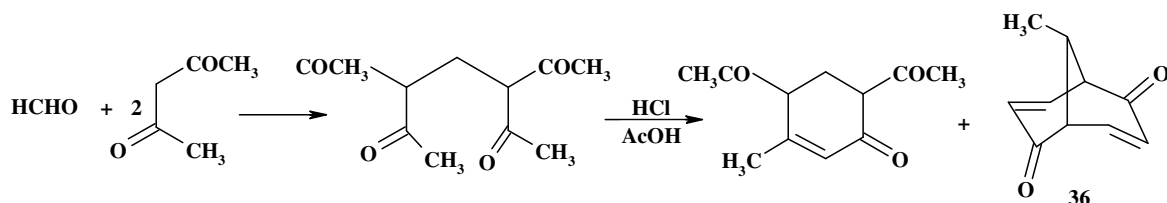
Jāatzīmē, ka  $\beta$ -dikarbonilsavienojumu reakcijā ar aldehīdiem iespējama stereoizomēru veidošanās. Piemēram, 2-aizvietotais cikloheks-4-ēn-6-ona 1,3-dikarbonskābes diesteris var pastāvēt dažādās diastereomērās formās. Šim savienojumam dekarboksilējoties, var veidoties divi reģioizomēri – cikloheks-2-ēna-4-ona un cikloheks-3-ēn-2-ona karbonskābes esteri, savukārt tiem katram iespējami divi diastereomēri. Diemžēl literatūrā šo savienojumu stereoķīmija ir maz pētīta. Noskaidrots, ka acetetiķskābes etil- vai metilestera reakcijā ar aromātiskiem aldehīdiem istabas temperatūrā stereoselektīvi veidojas 2-aril-4-hidroksicikloheksānona dikarbonskābes diesteris **33**, kura aizvietotāji pie C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> un C<sub>3</sub> atomiem ir *trans* novietīti. Spektroskopiskie pētījumi rāda, ka šis cikloheksēnons var pastāvēt gan keto-, gan enolformā, tāpēc par C<sub>4</sub> atoma konfigurāciju viennozīmīgi spriest nevar. Eliminējoties ūdenim, skābā spirta-ūdens vidē no diestera **33** veidojas 2-arilcikloheks-4-ēn-6-ona 1,3-dikarbonskābes diestera **34** diastereomēru maisījums [26, 31]. Atzīmēts, ka 2-(4-amino-3-nitrofenil)cikloheksān-6-ona 1,3-dikarbonskābes diesterim **33** ūdeni eliminējot spirta šķīdumā *N*-metilpiperazīna klātbūtnē, rodas cikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes etilesteris **35** (Ar = 3-NO<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>), kurā estera un arilgrupa ir novietotas *cis* stāvoklī [26]. Skaidrojumu reakcijas stereoķīmijai autori nedod.



Savukārt *cis* un *trans* 6-metil-1-etoksikarbonilcikloheksēnonu maisījums (attiecība 1:2,8, kopējais iznākums 71%) iegūts, acetaldehīdam reaģējot ar acetetiķskābes etilesteri *t*-butanolā *t*-BuOK klātbūtnē [32]. Abus šos gadījumus salīdzināt nevar atšķirīgo reakcijas apstākļu dēļ, bet *trans* izomēra veidošanās liekas loģiskāka, jo gan etoksikarbonilgrupa, gan 6-vietas aizvietotājs (īpaši arilaizvietotājs) ir telpiski pietiekami lielas grupas, lai starp tām pastāvētu atgrūšanās.

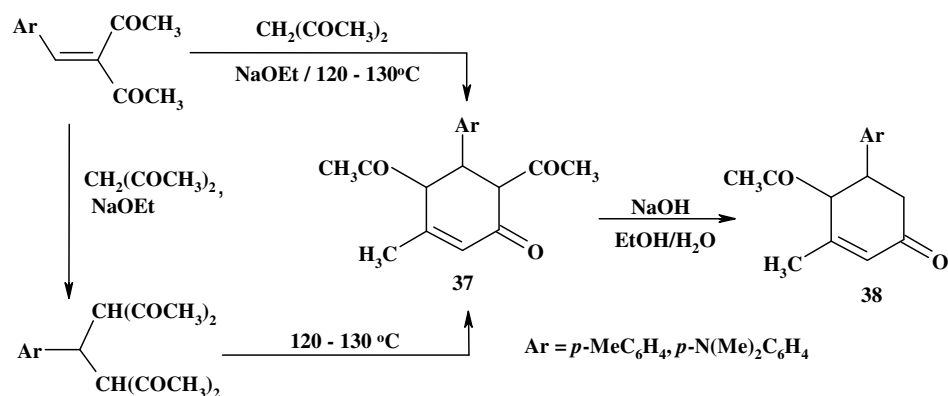


*4,6-Diacetil- un 4,6-dikarbamoilcikloheks-2-ēnonu iegūšana.* Literatūrā zināmi tikai daži 3-metil-4,6-diacetilcikloheks-2-ēnonu atvasinājumu sintēzes piemēri. Kā izejvielas to iegūšanai izmanto acetilacetonu un aldehīdus. 5-Neaizvietotu 3-metil-4,6-diacetilcikloheks-2-ēnonu iegūst divpakāpju sintēzē: vispirms no acetilacetonu un formalīna sintēzē 1,5-diketonu, kuru pēc tam ar 10N sālsskābi etiķskābes šķīdumā pārvērš par 4,6-diacetilcikloheks-2-ēnonu ar 40% iznākumu [33]. Reakcijā rodas arī biciklo[3,3,1]nona-3,7-diēn-2,6-diona atvasinājums **36** (11%).

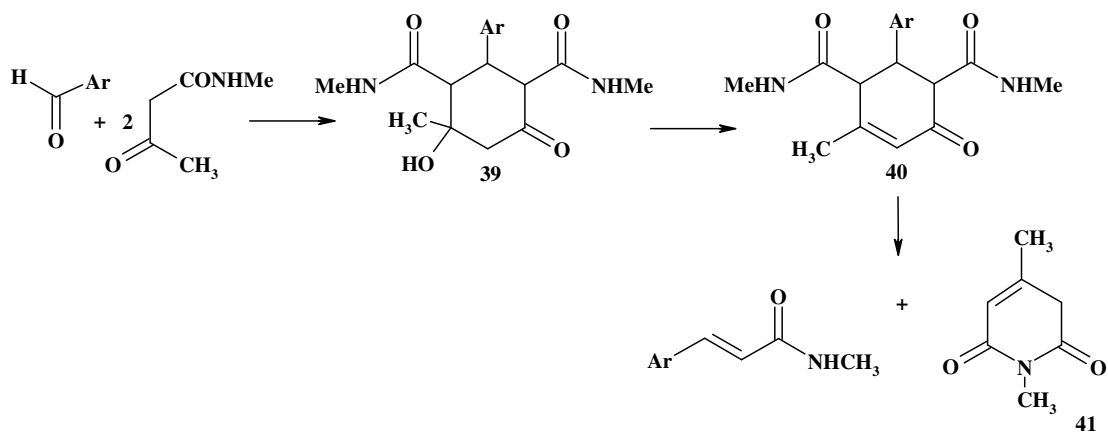


5-Arilaizvietotus 4,6-diacetilcikloheks-2-ēnonus **37** ar 40-45% iznākumu iegūst, acetilacetonam reaģējot ar 3-arilidēnpentān-2,4-dioniem – aldehīda un acetilacetonu kondensācijas produktiem stipri bāziskā vidē nātrija etilāta klātbūtnē paaugstinātā temperatūrā (120-130°C). Šīs pašas izejvielas ar nātrija etilātu istabas temperatūrā veido aciklisku starpproduktu – 3,5-diacetil-4-arilheptān-2,6-dionu, kuru var pārvērst atbilstošajā diacetil-

cikloheksēnā **37**, kausējot trīs stundas 120-130°C [34]. 4-Monoacetilcikloheksēnonus **38** ar 50% iznākumu iegūst deacetilēšanās reakcijā, vārot 4,6-diacetilcikloheksēnonu ar nātrija hidroksīdu spirta-ūdens vidē [34].

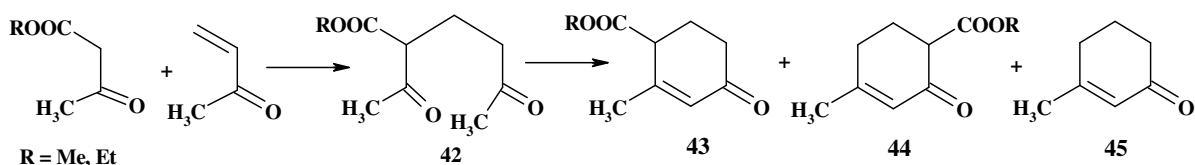


Pazīstami arī 5-aril-3-metil-4,6-(di-*N*-metilkarbamoil)cikloheks-2-ēnoni. Dikarbamoilcikloheks-2-ēnoni **40** sintezēti līdzīgi iepriekšminētiem cikloheksēnona dikarbonskābes esteriem, t.i. reaģējot  $\beta$ -dikarbonilsavienojumam – acetetiķskābes *N*-metilamīdam ar aromātiskajiem aldehīdiem istabas temperatūrā piperidīna klātbūtnē. Reakcijas rezultātā iegūta virkne 3-aril-5-hidroksi-5-metil-2,4-(di-*N*-metilkarbamoil)cikloheksānonu **39**. Ūdens eliminēšana no šiem savienojumiem gan skābos (*p*-toluolsulfoskābe, toluols), gan bāziskos apstākļos (KOH, EtOH) ir bijusi neveiksmīga, jo izveidojušies cikloheksēnoni **40** ir nestabili un reakcijas apstākļos gan skābes, gan bāzes klātbūtnē sadalās par 4-metil-3H-piridīn-2,6-dionu **41** un 3-arilakrilskābes *N*-metilamīdu.



Tikai vienā gadījumā, eliminējot ūdeni no atbilstošā 5-hidroksidikarbamoilcikloheksanona (*p*-TsOH, toluols), ar viduvēju iznākumu (50%) iegūts gaidītais 5-fenil-3-metil-4,6-(di-*N*-metilkarbamoil)cikloheks-2-ēnoni [35].

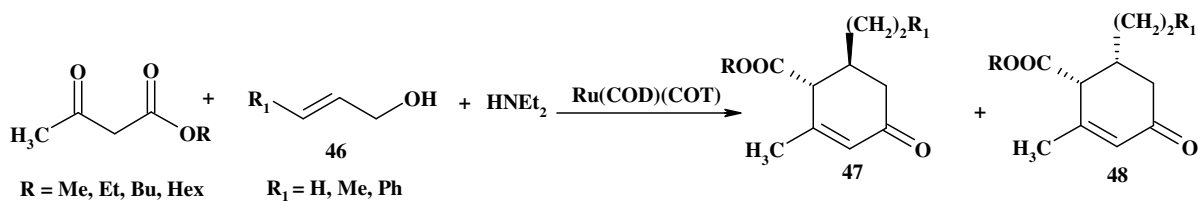
*Acetetiķskābes esteru kondensācijas reakcija ar metilvinilketonu.* Acetetiķskābes esteru kondensācijas reakcija ar metilvinilketonu, kas ir analogiska  $\beta$ -dikarbonilsavienojumu kondensācijas reakcijai ar aldehīdiem, diemžēl ir maz pētīta, un publicētie dati ir pretrunīgi. Metilvinilketona reakcijā ar acetetiķskābes etilesteri ir iegūts [18] aciklisks diketons **42**, kuru apstrādājot ar 95% sērskābi, iegūst produktu maisījumu (summārais iznākums 40%), kas pārsvarā sastāv no cikloheks-3-ēn-2-onkarbonskābes etilestera **44**. No reakcijas maisījuma vēl izolēts otrs reģioizomērs – cikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes etilesteris **43**, kā arī 3-metilcikloheks-2-ēnons (**45**); produktu **44**:**43**:**45** attiecība ir 17:2:1.



Savukārt metilvinilketona reakcijā ar acetetiķskābes metilesteri metanolā nātrija metilāta klātbūtnē iegūts tikai viens produkts – cikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes etilesteris **43**, tiesa, ar zemu iznākumu – 28% [36].

### 1.2.2. Alilatvasinājumu reakcija ar acetetiķskābes esteriem

6-Alkilaizvietotus 2-metilcikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes esterus ar labiem iznākumiem regioselektīvi iegūst alilatvasinājumu reakcijā ar acetetiķskābes esteriem rutēnija katalizatora klātbūtnē.

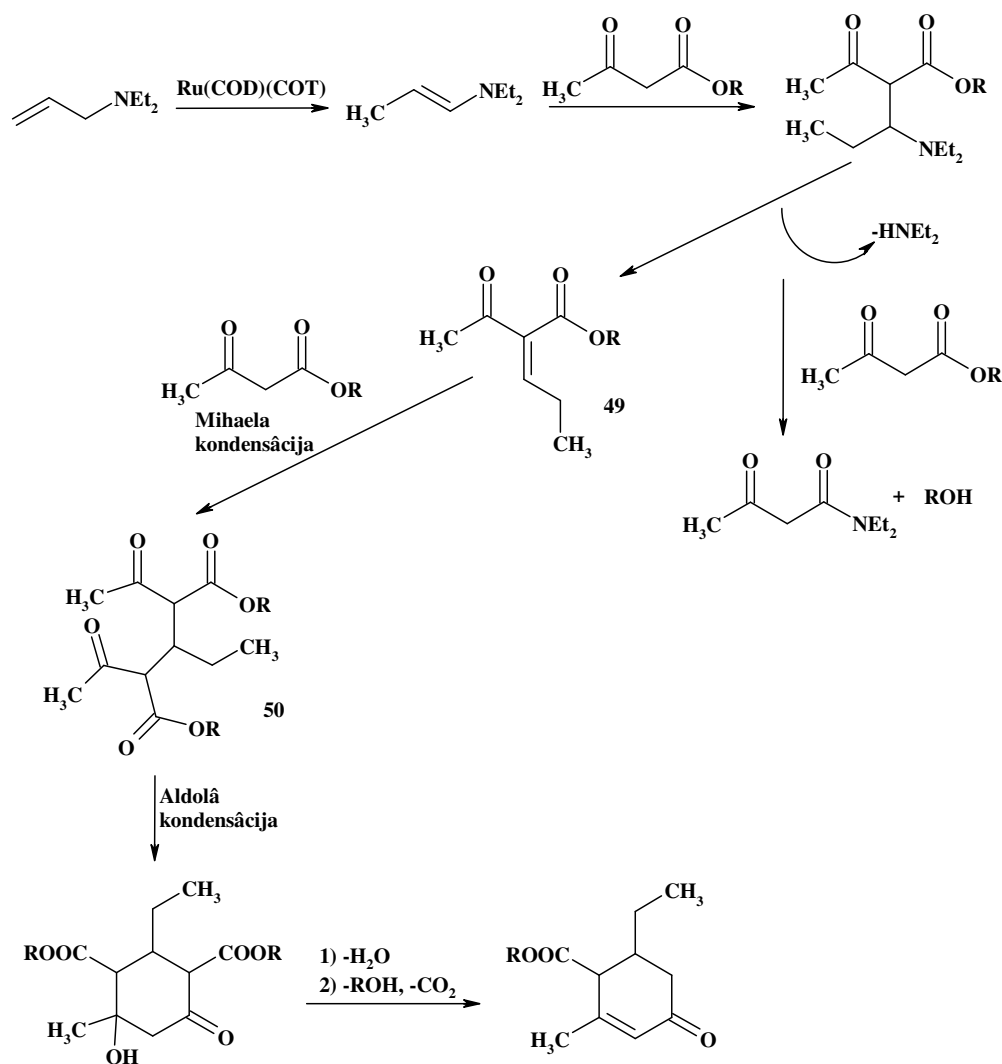


Tā, nepiesātinātajam spirtam **46** reaģējot ar 3 ekv acetetiķskābes alkilestera *N,N*-dietilamīna un katalītiska rutēnija ( $\eta^6$ -1,3,5-ciklooktatriēn)(1-2:5-6- $\eta$ -1,5-ciklooktadiēna) (Ru(COD)(COT)) daudzuma klātbūtnē, rodas 6-alkilaizvietotu 2-metilcikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes estera diastereomēru **47** un **48** maisījums attiecībā 3:2 ar kopējo iznākumu 66-93%.

Nepiesātinātā spirta **46** vietā šajā reakcijā ir lietoti arī citi alilatvasinājumi: alilacetāts, alilkarbonāts un alilbromīds, kā arī ir mēģināts izmantot dažādus katalizatorus: (Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>, RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, vai Pt(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, bet visos šajos gadījumos reakcijas produkta iznākums samazinās, vai arī vispār reakcija nenotiek.

Pētot *N,N*-dietilamīna ietekmi uz šo reakciju, noskaidrots, ka alilspirts vai citi alilatvasinājumi vispirms reaģē ar *N,N*-dietilamīnu un izveido *N,N*-dietilalilamīnu, kas tālāk reaģē ar dikarbonilsavienojumu, veidojot cikloheksēna atvasinājumu. *N,N*-Dietilalilamīna reakcijā ar dažādiem acetetiķskābes esteriem (lietoti metil-, etil-, butil- un benzilesteri) atbilstošie cikloheksēnoli **47** un **48** iegūti ar 47-81% iznākumu.

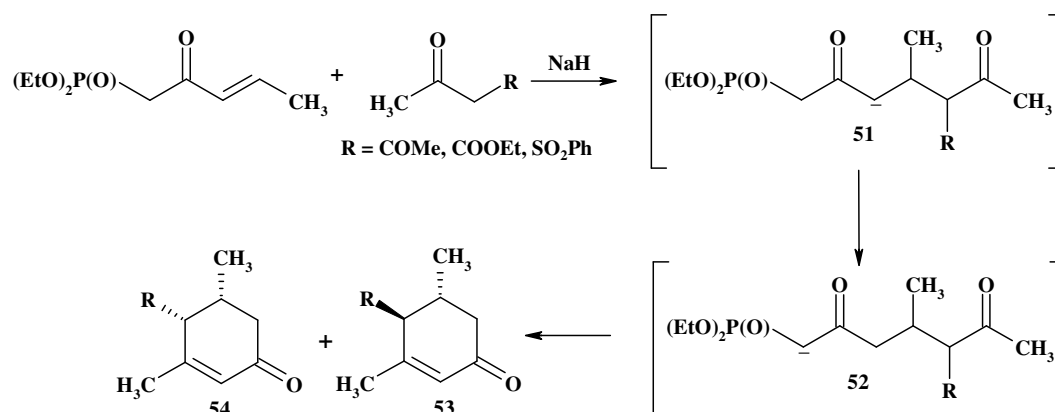
Reakcijas mehānismu var attēlot ar sekojošu shēmu: reakcijas pirmajā pakāpē izveidojies dietilalilamīns rutēnija katalizatora klātbūtnē izomerizējas par *trans*-1-*N,N*-dietilamino-1-propēnu, kurš, reaģējot ar  $\beta$ -ketoestere, veido starpproduktu **49**. Šis starpprodukts Mihaela kondensācijas reakcijā ar otru  $\beta$ -ketoestera molekulu veido starpproduktu **50**, kas iekšmolekulāras aldolās kondensācijas rezultātā pārvēršas par hidroksicikloheksāna atvasinājumu. Sekojošā dehidratācija un estergrupas eliminācija noved pie cikloheksēna atvasinājuma veidošanās [37].





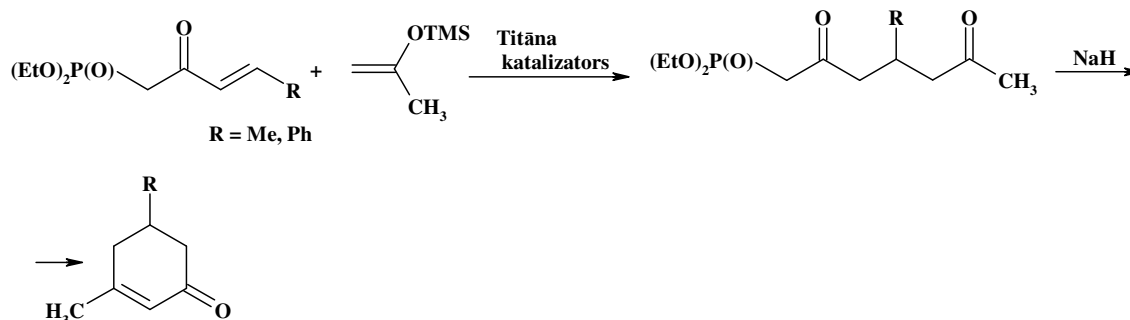
### 1.2.3. 2-Okso-3-alkēnilfosfonātu reakcija ar acetetiķskābes esteriem vai sililenolēteriem

Pie C<sub>4</sub> atoma ar etoksikarbonil-, acetil- un sulfonilgrupām aizvietotus 5-metilcikloheks-2-ēnonus **53** un **54** ar vidējiem iznākumiem (48-71%) iegūst 2-okso-3-ēnilfosfonkābes dietilesterā reakcijā ar karbonilstabilizētiem karbanjoniem, kurus ģenerē, apstrādājot ar nātrija hidrīdu β-dikarbonilsavienojumus. Šīs reakcijas pamatā ir sākotnēja Mihaela kondensācija, kā rezultātā rodas vaļējas virknes karbanjons **51**, kurā viegli notiek protonu migrācija, veidojoties fosfonil-stabilizētam anjonam **52**. Pēdējais iekšmolekulāri ciklizējas par cikloheksēnona diastereomēriem **53** un **54**.



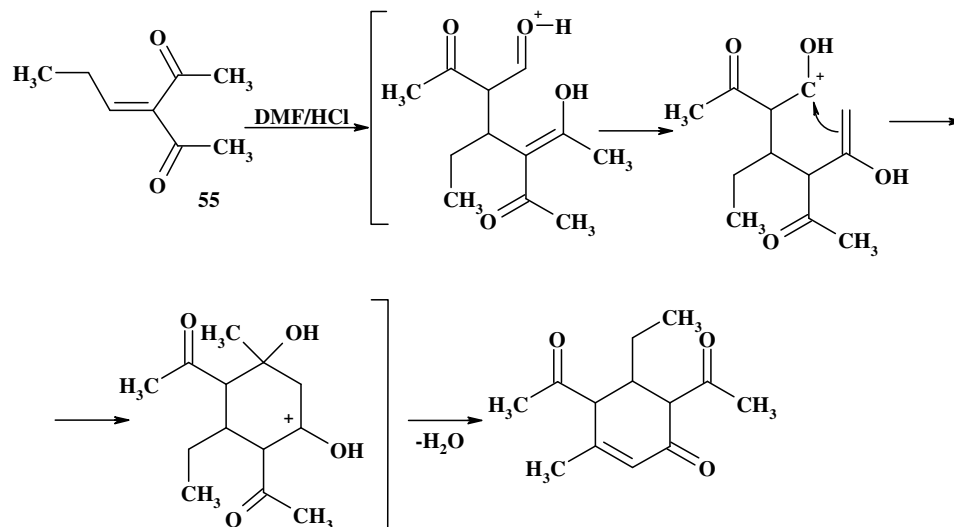
Jāatzīmē, ka lietojot par izejvielām acetetiķskābes metilesteri vai acetilacetonu, 4-etoksikarbonil- un 4-acetil-5-metilcikloheks-2-ēnonus iegūst kā diastereoizomēru **53** un **54** maisījumu attiecībā 4:1, bet 1-(fenilsulfonil)-2-propānona gadījumā iegūst individuālu 4-sulfonil-5-metilcikloheks-2-ēnona izomēru **53** (R = SO<sub>2</sub>Ph), kurā metil- un sulfonilgrupas ir *trans*-novietotas [38].

2-Okso-3-alkēnilfosfonātu reakcijā ar sililenolēteriem titāna katalizatoru klātbūtnē (TiCl<sub>4</sub>, Ti(i-PrO)<sub>4</sub>) veidojas vaļējas virknes diketoni, kas tālāk bāziskā aprotonā vidē (NaH, THF) ciklizējas par 5-metil- vai 5-fenil-3-metilcikloheks-2-ēnoniem (iznākumiem 48-52%) [38].

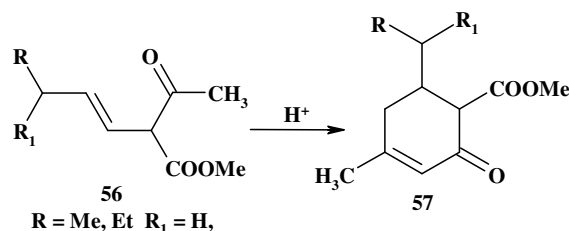


### 1.2.4. 3-Alkilidēnpentān-2,4-dionu pārgrupēšanās par cikloheksēnona atvasinājumiem

4,6-Diacetil-5-etil-3-metilcikloheks-2-ēnons ar nelielu iznākumu negaidīti ir iegūts, karsējot 3-propilidēnpentān-2,4-dionu DMF šķīdumā 120°C temperatūrā HCl klātbūtnē. Parasti tādos apstākļos 3-alkilidēnpentān-2,4-dioni veido pirāna vai furāna atvasinājumus.

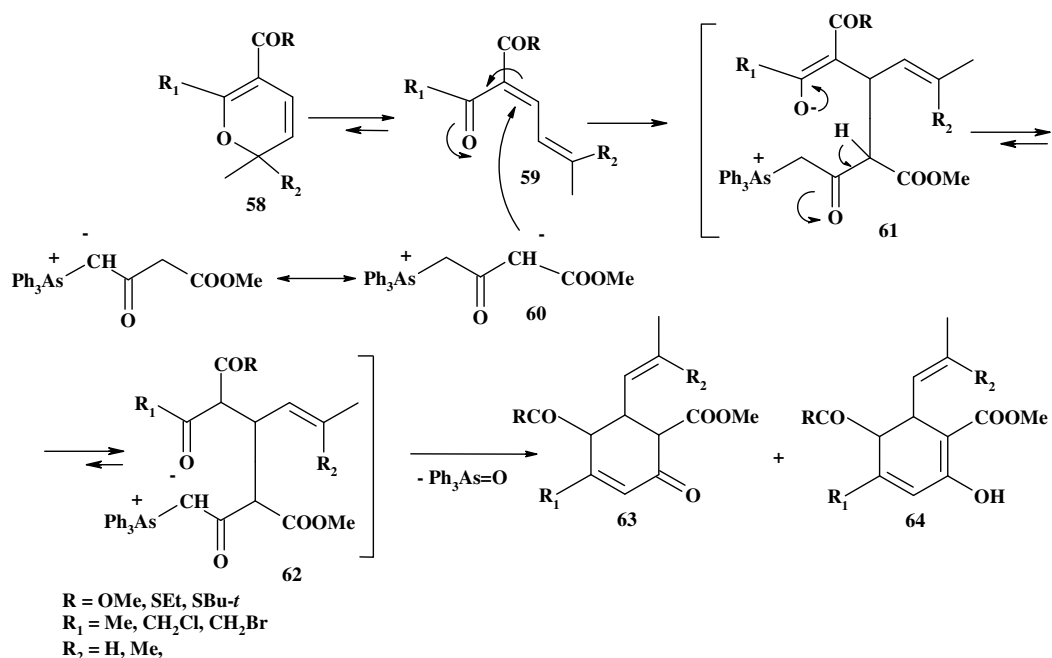


Reakcijas mehānisma pamatā ir skābes katalizēta nepiesātinātā diketona **55** pievienošanās acetilacetona (rodas termiski sadaloties minētajam savienojumam **55**). Kā redzams no reakcijas shēmas, arī šajā gadījumā reakcijas galaprodukts – cikloheksēnona atvasinājums rodas, eliminējoties ūdenim no hidroksilgrupu saturoša cikliska starpprodukta. Šī pārgrupēšanās veiksmīgi pielietota arī 1-acetilprop-1-ēnkarbonskābes metilesteru **56** pārvēršanai par atbilstošajiem 6-alkilcikloheks-3-ēnonkarbonskābes metilesteriem **57** (iznākumi 34-64%) [39].



### 1.2.5. Arsonija ilīdu reakcija ar nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem

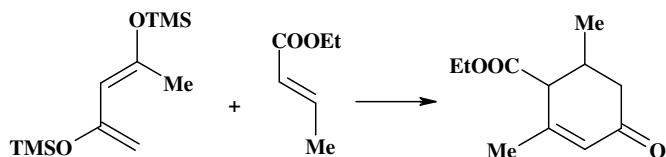
Mihaela-Vitiga kondensācijas reakcijā no arsonija ilīdiem un nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem var iegūt 4-alkenilaizvietotus cikloheks-4-ēnona 1,3-dikarbonskābes diesterus. Tā arsonija ilīda **60** reakcijā ar 2H-pirān-5-karbonskābes esteru vai tioesteru **58** iegūti 2-(2-metilpropenil)- vai 2-propenilaizvietoti cikloheks-4-ēnondikarbonskābes diesteri **63** vai tautomērie 4-hidroksi-2-(2-metilpropenil)- un propenilcikloheksa-3,5-diēn-1,3-dikarbonskābes jauktie esteri **64**. To iznākumi ir zemi vai viduvēji (12-52%).



Autori uzskata, [40] ka cikloheksēnona **63** iegūšanas reakcija notiek pēc sekojoša mehānisma: 2H-pirān-5-karbonskābes esteris (tioesteris) **58** reakcijas apstākļos atrodas līdzsvarā ar konjugētu ketodiēnu **59**, kurš, reaģējot ar arsonija ilīdu **60**, veido starpproduktus **61** un **62**. Starpprodukts **62** iekšmolekulāras Vitiga kondensācijas rezultātā izveido cikloheksēnonu **63**.

### 1.2.6. Cikloheks-2-ēnonu iegūšana Dīlsa-Aldera reakcijā

Cikloheksēnona atvasinājumus var arī iegūt Dīlsa-Aldera reakcijā. Ir zināms piemērs, ka 2,6-dimetilcikloheks-2-ēn-4-onkarbonskābes etilesteri (iznākums 63%) iegūst, sildot 2,4-bis-(trimetilsiloksi)-1,3-pentadiēnu un but-2-ēnskābes etilesteri ksilolā 180°C [41].



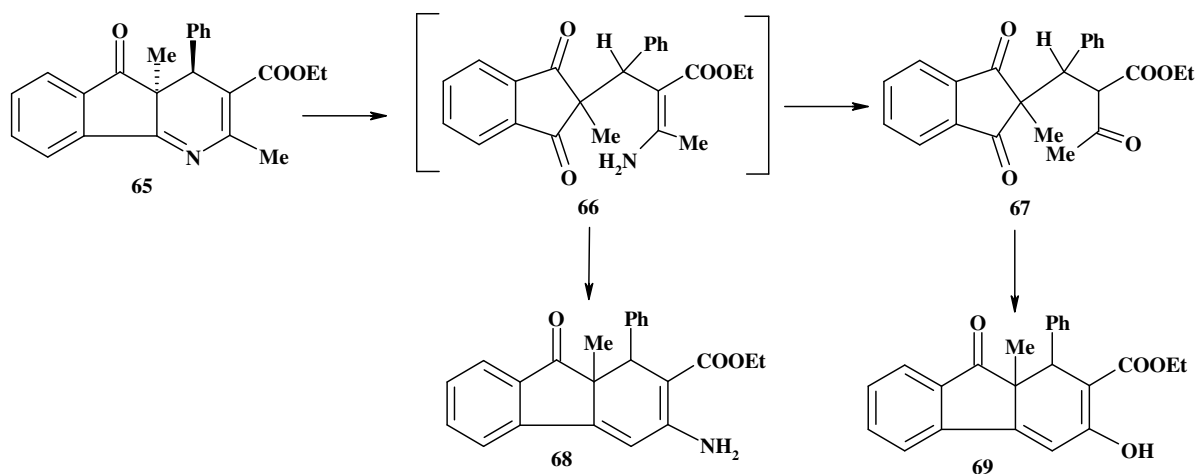
No apkopotās literatūras redzams, ka 2-aizvietotus (galvenokārt 2-arilaizvietotus) 6-okso-cikloheks-4-ēna 1,3-dikarbonskābes diesterus un 6-aizvietotus 4-oksocikloheks-2-ēnkarbonskābes esterus visvienkāršāk iegūt  $\beta$ -dikarbonilsavienojumu un aldehīdu kondensācijas reakcijā. 4-Oksocikloheks-2-ēnkarbonskābes esterus ar labu reģiosektīvi un augstiem iznākumiem var sintezēt no acetetiķskābes esteriem un alilatvasinājumiem vai arī 2-oksopent-3-ēnilfosfonātu reakcijā ar  $\beta$ -dikarbonilsavienojumiem. Savukārt 6-alkilaizvietoto cikloheks-3-

ēnonkarbonskābes esteru reģioselektīva veidošanās alkilidēnpentān-2,4-dionu pārgrupēšanās reakcijā ir maz pētīta.

## 2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

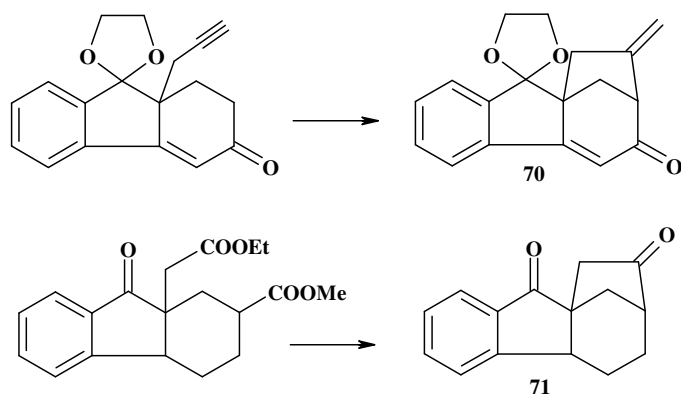
### 2.1. 9a-AIZVIETOTU 1H-FLUORĒNU IEGŪŠANA NO 4a-AIZVIETOTIEM 4H-4a,5-DIHDROINDĒNO[1,2-*b*]PIRIDĪNIEM SKĀBĀ SPIRTA-ŪDENS VIDĒ

4a-Aizvietoti 2-metil-5-okso-4H-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīni kā potenciālas izejvielas gribāna struktūras savienojumu iegūšanai līdz šim nav pētīti. Zināms tikai viens darbs, kurā aprakstītas dihidroindēno[1,2-*b*]piridīna cikla pārvērtības [42]. Tajā parādīts, ka skābā spirta-ūdens vidē viegli notiek 2,4a-dimetil-3-etoksikarbonil-4-fenil-5-okso-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīna (**65**) cikla uzslēgšana un reciklizācija. Šādos apstākļos notiek azometīnsaites C=N hidrolīze, kas ietver N atoma protonēšanos, ūdens pievienošanos cikla C<sub>9b</sub> atomam un C–N saites raušanu. Trūkstot C<sub>9b</sub>-N saitei, izveidojas pirmējais hidrolīzes starpprodukts – enamīns **66**. Šis intermediāts vai nu hidrolizējas par 2,2-diaizvietota indan-1,3-diona atvasinājumu **67**, vai iekšmolekulāras krotonās kondensācijas rezultātā veido karbociklisku produktu – 3-aminofluorēnonu **68**.



Nelielā daudzumā no reakcijas maisījuma izdalīts arī 3-hidroksifluorēnonu **69**, kurš rodas indan-1,3-diona **67** iekšmolekulāras ciklizācijas rezultātā.

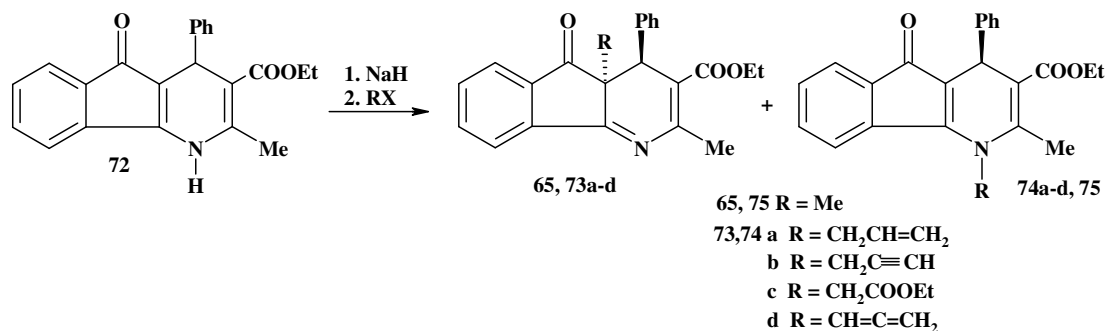
9a-Aizvietotie fluorēna atvasinājumi ir noderīgi gribāna skeleta izveidošanai, kā tas parādīts, sintezējot 3a,b-metānobenzo[*a*]azulēnus **70** [43] un **71** [2].



Par angulāro aizvietotāju tika izraudzītas alil-, propargil- un etoksikarbonilgrupas, kas iekšmolekulārās ciklizācijas apstākļos spētu mijiedarboties ar izveidotā cikloheksēnona  $\beta$ -oglekļa atomu. Tāpēc darba mērķa sasniegšanai tika izvirzīts uzdevums izpētīt skābās hidrolīzes/reciklizācijas apstākļos tādu 4a-aizvietotu dihidroindēno[1,2-*b*]piridīnu pārvērtības, kas reciklizācijas rezultātā varētu veidot gibāna cikla saslēgšanai piemērotus 9a-aizvietota fluorēnona atvasinājumus.

### 2.1.1. 4a-Aizvietotu 4-fenil-2-metil-5-okso-1H-4,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīnu iegūšana

Alkilējot 5-okso-1H-4,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīnu **72** aprotonā šķīdinātājā bāzes klātbūtnē, notiek divu – C<sub>4a</sub>- un *N*-alkilētu reģioizomēru veidošanās. Tā, veicot reakciju ar metiljodīdu acetonitrilā kālija hidroksīda klātbūtnē, C<sub>4a</sub>- un *N*-alkilēšanas produktu **65** un **75** attiecība ir 1:3.1. Ja alkilējot indēnopiridīnu **72** par alkilējošiem aģentiem izmanto alilbromīdu, propargilbromīdu vai  $\alpha$ -brometiķskābes etilesteri, tad nātrija hidrīda klātbūtnē acetonitrila vai heksametapola šķīdumā gandrīz selektīvi rodas C<sub>4a</sub>-alkilēšanas produkti **73a-c**.



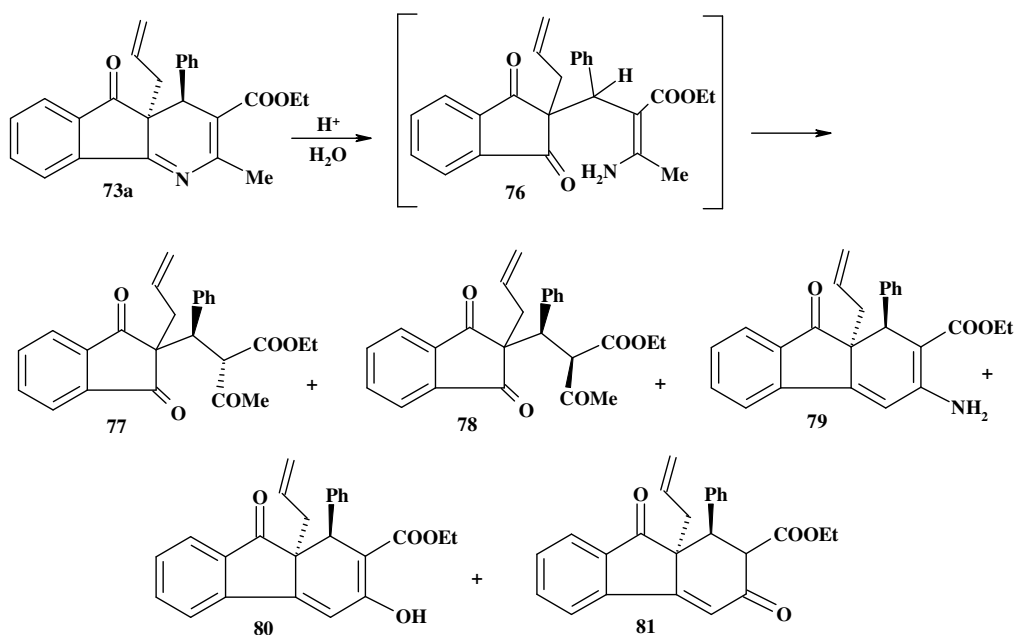
*N*-Alkilēto produktu **74a-c** iznākums nepārsniedz 11%, tāpēc C-alkilatvasinājumus **73a-c** ar labu iznākumu 70-77% izolē kristalizācijas rezultātā. Gadījumā, ja par alkilēšanas aģentu

izmanto propargilbromīdu, no reakcijas maisījumā bez C- un N-alkilēšanas produktiem papildus iegūst *N*-allenilindēnopiridīnu **74d** [44].

Pētot dihidroindēnopiridīnu C-alkilēšanu, ir parādīts, ka tā notiek stereoselektīvi: alkilgrupa C<sub>4a</sub> ogleklim pievienojas no 4-aizvietotājam pretējās puses, tā veidojoties indēnopiridīna 4,4a-*trans*-atvasinājumam [45].

### 2.1.2. 4a-Aizvietotu 4-fenil-2-metil-5-okso-4H-4a,5-dihidroindēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilsteru šķelšana skābā vidē

4a-Alil-4-fenil-2-metil-5-okso-4H-4a,5-dihidroindēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilsteru šķelšana skābā vidē. 4a-Alilindenopiridīna **73a** cikla uzslēgšana veikta līdzīgos apstākļos kā 4a-metilindēnopiridīna **65** skābā hidrolīzē. Rezultātā no reakcijas maisījuma tika izdalīti divi pamatprodukti ar ļoti līdzīgu hromatogrāfisko kustīgumu un trīs minorie produkti. Reakcijas pamatproduktu – indandiona atvasinājumu **77** un **78** summārais iznākums ir 61%, to attiecība 1:1,6, bet minoro produktu – 3-amino-, 3-hidroksi- un 3-oksofluorēnonu **79**, **80** un **81** iznākumi nepārsniedz attiecīgi 0,5-3%.



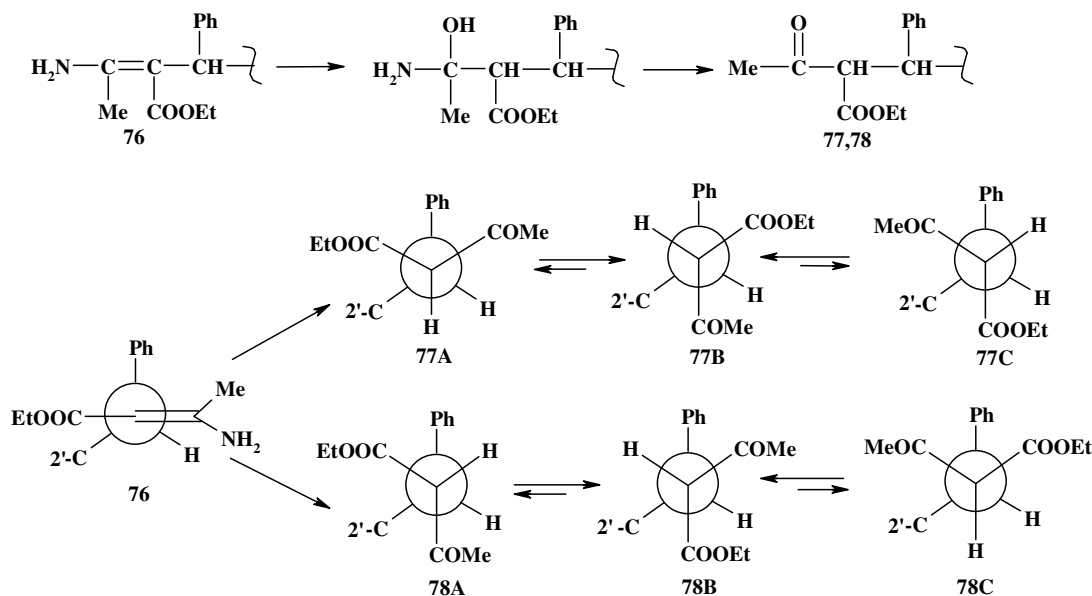
Pēc spektrālām īpašībām iegūtie fluorēnona atvasinājumi **79-81** ir ļoti līdzīgi indēnopiridīna **65** hidrolīzē iegūtajiem 9a-metilfluorēnona atvasinājumiem. Visu šo savienojumu PMR spektros, salīdzinot ar izejvielas spektru, ir izzudis piridīna 2-metilgrupas signāls un parādījies jauns signāls (s, 1H) pie 6,56-6,69 m.d., kurš atbilst fluorēnona molekulas 4-H protonam. 3-Aminofluorēnona **79** IS spektrā redzamas aminogrupas svārstības pie 3420 un 3300 cm<sup>-1</sup>.

3-Hidroksifluorēna **80** OH grupai atbilstošie signāli netika atrasti ne PMR, ne IS spektros, tāpat kā 4a-metil-3-oksifluorēna **69** gadījumā. To var izskaidrot ar iekšmolekulārās ūdeņraža saites veidošanos starp 3-OH un estera karbonilgrupām šajos savienojumos. Hidroksilgrupas esamību 4a-alil-3-hidroksifluorēna **80** molekulā apstiprina šī savienojuma masspektrs, kurā parādās gan molekulārais jons, gan  $[M-18]^+$  jons. 3-Ketofluorēna **81** PMR spektrā novēro divus dubletus, kuri atbilst 1-H un 2-H protonu sadarbībai ( $J = 13,0$  Hz). IS spektrā redzamas divu ketogrupu svārstības pie  $1640$  un  $1658$   $\text{cm}^{-1}$ .

Tā kā 4a-alilindēnopiridīna **73a** 4a-alkilgrupa un fenilaizvietotājs ir *trans* novietoti, tad šī pati situācija saglabājas reciklizācijas produktos, t.i. reakcijā rodas *trans*-1-fenil-9a-alilfluorēns, jo reakcija neskar piridīna cikla  $C_4$  un  $C_{4a}$  oglekļus.

Savienojumiem **77** un **78** ir vienāda molekulārā masa, fragmentācija un elementsastāvs. Produkta **78** IS spektrā redzamas trīs karbonilgrupu absorbcijas joslas, kamēr produkta **77** karbonilgrupu svārstību diapazonā to ir tikai divas. Tā kā pēdējā no tām ir plata, acīmredzot ir notikusi joslu pārklāšanās. Visi šie dati norāda, ka iegūtie produkti ir izomēri.

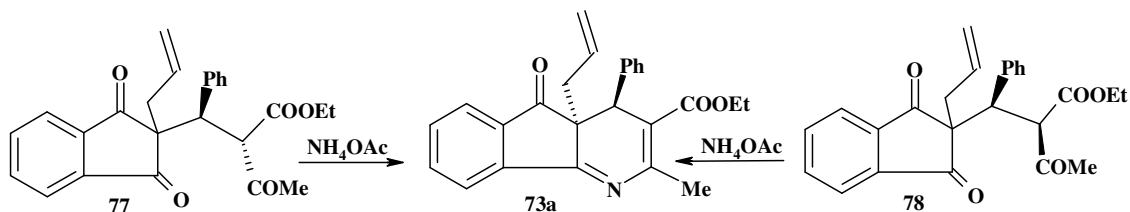
Primārais indēnopiridīna **73a** cikla uzslēgšanās produkts ir vaļējas virknes enamīns **76**, kurš reakcijas apstākļos hidrolizējas tālāk. Starpprodukta hidrolīze ietver enamīna fragmenta  $\beta$ -C atoma protonēšanos, kas var notikt gan no vienas, gan otras  $C=C$  saites plaknes puses, t.i., jaunajai  $C-H$  saitei veidojoties dubultsaites plaknes pretējās pusēs. Pēc aminogrupas aizvietošanas rodas divi izomēri – *cis*- un *trans*- $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2-alil-2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes esteri, kuri atšķiras ar  $\alpha$ -C atoma konfigurāciju.





Analizējot savienojumu **77** un **78** PMR spektrus, jāsecina, ka abu  $\alpha$ -acetilpropionskābes esteru izomēru  $\alpha$ -H un  $\beta$ -H protoniem raksturīga liela (11,2 Hz) spin-spinu mijiedarbības konstante, kas norāda uz šo protonu antiperiplanāro novietojumu. Šāds  $\alpha$ -H un  $\beta$ -H protonu *trans* novietojums iespējams tikai šo savienojumu **B** konformācijās (**77B**, **78B**), kurās tiek sasniegts mazākais *gaos* mijiedarbību skaits. Salīdzinot PMR spektrus, redzams, ka savienojuma **78** estergrupas protonu signāli (0,73 un 3,69 m.d.) novietoti stiprākos, bet acetilgrupas signāls (2,37 m.d.) – vājākos laukos nekā savienojuma **77** atbilstošie protonu rezonanses signāli (1,15 un 4,00 m.d. – COOEt; 1,82 m.d. – COMe). Šīs īpatnības ļauj noskaidrot iegūto diastereomēru struktūru: indandionilgrupas dubultsaišu sistēma ekranē tās tuvumā esošo sinklināli novietoto fenilpropionskābes  $\alpha$ -C vietas aizvietotāju, līdz ar to šī aizvietotāja protonu signāli parādās stiprākos laukos. Tas nozīmē, ka izomēra **77** molekulā transoīdi novietotas fenil- un acetilgrupas, bet izomēra **78** molekulā – fenil- un estergrupas.

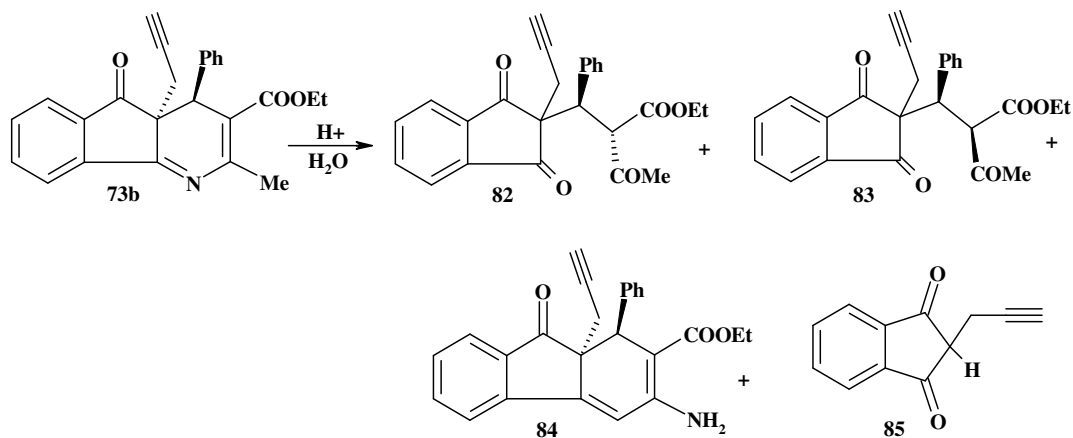
Iegūto savienojumu **77** un **78** *trans*- un *cis*- $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2-alil-2,3-dihidro-1,3-dioksa-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes atvasinājumu struktūru apstiprina arī pretsintēze – 4a-alil-indēnopiridīna **73a** iegūšana abu triketonu reakcijā ar amonija acetātu. Zināms, ka 2-(3-oksobutan-1-il)indan-1,3-dioni ar amonija acetātu ledus etiķskābē ciklizējas par 1*H*-4,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridina atvasinājumiem [46], līdzīgi no 2-metilindandiona **67** ir iegūts atbilstošais 4a-metilaizvietotais 4a,5-dihidroindēnopiridīns **65** [42]. Analogiskā ciklizācijas reakcijā, no (2'-alilindandion-2'-il)propionskābes etilesteru izomēriem **77** un **78** iegūst vienu un to pašu 4a-alilindēnopiridīnu **73a**. Indēnopiridīna iznākumi ciklizācijā ir augsti: 84% no estera **77** un 92% no estera **78**. Atšķirībā no 2-metilindandiona **67** ciklizācijas fluorēnoni **79** un **80** šajā reakcijā rodas ļoti maz, tie pat netika izdalīti no reakcijas maisījuma; to klātbūtne konstatēta tikai hromotogrāfiski, izmantojot atbilstošos standartus.



Salīdzinot 4a-alilindēnopiridīna **73a** hidrolīzi ar iepriekš aprakstīto 4a-metilindēnopiridīna **65** šķelšanu skābā vidē, jāsecina, ka 4a-alilatvasinājuma piridīna cikla uzslēgšanās norit ievērojami grūtāk un reciklizācijas produkta, t.i. 3-aminofluorēnona atvasinājuma iznākums ir zemāks. Daļēji tas varētu būt izskaidrojams ar pieaugošo 4a-alkilgrupas radīto cikla C<sub>9b</sub> atoma sterisko ekranējumu, pārejot no metil- uz alilaizvietotāju. Atšķirībā no 4a-alildihidropiridīna **73a**

hidrolīzes, jau aprakstītajā [42] 4a-metilanaloga **65** šķelšanās divu  $\alpha$ -acetilindandionilpropionskābes estera izomēru veidošanās nebija konstatēta. Atkārtojot dihidroindēnopiridīna **65** hidrolīzes eksperimentu un rūpīgāk frakcionējot reakcijas maisījumu, izdevās izolēt abus, t.i., *cis*- un *trans*-  $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2-metil-2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilesterus ar iznākumiem 20 un 46 %.

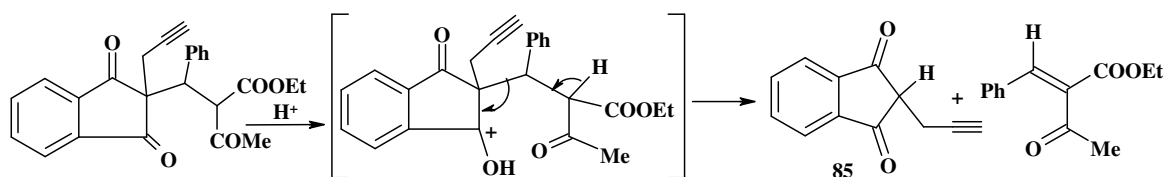
4-Fenil-2-metil-4a-(prop-2'-inil)-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilestera skābā šķelšana. Ļoti līdzīgi 4a-alilindēnopiridīna **73a** hidrolīzei norit arī 4a-(prop-2'-inil)indēnopiridīna **73b** skābās šķelšanas reakcija. Analogiskos apstākļos (14 stundu vārīšana 0.22M HCl šķīdumā etanola-ūdens vidē) kā reakcijas pamatprodukti rodas *trans*- un *cis*- $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-diokso-2-(prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilestera diastereomēri **82** un **83** (iznākumi 18% un 23%). Reakcijas minorie produkti ir 3-amino-9a-(prop-2'-inil)fluorēnons **84** (iznākums 5%) un 2-(prop-2'-inil)indan-1,3-dions (**85**) (iznākums 1%).



Vienādā molekulārā masa un elementsastāvs, arī IS un PMR spektru līdzība apstiprināja *trans*- un *cis*- $\alpha$ -acetil-2,3-dihidro-1,3-diokso- $\beta$ -fenil-2-(prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-ilpropionskābes etilesteru **82** un **83** izomēro dabu. Šo savienojumu PMR spektros  $\alpha$ -H un  $\beta$ -H protonu spin-spinu mijiedarbības konstantes ir lielas (**82** – 11,2 Hz un **83** – 11,0 Hz), kas norāda uz minēto protonu atrašanos *trans* stāvoklī vienam attiecībā pret otru, līdzīgi kā alilatvasinājumu **77** un **78** gadījumā. Protonu spektru salīdzināšana noskaidro  $\alpha$ -C un  $\beta$ -C atomu relatīvo konfigurāciju. Savienojuma **83** estergrupas signāli atrodas stiprākos (0,81 un 3,74 m.d.), bet acetilgrupas – vājākos (2,33 m.d.) laukos atšķirībā no savienojuma **82** signāliem (1,18 un 3,93 m.d. – COOEt; 1,81m.d. – COMe). Šāds spektru raksturs, līdzīgi kā alilatvasinājumu **77**, **78** gadījumā, rāda, ka savienojumā **82** sinklināli indandionilfragmentam atrodas acetilgrupa, bet savienojumā **83** – esterfunkcija.

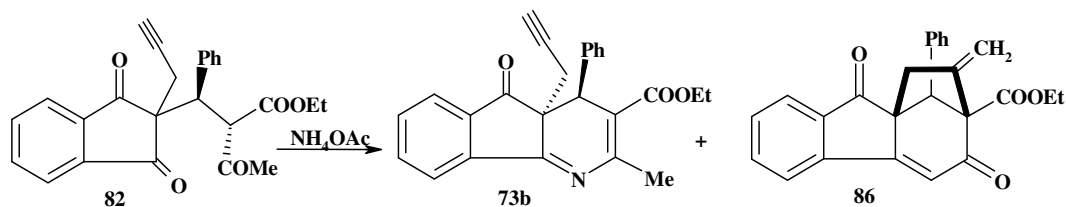
3-Amino-9a-(prop-2'-inil)fluorēnona **84** struktūru apstiprina PMR spektrā esošais fluorēnioniem raksturīgais 4-H atoma singlets (6,55 m.d.) un NH<sub>2</sub> grupas signāls (6,29-6,78 m.d.). Aminogrupas svārstības reģistrētas arī IS spektrā (3480, 3350 cm<sup>-1</sup>).

No reakcijas maisījuma ar viszemāko iznākumu izdalītais produkts ir 2-(prop-2'-inil)indandions (**85**). Tas rodas retro-Mihaela reakcijā, trūkstot  $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-dioksa-2-(prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes estera (**82** vai **83**)  $\beta$ -C-2-C saitei (saitei starp propionskābes un indandiona fragmentiem) un molekulai sašķeļoties par indandionu **85** un benzilidēnacetetiķesteri.

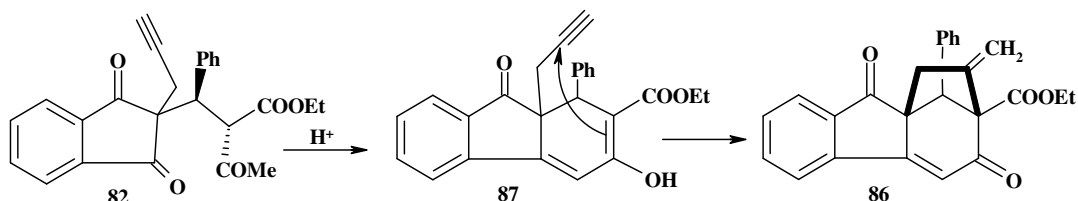


2-Monoaizvietota indandiona rašanās ir visai negaidīta, bet iegūtā savienojuma spektrālās īpašības tā struktūru droši pierāda. Šī savienojuma PMR spektrā nav signālu (ester-, acetil- vai C=C-Me grupas, kā arī CHPh fragmenta), kas atbilstu lielam izejvielas molekulas fragmentam. Infrasarkanajā spektrā ir karbonilgrupām un acetilēnfragmentam C≡C-H raksturīgās svārstības (C=O 1745, 1710 cm<sup>-1</sup>; ≡C-H 3250 cm<sup>-1</sup>). Par (prop-2'-inil)grupas klātbūtni liecina arī PMR spektrs (≡CH triplets pie 1,78 m.d. un CH<sub>2</sub>-CH grupas multiplēts pie 2,78-3,22 m.d.). Aromātisko protonu signāli veido divas vienādas intensitātes (2H katrā) grupas, kas norāda uz simetrisku aizvietotāju izkārtojumu indāna fragmentā.

Lai viennozīmīgi pierādītu savienojumu struktūru, izdarīta *trans*- un *cis*- $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-dioksa-2-(prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilesteru (**82** un **83**) reakcija ar amonija acetātu ledus etiķskābē. Reakcijas pamatprodukts, kā jau bija gaidīts, ir 4a-(prop-2'-inil)indēnopiridīns **73b** (iznākums attiecīgi 72% un 92%). Estera **83** gadījumā indēnopiridīns ir vienīgais ciklizācijas produkts. Turpretī no estera **82** ciklizācijas reakcijas maisījuma negaidīti tika izdalīts produkts, kura PMR, IS un masspektru analīze liecina par gībāna rindas savienojuma rašanos.



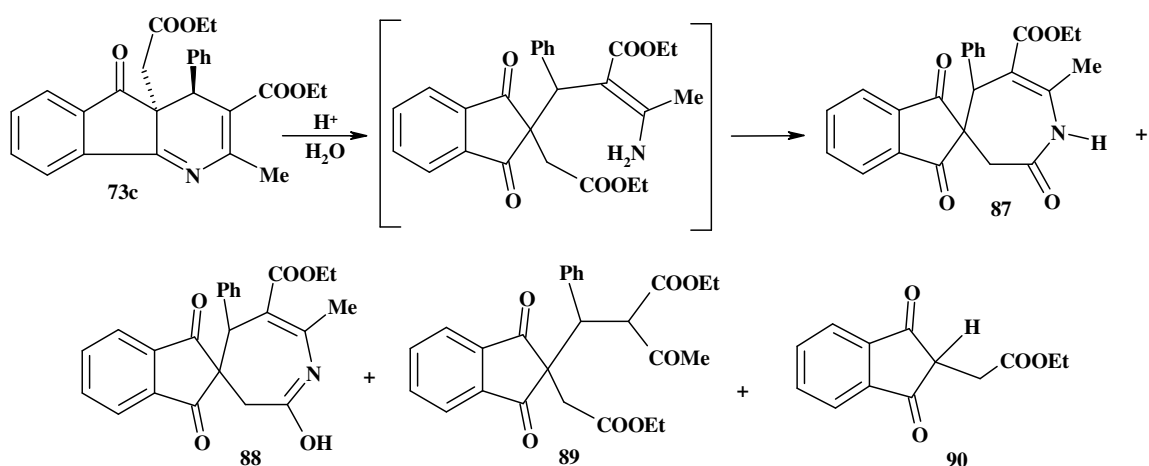
Savienojuma **86** PMR spektrā nav CH<sub>3</sub> grupai atbilstošā signāla, bet ir fluorēnioniem raksturīgais 4-H singlets (6.44 m.d.). Tas liecina, ka ir notikusi iekšmolekulāra krotonā kondensācija. IS spektrā ir trīs absorbcijas maksimumi C=O grupas rajonā (1665, 1710 un 1740 cm<sup>-1</sup>). Fluorēnona 1-H signāls ir izteikts singlets, kas būtu maz varbūtīgi fluorēndiona ketoformas gadījumā. PMR spektrs parāda arī būtiskas izmaiņas gaidāmā fluorēnona 9a-aizvietotājā: (prop-2'-inil)grupa ir pārveidojusies par aliltipa (CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>) aizvietotāju. Būtiski atšķirīgas ir gan sp<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>, gan sp<sup>2</sup>-CH<sub>2</sub> grupu atsevišķu protonu ķīmiskās nobīdes (2,55 un 3,31 m.d. CH<sub>2</sub> grupai, 5,29 un 5,78 m.d. =CH<sub>2</sub> grupai). Šāda atšķirība liecina par alilfragmenta iesaistīšanos tādā telpiski fiksētā struktūrā, kuras pretējās puses ļoti atšķirīgi ietekmē pārējā molekulas daļa. Šādai situācijai pilnībā atbilst gibāna struktūra **86**. Gibāna atvasinājuma – benzo[*a*]azulēn-6,10-diona **86** rašanās liecina, ka reakcijas apstākļos ir notikusi  $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-diokso-2-(prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilestera iekšmolekulāra ciklizācija par 3-hidroksi-1,9a-dihidrofluorēnonu **87**. Hidroksifluorēna enolfragmenta  $\beta$ -ogleklim kā nukleofīlam centram mijiedarbojoties ar nepiesātināto C≡C saiti, izveidojas jauns divatomu tilts starp fluorēna C<sub>2</sub> un C<sub>9a</sub> atomiem.



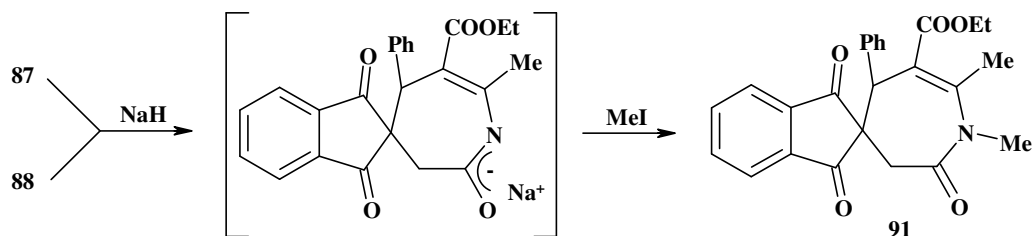
Faktam, ka gibāna atvasinājums radies, ciklizējot tikai vienu (prop-2'-inil)indandionil)-propionskābes estera izomēru, pagaidām nav izskaidrojuma.

(3-Etoksikarbonil-4-fenil-2-metil-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]pirid-4a-il)etiķskābes etilestera šķelšana skābā vidē. 4a-(Etoksikarbonilmetil)dihidroindēnopiridīna **73c** skābā šķelšana, kā to varēja gaidīt, norit atšķirīgi no iepriekš aprakstītajām indenopiridīna alil- un (prop-2'-inil)atvasinājumu reakcijām, un tās rezultātā iegūtā  $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-diokso-2-(etoksikarbonil)metil-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilestera (**89**) iznākums ir niecīgs (tikai 5%). Kā reakcijas pamatprodukti rodas spiro(azepin-4,2'-indandiona) atvasinājumi **87** un **88**. Masspektroskopijas un elementanalīzes dati rāda, ka iegūtie savienojumi ir izomeri, jo tiem ir vienāds elementsastāvs, molekulas masa un fragmentācija. No PMR spektru analīzes izriet, ka abiem šiem produktiem reakcijas rezultātā izzudusi viena estergrupa, bet ir saglabājies CH<sub>3</sub>-C=C fragments, neizmainīts palicis arī CH-Ph mezgls. Tas izslēdz indēnopiridīna 3-vietā esošās

estergrupas hidrolīzi ar tai sekojošu skābes dekarboksilēšanos. Savukārt divu metilēngrupai atbilstošu dubletu (savienojumam **88** 3,04 un 3,38 m.d., savienojumam **87** 2,33 un 2,69 m.d.) parādīšanās izslēdz 4a-CH<sub>2</sub>COOEt grupas hidrolīzi un dekarboksilēšanos. Šie fakti ļauj savienojumiem **87** un **88** pierakstīt azepinona struktūru, kas ir izveidojusies iekšmolekulārās ciklizācijas rezultātā, mijiedarbojoties acikliskā enamīna NH<sub>2</sub> un indēnopiridīna 4a-aizvietotāja estergrupai. Vienīgais izomērijas veids, kurš ir iespējams dihidroazepinona 4-spiro(indan-1',3'-dion-2'-il)atvasinājuma molekulā, būtiski neizmainot PMR spektra raksturu, ir šī savienojuma keto- un enolformas veidošanās. 4,5-Dihidro-3*H*-azepīns **88** ir enolformā, ko apstiprina metilēngrupai atbilstošo dubletu atrašanās vājākos laukos (3,04 un 3,38 m.d.) nekā tas ir ketoformai **87** (2,33 un 2,69 m.d.).



Vienlaicīga abu tautomēro formu pastāvēšana un to izolēšana individuāla savienojumu veidā bija pārsteidzoša. Tāpēc tam tika meklēti papildus pierādījumi, veicot abu azepīna spiroatvasinājumu **87** un **88** alkilēšanu. Kā jau bija sagaidāms, tie bāzes klātbūtnē veido vienu un to pašu anjonu, kas reakcijā ar metiljodīdu dod vienu un to pašu produktu. Tālāk atlika noskaidrot, vai alkilprodukts ir azepīna *N*- vai *O*-metilatvasinājums. Iegūtā savienojuma **91** PMR spektrā ir metilgrupai atbilstošs singlets pie 3,38 m.d. Salīdzinot ar tuviem struktūras analogiem – metilētiem 2-piridona atvasinājumiem, var secināt, ka iegūtais produkts ir *N*-metilazepīns **91** (*N*-metil-2-piridona metilgrupas signāls ir pie 3,54 m.d., bet 2-metoksipiridīna – 3,8-4,0 m.d.).

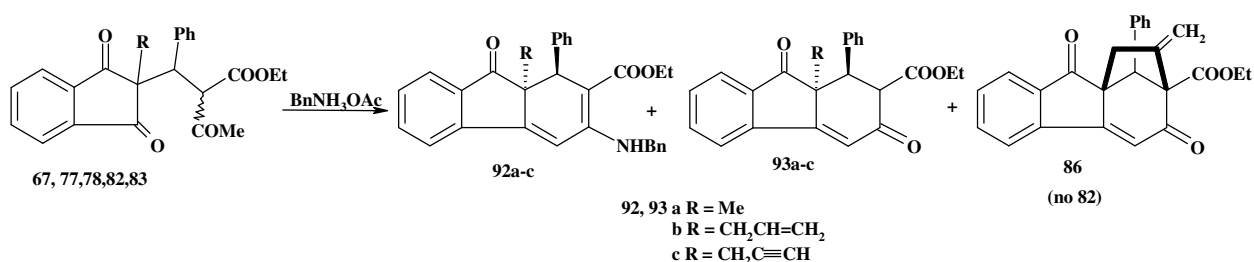


No indēnopiridīna **73c** cikla uzslēgšanas reakcijas maisījuma vēl izdalīts arī retro Mihaela reakcijas produkts – 2-monoaizvietotais indandions **90**. Savienojuma **90** PMR spektrā novērojamās signālu grupas pie 3,04 (dublets) un 3,71 (triplets) m.d. atbilst CH–CH<sub>2</sub> fragmentam, bet divas vienādas intensitātes (2H katrā) aromātisko protonu grupas – protoniem indāna fragmentā. Citu aromātisko protonu signālu trūkums un tikai vienas estergrupas klātbūtne liecina, ka reakcijā ir atšķēlusies fenilaizvietotāju un esterfunkciju saturošā molekulas daļa. IS spektrā novēro divām atšķirīgām karbonilgrupām raksturīgu absorbciju (indandiona C=O grupu un estergrupas svārstības pie 1710 un 1750 cm<sup>-1</sup>). Savienojuma **90** struktūras noskaidrošanu apgrūtināja situācija, ka atsevišķi CHCH<sub>2</sub> fragmenta protonu rezonanses signāli bija novērojami tikai DMSO šķīdumā uzņemtajā spektrā. Turpretī hloroforma šķīdumā notiek abu signālu pārklāšanās, veidojoties vienam asam singletam, kura intensitāte ir 3H.

### 2.1.3. $\alpha$ -Acetil- $\beta$ -(2-aizvietotu-2,3-dihidro-1,3-diokso-1H-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etil-esteru reakcija ar benzilamīna acetātu

2-Aizvietoti  $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-diokso-1H-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etil-esteri var kalpot kā potenciālas izejvielas 9a-aizvietotu fluorēnonu iegūšanai. Iepriekšējā nodaļā jau minēts, ka šo esteru reakcijā ar amonija acetātu ledus etiķskābē kā pamatprodukti veidojas indēnopiridīna atvasinājumi, bet fluorēnona atvasinājumu veidošanās praktiski nenotiek. Lai novērstu piridīna cikla veidošanos, mēģinājām amonija acetāta vietā lietot benzilamīna acetātu.

Apstrādājot  $\beta$ -(2-metil-2,3-dihidro-1,3-diokso-1H-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etil-esteri **67** ar benzilamīna acetāta pārākumu (6 ekv) ledus etiķskābē, kā reakcijas pamatprodukts iegūts 3-benzilamīnofluorēnons **92a** (iznākums 63%), bet kā blakus produkts 3-okso-fluorēnons **93a** (iznākums 14%). Iegūto savienojumu PMR spektros nav ne acetilgrupai (kā tas ir izejvielas gadījumā), ne ar dubultsaiti saistītai CH<sub>3</sub> grupai (kā dihidroindēnopiridīna gadījumā) atbilstošo signālu, bet ir 1-H-fluorēnona atvasinājumiem raksturīgais 4-H protona singlets (6,50 m.d. – **93a** un 6,77 m.d. – **92a**).



Bez tam PMR spektrā ir CH<sub>2</sub>Ph grupai atbilstošais dublets (4,63 m.d.), kā arī, salīdzinājumā ar izejvielu, palielināts aromātisko protonu skaits (14H, izejvielas gadījumā 9H). Benzilaminogrupas klātbūtni savienojuma **92a** molekulā apstiprina arī IS spektrā redzamās NH grupas svārstības (3280 cm<sup>-1</sup>).

Līdzīgos apstākļos  $\beta$ -(2-alil-2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilesteri **77,78** ar benzilamīna acetātu (6 ekv) veido 9a-alil-3-benzilamīno- un 9a-alil-3-ketofluorēnonus **92b** un **93b** ar 42% un 14% iznākumiem. Lietojot benzilamīna acetāta pārākumu (12 ekv), 9a-alil-3-benzilamīnofluorēnona **92b** iznākums palielinās līdz 62%.

3-Benzilamīnofluorēnona **92b** struktūru apstiprina IS (NH grupas svārstības 3300 cm<sup>-1</sup>) un PMR spektri (CH<sub>2</sub>Ph grupas signāli pie 4.50-4.99 m.d.).

Par savienojumu **93a** 3-ketofluorēnona struktūru var spriest, salīdzinot tā un 9a-alil-3-ketofluorēnona **93b** spektrus. Šo savienojumu PMR spektros novēro līdzīgu 1-H un 2-H protonu mijiedarbību (3,90 m.d., dublets un 4,19 m.d., dublets,  $J = 12,4$  Hz), un IS spektrs liecina par trīs karbonilgrupu esamību molekulā.

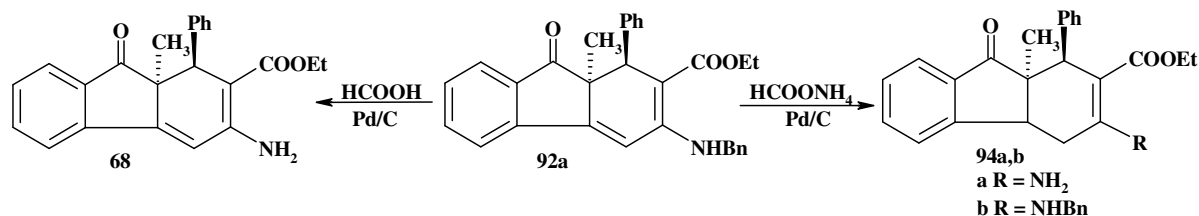
Reaģējot  $\beta$ -((2-prop-2'-inil)-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilesteriem **82,83** ar benzilamīna acetāta pārākumu (18 ekv) 6 stundas viršanas temperatūrā, no reakcijas maisījuma ar hromatografijas palīdzību tika izdalīti 3-benzilamīno- un 3-ketofluorēnoni **92c** un **93c** (iznākumi 27 un 5%) un benzo[*a*]azulēn-6,10-dions **86** (iznākums 13%). Abu savienojumu **92c** un **93c** spektri ir līdzīgi jau iepriekš aprakstīto fluorēnonu spektriem, tāpēc to struktūras pierādīšana grūtības nesagādāja. Savienojuma **86** struktūras pierādījumu skat. 28 lpp.

#### ***2.1.4. 3-Benzilamīno-1-fenil-9a-metil-9-okso-9,9a-dihidro-1H-fluorēn-2-karbonskābes etilesteru reducēšana***

Kā parādīts iepriekšējās nodaļās, 4a-aizvietotu indēnopiridīnu skābās reciklizācijas reakcijā radušos 3-aminofluorēnonu iznākums ir zems, toties 3-benzilamīnofluorēnoni ir viegli iegūstami dihidroindēnopiridīnu skābās hidrolīzes pamatproduktu – 2-aizvietotu  $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)propionskābes etilesteru un benzilamīna acetāta reakcijā, kas ir izmantojama 3-aminofluorēnona atvasinājumu preparatīvai iegūšanai.

Vispirms benzilgrupas nošķelšanai lietojām vienu no standartmetodēm – reducēšanu ar skudrskābi Pd/C klātbūtnē. Pēc ilgstošas (32 stundas) 3-benzilamīnofluorēnona **92a** vārīšanas ar lielu skudrskābes pārākumu (66 ekv) Pd/C klātbūtnē metanola šķīdumā tika panākta pilnīga

izejvielas izžušana un ar labu iznākumu (84%) iegūts 3-amīnofluorēnona **68**. Jāatzīmē, ka reakcijas laiks ir ļoti ilgs un reakcijai jāpatērē liels katalizatora daudzums.



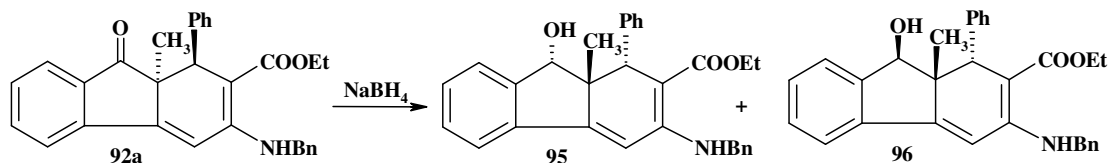
Lai saīsinātu reakcijas laiku un mēģinātu samazināt katalizatora daudzumu, skudrskābes vietā par ūdeņraža avotu tika mēģināts lietot amonija formiātu. Apstrādājot 3-benzilamīnofluorēnonu **92a** ar amonija formiātu (6 ekv) Pd/C klātbūtnē metanola šķīdumā istabas temperatūrā, izejviela pilnībā izzūd jau pēc 3,5 stundām, bet jaunveidotais produkts atšķiras no amīna **68**. Salīdzinot iegūtā savienojuma PMR spektru ar izejvielas spektru, var konstatēt CH<sub>2</sub>Ph grupas klātbūtni – CH<sub>2</sub> grupai atbilstošos signālus (dublets, 4.61 m.d.) un neizmainītu aromātisko protonu skaitu, kas liecina, ka debenzilēšanas reakcija nav notikusi. Toties izzudis ir fluorēnona atvasinājumiem raksturīgais 4-H protona singlets (~ 6,5 m.d.), bet tā vietā parādījušies jauni CH<sub>2</sub>-CH fragmentam (CH<sub>2</sub> – 2,62 m.d., dd un 3,25 m.d., dd,  $J = 15,9\text{ Hz}$  un  $J = 8,8\text{ Hz}$ ; CH – 3,05 m.d., t,  $J = 8,8\text{ Hz}$ ) atbilstoši signāli. No tā var secināt, ka notikusi C<sub>4</sub>-C<sub>4a</sub> saites reducēšana un izveidojies 3-benzilamīno-4,4a,9,9a-tetrahydrofluorēnona **94b**.

3-Benzilamīnofluorēnonam **92a** reaģējot ar amonija formiātu Pd/C klātbūtnē paaugstinātā temperatūrā, izdevās panākt arī benzilgrupas nošķelšanu un iegūt 3-amīno-4,4a,9,9a-tetrahydrofluorēnonu **94a**. Šī savienojuma struktūru apstiprina fakti, ka PMR spektrā ir izzuduši CH<sub>2</sub>Ph grupas signāli un parādījušies CH<sub>2</sub>-CH fragmentam atbilstošie signāli (dd, 2,82 m.d. un dd, 3,01 m.d. – 4-CH<sub>2</sub>; dd, 3,31 m.d. – 4a-CH), kā arī neaizvietotas NH<sub>2</sub> grupas signālu klātesamība gan PMR (6,46 m.d.), gan IS spektrā (3420 un 3310 cm<sup>-1</sup>).

Nolūkā iegūt 9-hidroksifluorēnona atvasinājumu, 3-benzilamīnofluorēnona tika apstrādāta ar nātrija borhidrīdu *i*-propanola šķīdumā. Reakcijas rezultāta radās divi fluorēnona atvasinājumi ar vienādu molekulas masu, fragmentāciju un elementsastāvu, kas rāda, ka iegūtie savienojumi ir izomēri. Abu savienojumu PMR spektros, salīdzinot ar izejvielas spektru, ir jauns signāls pie 4,97 m.d. (**95**) un 4,60-4,67 m.d. (**96**, pārklājas ar CH<sub>2</sub>Ph), kas varētu atbilst 9-H. Bez tam gan PMR spektrā (85 – 0,69 m.d. un 86 – 1,94 m.d.), gan IS spektrā (**95** – 3480 cm<sup>-1</sup>, **96** – 3420 cm<sup>-1</sup>) ir OH grupai atbilstoši signāli, IS spektrā izzudušas arī vienas karbonilgrupas svārstības. Tas liecina par fluorēnona molekulas 9-ketogrupas reducēšanu līdz OH grupai, izveidojoties



9-hidroksifluorēna atvasinājumiem. Radušies diastereomēri atšķiras ar OH un metilgrupas telpisko novietojumu.



Salīdzinot izomēru **95** un **96**  $^{13}\text{C}$ -KMR spektrus, redzams, ka izomēra **96** 9a-metilgrupas signāls ir nobīdīts stiprākos laukos (20,6 m.d.), salīdzinot ar savienojuma **95** atbilstošo signālu (28,5 m.d.). Bez tam izomēra **95** gadījumā novēro Overhauzera efektu starp 9-H un 9a-CH<sub>3</sub> grupām. Tas nozīmē, ka izomēra **95** OH un CH<sub>3</sub> grupas atrodas *trans*-stāvoklī, bet izomēra **96** – *cis*-stāvoklī.

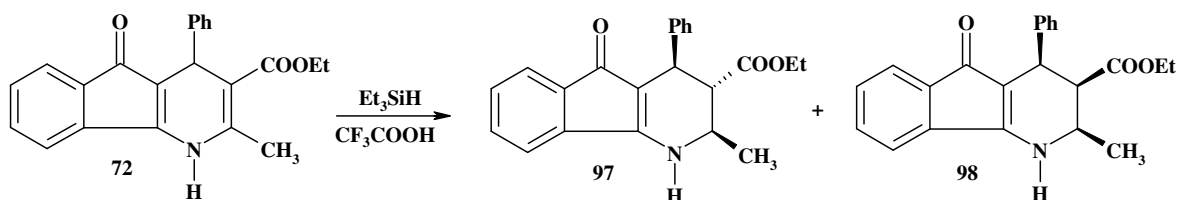
## 2.2. 5-OKSOTETRAHIDROINDĒNO[1,2-*b*]PIRIDĪNU PĀRGRUPĒŠANĀS

Kā parādīts iepriekšējā nodaļā, 4a-aizvietotos dihidroindēnopiridīnus divpakāpju sintēzē iespējams pārvērst par 9-alkil-3-amino-1*H*-9,9a-dihidrofluorēn-9-ona atvasinājumiem. Nolūkā atrast 9a-aizvietotu tetrahydrofluorēnonu sintēzei piemērotus intermediātus, pētījums tika paplašināts ar 4a-aizvietotiem 3,4,4a,5-tetrahidro-2*H*-indēnopiridīniem.

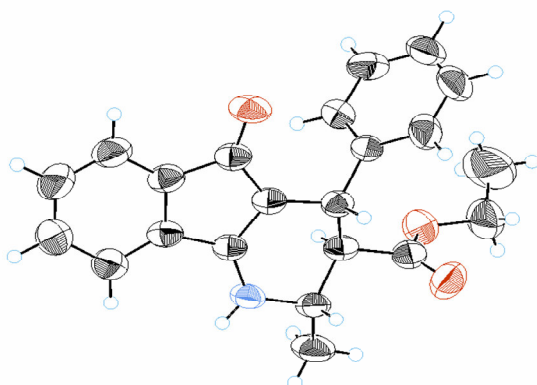
Darbam nepieciešamie 4a-aizvietotie 4,4a,5-tetrahidro-2*H*-indēnopiridīni tika iegūti, reducējot atbilstošos dihidroizomērus.

### 2.2.1. 2-Metil-5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes estera reducēšana ar trietilsilānu

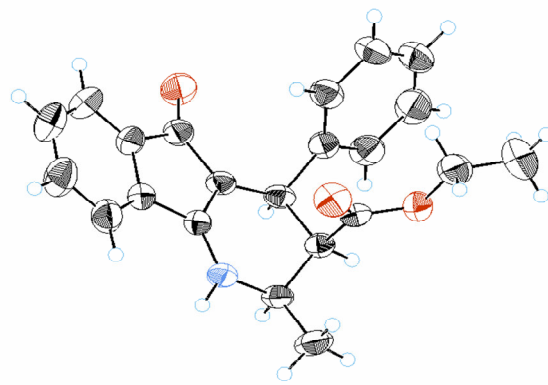
Reducējot monocikliskus 1,4-dihidropiridīnus, konkrēti 4-aizvietotus 2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīn-3,5-dikarbonskābes diesterus, ar trietilsilānu trifluoretiķskābes šķīdumā, veidojas 1,2,3,4-tetrahidropiridīni, kuru 2-,3- un 4-vietas aizvietotāji ieņem *trans* novietojumu [47]. Reducējot līdzīgos apstākļos 5-okso-4-fenil-4,5-dihidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes esteri **72**, notiek regiosektīva piridīna cikla C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub> saites reducēšana, otrai enaminokarbonilfragmenta dubultsaitei C<sub>9a</sub>=C<sub>4a</sub> paliekot neskartai. Reakcijas rezultātā iegūti divi 2,3,4,5-tetrahidroindēnopiridīna diastereomēri **97** un **98**, kuri atšķiras ar estera grupas telpisko novietojumu.



Diastereoisomēra **97** struktūra pierādīta, pamatojoties uz PMR spektra datiem. Lielās spin-spinu mijiedarbības konstantes starp 2-H/3-H un 3-H/4-H protoniem ( $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,7$  Hz) norāda, ka aizvietotāji pie C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> un C<sub>4</sub> oglekļa atomiem ir *trans* novietoti. Diastereoisomēra **98** PMR spektrā novērojamās spin-spinu sadarbības konstantes starp protoniem 2-H/3-H ( $J = 3,5$  Hz) un 3-H/4-H ( $J = 6,6$  Hz) ir ievērojami mazākas, kas norāda uz aizvietotāju pie C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> un C<sub>4</sub> atomiem *cis* novietojumu. Šos secinājumus un abu izomēru struktūru apstiprina rentgenstruktūranalīze (2.2.1.1. att. un 2.2.1.2. att., 2. un 3. pielikums).



2.2.1.1. att. (2R\*, 3S\*, 4R\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilestera (**97**) molekulas atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

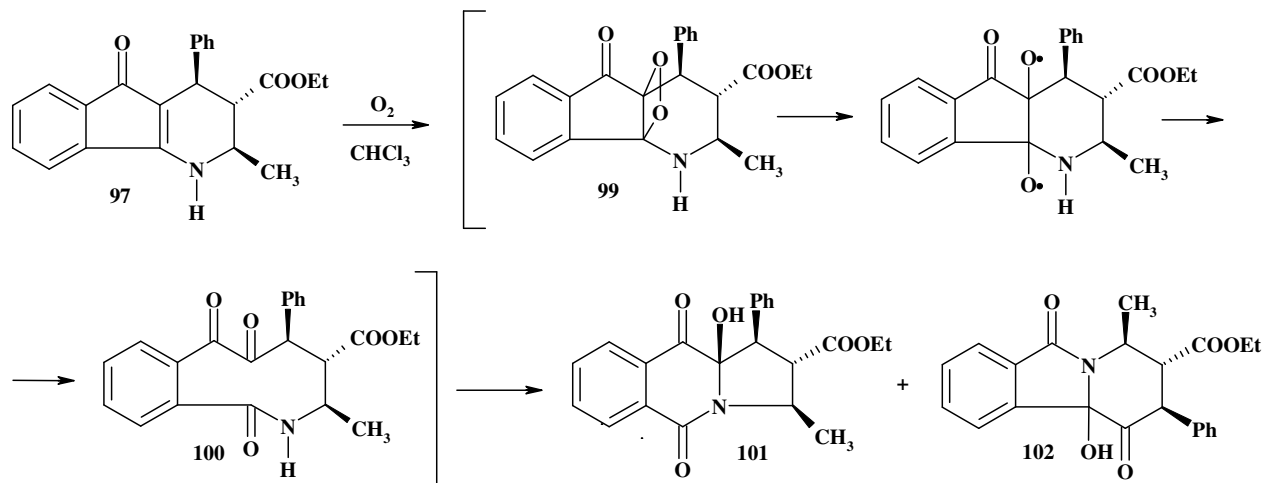


2.2.1.2. att. (2R\*, 3R\*, 4R\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilestera (**98**) molekulas atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

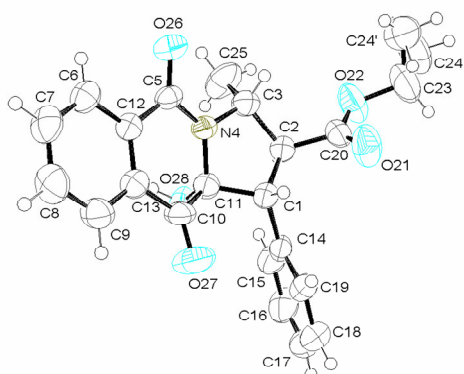
Diastereomēru **97** un **98** rašanos, reducējot dihidroindēnopiridīna C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub> saitī, var izskaidrot sekojoši. Reakcija sākas, triflouretiķskābei protonējot cikla C<sub>3</sub> atomu un izveidojoties reaģētspējīgam imonija jonam. Protonēšana var notikt gan no vienas, gan otras C=C saites plaknes puses, kas tad arī ir diastereomēru rašanās cēlonis. Protonēšanai sekojošā ūdeņraža pārnese no trietilsilāna uz imonija jonu, t.i. C<sub>2</sub> oglekli, notiek no 4-fenilgrupai pretējās cikla puses, tā novēršot fenilgrupas aksiālās mijiedarbības dēļ radītos traucējumus.

Izolējot no reakcijas maisījuma diastereoisomēru **97**, noskaidrojās, ka šis savienojums ir nestabils un gaisa skābekļa ietekmē viegli pārvēršas par 10a-hidroksi-5,10-diokso-1,2,3,5,10,10-heksahidropirrolo[1,2-b]izohinolīn-2-karbonskābes etilesteri **101** un 10b-hidroksi-1,6-diokso-1,2,3,4,6,10b-heksahidropirido[2,1-a]izoindolu **102**. Cikla pārgrupēšanos izraisa skābekļa

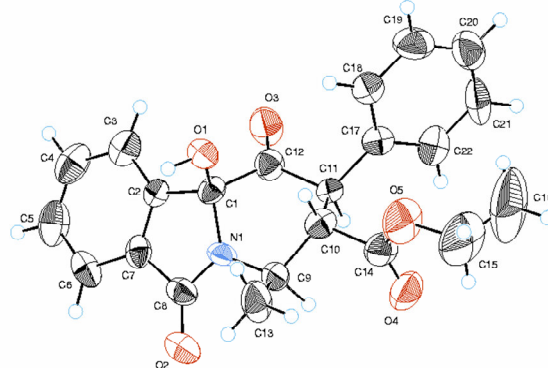
molekulas pievienošanās  $C_{4a}=C_{9b}$  dubultsaitei. Tālāk endoperoksīdā **99** notiek šīs saites raušana, kā starpproduktam veidojoties makrocikliskam triketonam **100**, kurā atomu savstarpējā telpiskā novietojuma dēļ notiek jaunas saites veidošanās starp izejvielas slāpekļa un  $C_{4a}$ ,  $C_5$  atomiem, kas noved pie pirolo[1,2-*b*]izohinolīna un pirido[2,1-*a*]izoindola atvasinājuma.



Abiem savienojumiem **101** un **102** ir vienāds, bet no izejvielas atšķirīgs elementsastāvs. Salīdzinot izejvielas un abu produktu PMR spektrus, var redzēt, ka būtiskas izmaiņas ir notikušas indēnopiridīna molekulas aromātiskajā daļā. Tomēr noskaidrot savienojumu **101** un **102** struktūru ar PMR spektroskopijas palīdzību neizdevās, tam bija nepieciešama rentgenstruktūranalīze. Tā parādīja (2.2.1.3. att. un 2.2.1.4. att., 4. un 5. pielikums), ka analizējamie savienojumi ir struktūrizomēri – pirolo [1,2-*b*]izohinolīna **101** un pirido[2,1-*a*]izoindola **102** atvasinājumi.



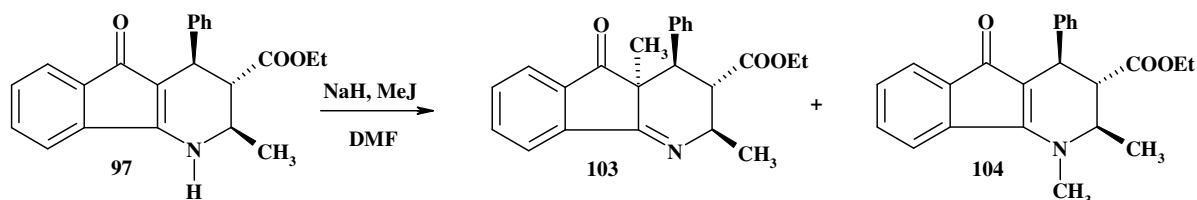
2.2.1.3. att. (1*R*\*, 2*S*\*, 3*R*\*, 10*aR*\*)-5,10-Diokso-1-fenil-10*a*-hidroksi-3-metil-1,2,3,5,10,10*a*-heksahidropirolo[1,2-*b*]izohinolīn-2-karbonskābes etilestera (**101**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi



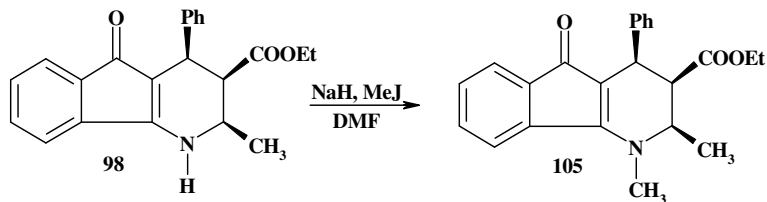
2.2.1.4. att. (2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-1,6-Diokso-2-fenil-10*b*-hidroksi-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-heksahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilestera (**102**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

### 2.2.2. 2-Metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilesteru alkilēšana

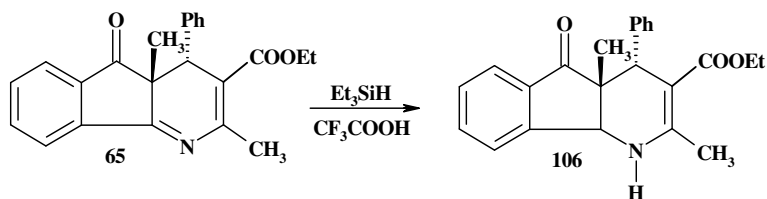
5-Okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]piridīnu **97** un **98** metilēšana veikta līdzīgi kā 5-okso-1H-4,5-dihidroindēno[1,2-b]piridīna **72** alkilēšana. Apstrādājot indēnopiridīnu **97** ar metiljodīdu dimetilformamīdā nātrija hidrīda klātbūtnē, iegūst atbilstošos C- un N-alkilproduktus ar iznākumiem 27 un 35%. Savienojumu struktūru apstiprina to PMR spektri: metilgrupu signāli attiecīgi 1,49 m.d. – 4a-CH<sub>3</sub> un 3,60 m.d. – N-CH<sub>3</sub>.



Tādos pat apstākļos alkilējot indēnopiridīnu **98**, iegūts tikai N-alkilēšanas produkts **105** (iznākums 48%).



Mēģinājums iegūt 4a-metiltetrahidroindēnopiridīnu **103** no atbilstošā 4a-metil-dihidroatvasinājuma **65**, reducējot to ar trietilsilānu trifluoretiķskābē, izrādījās neveiksmīgs: reakcijas rezultātā notika piridīna ciklā C<sub>9b</sub>=N saites reducēšana, bet C<sub>2</sub>=C<sub>3</sub> saite palika neskarta.

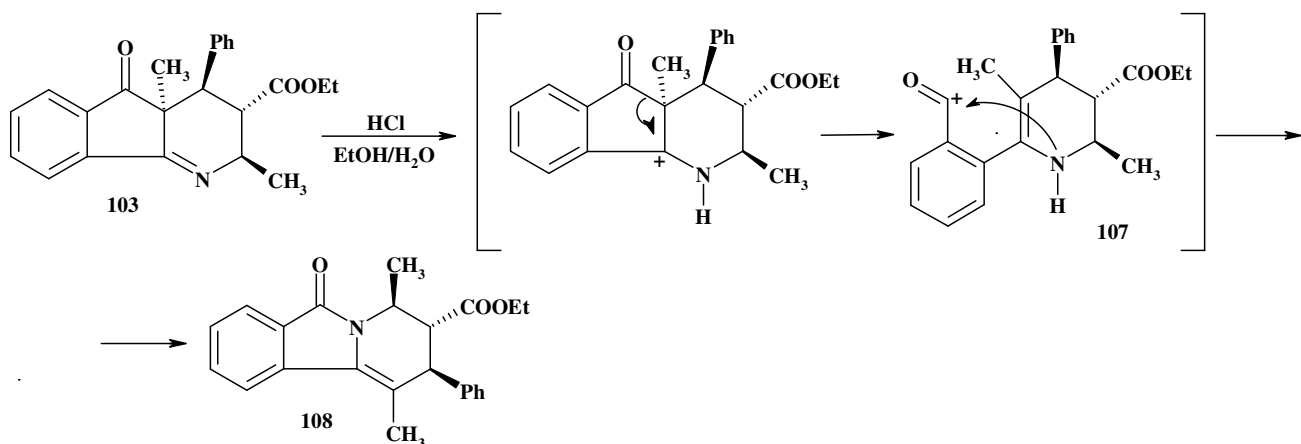


Iegūtā 4,4a,5,9b-tetrahidro-1H-indēnopiridīna **106** PMR spektrā ir 9b-H protonam atbilstošs dublets pie 4,56 m.d. ( $J = 5,1$  Hz), kā arī NH dublets pie 5,05 m.d.

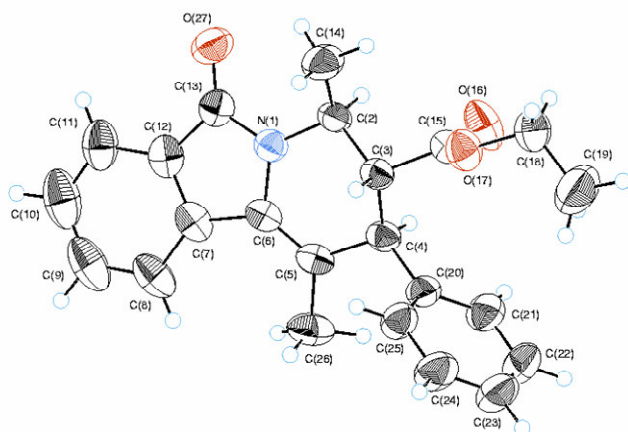
### 2.2.3. 4a-Metil-3,4,4a,5-tetrahidro-2H-indēnopiridīna pārgrupēšana par 1,4-dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-a]izoindol-3-karbonskābes etilesteri

Nākamais uzdevums bija noskaidrot, kā 4a-metiltetrahidroindēnopiridīns **103** izturas skābās hidrolīzes reakcijas apstākļos. 4a-Metiltetrahidroindēnopiridīna cikla uzslēgšanai būtu

jānorit kā azometīnsaites N=C<sub>9b</sub> hidrolīzei. Sagaidāmie reakcijas produkti varētu būt 2,2-diaizvietots indandiona atvasinājums (3-amino-2[(2-metil-1,3-dioksindan-2-il)fenilmetil]-butānskābes etilesteris), tetrahidroindēnopiridīns, kas no izejvielas atšķirtos tikai ar C<sub>4a</sub> atoma konfigurāciju, vai 1*H*-tetrahydrofluorēnona atvasinājums, ja vien terminālās metilgrupas reakcijas spēja būtu pietiekama iekšmolekulārai krotonai kondensācijai. Tomēr pēc 4 stundu ilgas vārīšanas 0,09M HCl (1,5 ekv) spirta-ūdens šķīdumā (4:1) no reakcijas maisījuma tika izolēts produkts, kura spektrālas īpašības neatbilst nevienai no prognozētajām struktūrām. PMR spektrā nav fluorenona atvasinājumiem raksturīgā signāla (4-H singlets pie 6,5-6,7 m.d.), bet divu metilgrupu klātbūtne liecina, ka iekšmolekulārā krotonā kondensācija nav notikusi un fluorēnona cikls nav veidojies. Ne PMR, ne IS spektrs neliecināja par NH<sub>2</sub> grupas klātbūtni, kas varētu būtu acikliskajā hidrolīzes produktā.



Savienojuma **108** elementsastāvs ir tāds pats kā izejvielai. Tāds tas varētu būt savienojuma **103** diastereomēram ar pretēju 4a-C konformāciju. Taču iegūta savienojuma PMR spektrā redzami divi CH<sub>3</sub> grupu signāli, no kuriem viens atbilst CHCH<sub>3</sub> mezglam, taču otras grupas ķīmiskā nobīde ir būtiski mainījies (no 1.64 izejvielai uz 2,29 m.d. produktam), kas atbilst CH<sub>3</sub> grupai pie dubultsaites. Bez tam būtiski mainījies arī aromātisko protonu raksturs. Rentgenstruktūranalīze (2.2.2.1. att. un 6. pielikums) parādīja, ka ir notikusi 4a-miltetrahidroindēnopiridīna **103** iekšmolekulāra pārgrupēšanās un ir izveidojies 6-okso-2-fenil-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoidols **108**.



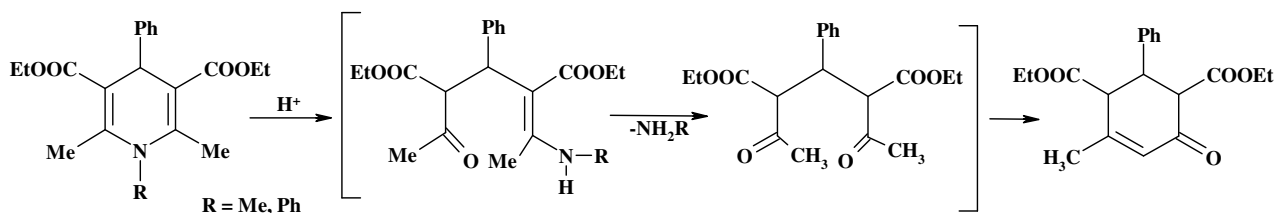
2.2.2.1. att. (2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-1,4-Dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilesterā (**108**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

4a-Metiltetrahidroindēnopiridīna **103** pārgrupēšanos par 2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindolu **108** var skaidrot sekojoši: pēc indēnopiridīna C=N saites protonēšanās nav notikusi ūdens pievienošanās cikliskajam imonija jonam, bet tā stabilizēšana sasniegta uz saites C<sub>4a</sub>-C<sub>5</sub> elektronu rēķina. Trūkstot šai saitei, rodas acīlija jons **107**, kurš pēc rotācijas ap indēnopiridīna C<sub>9a</sub>-C<sub>9b</sub> saiti mijiedarbojas ar slāpekļa nedalīto elektronu pāri un veido pirido[2,1-*a*]izoindola skeletu.

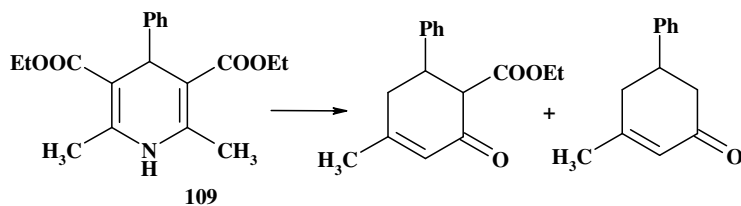
Jāatzīmē, ka indēno[1,2-*b*]piridīna rindas savienojumu pārgrupēšanās par pirrolo[1,2-*b*]izohinolīna vai pirido[2,1-*a*]izoindola atvasinājumiem līdz šim nav zināma.

### 2.3. SKĀBES KATALIZĒTA 4-AIZVIETOTU 1,4-DIHDROPIRIDĪNU ŠĶELŠANA SPIRTA-ŪDENS VIDĒ

Bez iepriekš aprakstītajām (10 lpp.) cikloheksēnonu iegūšanas metodēm literatūrā ir zināmi piemēri, kad šie savienojumi rodas 1,4-dihidropiridīnu (1,4-DHP) reciklizācijas rezultātā. Dažos gadījumos [48] tas izmantots 1,2- un 1,4-DHP maisījuma sadalīšanai (reciklizējas tikai 1,4-DHP), bet ir arī parādīts [49], ka samērā viegli pieejamie 1,4-dihidropiridīni var kalpot kā potenciālas izejvielas cikloheksēnonu iegūšanai. *N*-Aizvietotu 1,4-DHP tāpat kā indēnopiridīnu reciklizācijas reakcijas (21 lpp.) pamatā ir enamīnkarbonilsavienojumu skābā hidrolīze, kuras rezultātā veidojas aciklisks heptān-2,6-diona atvasinājums. Šī starpprodukta iekšmolekulārās krotonās kondensācijas rezultātā rodas 6-oksocikloheks-4-ēn-1,3-dikarbonskābes dietilesteris.



Līdzīgos apstākļos *N*-neaizvietota 1,4-dihidropiridīna **109** reciklizācijas produkti hidrolīzes un dekarboksilēšanās rezultātā dod 6-fenil-4-metil-2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes etilesteri un 5-fenil-3-metilcikloheks-2-ēnonu.



Tā kā 1,4-DHP klāsts ir plašs un daudzveidīgs, tad, izmantojot reciklizācijas reakciju, ir iespējams iegūt dažādus cikloheksēnona atvasinājumus.

### 2.3.1. 4-Aizvietotu 1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīnu iegūšana

4-Alkil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīn-3,5-dikarbonskābes dietilesteri un 3,5-diacetil-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridīns iegūti pēc klasiskās Hanča vispārīgās metodes ar 50-69% iznākumiem. 3,5-Diacetil-2,6-dimetil-4-metil-1,4-dihidropiridīns (iznākums 40%) sintezēts no 4-iminopentān-2-ona un propiolskābes [50].

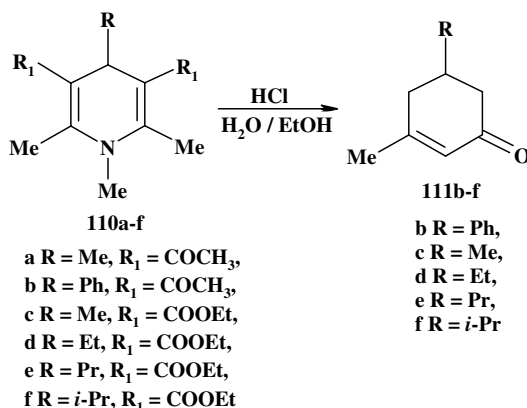
5-Acetil-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteris (iznākums 73%) iegūts no 4-iminopentān-2-ona un 3-okso-2-(1-fenilmetilidēn)butānskābes etilestera [51]. Analogiski sintezēti 4-etil- un 4-propil-5-acetil-2,6-dimetil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteri (iznākumi 60 un 74%), kā arī 5-ciāno-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteris (iznākums 50%).

Atbilstošie *N*-metil-1,4-dihidropiridīni ar 67-80% iznākumu iegūti, alkilējot pēc analogijas [52] 1,4-DHP ar metiljodīdu nātrija hidrīda klātbūtnē heksametapolā.

### 2.3.2. 5-Aizvietotu 3-metilcikloheks-2-ēnonu iegūšana 1,4-dihidropiridīnu reciklizācijas reakcijā

Reciklizējot 3,5-diacetil- un 3,5-dietoksikarbonil-1,4-dihidropiridīnus **110a-f** stipri skābā (2,4M HCl) spirta-ūdens vidē, kā reakcijas pamatprodukti ar labu iznākumu (54-84%) rodas 5-aizvietotie 3-metilcikloheksēnoni **111b-f**.

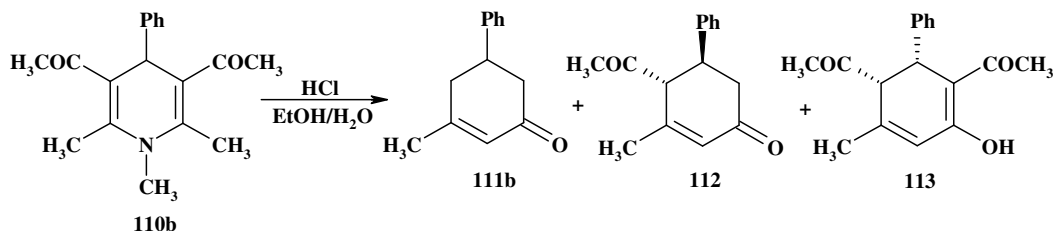
Reakcijas apstākļos notiek ne vien DHP cikla uzslēgšanās un cikloheksēna skeleta veidošanās, bet arī abu dihidropiridīna 3- un 5-vietas aizvietotāju eliminēšana. Tāpēc gan no diacetil-, gan no dietoksikarbonildihidropiridīniem **110a** un **110c** iegūst vienu un to pašu 3,5-dimetilcikloheksēnonu **111c**.



Iegūto 5-aizvietoto 3-metilcikloheks-2-ēnonu **111b,c,f** struktūra un spektrālās īpašības atbilst literatūrā aprakstītajām [53, 54, 23], jaunieģūto savienojumu **111d,e** struktūru pierāda to KMR, IS un masspektri.

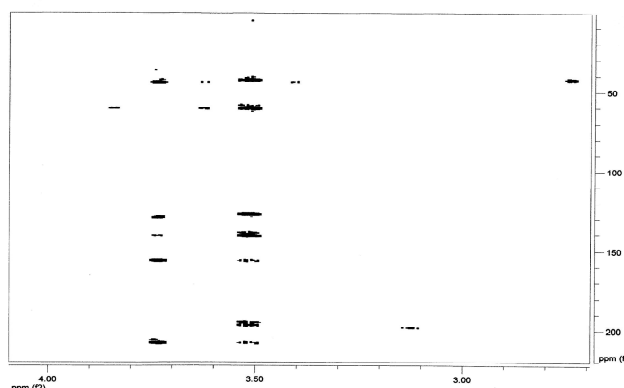
### 2.3.3. 3,5-Diacetil-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīna reciklizācija 1,5M HCl ietekmē

Veicot 3,5-diacetil-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-DHP (**110b**) reciklizāciju pazemināta skābes daudzuma (1,5M HCl) klātbūtnē, bez 5-fenil-3-metilcikloheks-2-ēnona (iznākums 30%) iegūst arī 4-acetil-5-fenilcikloheksēnona **112** un 1,5-diacetil-6-fenilcikloheksadiēna **113** atvasinājumus (iznākumi attiecīgi 18% un 2%). Tas nozīmē, ka mazāk skābā vidē karbonilfunkciju eliminēšana notiek tikai daļēji.





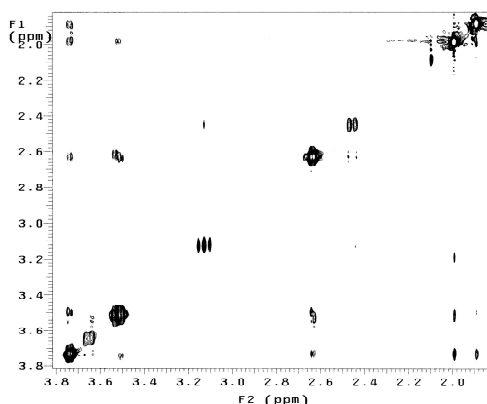
4-Acetil-5-fenilcikloheksēna **112** PMR spektrā ir cikloheksēna molekulai raksturīgie signāli (=CH pie 6,09 m.d. un =CCH<sub>3</sub> pie 1,91 m.d.), kā arī acetilgrupas signāls pie 2,01 m.d. Acetilgrupas klātbūtni papildus apstiprina arī IS spektrs (svārstības pie 1701 cm<sup>-1</sup>). Acetilgrupas novietojums, t.i. 4-acetilcikloheksēna reģioizomēra struktūra, noskaidrota ar gHMBC spektra (2.3.3.1. att.) palīdzību. Tajā redzama 4-H protona (3,76 m.d.) sadarbība ar cikloheksēna dubultsaites sistēmu (156,5 m.d un 129,1 m.d) un acetilfunkcijas karbonilgrupu (207,9 m.d.).



2.3.3.1. att. (4*S*\*, 5*R*\*)-4-Acetil-5-fenil-3-metilcikloheks-2-ēnona (**111b**) gHMBC spektra daļa

Savienojuma **112** PMR spektrā redzamā spin-spina mijiedarbības konstante starp 4-H un 5-H protoniem ( $J = 8,9$  Hz) norāda uz acetil- un fenilgrupas savstarpējo *trans* novietojumu.

Priekšstatu par aizvietotāju savstarpējo telpisko novietojumu papildina (H, H)-NOESY spektrs (2.3.3.2. att.), kurā novēro iekšmolekulāro Overhauzera efektu starp 4-H (3,76 m.d.) un vienu no 6-stāvoklī esošajiem protoniem (2,66 m.d.).



2.3.3.2. att. (4*S*\*, 5*R*\*)-4-Acetil-5-fenil-3-metilcikloheks-2-ēnona (**112**) (H, H)-NOESY spektra daļa

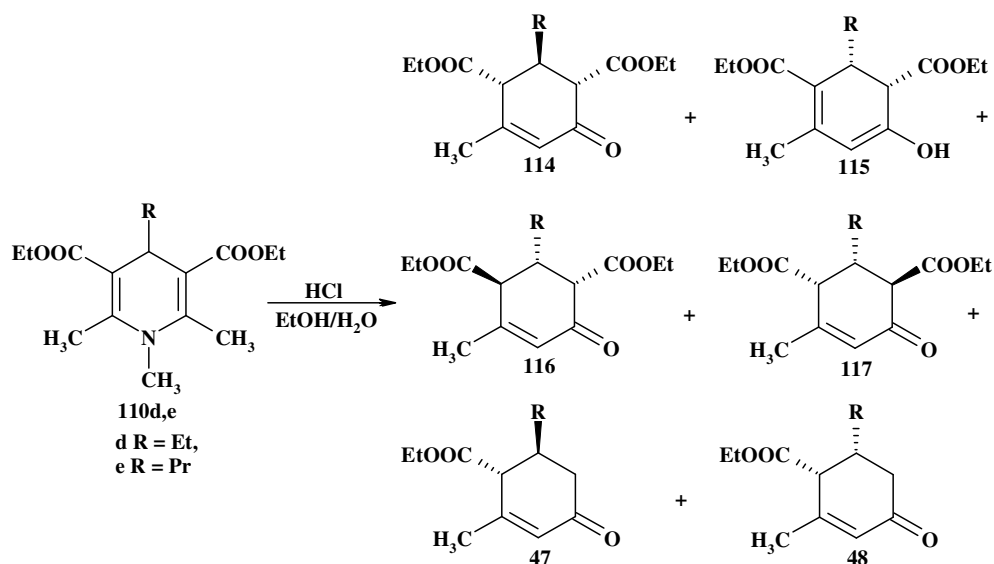
Šāda sadarbība iespējama tikai gadījumā, ja abi šie protoni novietoti aksiāli, bet acetilgrupa – ekvatoriāli. Tas nozīmē, ka molekulā abi telpiski lielie aizvietotāji (COCH<sub>3</sub> un Ph) novietoti ekvatoriāli.

Analizējot savienojuma **113** PMR spektru, redzams, ka šis 4,6-diacetilcikloheks-2-ēnons eksistē enolformā. Uz to norāda tikai viena ar acetilgrupu saistīta protona signāla (5-H) esamība spektrā. Bez tam vienas acetilgrupas signāls ir nobīdīts vājākos laukos, salīdzinot ar otras acetilgrupas signālu (attiecīgi 1,94 m.d. un 2,27 m.d.). Šo nobīdi izsauc 6-acetilgrupas atrašanās pie dubultsaites. <sup>13</sup>C KMR spektrā ir C=C-OH fragmentam atbilstošs signāls pie 180,4 m.d, kamēr ketoformas analoga (piemēram, cikloheksēnons **117**) karbonilgrupas signāls atrodas pie 194,0 m.d. Masspektrā redzams molekulārais un [M-18] jons. Par 1,5-diacetil-6-fenil-2-hidroksi-4-metilcikloheksadiēna-1,3 (**113**) fenil- un 5-acetilgrupas telpisko novietojumu var spriest pēc 5-H un 6-H protonu spin-spina mijiedarbības konstantes (1,1 Hz), kura norāda uz šo protonu *cis* novietojumu.

#### **2.3.4. 4-Alkil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3,5-dikarbonskābes dietilesteru reciklizācija 0,6M HCl ietekmē**

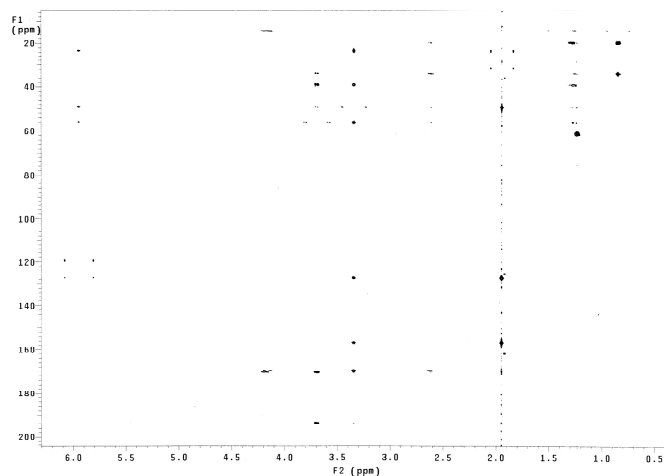
Salīdzinot ar acetilgrupu, esterfunkcija reciklizācijas reakcijas apstākļos ir stabilāka un atšķeļas grūtāk. Reciklizējot 4-etil- un 4-propil-1,4-dihidropiridīnus **110d,e** 0,6M HCl vidē, rodas mono- un dietoksikarbonilcikloheksēnonu diastereomēru maisījums. Pēc vairākkārtīgas hromatografijas kā individuālas vielas tika izolēti diesteri **117d** un **117e** (iznākums 8 un 6%), maisījums, kas sastāv no monoesteriem **47d,e**, **48d,e** un diestera **117d,e** (ja R = Et, attiecība 4:1:5, summārais iznākums 26%, ja R = Pr, attiecība 4:20:5, summārais iznākums 22%) un diesteru **114-116d,e** maisījums (neatkarīgi vai R = Et, vai Pr, abos gadījumos attiecība 1:1:0,2, summārais iznākums 34%).

PMR spektru analīze pierāda, ka visi iegūtie produkti pieder 3-metil-cikloheks-2-ēnons rindas savienojumiem, par ko liecina 2-H protona signāls pie 5,94-6,01 m.d. un 3-CH<sub>3</sub> grupas signāls pie 1,94-2,00 m.d. Signālu integrālās intensitātes pamato divu esterfunkciju esamību savienojumu **114-117d,e** molekulās, bet savienojumos **47-48** pierāda tikai vienas estergrupas klātbūtni.



Precīzi cikloheks-2-ēnona **117e** struktūra pierādīta, identificējot 1-H un 3-H protonus pēc gHMBC spektra (2.3.4.1. att.). Protons pie 3,70 m.d., kas sadarbojas ar cikloheksēnona karbonilgrupu (194,0 m.d.) un estera karbonilgrupu (170,5 m.d.), atbilst 1-H, bet protons ar ķīmisko nobīdi 3,35 m.d., kas sadarbojas ar cikloheksēnona dubultsaites oglekļiem C<sub>4</sub> (156,7 m.d.) un C<sub>5</sub> (127,4 m.d.), kā arī blakusesošā estera karbonilgrupu (169,8 m.d.), atbilst 3-H.

Estergrupu un propilgrupu telpiskais novietojums cikloheksēnona molekulā noteikts pēc spin-spina mijiedarbības konstantēm. Pie C<sub>1</sub> atoma esošā etoksikarbonilgrupa un propilgrupa ir savstarpēji *trans* novietotas ( $J_{1,2} = 13,2$  Hz), bet pie C<sub>3</sub> atoma esošā etoksikarbonilgrupa un propilgrupa ieņem *cis* novietojumu ( $J_{2,3} = 5,1$  Hz).

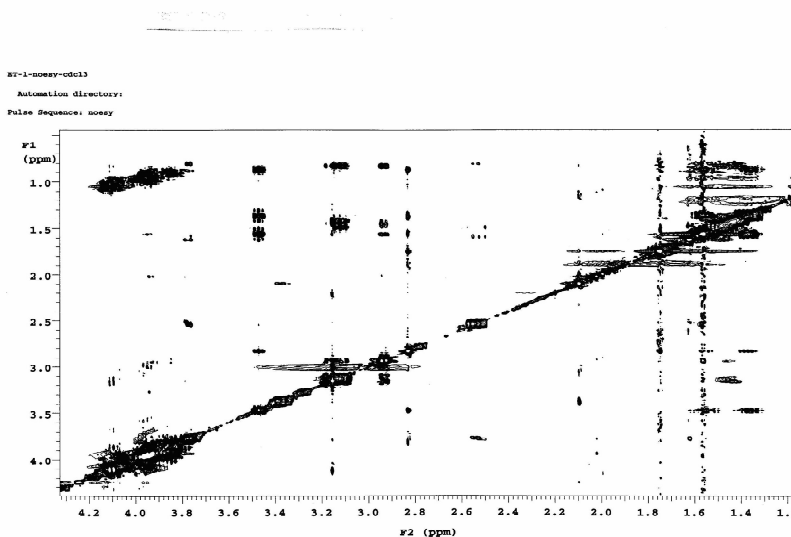


2.3.4.1. att. (1R\*, 2S\*, 3R\*)-4-Metil-6-okso-2-propilcikloheks-4-ēn-1,3-dikarbonskābes dietilestera (**117e**) gHMBC spektrs

2-Etil-4-metil-6-oksocikloheks-4-ēn-1,3-dikarbonskābes dietilestera (**117d**) struktūra pierādīta līdzīgi.

Kā jau minēts, no reakcijas maisījuma izolē arī cikloheksēnonu **114-116d,e** maisījumus. Savienojumu **114-116d** (R = Et) maisījuma PMR spektrā ir trīs atsevišķi 5-H protona signāli pie 5,87, 5,97 un 6,01 m.d., to integrālās attiecības ir 0,4:0,5:0,1. Pēc minētās integrālo vērtību attiecības ir iespējams noteikt pārējo protonu signālu piederību vienam vai otram izomēram.

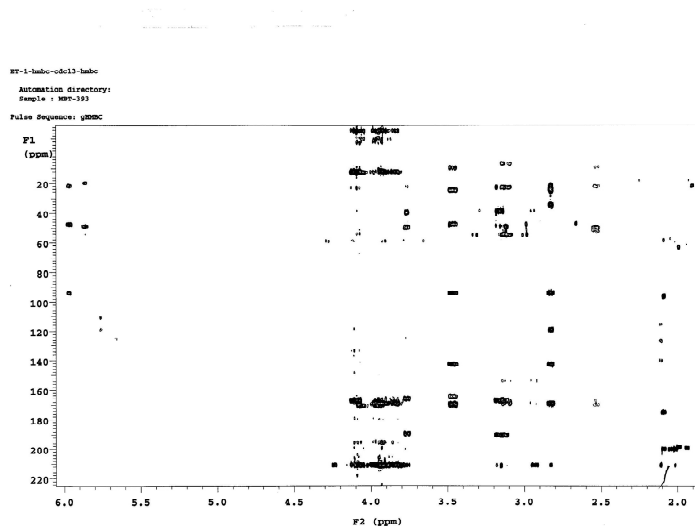
Šī maisījuma viena produkta 2-H protonam (3,47 m.d., dt) novēro sadarbību ar 1-H protonu (2,83 m.d.,  $J = 0,9$  Hz) un pie C<sub>2</sub> atoma esošās COOEt grupas CH<sub>2</sub> protoniem (7-7,5 Hz), bet sadarbību ar 3-H protonu nekonstatē. Šī savienojuma (H, H)-NOESY spektrā (2.3.4.2. att.) redzama 2-H protona sadarbība tikai ar 1-H un etilgrupas CH<sub>2</sub> protoniem. Bez tam, gan PMR spektrs (12,84 m.d.), gan <sup>13</sup>C KMR spektrs (170,7 m.d.) liecina par =C-OH fragmenta klātbūtni molekulā. Šie fakti apstiprina, ka analizējamais savienojums ir 2-etil-6-hidroksi-4-metilcikloheksa-3,5-diēna atvasinājums **115d**.



2.3.4.2. att. (1S\*, 2S\*, 3R\*)- un (1S\*, 2S\*, 3S\*)-2-Etil-4-metil-6-oksocikloheks-4-ēn-1,3-dikarbonskābes dietilesteru (**114d** un **116d**) un (1S\*, 2R\*)-2-etil-6-hidroksi-4-metilcikloheksa-3,5-diēn-1,3-dikarbonskābes dietilestera (**115d**) maisījuma (H, H)-NOESY spektra daļa

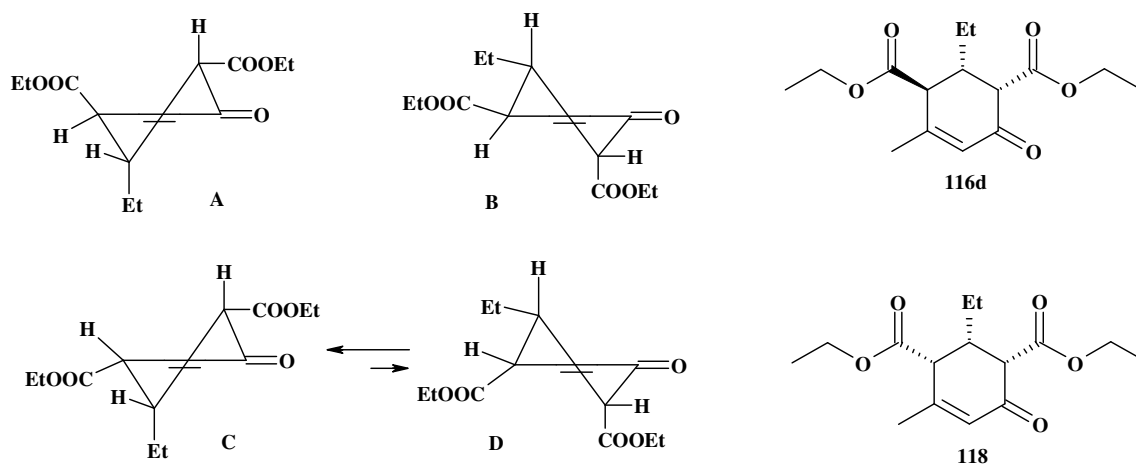
Spriežot pēc integrālās intensitātes, savienojumam **114d** pieder signāli pie 2,93 m.d. (dublets, 8,5 Hz) un daļa no multiplēta pie 3,07-3,19 m.d. (2H). Dublets pie 2,93 m.d. ir saistīts ar estergrupu. gHMBC spektrā (2.3.4.3. att.) redzama protona ar ķīmisko nobīdi 2,93 m.d. (dublets) sadarbība ar viena estera karbonilgrupu (169,2 m.d.), bet multiplētā pie 3,07-3,19 m.d. ietilpstošais protons (3,19 m.d.) mijiedarbojas gan ar estera karbonilgrupu (167,5 m.d.), gan ar

cikla 6-ketogrupu (190,4 m.d.). Tas nozīmē, ka signāls pie 2,93 m.d. atbilst 3-H protonam, bet signāls pie 3,19 m.d. – 1-H protonam. Lielās spin-spina mijiedarbības konstantes starp 1-H/2-H (11,6 Hz) un 2-H/3-H (8,5 Hz) protoniem liecina par 4-metil-6-oksocikloheks-4-ēn-1,3-dikarbonskābes dietiletera **114d** etilgrupas un abu estergrupu savstarpēju *trans* novietojumu.



2.3.4.3. att. (1S\*, 2S\*, 3R\*)- un (1S\*, 2S\*, 3S\*)-2-Etil-4-metil-6-oksocikloheks-4-ēn-1,3-dikarbonskābes dietilesteru (**114d** un **116d**) un (1S\*,2R\*)-2-etil-6-hidroksi-4-metilcikloheksa-3,5-diēn-1,3-dikarbonskābes dietilesteru (**115d**) maisījuma gHMBC spektrs

Grūtības sagādā cikloheksēnona atvasinājuma **116d** struktūras noteikšana. PMR spektrā (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) 2-H signāls parādās kā multiplets pie 2,54 m.d., bet 3-H un 1-H protonu signāli kā multiplēti pie 3,07-3,19 m.d. un 3,78 m.d. Spin-spinu mijiedarbības konstantes starp 1-H un 2-H protoniem ir 0 Hz, bet starp 2-H un 3-H protoniem 5 Hz. Šādas spinu mijiedarbības labi atbilst situācijai, kurā propilgrupa ir *cis* stāvoklī pret abām esterfunkcijām. Pie tam konformāciju līdzsvars šī izomēra gadījumā būtu pilnībā nobīdīts uz **C** formas pusi, jo **D** konformācijā pastāvētu stipra 1,3-diaksiālā mijiedarbība. Taču, ja par šķīdinātāju PMR spektram izmanto CDCl<sub>3</sub>, 1-H protona signāls parādās kā dublets pie 3,62 ( $J_{1,2} = 5$  Hz), bet 3-H protons parādās kā multiplets pie 3,60 m.d. ( $J_{2,3} = 10$ Hz). Tādas izmaiņas protonu nobīdēs ir izskaidrojamas ar savienojuma konformācijas maiņu dažādos šķīdinātājos. Ja pieņem, ka CDCl<sub>3</sub> šķīdumā savienojums eksistē **B** konformācijā, bet C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> šķīdumā – **A** konformācijā, tad novērojamās protonu spinu mijiedarbības atbilst struktūrai ar 2-Et un 1-COOEt grupu *cis*, bet 2-Et un 3-COOEt grupu *trans* novietojumu. Tāpēc uzskatam, ka iegūtajam cikloheksēn-1,3-dikarbonskābes dietilesteru izomēram ir struktūra **116d**, nevis **118**.



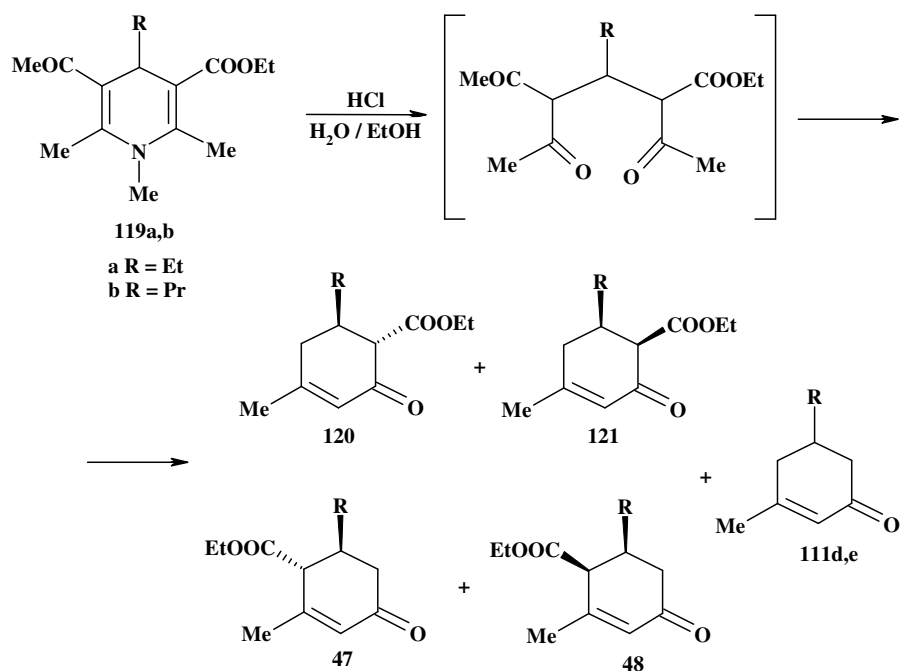
Cikloheksēnonu **114-116e**, kas iegūti no 4-propil-1,4-DHP **110e**, struktūra pierādīta līdzīgi kā cikloheksēnoniem **114-116d**.

Kā jau minēts, diastereomēru **47** un **48** maisījumus hromatogrāfiski sadalīt neizdevās, to struktūras identificējam, salīdzinot ar jau pazīstamo 6-etil-2-metil-4-oksocikloheks-2-ēnkarbonskābes etilesteru spektru datiem [37], kur tie arī aprakstīti kā neatdalāms diastereomēru maisījums.

### 2.3.5. Skābes katalizēta 4-etil- un 4-propil-5-acetil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteru šķelšana spirta-ūdens vidē

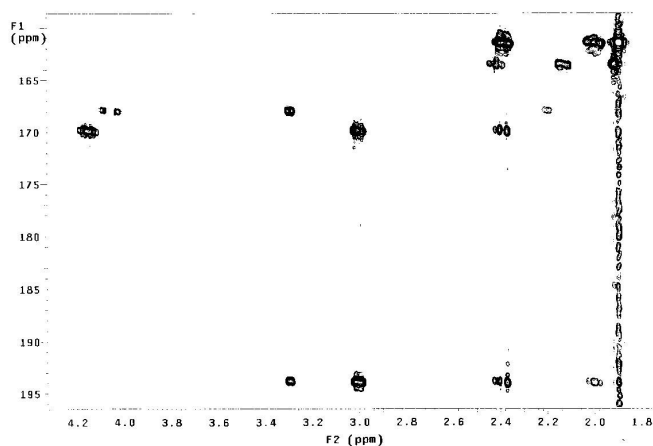
Nesimetriski aizvietotā 5-acetil-4-propil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīna **119b** skābā hidrolīze veikta līdzīgos apstākļos [49] kā *N*-metil-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3,5-dikarbonskābes diestera šķelšana. Pēc 3,5 stundu ilgas 1,4-DHP **119b** vārīšanas 1,0M HCl etanola-ūdens vidē, reakcijas maisījuma apstrādes un fracionētas vakuumdestilācijas iegūts 5-propil-3-metilcikloheksēn-2-ons (iznākums 12%) un četrus cikloheksēnona izomērus **47**, **48**, **120b** un **121b** maisījums ar summāro iznākumu 41%.

Četrus cikloheksēnona monokarbonskābju esteru rašanās kļūst saprotama, apskatot dihidropiridīnu skābās šķelšanas mehānismu. Hidrolizējoties molekulas enamīnfragmentiem, rodas nesimetrisks acikliskais diketons, kura abas terminālās metilgrupas var stāties iekšmolekulārā krotonā kondensācijā. Atšķirīgo terminālo metilgrupu iesaistīšanās cikloheksāna skeleta veidošanā rada reģioizomēru pārus – 4-oksocikloheks-2-ēnkarbonskābes un 2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes etilesterus, savukārt atšķirīgās šo savienojumu C<sub>1</sub> oglekļa konfigurācijas ir iemesls atšķirīgai enamīna C-protonēšanai hidrolīzes stadijā.



Iegūtos propilcikloheksēna izomērus ar hromatografijas palīdzību izdevās sadalīt divās frakcijās tā, ka katra bija viena izomēra abu diastereomēro formu maisījums: viens maisījums sastāvēja no 6-propil-4-oksocikloheks-2-ēnkarbonskābes etilesteru diastereomēriem **47** un **48**, bet otrs – no diastereomēriem **120b** un **121b**.

6-Propil-2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes etilestera **120**, **121b** struktūra noteikta ar divdimensionālās kodolmagnetiskās rezonanse spektroskopijas palīdzību. gHMBC spektrā (2.3.5.1. att.) redzama katra diastereoizomēra 1-H protona sadarbība ar cikloheksēna CO un COOEt grupām.



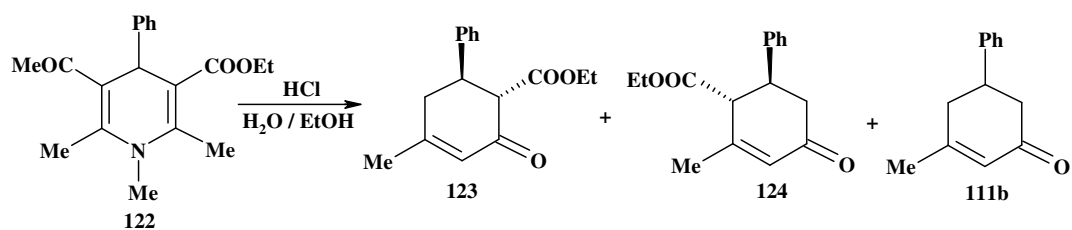
2.3.5.1. att. 4-Metil-6-propil-2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes etilesteru (**120b**) un (**121b**) gHMBC spektrs

Propil- un etoksikarbonilgrupas telpisko novietojumu pierāda PMR spektrā redzamās 1-H un 6-H protonu spin-spinu mijiedarbības konstantes. Diastereoizimērā **120b** ( $J = 10,9$  Hz) propil- un etoksikarbonilgrupas ir *trans* novietotas, bet diastereoizomērā **121b** ( $J = 5,4$  Hz) – *cis* novietotas. Izmantojot PMR spektru, noteiktas izomēru attiecības **120b:121b:47b:48b** = 10:3:2:2.

5-Acetil-4-etil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilesteris reciklizēts līdzīgi kā propilaizvietotais analogs, lietojot 1,8M sāļsskābes šķīdumu. Reakcijas rezultātā iegūts 5-etil-3-metilcikloheksēn-2-ons (iznākums 31%), 6-etil-2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes un 6-etil-4-oksocikloheks-2-ēnkarbonskābes etilesteru **120a**, **121a**, **47a** un **48a** diastereomēru maisījums (summārais iznākums 40%, attiecība 10:2,5:1:2). 6-Etil-2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes etilesteru **120a**, **121a** struktūra pierādīta ar PMR spektroskopijas palīdzību līdzīgi kā 6-propilatvasinājumiem.

### 2.3.6. Skābes katalizēta 5-acetil-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilestera šķelšana skābā spirta-ūdens vidē

5-Acetil-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīna **122** skābās šķelšanas reakcijas (7 stundu vārīšana skābā (1,4M HCl) spirta-ūdens vidē) rezultātā iegūts 5-fenil-3-metilcikloheksēn-2-ons (iznākums 28%) un divu grūti atdalāmu feniletoksikarbonilcikloheksēnona reģioizomēru **123** un **124** maisījums (produkta **123** iznākums 21%, **123** un **124** maisījuma summārais iznākums 10%, attiecība 1:1).

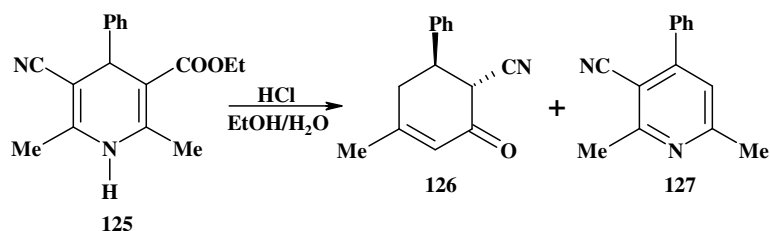


Reģioizomēra **123** struktūru izdevās apstiprināt, salīdzinot tā raksturlielumus ar literatūrā [55] dotajiem. Otra reģioizomēra **124** PMR spektrā redzamā 1-H protona sadarbība ar 2-CH<sub>3</sub> grupu ( $J = 1,3$  Hz) un 3-H protonu ( $J \cong 1$  Hz) pierāda estergrupas novietojumu pētāmajā cikloheksēnonā, savukārt spin-spina mijiedarbības konstante starp 1-H un 6-H protoniem ( $J = 9,7$  Hz) norāda uz fenil- un etoksikarbonilgrupu piederību *trans* izomēram.



### 2.3.7. Skābes katalizēta 5-ciāno-2,6-dimetil-4-fenil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilestera šķelšana spirta-ūdens vidē

Mēģinājums veikt 5-ciāno-4-fenil-1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3-karbonskābes etilestera reciklizāciju skābā vidē izrādījās neveiksmīgs. Pēc 18 stundu vārīšanas 2,4M sālsskābē spirta-ūdens vidē radās vairāku produktu maisījums, no kura individuālu produktu izolēšana un identifikācija sagādāja grūtības, tāpēc nolēmām reciklizēt *N*-neaizvietotu analogu **125**. Šī savienojuma hidrolīze ar 6M HCl deva cikloheksēnona nitrilu **126** (iznākums 20%) un piridīnkarbonskābes atvasinājumu **127** (iznākums 23%).



Eksperiments parāda, ka reciklizācijas apstākļos dihidropiridīna estegrupa eliminējas vieglāk nekā ciānogrupa. Cikloheksēnona karbonitrila **126** struktūru apstiprina PMR (CH=C signāls pie 6,08 m.d., CH<sub>2</sub> grupas signāli pie 2,55-2,73 m.d.,  $J = 10,2$  Hz,  $J = 5,4$  Hz un  $J = 18,1$  Hz un 1-H signāls pie 3.74 m.d.,  $J = 13.0$  Hz) un IS spektri (C=O un CN grupu svārstības pie 1670 un 2249 cm<sup>-1</sup>). Piridīnkarbonskābes atvasinājuma **127** raksturlielumi atbilst literatūrā [56] dotajiem. Domājams, ka šis savienojums radies, reakcijas apstākļos oksidējoties dihidropiridīnam **125** un pēc tam hidrolizējoties/dekarboksilējoties tā COOEt grupai.

## 2.4. DIHIDROPIRIDĪNA 3,5-VIETAS AIZVIETOTĀJU UN REAKCIJAS VIDES SKĀBUMA IETEKME UZ PIRIDĪNA CIKLA UZSLĒGŠANOS

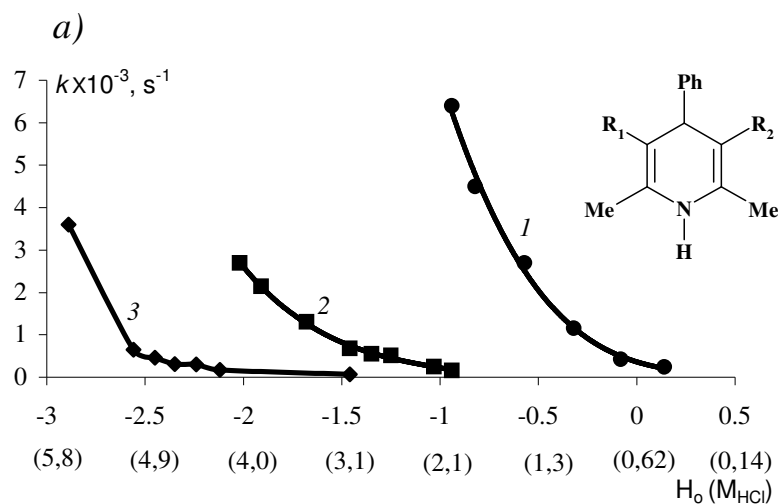
Lai salīdzinātu dažādu 1,4-dihidropiridīnu reaģētspēju cikla uzslēgšanās apstākļos, noteicām to hidrolīzes efektīvās ātruma konstantes sālsskābā 50% ūdens-spirta vidē. Kā reakcijas vides skābuma raksturlielumu izmantojām Hammeta funkciju [57], kas 50% etanola videi definēta HCl koncentrāciju apgabalā 0,001-6,8 mol/l.

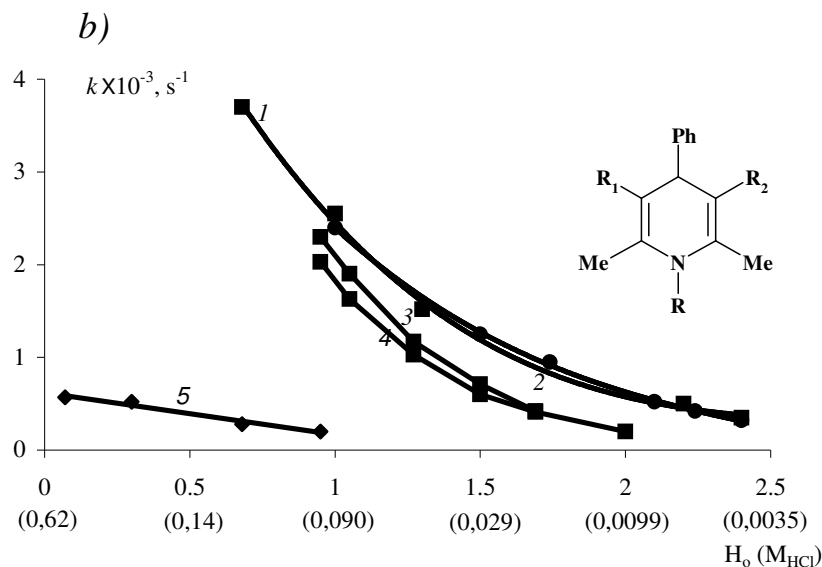
Dihidropiridīna cikla uzslēgšana skābā vidē notiek kā enamīna hidrolīze un sastāv no trim pamatstadijām: a) enamīna protonēšanās, kā rezultātā izveidojas reaģētspējīgs imonija jons; b) ūdens molekulas pievienošanās, veidojoties  $\alpha$ -hidroksiamīnam; c) amīna atšķelšanās. Pieņemts, ka skābā vidē reakcijas ātrumu limitējošā stadija ir amīna atšķelšanās [58]. Neskatoties

uz to, process sākas ar apgriezenisku protonēšanos stadiju, kurā pastāv līdzsvars starp enamīnu kā bāzi un imonija jonu kā tā konjugēto skābi. Šī protonēšanās līdzsvara dēļ hidrolīzes process ir atkarīgs gan no enamīna bazicitātes (respektīvi, enamīna pKa), gan vides skābuma, t.i. protonu (hidroksonija jonu) koncentrācijas reakcijas vidē.

Mērījumi tika veikti, nosakot DHP koncentrācijas izmaiņas pseido pirmās kārtas reakcijas apstākļos, t.i. hidrolīzi veicot lielā ūdens/skābes pārākumā. Hidrolīzes ātruma mērījumi parādīja, ka *N*-neaizvietoto DHP hidrolīzei nepieciešams daudz lielāks reakcijas vides skābums, nekā *N*-aizvietoto dihidropiridīnu cikla uzšķelšanai (2.4.1. att.). Dihidropiridīna cikla hidrolīzi būtiski iespaido 3- un 5-vietas aizvietotāju elektronakceptorā daba: hidrolīzei nepieciešamais reakcijas vides skābums pieaug aizvietotāju rindā COMe<COOEt<CN.

Salīdzinot dažādu *N*-aizvietotāju ietekmi uz DHP cikla hidrolīzes ātrumu, nekonstatējām būtisku starpību *N*-metil-, *N*-fenil- un ievērojami elektrondonorākā *N*-(4-metoksifenil)aizvietotāja gadījumā. Pēdējais varētu būt saistīts ar to, ka 2,6-dimetilgrupu radīto stērisko traucējumu dēļ *N*-fenilaizvietotājs nenonāk konjugācijā ar enamīna sistēmu (piridīna un fenilgredzeni nav koplanāri).



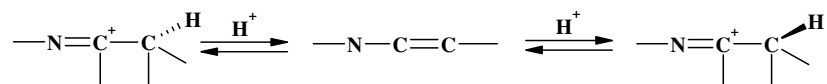


2.4.1.att. 1,4-Dihidropiridīnu šķelšanas atkarība no reakcijas skābuma:

a) 1 –  $R_1 = R_2 = Ac$ ; 2 –  $R_1 = R_2 = COOEt$ ; 3 –  $R_1 = CN$ ,  $R_2 = COOEt$

b) 1 –  $R = Me$ ,  $R_1 = R_2 = COOEt$ ; 2 – **110b**; 3 –  $R = Ph$ ,  $R_1 = R_2 = COOEt$ , 4 –  $R = 4-MeOPh$ ,  $R_1 = R_2 = COOEt$ ; 5 – **125**

Noteiktās hidrolīzes ātruma konstantes labi raksturo DHP struktūras faktoru ietekmi uz piridīna cikla uzslēgšanās procesu. Diemžēl šiem mērījumiem piemīt kvalitatīvs raksturs, un tos nav iespējams izmantot eksaktiem DHP bazicitātes mērījumiem. Dihidropiridīnu, kā enamīnu, pKa konstantes aprēķināšanu, balstoties uz hidrolīzes kinētikas mērījumiem, nepieļauj protonēšanas stadijas telpiskā norise. Dihidropiridīna molekulas N=C=C fragments var tikt protonēts no dubultsaites plaknes vienas vai otras puses. Līdz ar to šim enamīnam kā bāzei vienlaicīgi atbilst divas dažādas konjugētas skābes. Katrs bāzes-skābes pāris būtu jāraksturo ar savu pKa konstanti, ko no kinētiskiem mērījumiem noteikt nevar.



Līdz ar to hidrolīzes procesa pirmā apgriezeniskā stadija atbilst Kurtina-Hammeta principam, un noteiktās hidrolīzes efektīvās ātruma konstantes raksturo līdzsvarā esošo formu reakcijas spēju kopumā, nevis vienu konkrētu skābes-bāzes pāri.

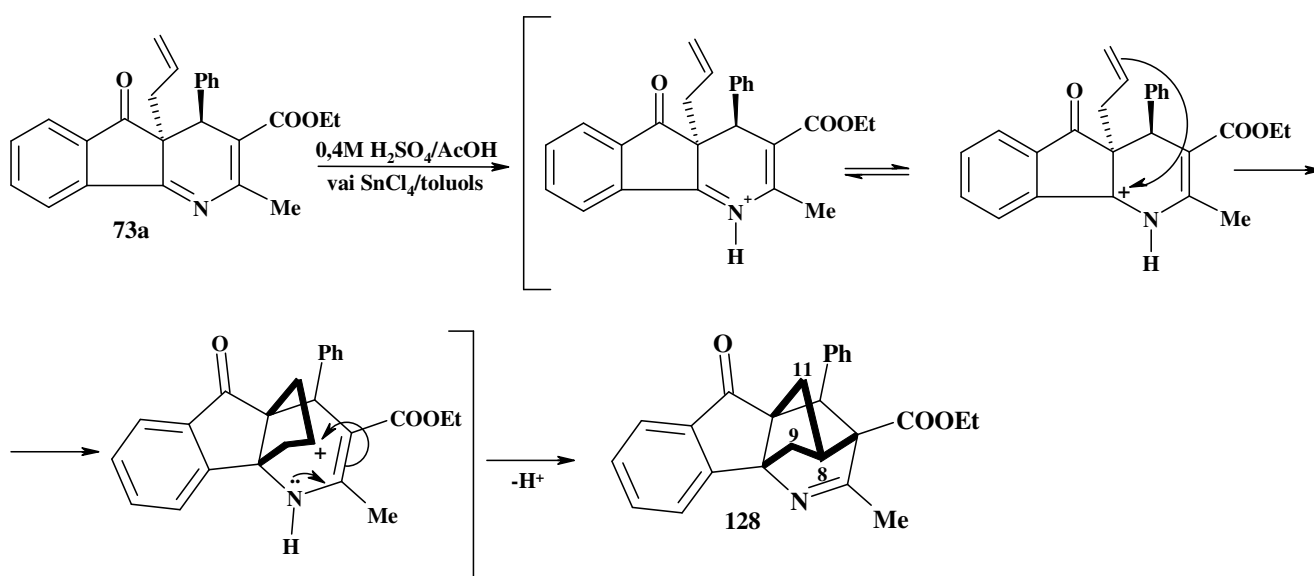
#### 2.4 2.5. SKĀBES KATALIZĒTA 4a-ALIL-5-OKSO-4H-4a,5-DIHDROINDĒNO-[1,2-*b*]PIRIDĪNA IEKŠMO-LEKULĀRĀ CIKLIZĀCIJA BEZŪDENS VIDĒ

Literatūrā [59] ir minēts, ka 1,4-dihidropiridīna atvasinājumi, kuri pie dihidropiridīna N-atoma vai 4-fenilgredzena *orto*-stāvoklī satur aizvietotāju, kas ir reaģētspējīga grupa (piemēram alilaizvietotajs), iekšmolekulārās ciklizācijas rezultātā veido savienojumus ar stingri fiksētu konformāciju. Kopīga iezīme šīm reakcijām ir tā, ka kāds DHP molekulas struktūras fragments kā nukleofils uzbrūk citam šīs pašas molekulas elektrofilam centram. Parasti šādas reakcijas notiek skābu katalizatoru klātbūtnē. Tā kā mūsu pētītie indēnopiridīni arī atbilst šādām reakcijām nepieciešamajiem struktūras nosacījumiem, izlēmām noskaidrot šo savienojumu iekšmolekulārās ciklizācijas iespējas bezūdens vidē.

Izrādījās, ka ilgstoša trifluoretiķskābes, bora trifluorīda ēterāta un titāna tetrahlorīda iedarbība uz 4a-alilindēnopiridīnu **73a** nekādas tā izmaiņas neizsauc. Iedarbojoties uz 4a-alilindēnopiridīnu **73a** ar alvas tetrahlorīdu toluola šķīdumā viršanas temperatūrā, tika iegūts jauns savienojums – 7-etoksikarbonil-12-fenil-6-metil-7,8,9,9a-tetrahidro-4bH-5-aza-4b,8:7,9a-dimetano-benzo[*a*]azulēn-10-ons (**128**). Šī savienojuma masspektā redzamais molekulārais jons ir tāds pats ( $m/z$ , 385 [M]<sup>+</sup>) kā izejvielai – alildihidroindēnopiridīnam **73a**. Tas nozīmē, ka ir notikusi tikai molekulas skeleta saišu izomerizācija, neviena grupa reakcijas laikā nav ne pievienojusies izejvielas molekulai, ne arī eliminēta no tās. IS spektrs rāda izolētu karbonilgrupu eksistenci (svārstības pie 1705 cm<sup>-1</sup>). PMR spektri liecina par COOEt funkcijas, CHPh fragmenta, CH<sub>3</sub> grupas (tās signāls ir nobīdīts uz stiprākiem laukiem) un aromātisko protonu (9H) klātbūtni. Būtiskas izmaiņas ir skārušas indēnopiridīna alilgrupu – alilsistēmas (4a-CH<sub>2</sub> pie 2,47 m.d., CH=CH<sub>2</sub> pie 4,91 un 5,07 m.d. un CH pie 5,23-5,76 m.d.) vietā novēro piecus atsevišķus viena protona signālus ar sekojošām ķīmiskām nobīdēm (m.d.) un multiplētāti 1,44-1,60 (m, 4H), 1,82 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz), 1,98 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz), 2,44 (m, 1H) un 2,85 (pl.s, 1H). <sup>13</sup>C KMR spektrs rāda, ka šo stipro lauku apgabalā novietotie protonu signāli pieder piesātinātai oglekļu ķēdei ar divām atšķirīgām CH<sub>2</sub> (46,4 un 59,0 m.d.) un vienu CH (61,5 m.d.) grupu. Šāda –CH<sub>2</sub>–CH–CH<sub>2</sub>– ķēde rodas, izejvielas alilgrupas –CH=CH<sub>2</sub> dubultsaitei izveidojot divas jaunas vienkāršās saites ar indēnopiridīna cikla C<sub>3</sub> un C<sub>9b</sub> atomiem. Šo saišu rašanos apstiprina mezglu atomiem C<sub>4b</sub> un C<sub>9a</sub> atbilstošie ceturtējo sp<sup>3</sup>-oglekļu signāli <sup>13</sup>C KMR spektrā (63,5 un 64,2 m.d.). Tā kā iekšmolekulārās ciklizācijas rezultātā rodas telpiski fiksēts oglekļa skelets, tad šīs struktūras tiltos ietilpstošo grupu geminālo protonu ķīmiskā apkārtnē ir ļoti atšķirīga, kas

izskaidro vienas un tās pašas CH<sub>2</sub> grupas divu protonu ļoti atšķirīgās ķīmiskās nobīdes. Novēroto PMR signālu atbilstību konkrētiem –CH<sub>2</sub>–CH–CH<sub>2</sub>– fragmenta protoniem izdevās noteikt tikai lietojot 2D{<sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H} spektroskopiju. Signāli pie 1,82 m.d. un 1,98 m.d. atbilst azaazulēna 9-CH<sub>2</sub>, bet pie 1,44-1,60 m.d. un 2,44 m.d. 11-CH<sub>2</sub> grupai; 8-CH parādās pie 2,85 m.d.

Azaazulēna **128** rašanās ir loģiska: bezūdens apstākļos, protonējoties indēnopiridīna **73a** azometīnsaites slāpeklim, veidojas imonija jons, kurš piesaista 4a-alilfragmenta gala =CH<sub>2</sub> grupu kā iekšmolekulāru nukleofilu. Mijiedarbības rezultātā rodas karbkatjons, kura stabilizācija, tā kā reakcijas vidē reaģētspējīga nukleofila nav, tiek sasniegta, veidojot saiti ar enamīnfragmenta N–C=CH elektronbagātāko vietu, t.i. C<sub>3</sub> oglekli.



Iegūtā savienojuma iznākums nebija liels, pie tam problēmas sagādāja produkta izolēšana, tādēļ tika mēģināts cits variants – sērskābes iedarbība uz 4a-alilindēnopiridīnu **73a** ledus etišķskābes šķīdumā, sildot 110 °C temperatūrā. Labākais produkta iznākums, kuru izdevās iegūt, ir 17%.

Līdz šim bija zināma 4-(2-alilfenil)dihidropiridīna atvasinājuma alilfragmenta iekšmolekulāra pievienošanās 1,4-dihidropiridīna skeletam [59]. Taču līdzīga pievienošanās nav zināma ne 3,4-dihidropiridīna struktūras (savienojums **73a**), ne arī ar 1,4-dihidropiridīna ciklu nepastarpināti saistītas alilgrupas gadījumā.

### 3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

#### 3.1. Lietotās metodes un aparatūra

PMR spektri reģistrēti ar spektrometru Mercury 200 (Varian) CDCl<sub>3</sub> šķīdumā, par iekšējo standartu lietots tetrametilsilāns. IS spektri iegūti ar spektrometru "Perkin-Elmer 580 B" vielu suspensijām nujolā. Elementanalīzes izdarītas ar automātisko analizatoru "EA 1106".

Preparatīvā hromatografijā par stacionāro fāzi izmantots silikagels 60 (0,035-0,07mm). Reakciju norise un sintezēto savienojumu individualitāte kontrolēta ar plānslāņa hromatogrāfiju uz "DC-Alufolien Kieselgel 60 F<sub>254</sub>" plāksnītēm. Hromatogrammas detektētas ar UV lampu "UV SL-58" pie viļņu garuma 254 nm.

#### 3.2. Savienojumu sintēžu apraksti

##### 4-Fenil-2-metil-5-okso-4,5-dihidro-1H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilestera (72) reducēšana ar trietilsilānu

1,00 g (2,9 mmol) 4,5-dihidro-1H-indēno[1,2-b]piridīna **72** un 0,5 ml (3,1 mmol) trietilsilāna 5 ml trifluoretiķskābes maisa 1 stundu istabas temperatūrā argona atmosfērā, tad reakcijas maisījumu atšķaida ar 20 ml etilacetāta un lēni izlej ledus (100 g) un nātrija bikarbonāta (10 g) maisījumā. Kad ledus ir izkusis, etilacetāta slāni atdala un ūdens slāni ekstrahē ar etilacetātu (4x30ml). Apvienotos organiskos ekstraktus žāvē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūto atlikumu hromatogrāfiski sadala (etilacetāts–hloroforms 1:4) un iegūst tetrahidropiridīnus **97** (0,73 g, 72%) un **98** (0,12 g, 12%).

*(2R\*,3S\*,4R\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilesteris (97)*

K.t. 227 – 227,5°C (*i*-PrOH). IS spektrs,  $\nu$ : 3200 (NH), 1740 un 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>. PMR spektrs: 1,01 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 2,53 (t, 1H,  $J = 9,7$  Hz, 3-H), 3,81–4,09 (m, 1H, 2-H), (k, 2H,  $J = 7,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), un (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz, 4-H),

5,31 (m, 1H, NH), 7,00–7,38 (m, 9H, arom. prot.) m.d. Aprēķināts: C 76,06%; H 6,09%; N 4,03%. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Noteikts: C 75,96%; H 6,08%; N 4,04%.

(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteris (**98**)

K.t. 251 – 252°C (*i*-PrOH). IS spektrs, v: 3240 (NH), 1730 (C=O) cm<sup>-1</sup>. PMR spektrs: 0,85 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,41 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 3,08 (dd, 1H, *J* = 6,6 Hz, *J* = 3,5 Hz, 3-H), 3,74 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,98 (m, 1H, 2-H), 4,26 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, 4-H), 5,22 (m, 1H, NH), 7,02–7,42 (m, 9H, arom. prot.) m.d. Aprēķināts: C 76,06%; H 6,09%; N 4,03%. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>. Noteikts: C 75,80%; H 6,03%; N 3,98%.

### 2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīna **98** alkilēšana

0,63 g (1,8 mmol) tetrahidroindēnopiridīna **98** šķīdumam dimetilformamīdā (15 ml) pievieno 0,09 g (1,25 mmol, 60% suspensija minerāleļļā) NaH un maisa 30 min. Tad tam pievieno 0,22 ml (3,5 mmol) MeI, maisa vēl 6 stundas un atšķaida ar 30 ml CHCl<sub>3</sub>. Maisījumu mazgā ar NaCl piesātinātu šķīdumu (2x30 ml), organisko fāzi žāvē (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) un aiztvaicē šķīdinātāju pazeminātā spiedienā. Iegūto atlikumu hromatogrāfē (etilacetāts–petrolejas ēteris 1:1) un iegūst 0,31 g (48%, pēc kristalizācijas no *i*-PrOH) *N*-metiltetrahidroindēnopiridīna **105**.

(2*R*\*,3*R*\*,4*R*\*)-1,2-Dimetil-4-fenil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteris (**105**)

K.t. 149 – 150°C. PMR spektrs: 1,18 (d, 3H, *J* = 6,8 Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1,29 (t, 3H, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,30 (dd, 1H, *J* = 5,6 Hz, *J* = 3,9 Hz, 3-H), 3,57 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,80 (m, 1H, 2-H), 4,19 (k, 2H, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,65 (d, 1H, *J* = 5,6 Hz, 4-H), 7,08-7,49 (m, arom. prot.) m.d. Aprēķināts: C 76,43%; H 6,41%; N 3,88%. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Noteikts: C 76,01%; H 6,41%; N 3,79%.

### 2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīna **97** alkilēšana

Tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīns **97** alkilēts ar metiljodīdu nātrija hidrīda klātbūtnē līdzīgi kā tetrahidropiridīns **98**. No reakcijas maisījuma ar preparatīvo hromatogrāfiju izolēti 4a-metiltetrahidroindēnopiridīns **103** (0,28 g, 27%) un *N*-metiltetrahidroindēnopiridīns **104** (0,37 g, 35%).

*(2R\*,3S\*,4R\*)-1,2-Dimetil-4-fenil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilesteris (104)*

K.t. 168 – 170°C (MeOH). IS spektrs,  $\nu$ : 1738 (COOEt), 1660 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . PMR spektrs: 0,90 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 1,22 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,14 (t, 1H,  $J = 2,3$  Hz, 3-H), 3,60 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,91 (m, 1H, 2-H), 4,12 (k, 1H,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,14 (k, 1H,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,57 (m, 1H, 4-H), 7,10–7,50 (m, 9H, arom. prot.) m.d. Aprēķināts: C 76,43%; H 6,41%; N 3,88%. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Noteikts: C 76,42%; H 6,45%; N 3,77%.

*(2R\*,3S\*,4R\*)-2,4a-Dimetil-4-fenil-5-okso-3,4,4a,5-tetrahidro-2H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilesteris (103)*

K.t. 140 – 141°C (MeOH). IS spektrs,  $\nu$ : 1725 (COOEt), 1665 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . PMR spektrs: 1,26 (t, 3H,  $J = 7,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,49 (s, 3H, 4a-CH<sub>3</sub>), 1,64 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz, 2-CH<sub>3</sub>), 2,64 (dd, 1H,  $J = 9,9$  Hz,  $J = 5,1$  Hz, 3-H), 3,64 (d, 1H,  $J = 5,1$  Hz, 4-H), 4,05–4,29 (m, 1H, 2-H) un (k, 2H,  $J = 7,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6,86 (m, 2H, Ph), 7,05 (m, 3H, Ph), 7,49–7,78 (m, 3H, 7,8,9,-H), 8,11 (m, 1H, 6-H) m.d. Aprēķināts: C 76,43%; H 6,41%; N 3,88%. C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Noteikts: C 76,29%; H 6,42%; N 3,81%.

**(2R\*,3S\*,4R\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]piridīn-3-karbonskābes etilestera (97) pārgrupēšanās skābekļa klātbūtnē**

1,0 g tetrahidroindēnopiridīna **97** (2,9 mmol) šķīdumam hloroformā (70 ml) 9 stundas burbuļo cauri skābekļa plūsmu, tad hloroformu aiztvaicē pazeminātā spiedienā, atlikumu hromatogrāfē (t-butilmetilēteris–metilēnhlorīds 1:10), iegūstot pirolo[1,2-b]izohinolīnu **101** (0,26 g, 24%) un pirido[2,1-a]izoindolu **102** (0,10 g, 10%).

*(1R\*,2S\*,3R\*,10aR\*)-5,10-Diokso-1-fenil-10a-hidroksi-3-metil-1,2,3,5,10,10a-heksahidropirolo[1,2-b]izohinolīn-2-karbonskābes etilesteris (101)*

K.t. 202 – 204°C (MeOH). IS spektrs,  $\nu$ : 3200 (OH), 1750 (C=O), 1720 (COOEt)  $\text{cm}^{-1}$ . PMR spektrs: 1,13 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,79 (d, 3H,  $J = 6,4$  Hz, 3-CH<sub>3</sub>), 3,02 (s, 1H, OH), 3,34 (dd, 1H,  $J = 11,5$  Hz,  $J = 7,7$  Hz, 2-H), 3,91 (d, 1H,  $J = 11,5$  Hz, 1-H), 4,07 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,54 (m, 1H, 3-H), 7,30–7,58 (m, 5H, Ph), 7,64 (dt, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,4$  Hz) un 7,77 (dt, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz) 7-H un 8-H, 7,88 (ddd, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 6-H), 8,18 (ddd, 1H,  $J = 7,5$  Hz,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 0,5$  Hz, 9-H) m.d. Aprēķināts: C 69,65%; H 5,58%; N 3,69%. C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>. Noteikts: C 69,49%; H 5,42%; N 3,41%.



*(2S\*,3R\*,4S\*)-1,6-Diokso-2-fenil-10b-hidroksi-4-metil-1,2,3,4,6,10b-heksahidropirido-[2,1-a]izoindol-3-karbonskābes etilesteris (102)*

K.t. 136 – 138°C (MeOH). PMR spektrs: 0,90 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,51 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz, 4- $\text{CH}_3$ ), 3,78 (m, 2H, 2-H, 3-H), 3,89 (k, 2H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,55 (m, 1H, 4-H), 7,11–7,38 (m, 5H, Ph), 7,46 (dt, 1H,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 1,5$  Hz) un 7,54 (dt, 1H,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 1,5$  Hz) 8-H un 9-H, 7,62 (ddd, 1H,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 0,8$  Hz, 10-H), 7,76 (ddd, 1H,  $J = 7,3$  Hz,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 0,8$  Hz, 7-H) m.d. Aprēķināts: C 69,65%; H 5,58%; N 3,69%.  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ . Noteikts: C 69,44%; H 5,46%; N 3,47%.

**(2S\*,3R\*,4S\*)-1,4-Dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-a]izoindol-3-karbonskābes etilestera (108) iegūšana**

1,0 g (2,8 mmol) 4a-metiltetrahidroindēnopiridīna **103** un 0,39 ml (4,3 mmol) konc. HCl vāra 50 ml spirta-ūdens šķīdumā (etanols/ūdens 4:1) 4 stundas. Tālāk reakcijas maisījumu atšķaida ar 40 ml ūdens un ekstrahē ar  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x30 ml). Apvienotos organiskos ekstraktus žāvē, šķīdinātāju aiztvaicē pazeminātā spiedienā. Atlikušo eļļu apstrādā ar MeOH (~5 ml) un iegūst pirido[2,1-a]izoindolu **108** (0,82 g, 81%, pēc kristalizācijas no MeOH), k.t. 150 – 151°C. IS spektrs, v: 1738 (COOEt), 1690 (C=O)  $\text{cm}^{-1}$ . PMR spektrs: 1,08 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz, 4- $\text{CH}_3$ ), 1,17 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2,29 (d, 3H,  $J = 0,8$  Hz, 1- $\text{CH}_3$ ), 3,12 (t, 1H,  $J = 2,6$  Hz, 3-H), 4,10 (k, 1H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,11 (k, 1H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,25 (m, 1H, 2-H), 4,88 (ddq, 1H,  $J = 7,0$  Hz,  $J = 2,6$  Hz,  $J = 0,9$  Hz, 4-H), 7,18–7,39 (m, 5-H, Ph), 7,48 (dt, 1H,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,0$  Hz) un 7,61 (dt, 1H,  $J = 7,6$  Hz,  $J = 1,0$  Hz) 8-H un 9-H, 7,87–7,94 (m, 2H, 7-H, 10-H) m.d. Aprēķināts: C 76,43%; H 6,41%; N 3,88%.  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ . Noteikts: C 76,25%; H 6,36%; N 3,75%.

## SECINĀJUMI

1. 4a-Aizvietotu 4-fenil-2-metil-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteru hidrolīze skābā spirta-ūdens vidē notiek ar azometīnsaites N=C<sub>9b</sub> šķelšanu un 2-aizvietotu *cis*- un *trans*- $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilesteru kā galveno reakcijas produktu veidošanos. Atkarībā no 4a-aizvietotāja struktūras kā reciklizācijas produkti veidojas 9a-aizvietoti 1,9a-dihidrofluorēn-9-ona atvasinājumi, spiro-(1*H*-2,3,4,5-tetrahydroazepīn)- vai spiro(3*H*-4,5-dihydroazepīn)-4,2'-indan-1',3'-dioni, kā arī 7-etoksikarbonil-11-fenil-8-metilēn-7,8,9,9a-tetrahidro-7,9a-metanobenzo[*a*]azulēn-6,10-dions.
2. 9a-Aizvietotu 3-benzilamino-1,9-dihidrofluorēnonu var iegūt preparatīvi 2-aizvietotu  $\alpha$ -acetil- $\beta$ -(2,3-dihidro-1,3-diokso-1*H*-indēn-2-il)- $\beta$ -fenilpropionskābes etilesteru reakcijā ar benzilamīna acetātu.
3. 4a-Alil-4-fenil-2-metil-5-okso-4*H*-4a,5-dihidroindēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etil-esteris bezūdens vidē sērskābes vai alvas hlorīda ietekmē iekšmolekulāri ciklizējas par 7-etoksikarbonil-12-fenil-6-metil-7,8,9,9a-tetrahidro-4*bH*-5-aza-4*b*,8:7,9a-dimetānobenzo[*a*]azulēn-10-onu.
4. 4-Fenil-5-okso-4,5-dihidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilestera reducēšana ar trietilsilānu trifluoretiķskābē notiek reģioselektīvi un rodas divi atbilstošā 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilestera diastereomēri. (2*R*\*, 3*S*\*, 4*R*\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteris gaisa skābekļa ietekmē pārgrupējas par (1*R*\*, 2*S*\*, 3*R*\*, 10a*R*\*)-5,10-diokso-1-fenil-10a-hidroksi-3-metil-1,2,3,5,10,10a-heksahidropirololo[1,2-*b*]izohinolīn-2-karbonskābes etilesteri un (2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-1,6-diokso-2-fenil-10*b*-hidroksi-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-heksahidropirido[2,1-*a*]izo-indol-3-karbonskābes etilesteri.
5. 4a-Metil-3,4,4a,5-tetrahidro-2*H*-indēno[1,2-*b*]piridīn-3-karbonskābes etilesteris skābes katalizētā pārgrupēšanās reakcijā spirta/ūdens vidē veido 1,4-dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilesteri.

6. Izstrādāta jauna preparatīva metode 5-aizvietotu 3-metilcikloheks-2-ēnonu iegūšanai, reciklizējot 4-aizvietotus 1,2,6-trimetil-1,4-dihidropiridīn-3,5-dikarbonskābes dietilesterus stipri skābā (2,4M HCl) spirta-ūdens vidē.

7. Dihidropiridīna cikla hidrolīzi būtiski ietekmē 3- un 5-vietas aizvietotāju elektronakceptorā daba: hidrolīzei nepieciešamais reakcijas vides skābums pieaug aizvietotāju rindā  $\text{COMe} < \text{COOEt} < \text{CN}$ . Atkarībā no reakcijas apstākļiem, dihidropiridīnu reciklizācijas rezultātā rodas diastereomērie 2-alkilcikloheks-4-ēn-6-ona 1,3-dikarbonskābes, 6-alkil-2-metil-4-oksocikloheks-2-ēna vai 6-alkil-4-metil-2-oksocikloheks-3-ēnkarbonskābes esteri.

## PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

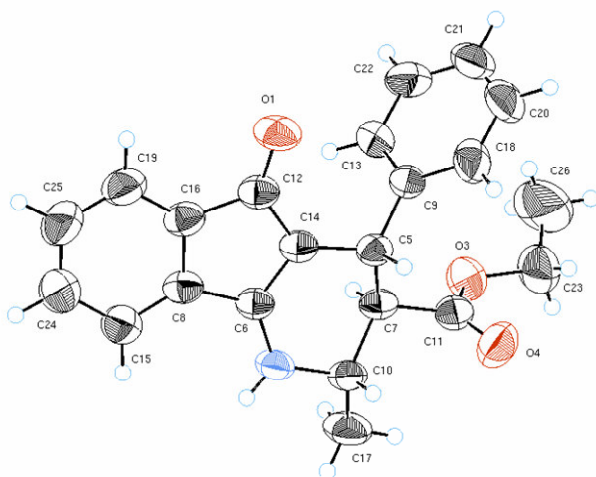
1. Лусис В., Ступникова С., Муцениеце Д. 4а-Алкилпроизводные 5-оксо-4H-4а,5-дигидроиндено[1,2-*b*]пиридина. ХГС, 2001, 8, 1071-1075.
2. *Stupnikova S.* Acid-mediated reactions of 4a-substituted 4H-4a,5-dihydroindeno [1,2-*b*]pyridine derivatives. Latvijas Ķīmijas žurnāls, 2002, 1, 115.
3. *Ступникова С., Петушкова Е., Муцениеце Д., Лусис В.* Рециклизация производных 1,4-дигидропиридина в кислой среде. ХГС – в печати.
4. *Stupnikova S., Muceniece D., Lūsis V.* Acid mediated cyclotransformations of 4a-substituted 4H-4a,5-dihydroindeno[1,2-*b*]pyridines as a new route to 9a-substituted 1H-fluorenes. ХГС – в печати.
5. *Stupnikova S., Lūsis V.* Ring transformations of 5-oxotetrahydroindeno [1,2-*b*]pyridines. In: The 14th European Symposium on Organic Chemistry, Helsinki, Finland, July 4 – 8, 2005. Abstracts. Helsinki, 2005, 212.
6. *Stupnikova S., Muceniece D., Lūsis V.* Recyclisation of 4-substituted 1,2,6-trimethyl-1,4-dihydropyridines in acidic medium. In: International Conference on Organic Synthesis, Tallinn, Estonia, June 25– 29, 2006. Program and Abstracts. Tallinn, 2006, 150.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. *Ranu B.C., Jana U.* J. Org. Chem., 1999, **64**, 17, 6380-6386.
2. *T. Moriya, A. Tanaka, K. Yamashita.* Agr. Biol. Chem., 1975, **39**, 9, 1885-1886.
3. *DeSolms S.J., Woltersdorf O.W., Cragoe E.J.* J. Med. Chem., 1978, **21**, 5, 437-443.
4. *House H.O., Paragamian V., Ro R.S., Wluka D.J.* J. Am. Chem. Soc., 1960, **82**, 6, 1457-1462.
5. *Ziegler F.E., Condon M.E.* J. Org. Chem., 1971, **36**, 24, 3707-3714.
6. *Hassned A., Middlemiss D., Murray-Rust J., Murray-Rust P.* Tetrahedron, 1982, **38**, 16, 2539-2546.
7. *Pallitzsch P.* Ger. (East) Pat. 104286, 1974; C.A., 1974, **81**, 77745.
8. *Schultz A.G., Macielag M., Podhorez D.E., Suhadolnik J.C., Kullnig R.K.* J. Org. Chem., 1988, **53**, 11, 2456-2464.
9. *Kusumi T., Jmaye K., Kakisawa H.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 1975, **48**, 10, 2927-2929.
10. *Bruson H.A., Plant H.L.* J. Org. Chem., 1967, **32**, 11, 3356-3362.
11. *Wang K.C., Lai C.F., Lee J.Y.* J. Taiwan Pharmaceutical Association, 1979, **31**, 2, 63-70.
12. *Wang K.C., Lee J.Y.* J. Taiwan Pharmaceutical Association, 1981, **33**, 2, 55-60.
13. *Takano S., Kasahara C., Ogasawara K.* J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 13, 635-637.
14. *Anokhina I.K., Remizova N.V., Zalukaev L.P.* Deposited. Doc. VINITI 1745-75. Avail. BLLD, 1975; C. A., 1977, **87**, 117704.
15. *Browder C.C., West F.G.* Synlett, 1999, 9, 1363-1366.
16. *Essiz M., Coudert G., Guillaument G., Caubere P.* Tetrahedron Lett., 1976, **36**, 3185-3188.
17. *Smith L.I., Rouault G.F.* J. Am. Chem. Soc., 1943, **65**, 1, 631-635.
18. *Andrew B.A.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1**, 1979, 7, 1837-1846.
19. *Schwenk E., Bloch E.* J. Am. Chem. Soc., 1942, **64**, 12, 3050-3051.
20. *Gnanadickam C.* Ann. Chim., 1962, **7**, 11-12, 826.
21. *Mastagli P., Gnanadicam C., Lambert P.* C. R. Acad. Sci., 1962, **254**, 7, 1295-1297.
22. *Mastagli P., Andric N.* Bull. Soc. Chim. Fr., 1957, 6, 792-793.
23. *Löcht G., Marschall H., Weyerstahl P.* Liebigs Ann. Chem., 1982, 1150-1157.
24. *Horning E.C., Denekas M.O., Field R.E.* Organic Synthesis, Collective Volume III, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, John Wiley & Sons Inc., 1955, 317-320 p.

25. *Pandya R.K., Pandya K.C.* J. Indian Chem. Soc., 1957, **34**, 3, 231-237.
26. *Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P.* Indian J. Chem., Sect. **B**, 1985, **24**, 7, 747-753.
27. *Nitta H., Takimoto K., Ueda I.* Chem. Pharm. Bull., 1992, **40**, 4, 858-863.
28. *Horning E.C., Field R.E.* J. Am. Chem. Soc., 1946, **68**, 3, 384-386.
29. *Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P.* Indian J. Chem., 1983, **22B**, 524-525.
30. *Göerlitzer K., Trittmacher J., Jones P.G., Froberg P., Drutkowski G.* Pharmazie, 2003, **58**, 11, 776-787.
31. *Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P.* Indian J. Chem., 1984, **23B**, 7, 599-602.
32. *Chong B., Ji Y., Oh S., Yang J., Baik W., Koo S.* J. Org. Chem., 1997, **62**, 26, 9323-9325.
33. *Knott P.A., Mellor J.M.* J. Chem. Soc., Sect. **C**, 1971, 4, 670-674.
34. *Hamed A.A., Salem M.A.I., Hataba A.M., Attia I.A.* Pol. J. Chem., 1985, **59**, 10-12, 1161-1166.
35. *Sadanandam Y.S., Leelavathi P., Ansari I.A.* J. Chem. Res., Synop., 1992, 5, 160-161.
36. *Miyamoto H., Kanetaka S., Tanaka K., Toshizawa K., Toyota S., Toda F.* Chem. Lett., 2000, 8, 888-889.
37. *Zhang S.W., Mitsudo T., Kondo T., Watanabe Y.* J. Organomet. Chem., 1994, **485**, 55-62.
38. *Wada E., Funakoshi J., Kanemasa S.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 1992, **65**, 9, 2456-2464.
39. *Verhé R., Kimpe N.D., Courtheyn D., Buycck L.D., Schamp N.* Tetrahedron, 1982, **38**, 24, 3649-3660.
40. *Moorhoff C.M.* Tetrahedron, 1997, **53**, 6, 2241-2252.
41. *Ibuka T., Hayashi K., Minakata H., Ito Y., Inubushi Y.* Can. J. Chem., 1979, **57**, 13, 1579-1584.
42. *Lusis V., Muceniece D., Duburs G.* Tetrahedron, 1986, **42**, 5, 1547-1548.
43. *Takano S., Kasahara C., Ogasawara K.* Tennen Yuki, Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu, 1979, **22**, 118-124. – С.А., 1980, **93**, 168437.
44. *Лусис В., Ступникова С., Муцениеце Д.* ХГС, 2001, 8, 1071-1075.
45. *Бундуле М.Ф., Мишнев А.Ф., Блейделис В.К., Лусис В.К., Муцениеце Д.Х., Дубур Г.Я.* ХГС, 1984, 10, 1388-1392.
46. *Озола Э.Я., Ванаг Г.Я.* ХГС, 1969, 1, 103.
47. *Rosentreter U.* Synthesis, 1985, 2, 210-212.
48. *Birch A.J.* J. Chem. Soc., 1947, 9, 1270.
49. *Лусис В.К., Муцениеце Д.Х., Дубур Г.Я.* ХГС, 1987, 9, 1285-1286.
50. *Schroll G., Nygaard S.P., Lawesson S.O.* Ark. Kem. 1969, **29**, 6, 525-534.

51. Knoevenagel E., Ruschhaupt W. *Chem. Ber.*, 1898, **31**, 1028-1033 .
52. Саусинь А.Э., Лусис В.К., Дубур Г.Я., Бейлис Ю.И. ХГС, 1978, 11, 1508-1513.
53. Коптюг В.А., Голоунин А.В. ЖОрХ, 1973, **9**, 2158-2163.
54. Wada E., Funakoshi J., Kanemasa S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, **65**, 9, 2456-2464.
55. Хачартян Д.С., Морлян Н.М., Мхитарян П.В., Мирзоян Р.Г., Баданян Ш.О. *Арм. Хим. Журн.*, 1981, **34**, 6, 480-489.
56. Shibata K., Urano K., Matsui M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1988, **61**, 6, 2199-2200.
57. White W.N., Vogelmann T., Morse M., White H.S. *J. Org. Chem.*, 1977, **42**, 1, 162-165.
58. Hickmott P.W. *Tetrahedron*, 1982, **38**, 14, 1975-2050.
59. Hartman G.D. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, 1991, **2**, 13-26.



2.2.1.1. att. (2*R*\*, 3*S*\*, 4*R*\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]-piridīn-3-karbonskābes etilestera (**97**) molekulas atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

1. tabula

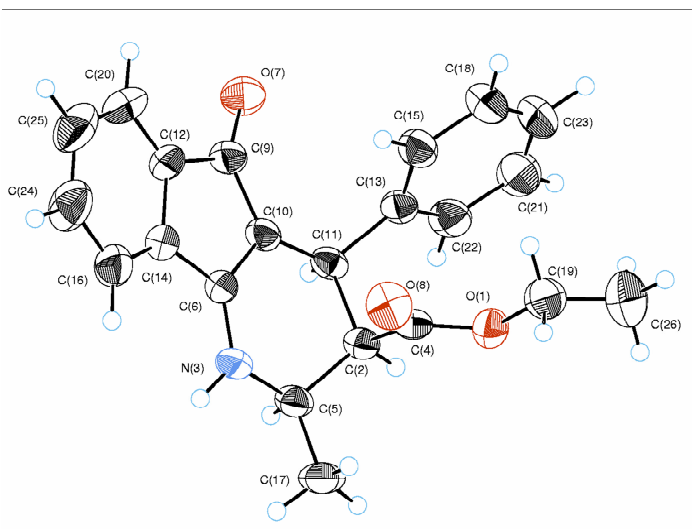
(2*R*\*,3*S*\*,4*R*\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]-piridīn-3-karbonskābes etilestera (**97**) saišu gaumi (*l*) un valences leņķi ( $\omega$ )

Saite	<i>l</i> , Å	Valences leņķis	$\omega$ deg	Valences leņķis	$\omega$ deg
O(1)-C(12)	1,240(5)	C(6)-N(2)-C(10)	120,6(3)	C(6)-C(14)-C(12)	108,1(3)
N(2)-C(6)	1,326(4)	C(11)-O(3)-C(23)	118,1(3)	C(8)-C(15)-C(24)	117,5(4)
N(2)-C(10)	1,461(5)	C(7)-C(5)-C(9)	110,2(3)	C(8)-C(16)-C(12)	108,2(3)
O(3)-C(11)	1,328(5)	C(7)-C(5)-C(14)	106,2(3)	C(8)-C(16)-C(19)	120,7(4)
O(3)-C(23)	1,446(6)	C(9)-C(5)-C(14)	115,8(3)	C(12)-C(16)-C(19)	131,1(4)
O(4)-C(11)	1,202(5)	N(2)-C(6)-C(8)	124,8(3)	C(9)-C(18)-C(20)	120,7(5)
C(5)-C(7)	1,556(4)	N(2)-C(6)-C(14)	124,6(3)	C(16)-C(19)-C(25)	118,3(4)
C(5)-C(9)	1,517(5)	C(8)-C(6)-C(14)	110,5(3)	C(18)-C(20)-C(21)	120,1(5)
C(5)-C(14)	1,502(5)	C(5)-C(7)-C(10)	111,2(3)	C(20)-C(21)-C(22)	120,1(5)
C(6)-C(8)	1,473(5)	C(5)-C(7)-C(11)	108,8(3)	C(13)-C(22)-C(21)	120,4(6)
C(6)-C(14)	1,391(5)	C(10)-C(7)-C(11)	110,6(3)	O(3)-C(23)-C(26)	108,3(6)
C(7)-C(10)	1,538(5)	C(6)-C(8)-C(15)	131,7(3)	C(15)-C(24)-C(25)	120,2(5)
C(7)-C(11)	1,507(5)	C(6)-C(8)-C(16)	106,5(3)	C(19)-C(25)-C(24)	121,6(4)



C(8)-C(15)	1,376(6)	C(15)-C(8)-C(16)	121,6(4)		
C(8)-C(16)	1,390(5)	C(5)-C(9)-C(13)	121,1(3)		
C(9)-C(13)	1,382(6)	C(5)-C(9)-C(18)	120,6(4)		
C(8)-C(18)	1,383(5)	C(13)-C(9)-C(18)	118,2(4)		
C(10)-C(17)	1,523(5)	N(2)-C(10)-C(7)	108,9(3)		
C(12)-C(14)	1,427(5)	N(2)-C(10)-C(17)	108,2(3)		
C(12)-C(16)	1,512(6)	C(7)-C(10)-C(17)	112,0(3)		
C(13)-C(22)	1,378(7)	O(3)-C(11)-O(4)	124,7(4)		
C(15)-C(24)	1,400(7)	O(3)-C(11)-C(7)	110,5(3)		
C(16)-C(19)	1,371(6)	O(4)-C(11)-C(7)	124,8(4)		
C(18)-C(20)	1,386(8)	O(1)-C(12)-C(14)	129,7(4)		
C(19)-C(25)	1,377(8)	O(1)-C(12)-C(16)	123,7(3)		
C(20)-C(21)	1,351(11)	C(14)-C(12)-C(16)	106,6(3)		
C(21)-C(22)	1,371(9)	C(9)-C(13)-C(22)	120,5(4)		
C(23)-C(26)	1,434(11)	C(5)-C(14)-C(6)	120,4(3)		
C(24)-C(25)	1,384(8)	C(5)-C(14)-C(12)	131,5(3)		

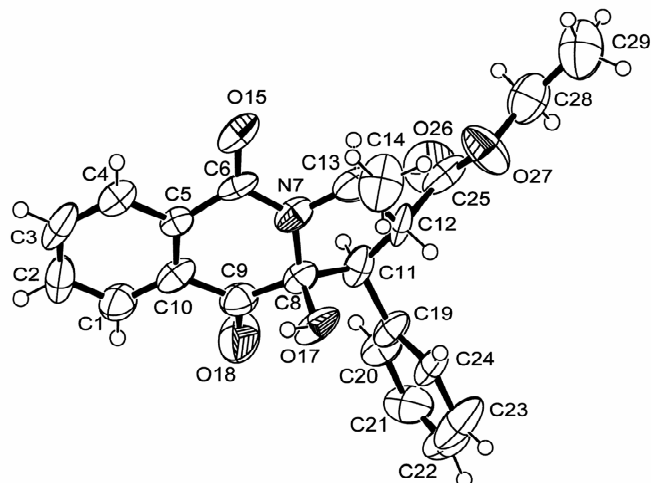
### 3. pielikums



2.2.1.2. att. (2*R*\*, 3*R*\*, 4*R*\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-indēno[1,2-*b*]-piridīn-3-karbonskābes etilestera (**97**) molekulas atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

(2R\*,3R\*,4R\*)-4-Fenil-2-metil-5-okso-2,3,4,5-tetrahidro-1H-indēno[1,2-b]-piridīn-3-karbon-skābes etilestera (97) saišu gaumi ( $l$ ) un valences leņķi ( $\omega$ )

Saite	$l$ , Å	Valences leņķis	$\omega$ deg	Valences leņķis	$\omega$ deg
O(1)-C(4)	1,337(3)	C(4)-O(1)-C(19)	116,3(2)	C(12)-C(20)-C(25)	118,5(3)
O(1)-C(19)	1,458(4)	C(5)-N(3)-C(6)	120,1(2)	C(22)-C(21)-C(23)	119,9(4)
C(2)-C(4)	1,513(4)	O(1)-C(4)-C(2)	111,7(2)	C(13)-C(22)-C(21)	120,9(3)
N(3)-C(5)	1,466(4)	O(1)-C(4)-O(8)	122,8(2)	C(18)-C(23)-C(21)	120,0(3)
N(3)-C(6)	1,313(4)	C(2)-C(4)-O(8)	125,5(3)	C(16)-C(24)-C(25)	122,0(4)
C(4)-O(8)	1,201(3)	N(3)-C(5)-C(17)	109,4(2)	C(20)-C(25)-C(24)	120,5(3)
C(5)-C(17)	1,520(4)	N(3)-C(6)-C(10)	125,1(3)		
C(6)-C(10)	1,397(4)	N(3)-C(6)-C(14)	124,6(3)		
C(6)-C(14)	1,486(4)	C(10)-C(6)-C(14)	110,4(2)		
O(7)-C(9)	1,238(3)	O(7)-C(9)-C(10)	128,7(3)		
C(9)-C(10)	1,434(4)	O(7)-C(9)-C(12)	123,8(3)		
C(9)-C(12)	1,510(4)	C(10)-C(9)-C(12)	107,5(2)		
C(10)-C(11)	1,491(4)	C(6)-C(10)-C(9)	107,6(3)		
C(12)-C(14)	1,405(4)	C(6)-C(10)-C(11)	121,4(2)		
C(12)-C(20)	1,360(5)	C(9)-C(10)-C(11)	130,9(2)		
C(13)-C(15)	1,394(4)	C(9)-C(12)-C(14)	107,6(3)		
C(13)-C(22)	1,385(4)	C(9)-C(12)-C(20)	131,4(3)		
C(14)-C(16)	1,378(5)	C(14)-C(12)-C(20)	120,9(3)		
C(15)-C(18)	1,391(5)	C(15)-C(13)-C(22)	118,7(3)		
C(16)-C(24)	1,408(5)	C(6)-C(14)-C(12)	106,6(3)		
C(18)-C(23)	1,368(6)	C(6)-C(14)-C(16)	131,8(3)		
C(19)-C(26)	1,501(6)	C(12)-C(14)-C(16)	121,4(3)		
C(20)-C(25)	1,405(6)	C(13)-C(15)-C(18)	120,5(3)		
C(21)-C(22)	1,379(5)	C(14)-C(16)-C(24)	116,7(3)		
C(21)-C(23)	1,392(7)	C(15)-C(18)-C(23)	120,1(3)		
C(24)-C(25)	1,362(6)	O(1)-C(19)-C(26)	106,6(3)		



2.2.1.3. att. ( $1R^*$ ,  $2S^*$ ,  $3R^*$ ,  $10aR^*$ )-5,10-Diokso-1-fenil-10a-hidroksi-3-metil-1,2,3,5,10,10a-heksahidropirololo[1,2-b]izohinolīn-2-karbonskābes etilestera (**101**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

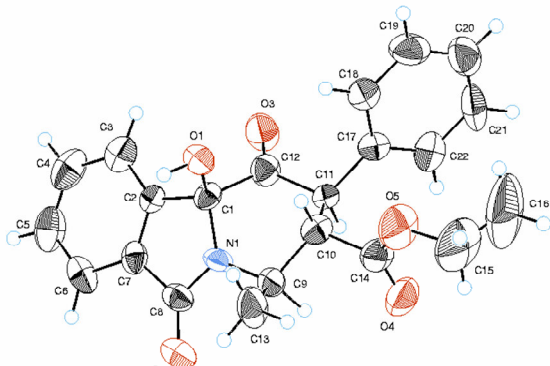
3. tabula

2.2.1.3. att. ( $1R^*$ ,  $2S^*$ ,  $3R^*$ ,  $10aR^*$ )-5,10-Diokso-1-fenil-10a-hidroksi-3-metil-1,2,3,5,10,10a-heksahidropirololo[1,2-b]izohinolīn-2-karbonskābes etilestera (**101**) saišu gaumi ( $l$ ) un valences leņķi ( $\omega$ )

Saite	$l$ , Å	Valences leņķis	$\omega$ deg	Valences leņķis	$\omega$ deg
C(1)-C(10)	1,358(18)	C(10)-C(1)-C(2)	121,6(12)	C(13)-C(12)-C(25)	108,1(10)
C(1)-C(2)	1,381(17)	C(3)-C(2)-C(1)	119,1(13)	N(7)-C(13)-C(14)	115,9(13)
C(2)-C(3)	1,370(2)	C(2)-C(3)-C(4)	120,4(11)	N(7)-C(13)-C(12)	103,6(10)
C(3)-C(4)	1,360(2)	C(3)-C(4)-C(5)	120,8(12)	C(14)-C(13)-C(12)	111,4(10)
C(4)-C(5)	1,405(15)	C(10)-C(5)-C(4)	118,4(11)	C(20)-C(19)-C(24)	119,4(10)
C(5)-C(10)	1,385(15)	C(10)-C(5)-C(6)	122,7(9)	C(20)-C(19)-C(11)	119,4(9)
C(5)-C(6)	1,490(16)	C(4)-C(5)-C(6)	118,8(9)	C(24)-C(19)-C(11)	121,2(9)
C(6)-O(15)	1,217(14)	O(15)-C(6)-N(7)	120,8(12)	C(19)-C(20)-C(21)	121,5(12)
C(6)-N(7)	1,355(14)	N(7)-C(6)-C(5)	123,2(10)	C(22)-C(21)-C(20)	118,8(13)
N(7)-C(13)	1,417(17)	C(6)-N(7)-C(13)	115,9(10)	C(23)-C(22)-C(21)	120,7(13)

N(7)-C(8)	1,443(13)	C(6)-N(7)-C(8)	122,7(10)	C(22)-C(23)-C(24)	120,8(12)
C(8)-O(17)	1,424(11)	C(13)-N(7)-C(8)	126,8(11)	C(19)-C(24)-C(23)	118,8(12)
C(8)-C(9)	1,523(17)	C(11)-C(12)-C(25)	110,5(9)	O(26)-C(25)-O(27)	130,9(15)
C(8)-C(11)	1,523(15)	O(17)-C(8)-N(7)	114,8(10)	C(26)-C(25)-C(12)	118,7(14)
C(9)-O(18)	1,209(14)	O(17)-C(8)-C(9)	111,9(8)	C(27)-C(25)-C(12)	110,4(11)
C(9)-C(10)	1,486(16)	N(7)-C(8)-C(9)	107,7(9)	C(25)-O(27)-C(28)	116,6(12)
C(11)-C(12)	1,451(19)	O(17)-C(8)-C(11)	112,2(9)	O(27)-C(28)-C(29)	116,6(18)
C(11)-C(19)	1,557(15)	N(7)-C(8)-C(11)	108,9(8)		
C(12)-C(13)	1,570(15)	C(9)-C(8)-C(11)	101,7(9)		
C(12)-C(25)	1,606(19)	O(18)-C(9)-C(10)	114,4(9)		
C(13)-C(14)	1,527(17)	O(18)-C(9)-C(8)	120,0(12)		
C(19)-C(20)	1,390(15)	C(10)-C(9)-C(8)	122,3(11)		
C(19)-C(24)	1,382(14)	C(1)-C(10)-C(5)	117,6(10)		
C(20)-C(21)	1,383(17)	C(1)-C(10)-C(9)	119,7(10)		
C(21)-C(22)	1,38(2)	C(5)-C(10)-C(9)	121,9(11)		
C(22)-C(23)	1,36(2)	C(12)-C(11)-C(8)	118,2(11)		
C(23)-C(24)	1,412(19)	C(12)-C(11)-C(19)	103,5(9)		
C(25)-O(26)	1,192(14)	C(8)-C(11)-C(19)	113,5(9)		
C(25)-O(27)	1,213(17)	C(11)-C(12)-C(13)	115,7(10)		
O(27)-C(28)	1,512(18)	C(13)-C(12)-C(25)	105,4(9)		
C(28)-C(29)	1,16(3)	N(7)-C(13)-C(14)			

## 5. pielikums



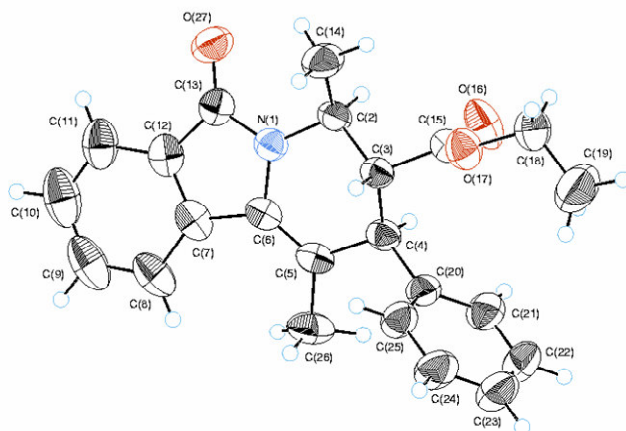
2.2.1.4. att. (2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-1,6-Diokso-2-fenil-10*b*-hidroksi-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-heksahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbon-skābes etilestera (**102**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

(2*S*\*,3*R*\*,4*S*\*)-1,6-Diokso-2-fenil-10*b*-hidroksi-4-metil-1,2,3,4,6,10*b*-heksahidropirido-  
[2,1-*a*]izindol-3-karbon-skābes etilestera (**102**) saišu gaumi (*l*) un valences leņķi ( $\omega$ )

Saite	<i>l</i> , Å	Valences leņķis	$\omega$ deg	Valences leņķis	$\omega$ deg
O(1)-C(1)	1,422(4)	C(1)-N(1)-C(8)	112,8(3)	C(10)-C(9)-C(13)	112,6(4)
O(2)-C(8)	1,239(5)	C(1)-N(1)-C(9)	123,7(3)	C(12)-C(11)-C(17)	110,5(3)
N(1)-C(1)	1,454(5)	C(8)-N(1)-C(9)	123,2(3)	C(12)-C(11)-C(10)	110,7(3)
N(1)-C(8)	1,343(5)	O(1)-C(1)-N(1)	112,3(3)	C(17)-C(11)-C(10)	112,3(9)
N(1)-C(9)	1,484(5)	O(1)-C(1)-C(12)	103,5(3)	O(5)-C(14)-O(4)	123,5(4)
C(1)-C(12)	1,513(6)	O(1)-C(1)-C(2)	113,5(3)	O(5)-C(14)-C(10)	112,1(4)
C(1)-C(2)	1,510(6)	N(1)-C(1)-C(12)	108,6(3)	O(4)-C(14)-C(10)	124,4(5)
C(12)-O(3)	1,221(5)	N(1)-C(1)-C(2)	102,7(4)	C(2)-C(3)-C(4)	118,6(5)
C(12)-C(11)	1,530(6)	C(12)-C(1)-C(2)	116,4(3)	C(17)-C(22)-C(21)	121,7(5)
C(2)-C(7)	1,354(6)	C(1)-C(12)-O(3)	120,0(4)	C(6)-C(5)-C(4)	120,7(5)
C(2)-C(3)	1,344(6)	C(1)-C(12)-C(11)	116,6(4)	C(3)-C(4)-C(5)	120,9(5)
C(8)-C(7)	1,484(6)	O(3)-C(12)-C(11)	123,4(4)	C(22)-C(21)-C(20)	120,6(5)
C(7)-C(6)	1,406(6)	C(1)-C(2)-C(7)	108,5(4)	C(18)-C(19)-C(20)	120,7(5)
O(5)-C(14)	1,327(6)	C(1)-C(2)-C(3)	130,7(5)	C(21)-C(20)-C(19)	119,2(5)
O(5)-C(15)	1,455(7)	C(7)-C(2)-C(3)	120,7(4)	O(5)-C(15)-C(16)	111,2(7)
C(6)-C(5)	1,369(6)	O(2)-C(8)-N(1)	125,3(4)		
C(17)-C(18)	1,389(6)	O(2)-C(8)-C(7)	128,4(5)		
C(17)-C(11)	1,520(6)	N(1)-C(8)-C(7)	106,4(4)		
C(17)-C(22)	1,394(6)	C(2)-C(7)-C(8)	109,5(4)		
C(18)-C(19)	1,405(7)	C(2)-C(7)-C(6)	122,2(4)		
O(4)-C(14)	1,186(5)	C(8)-C(7)-C(6)	128,4(5)		
C(10)-C(9)	1,524(6)	C(14)-O(5)-C(15)	118,4(5)		
C(10)-C(11)	1,526(5)	C(7)-C(6)-C(5)	116,9(5)		
C(10)-C(14)	1,504(6)	C(18)-C(17)-C(11)	121,0(4)		
C(9)-C(13)	1,493(6)	C(18)-C(17)-C(22)	117,7(4)		
C(3)-C(4)	1,398(7)	C(11)-C(17)-C(22)	121,3(4)		
C(22)-C(21)	1,378(7)	C(17)-C(18)-C(19)	120,0(4)		
C(5)-C(4)	1,372(8)	C(9)-C(10)-C(11)	112,2(3)		
C(21)-C(20)	1,365(8)	C(9)-C(10)-C(14)	108,3(4)		
C(19)-C(20)	1,378(8)	C(11)-C(10)-C(14)	108,6(3)		
C(15)-C(16)	1,397(11)	N(1)-C(9)-C(10)	107,8(3)		

O(1)-H(1)	0,950	N(1)-C(9)-C(13)	111,9(3)		
-----------	-------	-----------------	----------	--	--

## 6. pielikums



2.2.2.1. att. (2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-1,4-Dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilestera (**108**) atomu izvietojums un termisko svārstību elipsoīdi

## 5. tabula

(2*S*\*, 3*R*\*, 4*S*\*)-1,4-Dimetil-2-fenil-6-okso-2,3,4,6-tetrahidropirido[2,1-*a*]izoindol-3-karbonskābes etilestera (**108**) saišu gaumi ( $l$ ) un valences leņķi ( $\omega$ )

Saite	$l$ , Å	Valences leņķis	$\omega$ deg	Valences leņķis	$\omega$ deg
N(1)-C(13)	1,374(4)	C(13)-N(1)-C(6)	111,6(2)	N(1)-C(2)-C(14)	111,9(3)
N(1)-C(6)	1,430(4)	C(13)-N(1)-C(2)	124,2(2)	C(3)-C(2)-C(14)	109,5(3)
N(1)-C(2)	1,462(4)	C(6)-N(1)-C(2)	122,8(2)	C(13)-C(12)-C(7)	109,1(3)
C(5)-C(6)	1,340(4)	C(6)-C(5)-C(4)	119,2(2)	C(13)-C(12)-C(11)	128,6(4)
C(5)-C(4)	1,512(4)	C(6)-C(5)-C(26)	123,1(3)	C(7)-C(12)-C(11)	122,3(4)
C(5)-C(26)	1,501(4)	C(4)-C(5)-C(26)	116,7(3)	C(7)-C(8)-C(9)	118,1(5)
C(3)-C(4)	1,539(4)	C(4)-C(3)-C(15)	108,6(2)	C(20)-C(21)-C(22)	120,7(3)
C(3)-C(15)	1,510(4)	C(4)-C(3)-C(2)	113,4(2)	C(25)-C(24)-C(23)	120,4(4)
C(3)-C(2)	1,537(4)	C(15)-C(3)-C(2)	108,4(2)	C(12)-C(11)-C(10)	118,0(5)
C(13)-O(27)	1,230(4)	N(1)-C(13)-C(27)	126,4(3)	C(24)-C(23)-C(22)	119,4(3)
C(13)-C(12)	1,474(5)	N(1)-C(13)-C(12)	105,8(3)	O(17)-C(18)-C(19)	109,8(4)

C(6)-C(7)	1,476(4)	O(27)-C(13)-C(12)	127,8(3)	C(21)-C(22)-C(23)	120,8(3)
O(17)-C(15)	1,328(4)	N(1)-C(6)-C(5)	122,7(3)	C(8)-C(9)-C(10)	122,1(4)
O(17)-C(18)	1,462(4)	N(1)-C(6)-C(7)	105,0(2)	C(11)-C(10)-C(9)	120,3(4)
C(20)-C(4)	1,521(4)	C(5)-C(6)-C(7)	132,1(3)		
C(20)-C(25)	1,385(4)	C(15)-O(17)-C(18)	117,6(3)		
C(20)-C(21)	1,390(4)	C(4)-C(20)-C(25)	121,0(3)		
C(7)-C(12)	1,391(5)	C(4)-C(20)-C(21)	121,0(3)		
C(7)-C(8)	1,393(5)	C(25)-C(20)-C(21)	118,0(3)		
C(25)-C(24)	1,390(5)	C(5)-C(4)-C(3)	111,1(2)		
C(15)-O(16)	1,201(4)	C(5)-C(4)-C(20)	113,5(2)		
C(2)-C(14)	1,518(4)	C(3)-C(4)-C(20)	110,3(2)		
C(12)-C(11)	1,385(5)	C(6)-C(7)-C(12)	107,7(3)		
C(8)-C(9)	1,378(7)	C(6)-C(7)-C(8)	133,2(3)		
C(21)-C(22)	1,384(6)	C(12)-C(7)-C(8)	119,2(3)		
C(24)-C(23)	1,376(6)	C(20)-C(25)-C(24)	120,6(3)		
C(11)-C(10)	1,372(7)	C(3)-C(15)-O(17)	112,9(2)		
C(23)-C(22)	1,361(6)	C(3)-C(15)-O(16)	123,2(3)		
C(18)-C(19)	1,478(7)	O(17)-C(15)-O(16)	123,9(3)		
C(9)-C(10)	1,387(8)	N(1)-C(2)-C(3)	108,7(2)		

***Pateicības:***

Es izsaku pateicību:

Dr. S.Beļakovam par rentgenstruktūranalīzes veikšanu;

prof. E.Liepiņam un Dr. I.Turovskim par KMR spektru uzņemšanu;

Eiropas Sociālam Fondam (līgums 2004/0001/VPD1/ESF/PIAA/04/NP/3.2.3.1/0001/0063) par  
finansiālo atbalstu pētījumu veikšanai.



## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. *Ranu B.C., Jana U.* J. Org. Chem., 1999, **64**, 17, 6380-6386.
2. *T. Moriya, A. Tanaka, K. Yamashita.* Agr. Biol. Chem., 1975, **39**, 9, 1885-1886.
3. *DeSolms S.J., Woltersdorf O.W., Cragoe E.J.* J. Med. Chem., 1978, **21**, 5, 437-443.
4. *House H.O., Paragamian V., Ro R.S., Wluka D.J.* J. Am. Chem. Soc., 1960, **82**, 6, 1457-1462.
5. *Ziegler F.E., Condon M.E.* J. Org. Chem., 1971, **36**, 24, 3707-3714.
6. *Hassned A., Middlemiss D., Murray-Rust J., Murray-Rust P.* Tetrahedron, 1982, **38**, 16, 2539-2546.
7. *Pallitzsch P.* Ger. (East) Pat. 104286, 1974; C.A., 1974, **81**, 77745.
8. *Schultz A.G., Macielag M., Podhorez D.E., Suhadolnik J.C., Kullnig R.K.* J. Org. Chem., 1988, **53**, 11, 2456-2464.
9. *Kusumi T., Jmaye K., Kakisawa H.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 1975, **48**, 10, 2927-2929.
10. *Bruson H.A., Plant H.L.* J. Org. Chem., 1967, **32**, 11, 3356-3362.
11. *Wang K.C., Lai C.F., Lee J.Y.* J. Taiwan Pharmaceutical Association, 1979, **31**, 2, 63-70.
12. *Wang K.C., Lee J.Y.* J. Taiwan Pharmaceutical Association, 1981, **33**, 2, 55-60.
13. *Takano S., Kasahara C., Ogasawara K.* J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1981, 13, 635-637.
14. *Anokhina I.K., Remizova N.V., Zalukaev L.P.* Deposited. Doc. VINITI 1745-75. Avail. BLLD, 1975; C. A., 1977, **87**, 117704.
15. *Browder C.C., West F.G.* Synlett, 1999, 9, 1363-1366.
16. *Essiz M., Coudert G., Guillaument G., Caubere P.* Tetrahedron Lett., 1976, **36**, 3185-3188.
17. *Smith L.I., Rouault G.F.* J. Am. Chem. Soc., 1943, **65**, 1, 631-635.
18. *Andrew B.A.* J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1**, 1979, 7, 1837-1846.
19. *Schwenk E., Bloch E.* J. Am. Chem. Soc., 1942, **64**, 12, 3050-3051.
20. *Gnanadickam C.* Ann. Chim., 1962, **7**, 11-12, 826.
21. *Mastagli P., Gnanadicam C., Lambert P.* C. R. Acad. Sci., 1962, **254**, 7, 1295-1297.
22. *Mastagli P., Andric N.* Bull. Soc. Chim. Fr., 1957, 6, 792-793.
23. *Löcht G., Marschall H., Weyerstahl P.* Liebigs Ann. Chem., 1982, 1150-1157.
24. *Horning E.C., Denekas M.O., Field R.E.* Organic Synthesis, Collective Volume III, New York-Chichester-Brisbane-Toronto, John Wiley & Sons Inc., 1955, 317-320 p.

- 
25. *Pandya R.K., Pandya K.C.* J. Indian Chem. Soc., 1957, **34**, 3, 231-237.
  26. *Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P.* Indian J. Chem., Sect. **B**, 1985, **24**, 7, 747-753.
  27. *Nitta H., Takimoto K., Ueda I.* Chem. Pharm. Bull., 1992, **40**, 4, 858-863.
  28. *Horning E.C., Field R.E.* J. Am. Chem. Soc., 1946, **68**, 3, 384-386.
  29. *Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P.* Indian J. Chem., 1983, **22B**, 524-525.
  30. *Göerlitzer K., Trittmacher J., Jones P.G., Frohberg P., Drutkowski G.* Pharmazie, 2003, **58**, 11, 776-787.
  31. *Niwas S., Kumar S., Bhaduri A.P.* Indian J. Chem., 1984, **23B**, 7, 599-602.
  32. *Chong B., Ji Y., Oh S., Yang J., Baik W., Koo S.* J. Org. Chem., 1997, **62**, 26, 9323-9325.
  33. *Knott P.A., Mellor J.M.* J. Chem. Soc., Sect. **C**, 1971, 4, 670-674.
  34. *Hamed A.A., Salem M.A.I., Hataba A.M., Attia I.A.* Pol. J. Chem., 1985, **59**, 10-12, 1161-1166.
  35. *Sadanandam Y.S., Leelavathi P., Ansari I.A.* J. Chem. Res., Synop., 1992, 5, 160-161.
  36. *Miyamoto H., Kanetaka S., Tanaka K., Toshizawa K., Toyota S., Toda F.* Chem. Lett., 2000, 8, 888-889.
  37. *Zhang S.W., Mitsudo T., Kondo T., Watanabe Y.* J. Organomet. Chem., 1994, **485**, 55-62.
  38. *Wada E., Funakoshi J., Kanemasa S.* Bull. Chem. Soc. Jpn., 1992, **65**, 9, 2456-2464.
  39. *Verhé R., Kimpe N.D., Courtheyn D., Buyck L.D., Schamp N.* Tetrahedron, 1982, **38**, 24, 3649-3660.
  40. *Moorhoff C.M.* Tetrahedron, 1997, **53**, 6, 2241-2252.
  41. *Ibuka T., Hayashi K., Minakata H., Ito Y., Inubushi Y.* Can. J. Chem., 1979, **57**, 13, 1579-1584.
  42. *Lusis V., Muceniece D., Duburs G.* Tetrahedron, 1986, **42**, 5, 1547-1548.
  43. *Takano S., Kasahara C., Ogasawara K.* Tennen Yuki, Kagobutsu Toronkai Koen Yoshishu, 1979, **22**, 118-124. – C.A., 1980, **93**, 168437.
  44. *Лусис В., Ступникова С., Муцениеце Д.* ХГС, 2001, 8, 1071-1075.
  45. *Бундуле М.Ф., Мишнев А.Ф., Блейделис В.К., Лусис В.К., Муцениеце Д.Х., Дубур Г.Я.* ХГС, 1984, 10, 1388-1392.
  46. *Озола Э.Я., Ванаг Г.Я.* ХГС, 1969, 1, 103.
  47. *Rosentreter U.* Synthesis, 1985, 2, 210-212.
  48. *Birch A.J.* J. Chem. Soc., 1947, 9, 1270.
  49. *Лусис В.К., Муцениеце Д.Х., Дубур Г.Я.* ХГС, 1987, 9, 1285-1286.

- 
50. Schroll G., Nygaard S.P., Lawesson S.O. Ark. Kem. 1969, **29**, 6, 525-534.
51. Knoevenagel E., Ruschhaupt W. Chem. Ber., 1898, **31**, 1028-1033 .
52. Саусинь А.Э., Лусис В.К., Дубур Г.Я., Бейлис Ю.И. ХГС, 1978, 11, 1508-1513.
53. Коптюг В.А., Голоунин А.В. ЖОрХ, 1973, 10, 2158-2163.
54. Wada E., Funakoshi J., Kanemasa S. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1992, **65**, 9, 2456-2464.
55. Хачартян Д.С., Морлян Н.М., Мхитарян П.В., Мирзоян Р.Г., Баданян Ш.О. Арм. Хим. Журн., 1981, **34**, 6, 480-489.
56. Shibata K., Urano K., Matsui M. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1988, **61**, 6, 2199-2200.
57. White W.N., Vogelmann T., Morse M., White H.S. J. Org. Chem., 1977, **42**, 1, 162-165.
58. Hickmott P.W. Tetrahedron, 1982, **38**, 14, 1975-2050.
59. Hartman G.D. Trends in Heterocyclic Chemistry, 1991, **2**, 13-26.