

УДК 547;542.06;541.65./654

В.Ф. Валюк, А.О. Герасьов, В.Г. Пивоваренко

**СИНТЕЗ ТА ФЛУОРЕСЦЕНТНІ ВЛАСТИВОСТІ 8-АРИЛ-3,5-ДИ[(Е)-  
АРИЛМЕТИЛІДЕН]-4-*R*-1,2,3,4,5,6,7,8-ОКТАГІДРО-  
ДИЦИКЛОПЕНТАНО[*b,e*]ПІРИДИНІВ**

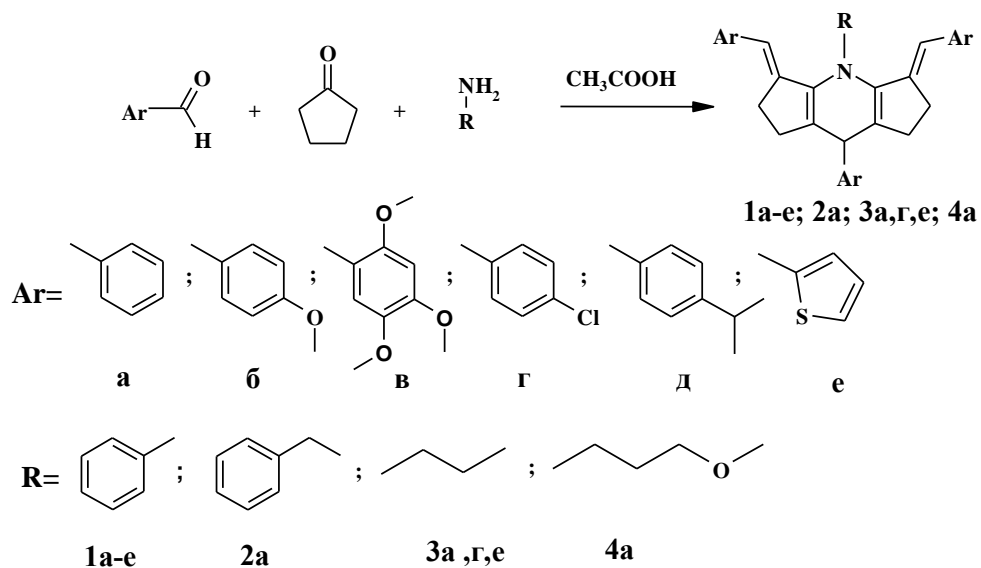
*Derivatives of 1,4-dihydropyridines, namely 8-(4-aryl)-3,5-di[(E)-1-(4-aryl)methylidene]-4-R-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrodicyclopenta[b,e]pyridins are synthesized. The structure of the compounds was proved on the basis of <sup>1</sup>H NMR and UV spectroscopy, and mass-spectrometry data. The synthesized compounds have polybands fluorescence. The longwavelength band has abnormally large Stokes shift that reaches the values of 18000-19000 cm<sup>-1</sup>.*

Похідні *N*-алкіл-1,4-дигідропіридинів та продуктів їх окислення – відповідних четвертинних піридинієвих солей вже давно привертають увагу дослідників, що обумовлено, зокрема, пошуком нових фармацевтичних препаратів. Дигідропіридинам притаманна висока мембранотропна активність, внаслідок чого їх використовують у якості блокаторів кальцієвих каналів [1-2]. Ряд популярних лікарських препаратів, таких як нифедипін (1,4-дигідро-2,6-диметил-4-(2-нітрофеніл)піридин-3,5-дикарбоксилат), ріодепін, фелодипін являються гіпотензивними засобами дигідропіридинової природи і використовуються для лікування гіпертонії та ішемічної хвороби серця [3-4].

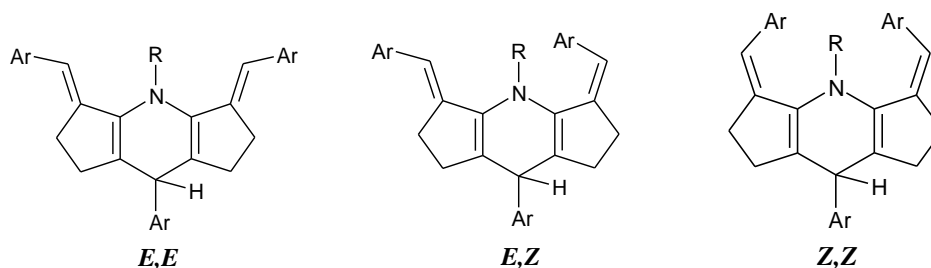
Флуоресцентні властивості похідних дигідропіридину досі мало вивчені, і цьому є декілька причин. По-перше, більшість представників класу дигідропіридинів є нестабільними сполуками, які легко окиснюються на повітрі. По-друге, в зв'язку з такою нестабільністю в їх молекулах важко створити спряжену систему кратних зв'язків, яка б виконувала функцію хромофора (відповідала б за поглинання кванта світла) а потім – флуорофора (випромінювача світла).

Вивчаючи підходи до синтезу четвертинних солей N-заміщених 8-арил-3,5-ді[(E)-арилметиліден]1,2,3,5,6,7-гексагідродициклопентано[b,e]піридинів [5-6] ми переконались, що одним із зручних шляхів їх синтезу може пролягати через виділення незаряджених і високо-симетричних проміжних сполук – похідних 1,4-дигідропіридину – продуктів конденсації за Ганчем [7] трьох молів ароматичного альдегіду та двох молів кетону (у нашому випадку - циклопентанону) у присутності первинного аміну (схема 1). При цьому слід зауважити, що отримання згаданих сполук в умовах методу Ганча не є очевидним результатом, оскільки досі в таких умовах альдегід і кетон конденсували у співвідношенні 1:2, залишаючи метильні групи обох молекул кетону незайнятими.

Конденсацією ароматичних та гетероароматичних альдегідів, циклопентанону та первинних амінів у присутності каталітичних кількостей оцтової кислоти нами були отримані похідні 1,4-дигідропіридину, а саме – 8-(арил)-3,5-ди[(E)-арилметиліден]-4-R-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродициклопентано[b,e]піридини **1a-e**; **2a**; **3a,г,е**; **4a** з високими виходами.



Вони являють собою безбарвні сполуки, що швидко забарвлюються при зберіганні на світлі. Для всіх отриманих сполук маса молекулярного йону за даними мас-спектрометрії співпадає з молекулярною масою запропонованої для них структури. Аналізуючи будову дигідропіридинів **1a-e**; **2a**; **3a,г,e**; **4a** слід зазначити, що два наявні подвійні зв'язки в них можуть мати *E*- або *Z*-конфігурацію. Отже, самі сполуки можуть існувати у вигляді трьох ізомерів: *EE*, *EZ* та *ZZ*. Квантово-хімічне моделювання структури свідчить, що утворення *EZ* та *ZZ*-ізомерів є малоймовірним, оскільки в даному випадку дві або три об'ємні групи тісно взаємодіють у просторі, і скручення кратних зв'язків досягає 35°.



Попарне співпадання сигналів протонів ароматичних залишків, протонів метинових та метиленових груп у спектрах ПМР сполук **1a-d**; **2a** свідчать, що їх молекули є симетричними. Отже, кратні зв'язки у дигідропіридинах **1a-e**; **2a**; **3a,г,e**; **4a** мають найменш стерично утруднену *EE*-конфігурацію.

Аналізуючи послідовність взаємодії реагентів при утворенні дигідропіридинів **1a-e**; **2a**; **3a,г,e**; **4a** і порівнюючи її з послідовністю реакції Ганча [7] можна помітити одну важливу різницю: обидві метиленові групи молекули циклопентанону в застосованих нами умовах вступають у конденсацію з альдегідними функціями на перших стадіях реакції, тоді як метильні групи кетону в умовах реакції Ганча виявляються пасивними і не взаємодіють з надлишком

альдегіду. Причиною такої різниці може бути і будова молекул вихідних кетонів, і наявні відмінності в застосованих умовах реакції та співвідношенні реагентів.

З метою з'ясування природи флуоресценції розчинів дигідропіридинів **1a-e**; **2a**; **3a,г,е**; **4a** були виміряні їх спектри поглинання, збудження флуоресценції та власне флуоресценції (Рис. 1.).

Для досліджуваних сполук виявлено багатосмугову флуоресценцію. Дигідропіридини у спектрах флуоресценції мають три максимуми флуоресценції: перший - короткохвильовий при  $\sim 340$  нм, другий-середньохвильовий при  $\sim 420$  нм та третій - довгохвильовий при  $\sim 655$  нм (Рис. 1). З законів флуоресценції відомо, що для однієї індивідуальної сполуки в спектрі флуоресценції повинен бути один максимум, тому виникає питання про природу цих максимумів.

Максимум з найменшим Стоксовим зсувом, очевидно, основний максимум флуоресценції з  $S_1$  стану. Відомо, що додаткові максимуми флуоресценції можуть виникати внаслідок агрегації. Тому ми вивчили спектри флуоресценції в залежності від концентрації досліджуваних сполук (Рис. 2). Видно, що при розведенні зменшується інтенсивність лише середнього максимуму, тобто він відповідає емісії агрегату. З спектрів збудження флуоресценції видно, що максимум для середньохвильової смуги не співпадає з основним максимумом флуоресценції, тобто це агрегат, утворений в основному стані сполуки, а не при її збудженні.

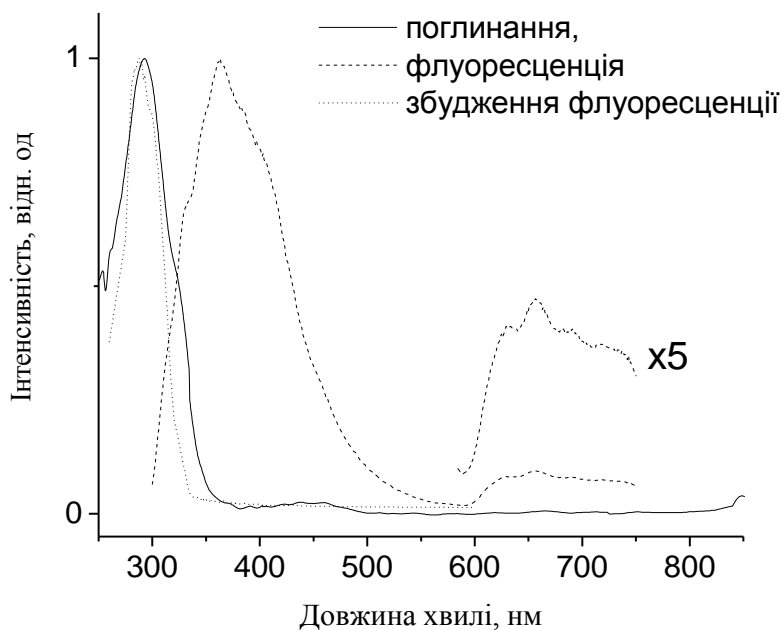


Рис. 1. Спектри поглинання, флуоресценції та збудження флуоресценції етанольних розчинів сполуки **16** при концентрації  $1 \times 10^{-5}$  моль/л (поглинання) та  $5 \times 10^{-7}$  моль/л (флуоресценція).

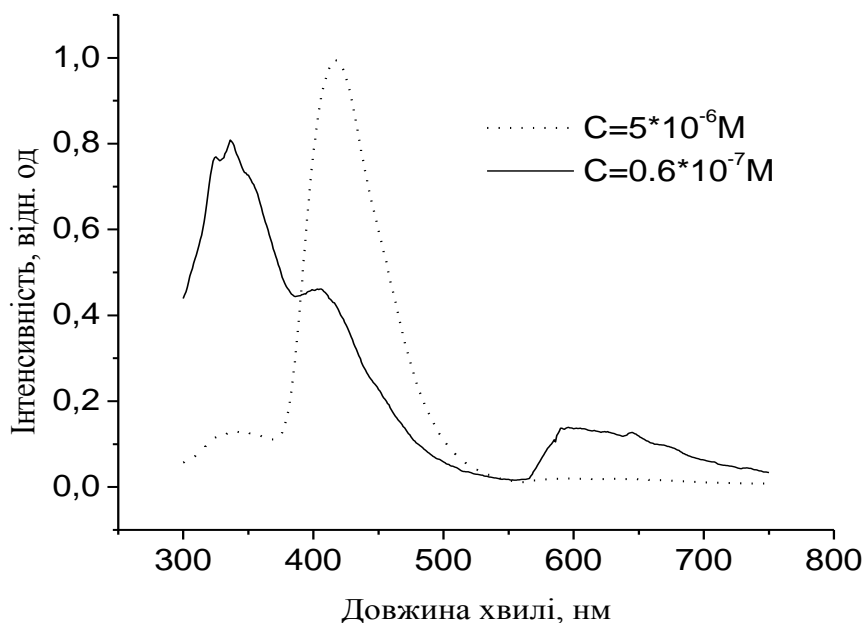


Рис. 2. Спектри флуоресценції сполуки **1a** в залежності від її концентрації в розчині (у толуені).

Також з спектрів збудження флуоресценції видно, що максимуми для довгохвильової та короткохвильової смуги співпадають, тобто їх обумовлює одна й та ж сполука, в основному стані. Привертає увагу незвичайно великий стоксів

зсув довгохвильової смуги, який досягає значень 18000 -19000  $\text{cm}^{-1}$  (табл. 1).

Природа даного явища поки що невідома і зараз досліджується.

Таблиця 1. Характеристики спектрів поглинання та флуоресценції сполук 1a, б, е.

Сполука	Розчинник	Положення максимуму поглинання		Положення максимуму флуоресценції		Стоксів зсув, $\text{cm}^{-1}$
		нм	$\text{cm}^{-1}$	нм	$\text{cm}^{-1}$	
<b>1a</b>	Етанол	292	34247	362; 657	27624; 15220	6623; 19027
<b>1б</b>	Етанол	295	33900	362; 654	27624; 15290	6276; 18610
<b>1е</b>	Етанол	328	30487	363; 658	27548; 15200	2940; 15287

Отже, нами синтезовано ряд нових представників 1,4-дигідропіридинів – 8-(арил)-3,5-ди[(Е)-арилметиліден]-4-*R*-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродициклопентано[*b,e*]піридини, підтверджено будову останніх і проведено дослідження флуоресцентних властивостей.

**Експериментальна частина.** У синтезі використовувалися альдегіди і циклопентанон (Aldrich). Контроль за ходом реакції та чистотою синтезованих сполук проводився методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на силікагелі-60, F-254, 5x20 см (Selecto Scientific, USA) в суміші хлороформ-метанол (98:2, 9:1, 85:15, v/v) із застосуванням УФ-детектора з довжиною хвилі опромінення 254 та 356 нм. Температури плавлення виміряні на малогабаритному нагрівальному столі типу Боеціус зі спостережним пристроєм РНМК 05 фірми VEB Analytik. Спектри  $^1\text{H}$ -ЯМР виміряні на спектрометрі Varian Mercury-400. Мас-спектри отримані на детекторі TMD (Thermabeam Mass Detector) хромато-мас-системи “Waters Integrity System” (США).

Електронні спектри поглинання та емісії зареєстровані для розчинів сполук у етиловому спирті концентрації  $\sim 5 \times 10^{-5}$  М (поглинання) або  $\sim 10^{-7}$  М

(флуоресценція) при кімнатній температурі. Спектри поглинання реєструвались на спектрометрі Specord 40 при температурі 20°C. Флуориметричні дослідження проводили паралельно спектрофотометричним на спектрофлуориметрі Cary Eclipse (Varian, Australia) при температурі 20°C в стандартних 1 см кварцевих кюветах. Спектри флуоресценції та збудження флуоресценції записувались відповідно при збудженні на максимумі смуги поглинання або смуги емісії. Стоксові зсуви смуг флуоресценції дигідропіридинів визначали шляхом виміру відстані між довгохвильовими максимумами у спектрах поглинання та флуоресценції [8-9]. Значення стоксових зсувів для окремих сполук наведено у таблиці 1.

*Загальна методика синтезу сполук 1a-e; 2a; 3a,г,е; 4a* . Розчин ароматичного альдегіду (0,03 моль), циклопентанону (0,02 моль), ароматичного або аліфатичного аміну (0,01 моль) і каталітичні кількості оцтової кислоти, в етанолі інтенсивно перемішуємо впродовж 30 хвилин. Осад, що утворюється відфільтровуємо та перекристалізуємо з ацетону.

Характеристики дициклопентанодигідропіридинів **1a-e; 2a; 3a,г,е; 4a** наведені в таблиці 2.

1. Bossert F., Meyer H., Wehinger E. 4-Aryldihydropyridines, a new class of highly-active calcium-antagonists // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1981. - **20**, №9. - P. 762-769.
2. Naylor W.G. Calcium Antagonists. -London: Academic Press, 1988.
3. Parnes H., Huang G. Synthesis of high specific activity tritiated dihydropyridines - nifedipine-H-3 // *Journal of Labelled compounds & Radiopharmaceuticals*. -1991. – **29**, №1. - P. 87-93.

4. Velazquez C. Vo. D., Knaus E. E. Syntheses, calcium channel modulation effects, and nitric oxide release studies of O-2-alkyl-1-(pyrrolidin-1-yl)diazene-1-ium-1,2-diolate-4-aryl(heteroaryl)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3-nitropyridine-5-carboxylates // Drug Development Research. -2003. - **6**, №3. - P. 204-216.
5. Pivovarenko V. G., Grygorovych A. V., Valuk V. F., and Doroshenko A.O. Structurally rigid 2,6-distyrylpyridines – a new class of fluorescent dyes. 1. Synthesis, steric constitution and spectral properties // J. Fluorescence. –2003. – **13**, №6. – P. 479-487.
6. Валюк В. Ф., Григорович О. В., Дорошенко А. О., Пивоваренко В. Г. 3,5-Диарилідендициклопентано[*b,e*]піридини - новий клас флуоресцентних барвників. 2. Синтез і визначення конформації у розчинах. Триазакраун - та гексаамінометилзаміщені похідні // Ukr. Bioorg. Acta. – 2004. – **1**. – P. 79-89.
7. Hantzsch A. Ueber die Condensation von Acetessigsäuremethylether mit Aldehydammoniak. // Berichte. –1883. - **3**. – P. 1946-1953.
8. Vollmer F., Rettig W., Birckner E. Photochemical Mechanisms Producing Large Fluorescence Stokes Shifts // J. Fluorescence. – 1994. – **4**, №1. – P. 65-69.
9. Doroshenko A. O., Kirichenko A. V., Mitina V. G., Ponomaryov O. A. Spectral properties and dynamics of the excited state structural relaxation of the ortho analogues of POPOP - effective abnormally large Stokes shift luminophores // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. – 1996. – **94**. – P. 15-26.

*Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, хімічний факультет, 01033 м. Київ, вул. Володимирська, 64, e-mail: [valyuk@univ.kiev.ua](mailto:valyuk@univ.kiev.ua), тел:8(044)239-33-12*



Таблиця 2. Характеристика дициклопентанодигідропіридинів 1а-е; 2а; 3а,г,е; 4а .

Сполуки	Вихід %	Брутто-формула	Молекул. маса	M <sup>+</sup> -іон*	T <sub>пл.</sub> , °C	Сигнали в спектрах <sup>1</sup> H-ЯМР, сполук 1а-е; 2а; 3а,г,е; 4а, δ,мд, J, Гц				
						Замісники в положенні 3 і 5	Замісник в положенні 8	Замісник N-R	Метиленові групи	8-Н
<b>1а</b>	62	C <sub>37</sub> H <sub>31</sub> N	489.66	489	144	6.50с, 2Н(Н-олефін); 7.64д, J=8, 2Н(Н-2,6);	7.10-7.39м, 18Н;		2.30м, 4Н; 2.77-2.84м, 4Н	4.40с, 1Н
<b>1б</b>	66	C <sub>40</sub> H <sub>37</sub> NO <sub>3</sub>	579.74	579	156	6.43с, 2Н(Н-олефін); 7.17д, J=8, 4Н(Н-2,6); 6.82д, J=8, 4Н(Н-3,5);	7.24д, J=8, 2Н(Н-2,6); 6.90д, J=8, 2Н(Н-3,5);	7.62д, J=8, 2Н(Н-2,6); 7.29м, J=8, 2Н(Н-3,5); 7.14м, 1Н(Н-4);	2.28м, 4Н; 2.75-2.80м, 4Н;	4.32с, 1Н;
<b>1в</b>	52	C <sub>46</sub> H <sub>49</sub> NO <sub>9</sub>	759,90	760	164	6.49с, 2Н(Н-олефін); 6.73с, 2Н(Н-3); 6.88с, 2Н(Н-6); 3.64-3.90м, (О-СН <sub>3</sub> );	6.57с, 1Н(Н-3); 6.83с, 1Н(Н-6); 3.64-3.90м, (О-СН <sub>3</sub> );	7.65д, J=8, 2Н(Н-2,6); 7.27м, 2Н(Н-3,5); 7.09м, 1Н(Н-4);	2.32м, 4Н; 2.77-2.84м, 4Н;	4.81с, 1Н;
<b>1г</b>	70	C <sub>37</sub> H <sub>28</sub> Cl <sub>3</sub> N	592,99	-	186	6.43с, 2Н(Н-олефін); 7.19д, J=8, 4Н(Н-2,6); 7.25д, J=8, 4Н(Н-3,5);		7.64д, J=8, 2Н(Н-2,6);	2.21-2.32м, 4Н; 2.75м, 4Н;	4.52с, 1Н;
							7.29-7.39м, 7Н;			
<b>1д</b>	48	C <sub>46</sub> H <sub>49</sub> N	615,91	615	121	6.21с, 2Н(Н-олефін); 7.16д, J=8, 4Н(Н-3,5); 7.25д, J=8, 4Н(Н-2,6);	7.01д, J=8, 4Н(Н-3,5); 7.08д, J=8, 4Н(Н-2,6);	6.48д, J=8, 2Н(Н-2,6); 6.11м, 2Н(Н-3,5); 6.73м, 1Н(Н-4);	2.85м, 4Н; 2.96м, 4Н;	4.82с, 1Н;
							1.24д, 18Н(4(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> СН); 2.60м, 3Н(4-(СН <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> СН)			
<b>1е</b>	72	C <sub>31</sub> H <sub>35</sub> NS <sub>3</sub>	507,74	507	148	6.48с, 2Н(Н-олефін); 6.89д, J=5, 2Н(Н-3); 6.99т, 2Н(Н-4); 7.22д, J=5, 2Н(Н-5);	6.71д, J=5, 1Н(Н-3); 6.92т, 1Н(Н-4); 7.15д, J=5, 1Н(Н-5);	6.49д, J=8, 2Н(Н-2,6); 7.13т, 2Н(Н-3,5); 6.76т, 1Н(Н-4);	2.70м, 4Н; 2.88м, 4Н;	4,72с, 1Н;

Сполуки	Вихід %	Брутто-формула	Молекул. маса	M <sup>+</sup> -іон*	T <sub>пл.</sub> , °C	Сигнали в спектрах <sup>1</sup> H-ЯМР, сполук 1a-e; 2a; 3a,г,e; 4a, δ,мд, J, Гц				
						Замісники в положенні 3 і 5	Замісник в положенні 8	Замісник N-R	Метиленові групи	8-H
<b>2a</b>	53	C <sub>38</sub> H <sub>33</sub> N	503,69	503	154	7.29с, 1H(Н-олефін); 7.48д, J=8, 4H(Н-2,6); 7.39т, J=8, 4H(Н-3,5); 7.28м, 2H(Н-4);	7.22д, J=8, 2H(Н-2,6); 7.28т, 2H(Н-3,5); 7.35м, 1H(Н-4);	4.86с, 2H(CH <sub>2</sub> ); 6.77уш.с, 2H(Н-2,6); 7.05-7.09м, 3H(Н-3,4,5);	2.05-2.15м, 4H; 2.79-2.95м, 4H	3.93с, 1H;
<b>3a</b>	66	C <sub>34</sub> H <sub>33</sub> N	455,64	455	162	6.51с, 2H(Н-олефін); 7.36д, J=8, 4H(Н-2,6); 7.31т, 4H(Н-3,5); 7.29м, 2H(Н-4);	7.20д, J=8, 2H(Н-2,6); 7.14т, 2H(Н-3,5); 7.20м, 1H(Н-4);	3.63м, 2H(1-CH <sub>2</sub> ); 1.46м, 2H(2-CH <sub>2</sub> ); 0.82т, 3H(3-CH <sub>3</sub> );	2.16-2.22м, 4H; 2.85м, 4H;	4.30с, 1H;
<b>3г</b>	60	C <sub>34</sub> H <sub>30</sub> Cl <sub>3</sub> N	558,98	557	172	6.49с, 2H(Н-олефін); 7.29д, J=8, 4H(Н-2,6); 7.33д, J=8, 4H(Н-3,5);	7.19д, J=8, 2H(Н-2,6); 7.35д, J=8, 2H(Н-3,5);	3.58т, 2H(1-CH <sub>2</sub> ); 1.41м, 2H(2-CH <sub>2</sub> ); 0.80т, 3H(3-CH <sub>3</sub> );	2.15-2.23м, 4H; 2.82м, 4H;	4.33с, 1H;
<b>3e</b>	68	C <sub>28</sub> H <sub>27</sub> NS <sub>3</sub>	473.73	473	164	6.76с, 2H(Н-олефін); 7.04д, J=5, 2H(Н-3); 7.03т, 2H(Н-4); 7.32д, J=5, 2H(Н-5);	6.90д, J=5, 1H(Н-3); 6.94т, 1H(Н-4); 7.28д, J=5, 1H(Н-5);	3.59т, 2H(1-CH <sub>2</sub> ); 1.45м, 2H(2-CH <sub>2</sub> ); 0.83т, 3H(3-CH <sub>3</sub> );	2.39м, 4H; 2.92- 2.75м, 4H;	4.62с, 1H;
<b>4a</b>	62	C <sub>35</sub> H <sub>35</sub> NO	485,67	485	139	6.61с, 2H(Н-олефін); 7.42д, J=8, 4H(Н-2,6); 7.36т, J=8, 4H(Н-3,5); 7.34м, 2H(Н-4);	7.25д, J=8, 2H(Н-2,6); 7.20т, J=8, 2H(Н-3,5); 7.24м, 1H(Н-4);	3.33т, 2H(1-CH <sub>2</sub> ); 1.78м, 2H(2-CH <sub>2</sub> ); 3.83м, 2H(3-CH <sub>2</sub> ); 3.25с, 3H(O-CH <sub>3</sub> );	2.26м, 4H; 2.87-2.91м, 4H;	4.30с, 1H;

V. F. Valuk, A.O.Gerasev, V. G. Pivovarenko

*Synthesis and fluorescent properties 8-aryl-3,5-di[(E)-arylmethylidene]-4R-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrodicyclopenta[b,e]pyridines.*

Отримано похідні 1,4-дигідропіридину, а саме – 8-(арил)-3,5-ди[(E)-арилметиліден]-4-R-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідродициклопентано-[b,e]піридини. На підставі даних  $^1\text{H}$ -ЯМР, УФ-спектроскопії та мас-спектрометрії зроблено висновок про їх будову. Синтезовані сполуки мають багатосмугову флуоресценцію. Зафіксовано незвичайно великий стоксів зсув довгохвильової смуги, який досягає значень 18000-19000  $\text{cm}^{-1}$ .

Derivatives of 1,4-dihydropyridines, namely 8-(4-aryl)-3,5-di[(E)-1-(4-aryl)methylidene]-4-R-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydrodicyclopenta[b,e]pyridins are synthesized. The structure of the compounds was proved on the basis of  $^1\text{H}$  NMR and UV spectroscopy, and mass-spectrometry data. The synthesized compounds have polybands fluorescence. The longwavelength band has abnormally large Stokes shift that reaches the values of 18000-19000  $\text{cm}^{-1}$ .