

Эффективный одностадийный синтез 3-арил-2-пиридонов из 6-арил-1,2,4-триазин-5-онов

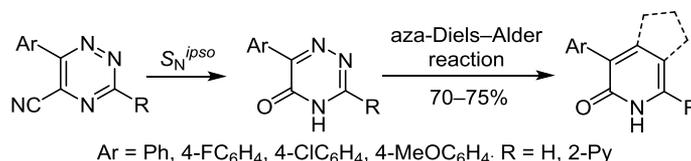
Мария И. Савчук¹, Ярослав К. Штайц¹, Дмитрий С. Копчук^{1,2},
Григорий В. Зырянов^{1,2*}, Олег С. Ельцов¹, Татьяна А. Поспелова¹,
Владимир Л. Русинов^{1,2}, Олег Н. Чупахин^{1,2}

¹ Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
ул. Мира, 19, Екатеринбург 620002, Россия; e-mail: gvzyryanov@gmail.com

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620219, Россия

Поступило 15.04.2019

Принято после доработки 19.06.2019



Предложен эффективный метод синтеза замещенных 2-пиридонов на основе аза-реакции Дильса–Альдера 1,2,4-триазин-5-онов и диенофилов – 2,5-норборнадиена и 4-(циклопент-1-ен-1-ил)морфолина.

Ключевые слова: 2,2'-бипиридин, 2-пиридон, 1,2,4-триазин-5-он, автоклав, аза-реакция Дильса–Альдера, нуклеофильное *ipso*-замещение.

Производные 2-пиридонов представляют интерес благодаря своей биологической активности,¹ в частности антиконвульсантным (перампанел),² антигрибковым и антимикробным (циклопирокс)³ свойствам и способности ингибировать фосфодиэстеразу³, что используется при лечении сердечной недостаточности (милринон).⁴ Кроме того, 2-пиридоновый цикл входит в состав природных соединений (триходин А, В и пиридоксатин, рис. 1), в том числе и алкалоидов.⁵ Производные 2-пиридонов применяются в качестве гербицидов, инсектицидов⁶ и люминофоров.⁷ 6-(Пиридин-2-ил)-2-пиридоны представляют интерес как лиганды и флуоресцентные сенсоры катионов цинка в составе живых клеток,⁸ а также имеют перспективные фотофизические свойства.⁹

В литературе к настоящему времени представлены разнообразные синтетические подходы к 2-пиридонам, обобщенные в нескольких обзорах.¹⁰ Однако использование методологии, основанной на применении 1,2,4-триазинов в качестве диенов и хорошо зарекомендовавшей себя в синтезе би- и олигопиридинов,¹¹ для получения 2-пиридонов ограничено лишь единичными примерами внутримолекулярных реакций 1,2,4-триазинов с терминальным ацетиленом.¹² При этом в целом ряде случаев отмечается образование смеси продуктов.¹³

Ранее мы сообщали о возможности синтеза 5-арил-2,2'-бипиридинов с метоксильным, пирролидиновым¹⁴ или фенил(циано)метильным¹⁵ заместителем в положении 6, а также 8-(пиридин-2-ил)кумаринов¹⁶ по аза-реакции Дильса–Альдера в условиях повышенных давления и температуры в автоклаве. В настоящей работе аналогичным образом получены 2-пиридоны,

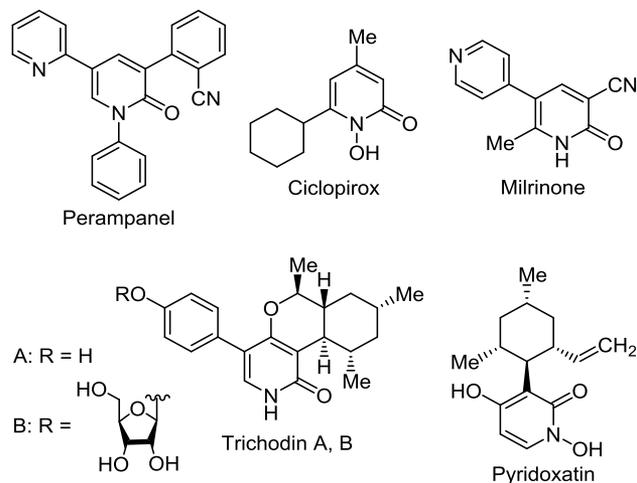
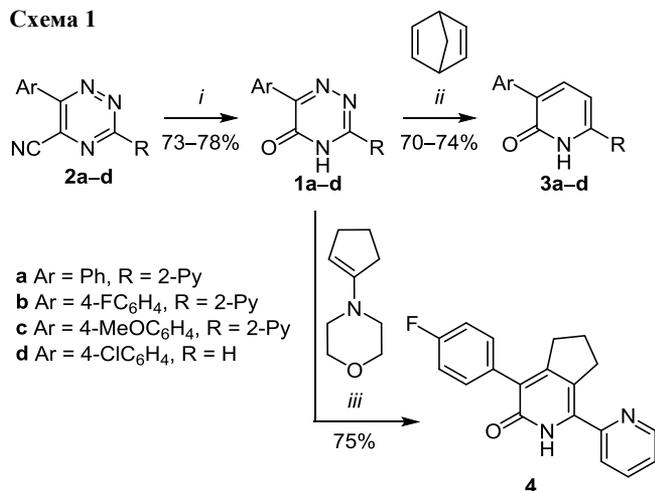


Рисунок 1. Структуры биологически активных 2-пиридонов.

включая новые производные с пиридин-2-ильным заместителем в положении 6 (2,2'-бипиридины), с использованием легкодоступных предшественников – 1,2,4-триазин-5-онов.

Исходные 1,2,4-триазин-5-оны **1a–d** были получены из легкодоступных 5-циано-1,2,4-триазинов **2a–d**.¹⁷ Среди описанных процедур для осуществления данного превращения^{17b,18} нами была выбрана наиболее удобная^{18d} (схема 1). Дальнейшая аза-реакция Дильса–Альдера синтезированных 1,2,4-триазин-5-онов **1a–d** и 2,5-норборнадиена в качестве диенофила была проведена в автоклаве в 1,2-дихлорбензоле в течение 20 ч при 215 °С, в результате чего были получены 2-пиридоны **3a–d** с высокими выходами. Использование 3-(пиридин-2-ил)-6-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (**1b**) и другого диенофила, 4-(циклопент-1-ен-1-ил)морфолина, позволило одностадийно получить 2-пиридон **4** с конденсированным циклопентеновым циклом. Эта реакция проводилась по описанной ранее методике¹⁹ без растворителя, но в данном случае для ее завершения потребовалось больше времени. Во всех случаях фиксировалось образование единственного продукта и для его окончательной очистки применялась флеш-хроматография.

Схема 1



i: NaOH, CH₂Cl₂–H₂O, 1:2, rt, 3 h, then concd HCl, rt, 10 min

ii: 1,2-dichlorobenzene, 215 °С, 20 h, autoclave

iii: 200 °С, 10 h

Структуры продуктов **3a–d** и **4** доказаны на основании данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии и элементного анализа. В частности, при переходе от 1,2,4-триазин-5-онов **1a–d** к 2-пиридонам **3a–d** в спектрах ЯМР ¹H наблюдается сильно-польный сдвиг сигналов протонов пиридинового цикла, а также протона группы NH с 13.99–14.60 до 10.98–11.79 м. д. Кроме этого, данные спектроскопии ЯМР ¹H продукта **3d** коррелируют с ранее опубликованными, когда соединение **3d** было получено альтернативным методом.²⁰ В случае продукта **4** наблюдается появление характеристичных сигналов конденсированного циклопентенового цикла в области резонанса алифатических протонов.

Таким образом, нами предложен эффективный синтетический подход к новым 2-пиридонам, содержащим пиридин-2-ильный заместитель, с использованием легкодоступных предшественников – 5-циано-1,2,4-триазинов и 1,2,4-триазин-5-онов. Продукты получены с высокими выходами.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Bruker Daltonics MicrOTOF-Q II, ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHN-анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на аппарате Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов осуществлен методом ТСХ на пластинах Sigma-Aldrich SiO₂ с флуоресцентным индикатором (254 нм). Продукты очищены колоночной хроматографией на SiO₂ (230–400 меш).

5-Циано-1,2,4-триазины **2a–d** синтезированы по литературной методике.^{17a} 1,2,4-Триазин-5-оны **1a–d** получены из соответствующих 5-циано-1,2,4-триазинов **2a–d** по описанной ранее процедуре для схожих соединений.^{18d}

3-(Пиридин-2-ил)-6-фенил-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (1a). Выход 193 мг (77%), желтые кристаллы, т. пл. 177–179 °С (т. пл. 174–176 °С²¹). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.49–7.52 (3H, м, H Ph); 7.73–7.76 (1H, м, H-5 Py); 8.11–8.17 (3H, м, H-4 Py, H Ph); 8.35 (1H, д, *J* = 8.0, H-3 Py); 8.84 (1H, д, *J* = 4.8, H-6 Py); 14.60 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 251 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 67.09; H 3.99; N 22.31. C₁₄H₁₀N₄O. Вычислено, %: C 67.19; H 4.03; N 22.39.

3-(Пиридин-2-ил)-6-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (1b). Выход 196 мг (73%), желтые кристаллы, т. пл. 171–173 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.17–7.21 (2H, м, H Ar); 7.60–7.68 (1H, м, H-5 Py); 8.08 (1H, д. д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.9, *J* = 1.0, H-4 Py); 8.31–8.42 (3H, м, H Ar, H-3 Py); 8.79 (1H, д, *J* = 4.8, H-6 Py); 14.44 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 269 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 62.60; H 3.29; N 20.80. C₁₄H₉FN₄O. Вычислено, %: C 62.69; H 3.38; N 20.89.

6-(4-Метоксифенил)-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (1c). Выход 210 мг (75%), желтые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.84 (3H, с, OCH₃); 7.05–7.08 (2H, м, H Ar); 7.71–7.75 (1H, м, H-5 Py); 8.13 (1H, д. д. д, *J* = 7.9, *J* = 7.9, *J* = 1.0, H-4 Py); 8.21–8.24 (2H, м, H Ar); 8.34 (1H, д, *J* = 8.0, H-3 Py); 8.83 (1H, д, *J* = 4.8, H-6 Py); 14.50 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 281 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 64.19; H 4.28; N 19.90. C₁₅H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C 64.28; H 4.32; N 19.99.

6-(4-Хлорфенил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-он (1d). Выход 160 мг (78%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 190–192 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.48–7.50 (2H, м, H Ar); 8.16–8.25 (2H, м, H Ar); 8.65 (1H, уш. с, H-3); 13.99 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 208 [M+H]⁺ (100).

Найдено, %: С 52.00; Н 2.85; N 20.16. $C_9H_6ClN_3O$. Вычислено, %: С 52.07; Н 2.91; N 20.24.

Синтез пиридонов 3a–d (общая методика). К суспензии 0.5 ммоль 1,2,4-триазин-5-она **1a–d** в 15 мл 1,2-дихлорбензола добавляют 0.41 мл (4 ммоль) 2,5-норборнадиена и полученную смесь перемешивают в течение 20 ч при 215 °С в атмосфере аргона в автоклаве. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток очищают флеш-хроматографией (SiO_2 , элюент CH_2Cl_2 –EtOAc, 10:1). Аналитический образец получают перекристаллизацией из MeCN.

5-Фенил-2,2'-бипиридин-6(1H)-он (3a). Выход 87 мг (70%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 166–168 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.23 (1H, д, $J = 8.0$, H-3); 7.31–7.35 (1H, м, H Ph); 7.37–7.43 (2H, м, H Ph); 7.46–7.48 (1H, м, H-5'); 7.73–7.81 (3H, м, H Ph, H-4); 7.95 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 7.9$, $J = 1.0$, H-4'); 8.17 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 8.70 (1H, д, $J = 4.8$, H-6'); 11.00 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 103.2; 119.6; 124.4; 128.0; 128.3; 128.5; 132.9; 136.3; 137.3; 138.4; 140.7; 147.9; 149.3; 161.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 249 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 77.18; Н 4.73; N 11.01. $C_{16}H_{12}N_2O$. Вычислено, %: С 77.40; Н 4.87; N 11.28.

5-(4-Фторфенил)-2,2'-бипиридин-6(1H)-он (3b). Выход 98 мг (74%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 181–183 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.09–7.13 (2H, м, H Ar); 7.18 (1H, д, $J = 8.0$, H-3); 7.41–7.44 (1H, м, H-5'); 7.72 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 7.80–7.84 (2H, м, H Ar); 7.91 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 7.9$, $J = 1.0$, H-4'); 8.12 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 8.67 (1H, д, $J = 4.8$, H-6'); 10.98 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 103.3; 115.2 (д, $J = 21.6$); 119.6; 124.5; 130.2; 130.3; 131.9; 132.2 (д, $J = 3.4$); 137.4; 138.2; 140.6; 147.8; 149.4; 161.5; 162.6 (д, $J = 247.8$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 267 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 72.08; Н 4.01; N 10.45. $C_{16}H_{11}FN_2O$. Вычислено, %: С 72.17; Н 4.16; N 10.52.

5-(4-Метоксифенил)-2,2'-бипиридин-6(1H)-он (3c). Выход 100 мг (72%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 199–201 °С. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.86 (3H, с, OCH_3); 7.03–7.06 (2H, м, H Ar); 7.24–7.26 (1H, м, H-3); 7.54–7.58 (1H, м, H-5'); 7.84–7.87 (3H, м, H-4, H Ar); 8.04 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 7.9$, $J = 1.0$, H-4'); 8.23 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 8.77 (1H, д, $J = 4.8$, H-6'); 11.18 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.4; 117.5; 125.6; 126.9; 127.4; 127.8; 129.0; 129.3; 129.4; 130.0; 130.3; 131.5; 133.7; 135.8; 139.0; 141.0; 154.5. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 279 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 73.30; Н 4.99; N 10.01. $C_{17}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.37; Н 5.07; N 10.07.

3-(4-Хлорфенил)пиридин-2(1H)-он (3d). Выход 76 мг (74%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 177–179 °С (т. пл. 182–184 °С²⁰). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.22 (1H, т, $J = 6.6$, H-5); 7.28–7.34 (3H, м, H Ar, H-4); 7.56 (1H, д, $J = 6.6$, $J = 2.0$, H-6); 7.71–7.73 (2H, м, H Ar); 11.79 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 107.2; 128.5; 129.9; 130.4; 133.8; 134.3; 134.9; 139.8; 164.0. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 206 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 64.16; Н 3.85; N 6.72. $C_{11}H_8ClNO$. Вычислено, %: С 64.25; Н 3.92; N 6.81.

1-(Пиридин-2-ил)-4-(4-фторфенил)-2,5,6,7-тетрагидро-3H-циклопента[с]пиридин-3-он (4). Смесь 200 мг (0.75 ммоль) 1,2,4-триазин-5-она **1b** и 0.6 мл (3.75 ммоль) 4-(циклопент-1-ен-1-ил)морфолина перемешивают в течение 10 ч при 200 °С в атмосфере аргона. Продукт выделяют из реакционной смеси колоночной хроматографией (SiO_2 , элюент CH_2Cl_2 –EtOAc, 10:1). Из объединенных фракций, содержащих продукт **4**, растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток обрабатывают 20 мл EtOH. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают 20 мл EtOH и сушат. Выход 172 мг (75%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 124–126 °С (MeCN), R_f 0.40 (CH_2Cl_2 –EtOAc, 10:1). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.02–2.05 (2H, м, 6- CH_2); 2.80 (2H, т, $J = 7.6$, 7- CH_2); 3.11 (2H, т, $J = 7.6$, 5- CH_2); 7.08–7.12 (2H, м, H Ar); 7.43–7.47 (3H, м, H-5 Py, H Ar); 7.86 (1H, д, $J = 7.6$, H-3 Py); 7.93 (1H, д, д, $J = 7.9$, $J = 7.9$, $J = 1.0$, H-4 Py); 8.71 (1H, д, $J = 4.8$, H-6 Py); 10.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 26.3; 31.8; 33.0; 115.0 (д, $J = 21.8$); 121.9; 122.3; 123.8; 127.1; 131.3 (д, $J = 3.2$); 131.5; 134.0; 137.1; 148.8; 149.5; 158.2; 161.8; 162.1 (д, $J = 246.4$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 307 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 74.42; Н 4.89; N 9.05. $C_{19}H_{15}FN_2O$. Вычислено, %: С 74.50; Н 4.94; N 9.14.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 18-13-00365).

Элементный анализ выполнен группой элементного анализа Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

Список литературы

- (a) Schultz, A. G. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 385. (b) Teshima, Y.; Shin-Ya, K.; Shimazu, A.; Furihata, K.; Chul, H. S.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Nagai, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 685.
- Chong, D. J.; Lerman, A. M. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2016**, *16*, 39.
- Niewerth, M.; Kunze, D.; Seibold, M.; Schaller, M.; Korting, H. C.; Hube, B. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 1805.
- Koster, G.; Bekema, H. J.; Wetterslev, J.; Gluud, C.; Keus, F.; van der Horst, I. C. C. *Intensive Care Med.* **2016**, *42*, 1322.
- Wu, B.; Oesker, V.; Wiese, J.; Schmaljohann, R.; Imhoff, J. F. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 1208.
- (a) Morimoto, K.; Furusawa, H.; Terachi, T.; Nawamaki, T.; Watanabe, S.; Nakahira, K.; Noguchi, J. WO Patent 9857957; *Chem. Abstr.* **1999**, *130*, 66511b. (b) TePaske, M. R.; Gloer, J. B.; Wicklow, D. T.; Dowd, P. F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5687.
- Sellstedt, M.; Nyberg, A.; Rosenbaum, E.; Engström, P.; Wickström, M.; Gullbo, J.; Bergström, S.; Johansson, L. B.-Å.; Almqvist, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6171.
- Hagimori, M.; Mizuyama, N.; Tominaga, Y.; Mukai, T.; Saji, H. *Dyes Pigm.* **2015**, *113*, 205.
- Mizuyama, N.; Tominaga, Y.; Kohra, S.; Ueda, K.; Hirayama, S.; Shigemitsu, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79*, 602.
- (a) Torres, M.; Gil, S.; Parra, M. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1757. (b) Heravi, M. M.; Hamidi, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 265. (c) Hamama, W. S.; Waly, M.; El-Hawary, I.; Zoorob, H. H. *Synth. Commun.* **2014**, *44*, 1730.
- (a) Pabst, G. R.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6687. (b) Rykowski, A.; Branowska, D.; Kielak, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3657. (c) Kozhevnikov, V. N.; Shabunina, O. V.; Kopychuk, D. S.; Ustinova, M. M.; König, B.; Kozhevnikov, D. N.

- Tetrahedron* **2008**, 64, 8963. (d) Kopchuk, D. S.; Kovalev, I. S.; Khasanov, A. F.; Zyryanov, G. V.; Slepukhin, P. A.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Mendeleev Commun.* **2013**, 23, 142.
12. Taylor, E. C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1988**, 97, 599.
13. (a) Taylor, E. C.; Pont, J. L.; Warner, J. C. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1733. (b) Taylor, E. C.; Pont, J. L.; Van Engen, D.; Warner, J. C. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5093.
14. Savchuk, M. I.; Starnovskaya, E. S.; Shtaitz, Y. K.; Kopchuk, D. S.; Nosova, E. V.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2018**, 88, 2213. [*Журн. общ. химии* **2018**, 88, 1728.]
15. Shtaitz, Ya. K.; Savchuk, M. I.; Starnovskaya, E. S.; Krinochkin, A. P.; Kopchuk, D. S.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N. *AIP Conf. Proc.* **2019**, 2063, 040050.
16. Fatykhov, R. F.; Savchuk, M. I.; Starnovskaya, E. S.; Bobkina, M. V.; Kopchuk, D. S.; Nosova, E. V.; Zyryanov, G. V.; Khalymbadzha, I. A.; Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; Kartsev, V. G. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 299.
17. (a) Kozhevnikov, V. N.; Kozhevnikov, D. N.; Nikitina, T. V.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Zabel, M.; König, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2882. (b) Kozhevnikov, D. N.; Kozhevnikov, V. N.; Kovalev, I. S.; Rusinov, V. L.; Chupakhin, O. N.; Aleksandrov, G. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 744. [*Журн. орган. химии* **2002**, 38, 780.]
18. (a) Rykowski, A.; Branowska, D.; Makosza, M.; Van Ly, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1567. (b) Huang, J. J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2293. (c) Kozhevnikov, V. N.; Cowling, S. J.; Karadakov, P. B.; Bruce, D. W. *J. Mater. Chem.* **2008**, 18, 1703. (d) Chupakhin, O. N.; Egorov, I. N.; Rusinov, V. L.; Slepukhin, P. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, 991. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2010**, 970.]
19. Kozhevnikov, V. N.; Ustinova, M. M.; Slepukhin, P. A.; Santoro, A.; Bruce, D. W.; Kozhevnikov, D. N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4096.
20. Chauhan, P.; Ravi, M.; Singh, S.; Prajapati, P.; Yadav, P. P. *RSC Adv.* **2016**, 6, 109.
21. Neunhoeffer, H.; Reichel, D.; Cullmann, B.; Rehn, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 631.