

А. С. Фисюк, М. А. Воронцова, С. А. Иванов

НОВЫЙ СИНТЕЗ 3-АРИЛ-5,6-ДИГИДРОПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ

Циклизацией N-3-оксоалкиламинов замещенных фенилуксусных кислот под действием оснований получены 3-арилзамещенные 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны. Дегидрированием последних синтезированы замещенные пиридин-2-(1H)-оны.

5,6-Дигидропиридин-2(1H)-оны представляют интерес как соединения, обладающие биологической активностью [1, 2], кроме того, они используются в органическом синтезе в качестве полупродуктов, например, для получения природных алкалоидов и их аналогов [3, 4].

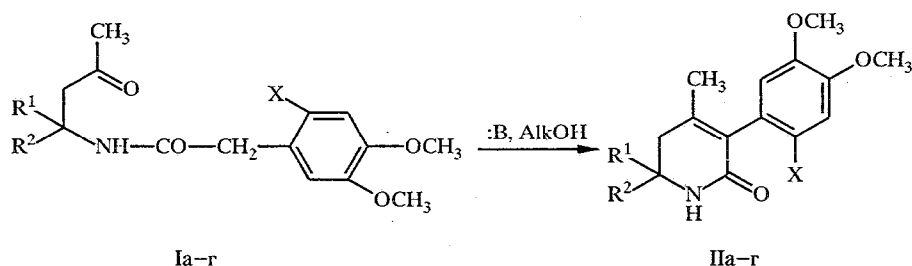
В то же время не существует достаточно универсальных способов получения этих соединений. Большинство известных способов их синтеза ограничено низкими выходами, селективностью или доступностью исходных продуктов [5, 6].

Ранее нами было показано [7], что 3-фенил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны могут быть получены циклизацией доступных N-3-оксоалкилфенилацетамидов [8—11] под действием оснований.

С целью расширения синтетических возможностей метода и получения новых 3-арилзамещенных 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, представляющих интерес как соединения с потенциальной биологической активностью, нами была изучена циклизация N-3-оксоалкиламинов 3,4-диметокси- и 2-нитро-4,5-диметоксифенилуксусных кислот (Ia—г) под действием оснований. N-3-Оксоалкиламиды Ia и Ib были получены, как описано в работе [8], из 1,3-хлоркетонов и гомовератронила, а амиды Iv и Iv — нитрованием соединений Ia,б по методике работы [12].

Данные спектров ИК, ПМР и ЯМР ^{13}C полностью подтверждают структуру соединений Ia—г (см. экспериментальную часть и табл. 1, 2).

В результате проведенных исследований было установлено, что N-3-оксоалкиламиды Ia—г под действием оснований превращаются в 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны (IIa—г), причем нитрозамещенные N-3-оксоалкиламиды Iv,г, имеющие более подвижные α -карбамоильные атомы водорода, циклизуются легче, чем соединения Ia,б. В то же время амиды Ib,г превращаются в 5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны в более жестких условиях по сравнению с амидами Ia,в, что обусловлено влиянием заместителей в N-3-оксоалкильной цепи, рассмотренным нами ранее [7].



I, II a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{H}$; б $\text{R}^1 = \text{X} = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$; в $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{NO}_2$;
г $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{X} = \text{NO}_2$

Характеристики синтезированных соединений I—III

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл.}, ^\circ\text{C}$	ИК спектр, ν, cm^{-1}					Выход, %
			NH	CO	CONH	C=C	NO ₂	
Ia	$\text{C}_6\text{H}_{23}\text{NO}_4$	87...88	3410	1720	1680	—	—	74,5
Iб	$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_4$	159...160	3420	1725	1690	—	—	32,0
Iв	$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$	126...127	3400	1713	1680	—	1339	81,4
Iг	$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$	168...169	3420	1727	1680	—	1339	87,4
IIa	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	161...163	3400	—	1680	1640	—	92,0
IIб	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_3$	130...131	3400	—	1675	1630	—	83,4
IIв	$\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$	201...202	3406	—	1673	1640	1353	75,0
IIг	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$	176...177	3400	—	1673	1642	1339	62,5
IIIб	$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$	226...227	3385	—	1630	—	—	72,7
IIIг	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$	256...257	—	—	1625	—	1339	74,9

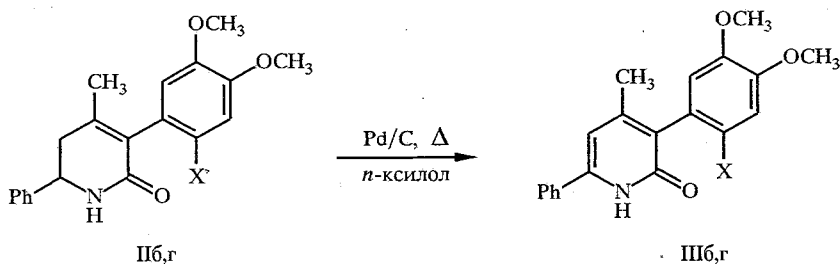
Необходимо отметить, что в спектре ПМР 5,6-дигидропиридин-2(1H)-она IIг присутствуют сигналы двух диастереомеров с экваториальным расположением фенильной группы при C(6) и различной взаимной ориентацией арильного ядра и дигидропиридинового цикла, что обусловлено наличием асимметрического атома углерода C(6) и хиральной оси, образующейся вследствие затрудненного внутреннего вращения по связи C(3)—Ar. Величины КССВ $^3J_{5\text{H}6\text{H}}$ указывают на аксиальную ориентацию протона при C(6) и, соответственно, на экваториальную ориентацию группы 6-Ph.

3-Арил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-оны легко дегидрируются. При кипячении соединений IIб,г в ксилоле с Pd/C с высокими выходами были получены соответствующие замещенные пиридин-2(1H)-оны IIIб,г.

Таблица 2

Спектры ПМР соединений Ia—г

Соединение	Химические сдвиги, $\delta, \text{м. д.}, \text{КССВ } (J), \text{ Гц}$						
	NH	3-CH ₃	2-CH ₂	R ¹	R ²	Ar (2-OCH ₃)	CH—Ar
Ia	5,66 уш. с.	2,01 с	2,85 с	1,26 с		6,75...6,73 м (3,84 с и 3,81 с)	3,34 с
Iб	6,57 уш. д. $^3J = 9,0$	2,14 с	2,95 д. д. 3,66 д. д. $^2J = 20,0$ $^3J_{12} = 7,0$	5,48 м, $^3J = 9,0$ $^3J_{12} = 7,0$	7,38...7,02 м	6,91...6,86 м (3,97 с и 3,94 с)	3,60 с
Iв	6,07 уш. с	2,02 с	2,83 с	1,33 с		7,62 с, 3'-H 6,75 с, 5'-H (3,91 с и 3,88 с)	3,70 с
Iг	6,89 д. $^3J = 8,0$	2,08 с	3,01 м $^2J = 17,0$ $^3J_{12} = 6,0$	5,39 м, $^3J = 8,0$ $^3J_{12} = 6,0$	7,35...7,27 м	7,07 с, 3'-H 6,82 с, 5'-H (3,95 с и 3,94 с)	3,84 с



Таким образом, доступность исходных продуктов, простота оформления эксперимента и высокие выходы делают N-3-оксоалкиламидами арилуксусных кислот удобными синтонами для получения не только 3-арилзамещенных 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, но и пиридин-2(1H)-онов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Specord 75-IR в хлороформе. Спектры ПМР записаны на приборах Bruker AC-200 P (200 МГц) и Tesla BS-587 (80 МГц) в CDCl_3 ; спектры ЯМР ^{13}C — на приборе Tesla BS-587 (20 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры записаны на приборе Mat-112 (FINNIGAN MAT). Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Жидкостная колоночная хроматография проводилась на силикагеле L 40/100.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1—3.

Данные элементных анализов соответствуют вычисленным.

4-Метил-4-хлорпентанон-2- и 4-фенил-4-хлорбутанон-2 получены по методике работы [9].

N-3-Оксоалкиламиды Ia, б. К раствору 20 ммоль 3,4-диметоксифенилацетонитрила и 20 ммоль 4-метил-4-хлорпентанона-2 (в случае Ia) или 4-фенил-4-хлорбутанона-2 (Iб) в 100 мл абсолютного хлороформа при перемешивании при 0 °С по каплям прибавляют 20 ммоль SnCl_4 . Реакционную смесь перемешивают 15 мин при 0 °С, затем оставляют на 2...3 ч при комнатной температуре. Раствор нейтрализуют насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , органический слой отделяют, сушат над MgSO_4 ; растворитель отгоняют в вакууме.

Т а б л и ц а 3

Спектры ПМР соединений Ia—д

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., КССВ (J), Гц						
	NH	4-CH ₃ , с	5-H _a	5-H _c	6-Ra ¹	6-Rc ²	3-Ar (2OCH ₃)
Ia	5,39 уш.с	1,74	2,35 с		1,27 с		6,74 м (3,81 с)
Iб	5,63 уш.с	1,89	2,74 д. д $^2J = 18,0$ $^3J_{\text{5a6a}} = 10,5$	2,50 д. д $^2J = 18,0$ $^3J_{\text{5c6a}} = 6,6$	4,80 м $^3J = 1,5$ $^3J_{\text{5a6a}} = 10,5$ $^3J_{\text{5c6a}} = 6,6$	7,46 м	6,89 м (3,95 с и 3,96 с)
Iв	5,51 с	1,67	2,19 д $^2J = 16,0$	2,52 д $^2J = 16,0$	1,28 с	1,39 с	7,66 с, 3'-H 6,56 с, 6'-H (3,90 с и 3,87 д)
III*	5,79 уш.с	1,835	2,83 д. д $^3J_{\text{5a6a}} = 13,0$ $^2J = 17,2$	2,54 д. д $^3J_{\text{5c6a}} = 5,0$ $^2J = 17,2$	5,02 м $^3J_{\text{5c6a}} = 5,0$ $^3J_{\text{5a6a}} = 13,0$	7,51...7,33 м	7,80 с, 3'-H 6,76 с, 6'-H (4,03 с и 4,02 с)
IIIд*	5,76 уш.с	1,831	2,85 д. д $^3J_{\text{5a6a}} = 11,2$ $^2J = 17,0$	2,68 д. д $^3J_{\text{5c6a}} = 6,0$ $^2J = 17,0$	4,89 м $^3J_{\text{6a5c}} = 6,0$ $^3J_{\text{6a5a}} = 11,2$	7,51...7,33 м	7,79 с, 3'-H 6,70 с, 6'-H (4,02 с и 4,12с)

* Смесь двух диастереомеров

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фарберов М. И., Уставщиков Б. Ф., Кутын А. М., Вернова Т. П., Ярош Е. В. // Химия, технология и применение производных пиридина. — Труды конф. по химии гетероцикл. соединений. — Рига: Изд-во АН ЛатвССР, 1960. — С. 97.
2. Казаринова Н. Ф., Бабин Е. П., Соломко К. А., Котеленец М. И. // ЖПХ. — 1963. — Т. 36. — С. 646.
3. Беломестных И. П., Войкина Н. В., Маркова Т. А. // Каталитический синтез винилпиридиновых соединений. Конф. по гетерогенному катализу в химии гетероцикл. соединений: Тез. докл. — Рига, 1981. — С. 176.
4. Котельников Г. Р., Струнникова Л. В., Сиднев В. Б., Кутын А. М. // Исследование и разработка технологии производства мономеров и синтетических каучуков. — М.: ЦНИИТЭ-Нефтехим, 1981. — С. 103.
5. Vrieland G. E. // J. Catal. — 1988. — Vol. 111. — P. 1.
6. Pat 115076 G. Britain. 1966. Cl. BO1j // J. Francis McMahon.
7. Волков Р. Н., Панова В. П., Беломестных И. П., Шахнович Г. В., Исагулянц Г. В. // Нефтехимия. — 1985. — Т. 25. — С. 468.
8. А. с. 237114 СССР / Богданова О. К., Беломестных И. П., Войкина Н. В., Кузнецова М. С., Торсунова Н. И. // Б. И. — 1969. — № 8.
9. Беломестных И. П., Козлов Н. С., Скриган Е. А., Исагулянц Г. В., Милорава Г. В., Шахнович Г. В. // Нефтехимия. — 1985. — Т. 25. — С. 599.
10. Kozlov N. S., Isagulyanys G. V., Skrigan E. A., Belomestnykh I. P. // Proc. 8th Intern. Congress on Catalysis. — West Berlin, 1984. — Vol. 4. — P. 485.
11. Belomestnykh I. P., Skrigan E. A., Rozhdestvenskaya N. N., Isagulyants G. V. // III European Workshop Meeting "New Developments in Selective Oxidation". — Belgium, 1991. — Preprints. — Vol. 1.
12. Симаков А. В., Сазонова Н. Н., Веньяминов С. А., Беломестных И. П., Рождественская Н. Н., Исагулянц Г. В. // Кинетика и катализ. — 1989. — Т. 30. — С. 684.
13. Che M., Figueras F., Forissier M., McAteer J., Perrin M., Portefaix J. L., Praliaud H. // Proc. 6th Intern. Congress on Catalysis. — London, 1976. — Prep. A17.
14. Беломестных И. П., Рождественская Н. Н., Исагулянц Г. В. // Нефтехимия. — 1992. — Т. 32. — С. 220.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913

Поступило в редакцию 19.04.94