

Д. С. Гончаров, А. С. Костюченко, А. С. Фисюк*

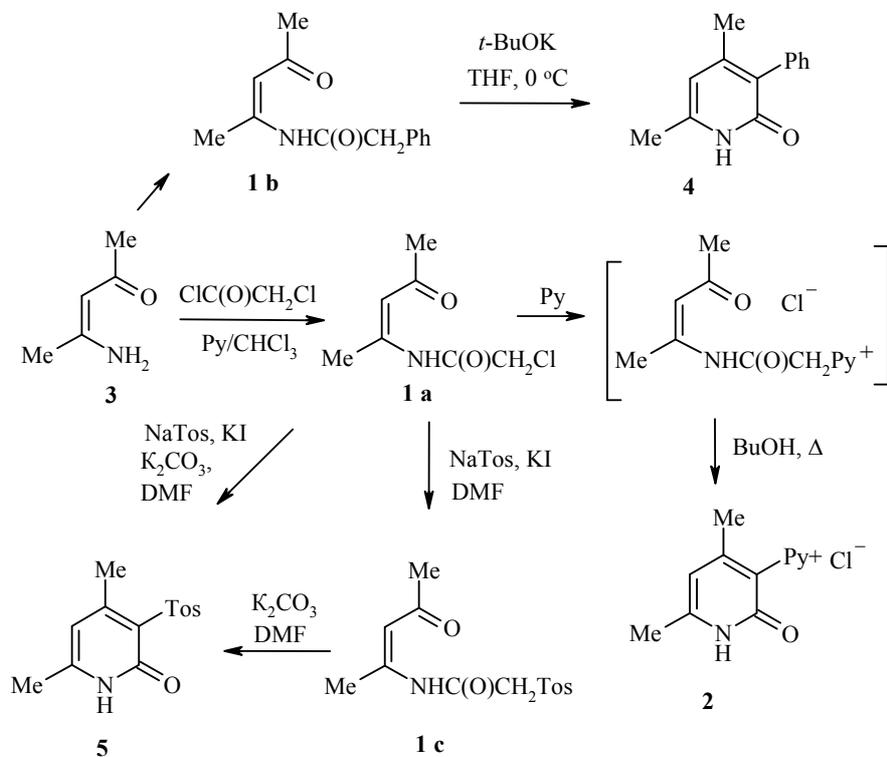
СИНТЕЗ ПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИЕЙ АМИДОВ
β-ЕНАМИНОКЕТОНОВ

Показано, что внутримолекулярная циклизация N-(1-метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)фенил- и -тозилацетамидов в основных средах приводит к 3-фенил- и 3-тозилзамещенным 4,6-диметилпиридин-2(1H)-онам.

Ключевые слова: амид, β-енаминокетон, пиридин-2(1H)-оны, внутримолекулярная циклизация.

Единственным примером внутримолекулярного замыкания цикла амидов β-енаминокетонов, приводящего к пиридин-2(1H)-онам, является циклизация пиридиниевой соли, образующейся из хлорацетамида **1a** и пиридина, в хлорид 1-(1,2-дигидро-2-оксо-3-пиридинил)пиридиния **2** [1].

С целью изучения возможности подобной реакции для других представителей амидов β-енаминокетонов нами синтезированы фенилацетамид **1b** и тозилацетамид **1c**. Соединения **1a, b** получали ацилированием енаминокетона **3** [2] хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот, соединение **1c** – реакцией хлорацетамида **1a** с *n*-толуолсульфинатом натрия в ДМФА.



Установлено, что при действии спиртового раствора щелочи на соединение **1b** циклизации не происходит. По данным ТСХ, в реакционной среде фиксируется продукт его гидролиза – енаминокетон **3**. 4,6-Диметил-3-фенилпиридин-2(1H)-он (**4**) с выходом 53% удалось получить при проведении реакции в абсолютном ТГФ в присутствии *трет*-бутилата калия. Однако и в этом случае, по данным хромато-масс-спектрометрии, побочным продуктом реакции является енаминокетон **3**, получающийся в результате гидролиза соединения **1b** водой, образующейся при циклизации.

Тозилацетамид **1c** превращается в пиридин-2(1H)-он **5** уже при действии поташа в растворе ДМФА. Нуклеофильное замещение хлора на тозилную группу в соединении **1a** и циклизацию образующегося тозил-ацетамида **1c** можно провести как однореакторный синтез. При взаимодействии хлорацетамида **1a** с *n*-толуолсульфинатом натрия в присутствии карбоната калия образуется пиридин-2(1H)-он **5** с выходом 71%. Доступность исходных соединений, простота проведения эксперимента, хорошие и удовлетворительные выходы, позволяют сделать вывод, что такой подход к синтезу пиридин-2(1H)-онов является перспективным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C исследуемых соединений зарегистрированы на спектро-метре Bruker ARX-300 (300 и 75 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **1a–c**, **4**) и DMCO-d_6 (соединение **5**), внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C получены в режиме *J*-модуляции. ИК спектры зарегистрированы на спектрометре INFRALUM FT-801 в таблетках KBr. Масс-спектры записаны на масс-спектро-метре Agilent 5973N (ЭУ, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230–250 °С). Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Sorbfil АФ-А-УФ.

Получение енаминокетонов 1a,b (общая методика). К 0.991 г (10.0 ммоль) енаминокетона **3**, 1 мл (11.0 ммоль) безводного пиридина в 15 мл абсолютного хлороформа при перемешивании добавляют по каплям 10.5 ммоль соответствующего галогенангидрида. Смесь перемешивают 1 ч при охлаждении льдом и 3 ч при комнатной температуре. Затем разбавляют 10 мл хлороформа и промывают 30 мл 10% раствора HCl и водой до нейтральной реакции промывных вод. Органическую фазу сушат безводным сульфатом натрия, хлороформ отгоняют. Соединение перекристаллизовывают из смеси этилацетат–петролейный эфир, 40:70.

N-(1-Метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)хлорацетамид (1a). Выход 1.194 г (68%), т. пл. 67–68 °С (т. пл. 71 °С [3]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3150–3250 (NH), 1734 (C=O), 1593 (NC=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, COCH_3); 2.40 (3H, д, $^4J = 0.9$, =C– CH_3); 4.10 (2H, с, CH_2); 5.46 (1H, д, $^4J = 0.7$, =CH); 12.97 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.60 (=C– CH_3); 30.47 (COCH_3); 43.17 (CH_2); 107.29 (=CH–); 153.51 (=C–N); 166.19 (NHCO); 199.77 (C=O).

N-(1-Метил-3-оксобут-1-ен-1-ил)фенилацетамид (1b). Выход 1.138 г (56%), т. пл. 42–43 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300–3400 (NH), 1712 (C=O), 1598 (N–C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.10 (3H, с, COCH_3); 2.35 (3H, д, $^4J = 0.9$, 1– CH_3); 3.66 (2H, с, CH_2); 5.30 (1H, с, =CH); 7.24–7.42 (5H, м, C_6H_5); 12.35 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.85 (=C– CH_3); 30.43 (COCH_3); 45.65 (CH_2); 105.84 (=CH); 127.42 (C-4, C_6H_5); 128.88 (C-2, C-6, C_6H_5); 129.45 (C-3, C-5, C_6H_5); 133.73 (C-1, C_6H_5); 155.07 (=C–N); 170.69 (NHCO); 199.55 (C=O). Найдено, %: C 71.94; H 6.95; N 6.40. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71.87; H 6.96; N 6.45.

N-[1-Метил-3-оксобут-1-ен-1-ил]-2-[(4-метилфенил)сульфонил]ацетамид (1c). Смесь 0.176 г (1.0 ммоль) хлорацетамида **1a**, 0.294 г (1.5 ммоль) моногидрата *n*-толуолсульфината натрия и 0.017 г KI в 3 мл абсолютного ДМФА перемешивают 38 ч, затем выливают в 12 мл воды и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.265 г (90%) соединения **1c**, т. пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1601 (NC=O), 1704 (C=O), 3250–3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.16 (3H, с, COCH₃); 2.30 (3H, д, $^4J = 0.7$, =C–CH₃); 2.45 (3H, с, C₆H₄–CH₃); 4.08 (2H, с, CH₂); 5.41 (1H, с, =CH); 7.36 (2H, д, $^3J = 8.1$, Ar); 7.82 (2H, д, $^3J = 8.1$, Ar); 12.60 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.64 (C₆H₄–CH₃); 21.71 (=C–CH₃); 30.53 (COCH₃); 64.49 (CH₂); 107.23 (=CH–); 128.45, 129.98, 135.52, 145.54 (Ar); 153.42 (=C–N); 160.34 (NHCO); 199.82 (C=O). Найдено, %: С 55.55; Н 5.42; N 4.94. C₁₃H₁₅NO₄S. Вычислено, %: С 55.50; Н 5.37; N 4.98.

4,6-Диметил-3-фенилпиридин-2(1H)-он (4). К раствору 0.109 г (0.5 ммоль) фенилацетамида **1b** в 4 мл абсолютного ТГФ при охлаждении льдом и перемешивании прибавляют 0.084 г (0.75 ммоль) *трет*-бутилата калия. Через 2.5 ч растворитель упаривают, остаток растирают с водой, соединение отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.053 г (53%) соединения **3**, т. пл. 212–213 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628 (NC=O), 3300–3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.02 (3H, с, 4-CH₃); 2.22 (3H, с, 6-CH₃); 5.96 (1H, с, H-5); 7.19–7.50 (5H, м, C₆H₅); 12.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.74 (4-CH₃); 20.67 (6-CH₃); 109.10 (C-5); 126.95 (C-4, Ph); 127.16 (C-3); 128.03 (C-3, C-5, C₆H₅); 130.32 (C-2, C-6, C₆H₅); 135.97 (C-1, C₆H₅); 143.14 (C-4); 149.45 (C-6); 164.44 (C-2). Масс-спектр, *m/z*: 199 [M]⁺. Найдено, %: С 78.40; Н 6.53; N 6.98. C₁₃H₁₃NO. Вычислено, %: С 78.36; Н 6.58; N 7.03.

4,6-Диметил[(4-метилфенил)сульфонил]пиридин-2-он (5). Смесь 0.176 г (1.0 ммоль) соединения **1a**, 0.207 г (1.5 ммоль) K₂CO₃, 0.294 г (1.5 ммоль) моногидрата *n*-толуолсульфината натрия, 0.017 г KI и 3 мл абсолютного ДМФА перемешивают 3 сут, после чего выливают в 12 мл воды и охлаждают. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 0.196 г (71%) соединения **5**. Аналогично, из 0.295 г (1.0 ммоль) соединения **1c**, 0.207 г K₂CO₃ в 3 мл абсолютного ДМФА при перемешивании в течение 24 ч получают 0.177 г (64%) соединения **5**, т. пл. 268–270 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1623 (NC=O), 3200–3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.16 (3H, с, 4-CH₃); 2.36 (3H, с, 6-CH₃); 2.62 (3H, с, C₆H₄–CH₃); 6.07 (1H, с, H-5); 7.33 (2H, д, $^3J = 8.1$, Ar); 7.80 (2H, д, $^3J = 8.1$, Ar); 12.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d₆), δ , м. д.: 18.37 (6-CH₃); 20.91 (4-CH₃); 21.14 (C₆H₄–CH₃); 109.15 (C-5); 122.70 (C-3); 127.55; 128.68; 139.46; 142.95 (Ar); 151.29 (C-6); 156.33 (C-4); 158.29 (NCO). Найдено, %: С 60.72; Н 5.50; N 4.99. C₁₃H₁₃NO₃S. Вычислено, %: С 60.63; Н 5.45; N 5.05.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Gewald, M. Rehwald, H. Müller, P. Bellmann, *Liebigs Ann. Chem.*, 787 (1995).
2. P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis*, 902 (1983).
3. R. Shabana, J. B. Rasmussen, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron*, **37**, 1819 (1981).

Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского,
Омск 644077, Россия
e-mail: fis@orgchem.univer.omsk.su

Поступило 31.01.2009