

В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, М. О. Лозинский

НЕОБЫЧНАЯ РЕАКЦИЯ 5-БЕНЗОИЛ-6-МЕТИЛТИО-
3-ЭТОКСИКАРБОНИЛ-1-*R*-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-2-ОНОВ
С АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ 1,4-ДИНУКЛЕОФИЛАМИ

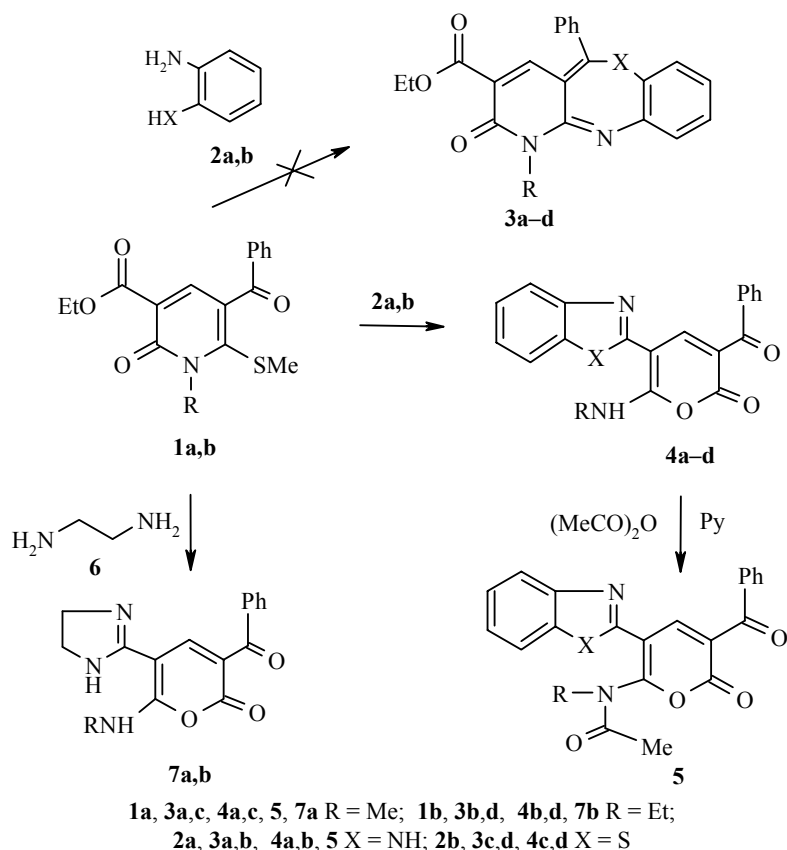
Реакция 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1-*R*-1,2-дигидропиридин-2-онов с азотсодержащими 1,4-динуклеофилами – *o*-фенилендиамином, *o*-аминотиофенолом и этилендиамином – протекает как рециклизация, продуктами которой являются, соответственно, производные 5-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2*H*-2-пиранона, 5-(бензтиазол-2-ил)-2*H*-2-пиранона и 5-(4,5-дигидро-1*H*-имидазол-2-ил)-2*H*-2-пиранона.

Ключевые слова: *o*-аминотиофенол, 5-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-3-бензоил-6-(*R*-амино)-2*H*-2-пираноны, 3-бензоил-5-(бензтиазол-2-ил)-6-(*R*-амино)-2*H*-2-пираноны, 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1-*R*-1,2-дигидропиридин-2-оны, *o*-фенилен- диамин, этилендиамин, РСА, рециклизация.

В работах [1–5] приведены методы синтеза 5-ароил-6-метилтио-3-*R*-1,2-дигидропиридин-2-онов, которые являются полифункциональными соединениями и ценными субстратами для трансформации в конденсированные би- и трициклические азотсодержащие гетеросистемы. Однако дальнейшие гетероциклизации этих реагентов совершенно не изучались, вероятно, вследствие отсутствия удовлетворительных способов их получения.

Недавно нами был разработан препаративный метод селективного синтеза 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1-*R*-1,2-дигидропиридин-2-онов **1a,b** из доступных исходных соединений и показано, что они могут быть использованы в качестве синтез-блоков для циклоконденсаций с азотсодержащими 1,2- и 1,3-динуклеофилами [6].

Целью данной работы было раскрытие синтетического потенциала 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1-*R*-1,2-дигидропиридин-2-онов **1a,b** в реакциях с азотсодержащими 1,4-динуклеофилами – *o*-фенилендиамином **2a**, *o*-аминотиофенолом **2b** и этилендиамином **6**. Предполагалось, что взаимно- действие дигидропиридин-2-онов **1a,b** с реагентами **2a,b** должно происходить по метилтио- и бензоильной группе субстратов **1a,b** с образованием 5-фенил-3-этоксикарбонил-1-*R*-2,6-дигидро-1*H*-бензо[*b*]пиридо[2,3-*e*][1,4]ди- азепин-2-онов **3a,b** и 5-фенил-3-этоксикарбонил-1-*R*-1,2-дигидробензо[*b*]- пиридо[2,3-*e*][1,4]тиазепин-2-онов **3c,d**.

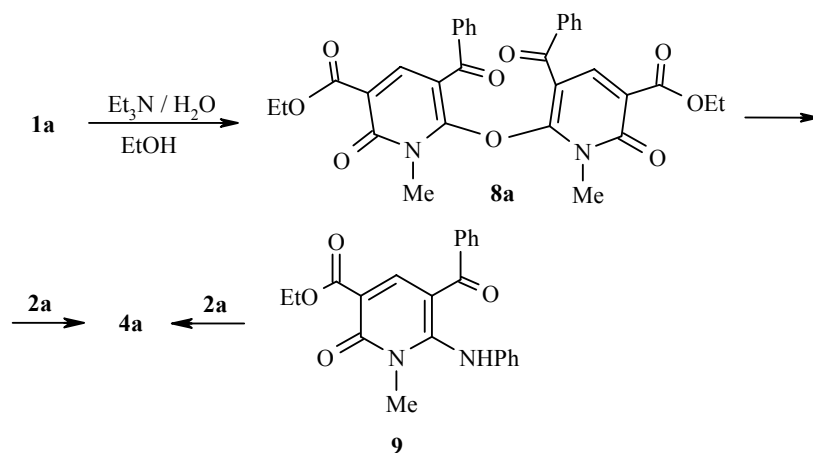


Однако было установлено, что реакции 1,2-дигидропиридин-2-онов **1a,b** с реагентами **2a,b** осуществляются по иной схеме. Продуктами этой конденсации оказались не ожидаемые диазепины (тиазепины) **3a-d**, а 5-(1H-бензимидазол-2-ил)-3-бензоил-6-(R-амино)-2H-2-пираноны **4a,b** и 3-бензоил-5-(бензтиазол-2-ил)-6-(R-амино)-2H-2-пираноны **4c,d**, которые являются результатом рециклизационного процесса.

Подобным образом дигидропиридин-2-оны **1a,b** реагируют и с 1,2-этилендиамином **6**. Из реакционного раствора были выделены 3-бензоил-5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-6-(R-амино)-2H-2-пираноны **7a,b** (табл. 1).

Строение 2H-2-пиранонов **4a-d**, **7a,b** доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии (табл. 2), а также превращением соединения **4a** в 6-(N-ацетил-N-метиламино)-5-(1H-бензимидазол-2-ил)-3-бензоил-2H-2-пиранон (**5**) при действии уксусного ангидрида в пиридине.

Для выяснения схемы механизма образования производных 2H-2-пиранона **4a-d** и **7a,b** нами были проведены две модельные реакции. Было установлено, что элиминирование метилтиогруппы 1,2-дигидропиридин-2-она **1a** осуществляется и при действии водно-спиртового раствора триэтиламина, при этом продуктом гидролиза является 1,2-дигидропиридин **8a**. Последний легко реагирует с *o*-фенилендиамином **2a** с образованием 2H-2-пиранона **4a** (выход 72%). 2H-2-Пиранон **4a** был также синтезирован реакцией 5-бензоил-1-метил-6-фениламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-она **9** с *o*-фенилендиамином **2a**, но выход целевого продукта при этом не превышает 39%.



Характеристическими сигналами, подтверждающими образование продуктов **4a–d**, **5** и **7a,b** в спектрах ЯМР ^1H являются дублеты групп CH_3NH (соединения **4a,c**, **7a**, δ 2.75–2.87 м. д., $J = 2.7\text{--}4.2$ Гц) и синглеты (бенз)имидазольных групп NH (соединения **4a,b**, **5** и **7a,b**, соответственно,

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	N	S		
4a	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>69.74</u>	<u>4.31</u>	<u>12.13</u>		283–285	70
		69.56	4.38	12.17			
4b	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>69.89</u>	<u>4.56</u>	<u>11.85</u>		272–275	63
		70.18	4.77	11.69			
4c	$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>66.02</u>	<u>4.15</u>	<u>7.48</u>	<u>8.64</u>	250–252	61
		66.29	3.89	7.73	8.85		
4d	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	<u>66.73</u>	<u>4.42</u>	<u>7.29</u>	<u>8.40</u>	241–243	57
		67.01	4.28	7.44	8.25		
5	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>68.06</u>	<u>4.33</u>	<u>11.09</u>		245–247	75
		68.21	4.42	10.85			
7a	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>64.37</u>	<u>4.98</u>	<u>14.30</u>		335–337	69
		64.64	5.09	14.13			
7b	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>65.60</u>	<u>5.58</u>	<u>13.61</u>		300–303	63
		65.58	5.50	13.50			
8a	$\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9$	<u>65.94</u>	<u>4.66</u>	<u>4.64</u>		100–101	52
		65.75	4.83	4.79			

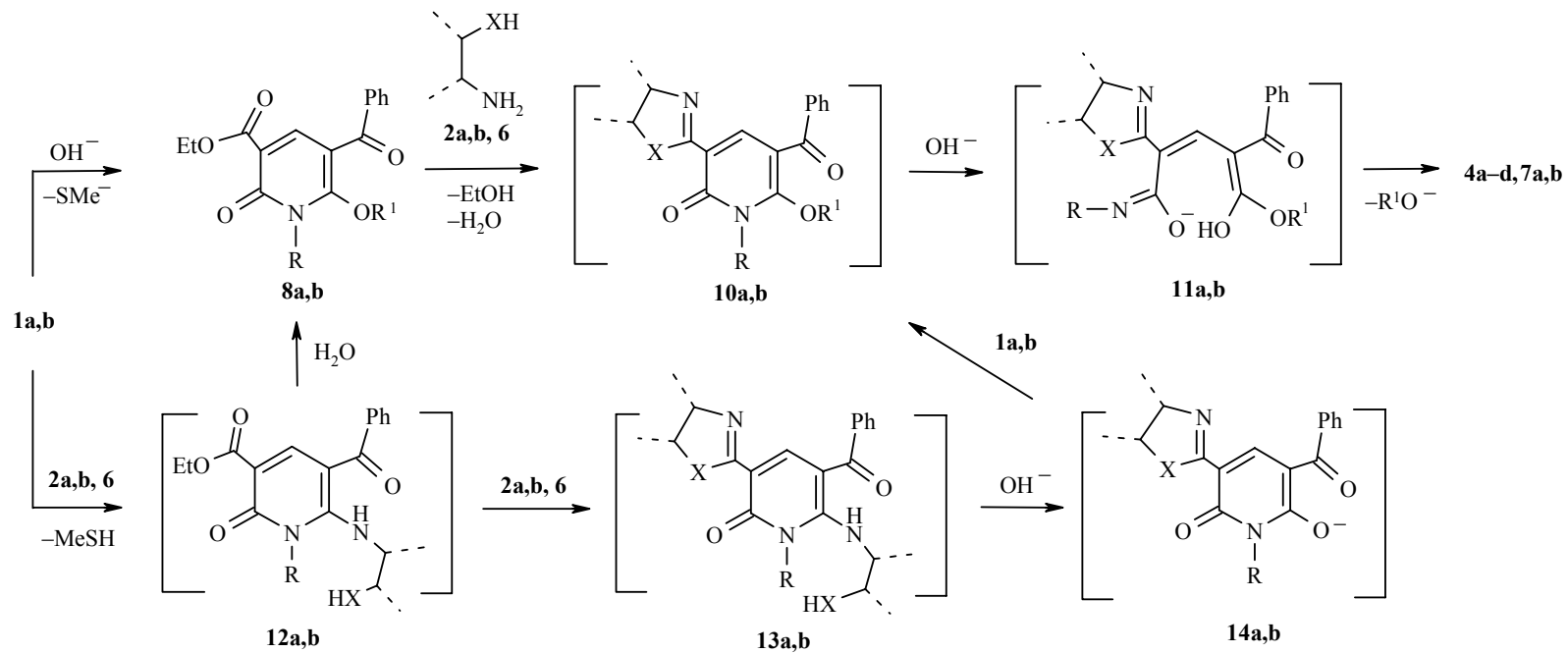
* Соединения **4a–d**, **5**, **7a,b** перекристаллизованы из ДМСО, соединение **8a** – из 2-пропанола.

Данные ИК и ЯМР ^1H спектроскопии синтезированных соединений

Соединение	ИК спектр, ν , cm^{-1}	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)
4a	3330, 3000, 1675, 1620, 1600, 1560, 1540, 1470, 1450, 1390, 1370	2.85 (3H, д, $J = 3.6$, NHCH_3); 7.48 (1H, м, H_{Ar}); 7.63–7.69 (6H, м, H_{Ar}); 7.84 (1H, м, H_{Ar}); 8.68 (1H, с, H-4); 8.70 (1H, м, H_{Ar}); 9.00 (1H, уш. с, NHCH_3); 13.71 (1H, с, NH_{Het})
4b	3330, 3000, 1685, 1610, 1560, 1470, 1440, 1390, 1370, 1340, 1320, 1260, 1230	1.16 (3H, т, $J = 6.3$, NHCH_2CH_3); 3.36 (2H, м, NHCH_2CH_3); 7.49 (1H, м, H_{Ar}); 7.62–7.76 (6H, м, H_{Ar}); 7.88 (1H, м, H_{Ar}); 8.69 (1H, с, H-4); 8.71 (1H, м, H_{Ar}); 9.11 (1H, уш. с, NH_{Het}); 13.73 (1H, с, NH_{Het})
4c	3350, 3000, 1670, 1615, 1560, 1490, 1460, 1420, 1380, 1330	2.87 (3H, д, $J = 2.7$, NHCH_3); 7.66 (7H, м, H_{Ar}); 8.23 (1H, м, $\text{H}_{\text{Het-7}}$); 8.74 (1H, с, H-4); 9.02 (1H, уш. с, NHCH_3); 9.20 (1H, м, $\text{H}_{\text{Het-4}}$)
4d	3300, 3000, 1690, 1620, 1570, 1500, 1470, 1385, 1310, 1250	1.18 (3H, т, $J = 6.6$, NHCH_2CH_3); 3.34 (2H, м, NHCH_2CH_3); 7.68–7.83 (7H, м, H_{Ar}); 8.26 (1H, м, $\text{H}_{\text{Het-7}}$); 8.78 (1H, с, H-4); 9.15 (1H, уш. с, NH_{Het}); 9.24 (1H, м, $\text{H}_{\text{Het-4}}$)
5	3250, 3000, 2950, 1690, 1670, 1620, 1560, 1540, 1490, 1460, 1390	2.28 (3H, с, CH_3CO); 3.16 (3H, с, NCH_3); 7.51 (1H, м, H_{Ar}); 7.55–7.72 (6H, м, H_{Ar}); 7.87 (1H, м, H_{Ar}); 8.18 (1H, с, H-4); 8.70 (1H, м, $\text{H}_{\text{Het-4}}$); 13.78 (1H, с, NH_{Het})
7a	3380, 3300, 3050, 2970, 1680, 1640, 1600, 1580, 1500	2.75 (3H, д, $J = 4.2$, NHCH_3); 3.91 (2H, м, 5'- CH_2); 4.14 (2H, т, $J = 9.3$, 4'- CH_2); 7.52 (5H, м, C_6H_5); 8.31 (1H, с, H-4); 8.90 (1H, уш. с, NHCH_3); 9.39 (1H, уш. с, NH_{Het})
7b	3400, 3300, 3100, 3000, 1680, 1640, 1610, 1580, 1500, 1450, 1380, 1330	1.08 (3H, т, $J = 7.2$, NHCH_2CH_3); 3.21 (2H, м, NHCH_2CH_3); 3.92 (2H, м, 5'- CH_2); 4.13 (2H, т, $J = 9.0$, 4'- CH_2); 7.52 (5H, м, C_6H_5); 8.32 (1H, с, H-4); 9.02 (1H, уш. с, NH_{Het}); 9.37 (1H, уш. с, NH_{Het})
8a	3100, 3000, 1730, 1680, 1600, 1530, 1460, 1400, 1380, 1310	1.24 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 3.29 (3H, с, NCH_3); 4.19 (2H, кв, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 7.56–7.67 (5H, м, C_6H_5); 8.18 (1H, с, H-4)

13.71–13.78 и 9.37–9.39 м. д.). В ИК спектрах всех 2H-2-пиранонов **4a–d**, **5** и **7a,b** наблюдаются полосы поглощения валентных колебаний групп NH ($3400\text{--}3250\text{ cm}^{-1}$). Наличие карбонильной группы ароматического фрагмента в соединениях **4a–d**, **5**, **7a,b** и **8a** идентифицируется с помощью спектроскопии ЯМР ^{13}C , так как в спектрах исходных соединений **1a,b** [6] и продуктов **4a**, **7b**, **8a** сигналы атома углерода $\text{Ph}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ весьма характерны (191.0–192.6 м. д.).

На основании полученных экспериментальных данных можно предположить следующую схему механизма рециклизации дигидропиридин-2-онов **1a,b** в 2H-2-пираноны **4a–d**, **7a,b**. Вероятно, первыми стадиями реакции является гидролиз и аминирование дигидропиридин-2-онов **1a,b**, соответственно, в интермедиаты **8a,b** и **12a,b**.



8, 10-14 a R = Me, b R = Et; **8a,b, 10a,b, 11a,b** R¹ = 5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1-R-1,2-дигидропиридин-6-ил

По всей видимости, далее осуществляется атака 1,4-динуклеофила по сложноэфирной группе 1,2-дигидропиридин-2-онов **8a,b** и **12a,b**, вследствие чего образуются 3-гетерил-1,2-дигидропиридин-2-оны **10a,b** и **13a,b**. Интермедиат **13a,b** при атаке гидроксил-ионом может превращаться в промежуточный продукт **14a,b**. Пиридиновое кольцо интермедиата **10a,b** при действии нуклеофила раскрывается (промежуточный продукт **11a,b**), затем происходит внутримолекулярная нуклеофильная атака, в результате которой получают 2Н-2-пираноны **4a-d**, **7a,b**. Фактически причиной рециклизации является наличие двух акцепторных заместителей (бензоильного и гетерильного [7]) в пиридиновом кольце промежуточных соединений **10a,b**, что облегчает ANRORC-процесс, начинающийся с атаки нуклеофила по положению 6 пиридинового кольца. Вероятно, определенный вклад в легкость протекания реакции вносит и высокая термодинамическая устойчивость образующихся 2Н-2-пиранонов **4a-d**, **7a,b**.

Производные 2Н-2-пиранона **4a-d**, **5**, **7a,b** – высокоплавкие вещества желтого цвета, плохо растворимые в полярных органических растворителях. Следует отметить, что 2Н-2-пираноны, содержащие в положении 5 гетероциклического кольца 1Н-бензимидазольный (бензотиазольный, 4,5-дигидро-1Н-имидазольный) заместитель, до сих пор не описаны, что позволяет позиционировать исследованную нами рециклизацию как новый и имеющий препаративную ценность метод синтеза неизвестных ранее соединений. Фактически данная реакция является ретрорециклизацией по отношению к превращению производных 2Н-2-пиранона в 2-оксо-1,2-дигидропиридины, происходящему при действии аммиака и метиламина, соответственно, на метиловый эфир коумалево́й кислоты [8] и 3,4,6-трифенил-2Н-2-пиранон [9].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Varian-300 (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в таблетках КВг. 5-Бензоил-1-метил-6-фениламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-он **10** синтезирован по методике [6].

5-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-3-бензоил-6-(R-амино)-2Н-2-пираноны 4a,b и 3-бензоил-5-(бензотиазол-2-ил)-6-(R-амино)-2Н-2-пираноны 4c,d. Раствор 1 ммоль 5-бензоил-6-метилтио-3-этоксикарбонил-1-*R*-1,2-дигидропиридин-2-она **1a,b** и 1 ммоль *o*-фенилендиамина **2a** (*o*-аминотиофенола **2b**) в 5 мл 2-пропанола кипятят с обратным холодильником 8 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок **4a-d**.

Соединение 4a. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.7 (NCH_3); 99.4, 105.6, 113.0, 116.4, 123.5, 126.8, 126.9, 128.4, 128.5, 131.2, 131.5, 138.5 (C_{Ar}); 144.1 (C-3); 144.9 (C-6); 159.4 (C-2'); 163.8 (C-2); 191.2 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}$).

6-(N-Ацетил-N-метиламино)-5-(1Н-бензимидазол-2-ил)-3-бензоил-2Н-2-пиранон (5). Раствор 0.345 г (1 ммоль) 2Н-2-пиранона **4a** и 0.158 г (2 ммоль) пиридина в 1.02 г (10 ммоль) уксусного ангидрида кипятят с обратным холодильником 8 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок **5**.

3-Бензоил-5-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)-6-(R-амино)-2Н-2-пираноны 7a,b. Раствор 1 ммоль 1,2-дигидропиридин-2-она **1a,b** и 0.180 г (3 ммоль) этилендиамина **6** в 5 мл 2-пропанола кипятят с обратным холодильником 2 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок **7a,b**.

Соединение 7b. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8 (NCH_2CH_3); 33.2 (C-5'); 43.1 (NCH_2CH_3); 43.4 (C-4'); 97.7 (C-4); 106.5 (C-5); 127.8, 128.3, 130.7, 138.8 (C_{Ar}); 146.4 (C-3); 156.3 (C-3'); 160.3 (C-6), 162.8 (C-2); 191.3 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}$).

5-Бензоил-6-(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)окси-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин (8a). Раствор 0.331 г (1 ммоль) 1,2-дигидропиридин-2-она **1a** и 0.303 г (3 ммоль) триэтиламина в 3 мл 75% этанола кипятят с обратным холодильником 10 ч, затем упаривают растворитель и масловидный остаток растворяют в 3 мл воды. Добавляют несколько капель AcOH , охлаждают до 5 °С и отфильтровывают осадок **8a**. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.0 (OCH_2CH_3); 26.6 (NCH_3); 60.3 (OCH_2CH_3); 104.4 (C-4); 105.5 (C-3); 128.5, 128.8, 132.3, 135.2 (C_{Ph}); 144.1 (C-5); 160.3 (C-6); 164.8 (C-2); 166.5 (CO_2Et); 191.0 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-C=O}$).

Рециклизации 5-бензоил-6-(5-бензоил-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-6-ил)окси-1-метил-2-оксо-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридина (8a) и 5-бензоил-1-метил-6-фениламино-3-этоксикарбонил-1,2-дигидропиридин-2-она (9) в 3-бензоил-5-(1H-бензимидазол-2-ил)-6-(метиламино)-2H-2-пиранон (4a). Раствор 1 ммоль 1,2-дигидропиридина **8a** (**9**) и 0.216 г (0.108 г) *o*-фенилендиамина **2a** в 5 мл 2-пропанола кипятят с обратным холодильником 8 ч, охлаждают и отфильтровывают осадок соединения **4a**. Выход соответственно 0.497 (72%) и 0.135 г (39%). Т. пл. и спектры ЯМР ^1H соединений **4a**, полученных реакцией пиридин-2-онов **1a**, **8a**, **9** с *o*-фенилендиамином, идентичны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Schirok, C. Alonso-Alija, M. Michels, *Synthesis*, **18**, 3085 (2005).
2. S. Chacrabarti, K. Panda, N. C. Misra, H. Illa, H. Junjappa, *Synth. Lett.*, **9**, 1437 (2005).
3. R. T. Chakrasali, H. Illa, H. Junjappa, *Synthesis*, **1**, 87 (1988).
4. J. Becher, H. Nissen, K. S. Varma, *Liebigs. Ann. Chem.*, **6**, 1109 (1986).
5. P. Neelakantan, M. F. Rahman, U. T. Bhalerao, *Indian J. Chem.*, **26B**, 1086 (1987).
6. В. Н. Брицун, А. Н. Есипенко, А. Н. Чернега, Э. Б. Русанов, М. О. Лозинский, *XTC*, 1660 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 1411 (2007)].
7. А. Ф. Пожарский, *Теоретические основы химии гетероциклов*, Химия, Москва, 1985, с. 118.
8. R. Mukherjee, A. Chatterjee, *Tetrahedron*, **22**, 1461 (1966).
9. T. Eicher, E. Angerer, A. M. Hansen, *Liebigs Ann. Chem.*, **746**, 102 (1971).

Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02660
e-mail: bvn1967@rambler.ru

Поступило 08.01.2008