

А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев

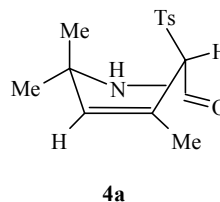
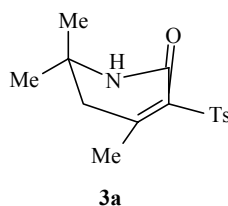
**N-3-ОКСОАЛКИЛАМИДЫ И -ТИОАМИДЫ В СИНТЕЗЕ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

**7*. ИЗУЧЕНИЕ ЦИКЛИЗАЦИИ N-(3-ОКСОАЛКИЛ)АМИДОВ
ТОЗИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ**

Алкилзамещенные N-(3-оксоалкил)амиды тозилуксусной кислоты под действием оснований циклизуются с образованием 3-тозил-3,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. При наличии в положении C₍₁₎ 3-оксоалкильной цепи фенильного заместителя реакция приводит к образованию пиридонов-2. Даны объяснения причин, влияющих на регионаправленность циклизации.

Ключевые слова: N-(3-оксоалкил)амиды, пиридоны-2, 3-тозил-3,6-дигидропиридин-2(1H)-оны, внутримолекулярная циклизация.

Ранее мы сообщали [2], что N-(3-оксоалкил)фенилацетамиды в основных средах способны к циклизации, протекающей по альдольному типу с образованием 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. Так же как в случае кротоновой конденсации, где продуктами реакции могут быть не только α,β -непредельные карбонильные соединения, но и β,γ -непредельные, циклизация N-(3-оксоалкил)фенилацетамидов может приводить к образованию 3,6-дигидропиридин-2(1H)-онов [3]. Можно было предположить, что любые факторы, дестабилизирующие двойную связь в положении C₍₃₎=C₍₄₎ цикла 5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов, будут способствовать ее изомеризации в положение C₍₄₎=C₍₅₎. Известно [4], что если заместитель проявляет π_p - π_d -сопряжение и большой $-I$ -эффект, то он дестабилизирует близлежащую двойную связь и равновесие сдвигается в сторону соединения, в котором двойная связь удалена от этого заместителя. Такими качествами обладает тозильная группа, поэтому в результате циклизации N-(3-оксоалкил)амидов, имеющих тозильный заместитель в α -положении по отношению к карбамоильной группе, можно было ожидать образования 3,6-дигидропиридин-2(1H)-онов. Расчетные данные (MNDO/MOPAC 7.0) свидетельствуют, что энергия образования 4,6,6-триметил-3-тозил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-она (**3a**) оказывается на 2.8 ккал/моль выше, чем 3,6-дигидропиридин-2(1H)-она (**4a**).



* Сообщение 6 см. [1].

Спектральные характеристики и выходы соединений 1а, 2д, 4а, б, 6с, д

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1} *		Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Спектр ЯМР ^1H [^{13}C], δ , м. д. (J, Гц)**	Выход, %
	(N-C=O) SO_2	(NH) C=C, C=O		C	H		
1а	1680	(3410) 1710	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO}$	—	—	7.29 (1H, уш. с, NH); 3.98 (2H, с, CH_2Cl); 2.99 (2H, с, CH_2CO); 2.15 (3H, с, COCH_3); 1.43 (6H, с, 2 CH_3)	59
<i>анти-1б</i> , <i>син-1б</i>	1670	(3420) 1710	$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$	49.98 50.14	7.35 7.36	<i>анти-1б</i> , 6.94 (1H, уш. с, NH); 4.30 (1H, м, $^3J = 9.5$, $^2J = 7.0$, $^3J = 5.5$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 4.03 (2H, с, CH_2Cl); 2.72 (1H, д, д, $^3J = 7.3$, $^2J = 5.5$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 2.21 (3H, с, COCH_3); 1.22 (3H, д, $^3J = 7.0$, $\text{C}_{\text{O}-\text{CH}_3}$); 1.18 (3H, д, $^3J = 7.3$, $\text{C}_{\text{O}-\text{CH}_3}$) <i>син-1б</i> , 7.50 (1H, уш. с, NH); 4.18 (1H, м, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 4.04 (2H, с, CH_2Cl); 2.83 (1H, д, д, $^3J = 7.3$, $^2J = 4.2$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 2.22 (3H, с, COCH_3); 1.19 (3H, д, $^2J = 6.8$, $\text{C}_{\text{O}-\text{CH}_3}$); 1.17 (3H, д, $^3J = 7.3$, $\text{C}_{\text{O}-\text{CH}_3}$)	39
1с	1690	(3410) 1730	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$	60.15 60.13	5.88 5.89	7.84 (1H, д, $^3J = 8.3$, NH); 7.35–7.19 (5H, м, Ph); 5.38 (1H, м, $^3J = 8.3$, $^2J = 6.0$, $^3J = 6.0$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 3.96 (2H, с, CH_2Cl); 3.12 (1H, д, д, $^2J = 17.0$, $^3J = 6.0$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 2.91 (1H, д, д, $^2J = 17.0$, $^3J = 6.0$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 2.06 (3H, с, COCH_3)	56
1д	1690	(3410) 1730	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$	67.71 67.66	5.48 5.34	7.90–7.21 (11H, м, NH, 2Ph); 5.58 (1H, м, $^2J = 6.0$, $^3J = 5.5$, $^3J = 5.5$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 4.00 (2H, с, CH_2Cl); 3.75 (1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 5.5$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 3.43 ((1H, д, д, $^2J = 17.2$, $^3J = 6.0$, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$)	81
2д	(1655) 1155, 1300, 1325	(3280) 1685	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{S}$	68.43 68.39	5.39 5.50	8.72 (1H, д, $^3J = 7.8$, NH); 7.97–7.24 (14H, м, 2Ph, C_6H_4); 5.35 (1H, м, $\text{C}_{\text{O}-\text{H}}$); 4.24 (1H, д, $^2J = 13.7$, NCOCH_2Ts); 4.27 (1H, д, $^2J = 13.7$, NCOCH_2Ts); 3.55 (1H, д, д, $^2J = 17.6$, $^3J = 7.6$, PhCOCH_2); 3.41 (1H, д, д, $^2J = 17.6$, $^3J = 7.6$, PhCOCH_2); 2.37 (3H, с, CH_3)	87
4а	(1690) 1145, 1290, 1310, 1325	(3400) 1600	$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$	61.44 61.41	6.50 6.53	7.80 (2H, д, $^2J = 8.0$, Ar); 7.34 (2H, д, $^3J = 8.0$, Ar); 6.42 (1H, уш. с, NH); 5.84 (1H, м, $^4J = 1.5$, $^4J = 1.5$, 5-H); 4.31 (1H, с, 3-H); 2.44 (3H, с, Ar- CH_3); 2.10 (3H, д, $^4J = 1.5$, 4- CH_3); 1.38 (3H, с, 6- CH_3); 1.28 (3H, с, 6- CH_3)	70
						[162.2 (NCO); 145.0, 136.1, 2×129.5 , 2×129.3 (Ar); 135.2 (C ₆); 122.4 (C ₆); 71.7 (C ₆); 55.2 (C ₆); 31.3 (6- CH_3); 30.2 (4- CH_3); 22.5 (6- CH_3); 21.7 (Ar- CH_3)]	

<i>цис</i> - и <i>транс</i> - 4b ***	(1680) 1140, 1290, 1300, 1320, 1330	(3400) 1600	C ₁₃ H ₁₉ NO ₃ S	61.32 61.41	6.52 6.53	43	<i>транс</i> - 4b 7.80 (2H, д, ³ J = 8.2, Ar); 7.34 (2H, д, ³ J = 8.2, Ar); 7.13 (1H, уш. с, NH); 4.34 (1H, уш. с, 3-H); 3.81 (1H, уш. к, ³ J = 6.7, 6-H); 2.44 (3H, с, Ar-CH ₃); 1.98 (3H, с, 4-CH ₃); 1.82 (3H, с, 5-CH ₃); 1.41 (3H, д, ³ J = 6.7, 6-CH ₃) [163.2 (NCO); 144.8, 136.3, 2 × 129.5, 2 × 129.2 (Ar); 136.3 (C ₆); 117.1 (C ₄); 73.6 (C ₅); 54.9(C ₆); 21.8 (Ar-CH ₃); 21.7 (4-CH ₃); 19.5 (6-CH ₃); 16.8 (5-CH ₃)]
							<i>цис</i> - 4b 7.75 (2H, д, ³ J = 9.2, Ar); 7.34 (2H, д, ³ J = 8.2, Ar); 7.03 (1H, уш. с, NH); 4.33 (1H, уш. с, 3-H); 3.70 (1H, уш. к, ³ J = 7.0, 6-H); 2.44 (3H, с, Ar-CH ₃); 1.98 (3H, с, 4-CH ₃); 1.74 (3H, к, ⁵ J = 0.9, 5-CH ₃); 1.15 (3H, д, ³ J = 7.0, 6-CH ₃) [163.1 (NCO); 145.1, 136.1, 2 × 129.6; 2 × 129.3 (Ar); 135.0 (C ₆); 118.1 (C ₄); 74.2 (C ₅); 52.1 (C ₆); 21.8 (Ar-CH ₃); 21.7 (4-CH ₃); 20.4 (6-CH ₃); 15.5 (4-CH ₃)]
6c	1645	(3370)	C ₁₂ H ₁₁ NO	77.82 77.81	6.02 5.99	79	12.7 (1H, уш. с, NH); 7.80–7.20 (5H, м, Ph); 6.33 (1H, д, ⁴ J ₅₅ = 1.2, C ₆ -H); 6.32 (1H, д, ⁴ J ₅₅ = 1.2, C ₆ -H); 2.23 (3H, с, CH ₃) [165.5 (NCO); 152.9 (C ₄); 146.0 (C ₆); 133.6, 129.8, 129.0, 126.8 (Ph) 117.2 (C ₅) 107.5 (C ₅); 21.7 (CH ₃)]
6d	1645	(3380)	–	–	–	87	7.80–7.28 (10H, м, 2Ph); 6.84 (1H, д, ⁴ J ₅₅ = 1.6, C ₆ -H); 6.50 (1H, д, ⁴ J ₅₅ = 1.6, C ₆ -H)

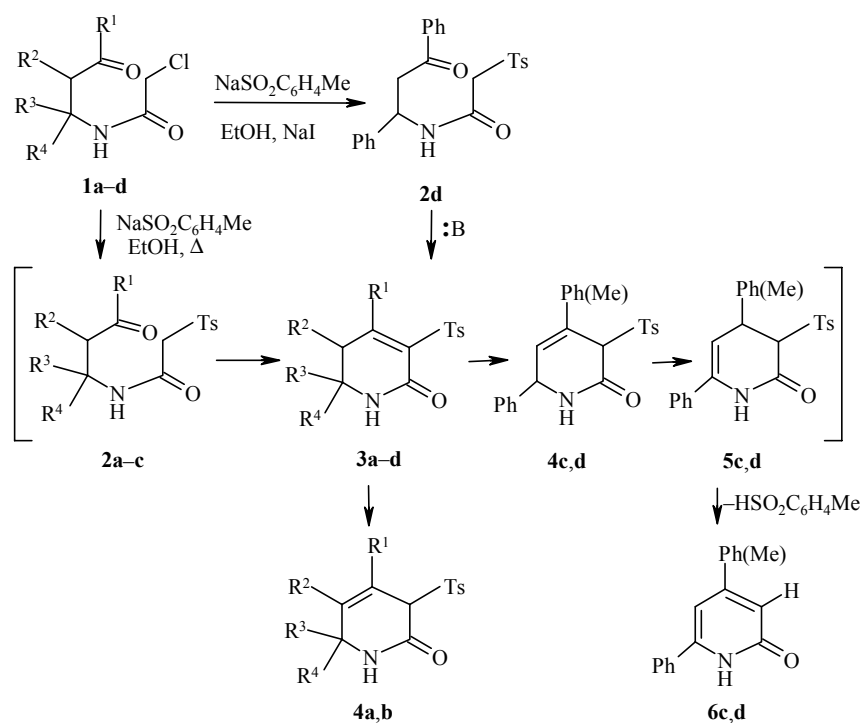
* ИК спектры снимали в CHCl₃.

** Для соединений **4a**, **b**, **6c** в квадратных скобках приведены спектры ЯМР ¹³C, спектры ЯМР ¹H соединений **2d** и **6d** снимали в ДМСО-d₆, спектры ЯМР ¹H и ¹³C остальных соединений – в CDCl₃.

*** Соотношение изомеров *транс*:*цис*, 63:37.

В связи с этим мы изучили возможность направленного синтеза 3,6-дигидропиридин-2(1H)-онов **4a–d** путем циклизации N-(3-оксоалкил)-амидов тозилуксусной кислоты **2a–d** и установили, что реакция N-(3-оксоалкил)хлорацетамида **1a** с *n*-толуолсульфинатом натрия действительно приводит к образованию соединения **4a**. В аналогичных условиях из смеси *анти*- и *син*-изомеров **1b** получили *цис*- и *транс*-3,6-дигидропиридин-2(1H)-оны (**4b**) в соотношении 2:3. Выходы соединений **4b** и **4a** составляют 45 и 70%. В то же время соединение **1c** в аналогичных условиях превращается в 4-метил-6-фенилпиридон-2 (**6c**). Для синтеза соединений **4, 6** использовали *n*-толуолсульфинат натрия, полученный высаливанием Na_2CO_3 из водного раствора *n*-толуолсульфиновой кислоты [5] и содержащий 10–15% карбоната натрия.

Нагревание в спиртовом растворе EtONa N-(3-оксо-1,3-дифенил)-2-(*n*-толилсульфонил)ацетамида (**2d**), синтезированного замещением атома галогена в соединении **1d** на тозилую группу, также привело к образованию 4,6-дифенилпиридона-2 (**6d**). Необходимо отметить, что смесь *цис*- и *транс*-изомеров **4b** в аналогичных условиях в 3,6-диметилпиридон-2 не превращается. По-видимому, повышение кислотности протона в положении $\text{C}_{(6)}$ способствует изомеризации дигидропиридин-2(1H)-онов **4c,d** в **5c,d**, которые после отщепления *n*-толуолсульфиновой кислоты образуют пиридоны-2 **6c,d**.



1–4 a $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **b** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$, $\text{R}^4 = \text{H}$; **c** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Ph}$; **d** $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$

В ИК спектрах соединений **4a,b** в растворе CDCl₃ в области 1330–1140 см⁻¹ присутствует система полос колебаний сульфогруппы (таблица). Колебания связей C=C и NH фиксируются при 1600 и 3400, а группы N=C=O – при 1680 см⁻¹.

В спектре ЯМР ¹H соединения **4a** при 5.84 м. д. присутствует мультиплетный сигнал протона C₍₅₎-H с ⁴J_{5,4-CH₃} = 1.5, ⁴J_{5,NH} = 1.5 Гц. Характер расщепления сигналов метильных групп C₍₄₎-CH₃ в **4a,b** подтверждает наличие аллильного взаимодействия с протоном C₍₅₎-H в соединении **4a** и гомоаллильного взаимодействия с метильным заместителем C₍₅₎-CH₃ в соединении *цис*-**4b** (⁵J_{5-CH₃, 4-CH₃} = 0.9 Гц). Протон C₍₃₎-H соединения **4a** зарегистрирован в виде синглета при 4.31 м. д. Отсутствие дальнего спин-спинового взаимодействия C₍₅₎-H и C₍₃₎-H, характерного для аллильных протонов [6], свидетельствует о близости значения двугранного угла C₍₅₎=C₍₄₎-C₍₃₎-H к θ ~180°, а следовательно о псевдоэкваториальной ориентации C₍₃₎-H. Протоны C₍₆₎-CH₃ *цис*-изомера **4b** (δ 1.15) экранированы тозильной группой и, по сравнению с *транс*-**4b** (δ 1.41), дают дублетный сигнал в более сильном поле. В спектре ЯМР ¹³C соединений **4a,b** присутствуют характерные сигналы ядер атомов углерода группы NC=O (δ 162.2–163.2), двойной связи (δ 136.3–135.0 и 122.4–117.1), ароматического кольца (δ 145.1–129.2) и атома C₍₃₎ (δ 74.2–71.7 м. д.). Известно, что наличие ван-дер-ваальсовых взаимодействий между пространственно сближенными алкильными группами приводит к сильнопольному химическому сдвигу ядер атомов углерода [7]. В спектре соединения *транс*-**4b**, испытывающего взаимодействия между C₍₆₎-CH₃ и C₍₅₎-CH₃, сигналы ядер углерода соответствующих метильных групп присутствуют при 19.5 и 16.8 м. д.



Отсутствие такого взаимодействия в *цис*-изомере **4b** приводит к слабопольному сдвигу сигнала C₍₅₎-CH₃ (15.5 м. д.). В то же время сигнал C₍₆₎-CH₃ соединения *цис*-**4b** в результате пространственных взаимодействий с тозильной группой фиксируется в сильном поле (20.4 м. д.).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на приборе Bruker-AC 200 P (200 и 50 МГц). Внутренний стандарт ТМС. ИК спектры регистрировали на спектрометре Specord IR-75. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление парами иода или УФ светом.

Соединения **1a,b** получали ацилированием 1,3-аминокетонов и хлорангидридом хлоруксусной кислоты [2], а **1c,d** из соответствующих 1,3-хлоркетонатов и хлорацетонитрила в присутствии SnCl₄ [2, 8]. **1b** – т. пл. 56–76 °С (из гексана), **1c** – т. пл. 90–91 °С (из этанола). Свойства соединений **1a,d** приведены в работе [9].

2-[(4-Метилфенил)сульфонил]-N-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)ацетамид (2d). Раствор 0.880 г (2.92 ммоль) хлорацетамида **1d**, 0.500 г (3.01 ммоль) KI, 1.918 г (6.00 ммоль) дигидрата натриевой соли *n*-толуолсульфиновой кислоты в 25 мл ДМСО перемешивают при комнатной температуре 48 ч. Затем реакционную массу выливают в 150 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе и кристаллизуют из смеси C₆H₆-EtOH, 1:4. Получают 1.037 г соединения **2d**, т. пл. 190–191 °С.

4,4,6-Триметил-3[(4-метилфенил)сульфонил]-3,6-дигидропиридин-2(1H)-он (4a). К раствору 2.44 г (11.2 ммоль) дигидрата натриевой соли *n*-толуолсульфиновой кислоты в 15 мл 50% водного этанола прибавляют 1.00 г (5.2 ммоль) соединения **1a** и 0.10 г иодида тетрабутиламмония. Реакционную массу кипятят с обратным холодильником 2 ч, охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. После кристаллизации из 50% этанола получают 1.07 г соединения **4a**, т. пл. 231–232 °С.

4,5,6-Триметил-3[(4-метилфенил)сульфонил]-3,6-дигидропиридин-2(1H)-он (4b) получают аналогично соединению **4a** из 0.153 г (0.83 ммоль) смеси *син*- и *анти*-изомеров соединения **1b**, 0.295 г (1.35 ммоль) дигидрата натриевой соли *n*-толуолсульфиновой кислоты и 0.276 г KI в 10 мл спирта при кипячении 24 ч. Реакционную массу упаривают, добавляют 5 мл хлороформа, отфильтровывают от солей и очищают колоночной хроматографией на силикагеле в градиенте растворителей CHCl₃ → CHCl₃-AcOEt-EtOH, 6:3:1. Получают 0.104 г смеси *цис*- и *транс*-изомеров **4b**, т. пл. 198–203 °С.

4-Метил-6-фенилпиридин-2(1H)-он (6c) получают аналогично соединению **4a** из соединения **1c** при кипячении 6 ч. Очищают перекристаллизацией из смеси этилацетат-бензол. Т. пл. 159–160 °С.

4,6-Дифенилпиридин-2(1H)-он (6d). К раствору 0.200 г (0.474 ммоль) соединения **2d** в 20 мл смеси бензола и спирта (1:5) добавляют 0.200 г KOH. Реакционную смесь кипятят 1 ч, упаривают и разбавляют водой. Выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из спирта. Получают 0.102 г соединения **6d**, т. пл. 211–212 °С. (Лит. 211–212 °С [10]).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-03-33013а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, *ХГС*, 1034 (2003).
2. A. S. Fisyuk, M. A. Vorontsova, R. S. Sagitullin, *Mendeleev Commun.*, 249 (1993).
3. А. С. Фисюк, М. А. Воронцова, *ХГС*, 220 (1998).
4. Т. И. Темникова, С. Н. Семенова, *Молекулярные перегруппировки в органической химии*, Химия, Ленинград, 1983, 130.
5. К. Вейганд, Г. Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, Химия, Москва, 1968, 607.
6. Б. И. Ионин, Б. А. Ершов, А. И. Кольцов, *ЯМР-спектроскопия в органической химии*, Химия, Ленинград, 1983, 60.
7. Х. Гюнтер, *Введение в курс спектроскопии ЯМР*, Мир, Москва, 1984, 407.
8. M. Lora-Tamaño, R. Madroño, H. Leirprand, *Chem. Ber.*, **97**, 2244 (1964).
9. А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 1682 (1998).
10. J. Thesing, A. Müller, *Chem. Ber.*, **90**, 711 (1957).

Омский государственный университет,
Омск 644077, Россия
e-mail: fis@univer.omsk.su

Поступило в редакцию 18.09.2000