

А. С. Фисюк, Н. В. Поендаев, Ю. Г. Бундель

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

5*. СИНТЕЗ

1-(4-ГИДРОКСИ-2-ОКСОПИПЕРИДИЛ-3)ПИРИДИНИЙХЛОРИДОВ И ПИРИДОНОВ-2 НА ОСНОВЕ ПИРИДИНИЕВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ N-3-ОКСОАЛКИЛХЛОРАЦЕТАМИДОВ

Внутримолекулярной циклизацией пиридиниевых производных N-3-оксоалкилхлорацетамидов под действием третичных аминов получены пиридоны-2 и 1-(4-гидрокси-2-оксопиперидил-3)пиридинийхлориды.

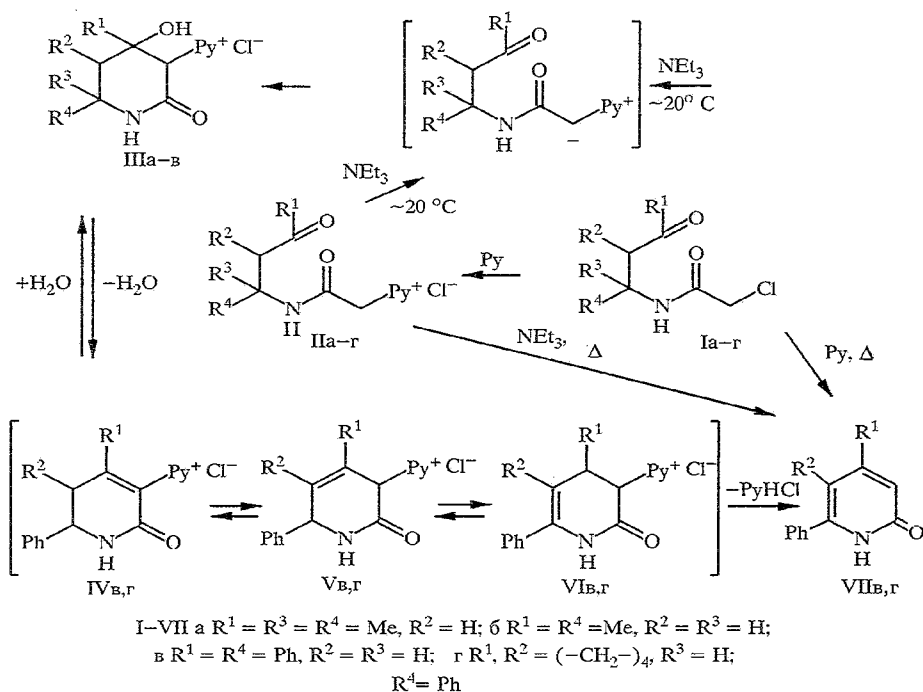
N-3-Оксоалкилфенилацетамиды под действием оснований циклизуются в соответствующие 5,6-дигидро-3-фенилпиридин-2(1H)-оны [2]. Очевидно, что необходимым условием этой реакции является достаточная СН кислотность α -положения по отношению к карбамоильной группе N-3-оксоалкилацетамида, которая может быть обеспечена заменой карбамоильной функции на тиокарбамоильную [3] либо присутствием в этом положении электроноакцепторного заместителя (например такого, как пиридиниевый катион). Пиридиниевые производные N-3-оксоалкилацетамидов могут быть получены на основе легкодоступных N-3-оксоалкилхлорацетамидов [4—8].

Взаимодействием N-3-оксоалкилхлорацетамидов Ia—г с пиридином при комнатной температуре мы получили ранее не известные 1-(3-оксоалкилкарбамоилметил)пиридинийхлориды IIa—г с выходами 88...96%. Соединения IIa—в под действием триэтиламина в ДМФА при комнатной температуре превращаются в 1-(4-гидрокси-2-оксопиперидил-3)пиридинийхлориды IIIa—в с выходами 88...90%. Соединения IIIa—в, вероятно, образуются в результате внутримолекулярной циклизации соответствующих илидов пиридиния, генерируемых под действием триэтиламина в реакционной среде из пиридиниевых солей IIa—в.

Нагревание соединений IIв,г в смеси пиридина и ДМФА, а также соединений IIв,г в метаноле в присутствии триэтиламина приводит к образованию 4,6-дифенилпиридин-2(1H)-она (VIIв) и 4,5,6,7-тетрагидро-8-фенилизохинолон-2 (VIIг) соответственно. Однако N-(1-метил-3-оксобутил)-хлорацетамид (IIб) и 1-(1-метил-3-оксобутилкарбамоилметил)пиридинийхлорид (IIб) в аналогичных условиях образуют 1-(4-гидрокси-4,6-диметил-2-пиперидил-3)пиридинийхлорид (IIIб), а не ожидаемый 4,6-диметилпиридон-2.

По-видимому, превращению соединений II в пиридоны VII благоприятствует увеличение эффективного объема заместителя R^1 , вызывающее понижение стабильности соединения III. В свою очередь, повышение кислотности положения 6 гетероцикла способствует изомеризации промежуточно образующегося дигидропиридин-2(1H)-она V в 1-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидро-3-пиридинил)пиридинийхлорид VI. Отщепление гидрохлорида пиридиния от пиридиниевых солей, аналогичных соединению VI, хорошо известно [9, 10].

* Сообщение 4 см. [1].



Таким образом, мы показали, что глубина превращения пиридиновых солей II под действием оснований зависит от условий реакции и структуры исходных соединений. Найден новый метод синтеза пиридонов-2 на основе доступных предшественников, впервые получены (4-гидрокси-2-оксопиридинил-3)пиридинийхлориды.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР измерены на спектрометре Bruker AC-200, внутренний стандарт ТМС.

N-3-Оксоалкилхлорацетамиды Ia—г синтезированы по методикам работы [2]. Соединения Ia, б получены из соответствующих гидрохлоридов 1,3-аминокетон и хлорангидрида хлоруксусной кислоты с выходами 85% для Ia ($T_{\text{кип}} 111...115^\circ\text{C}/5\text{ мм рт. ст.}$), 48% для Ib ($T_{\text{пл}} 42...43^\circ\text{C}$, из гексана). Соединения Iв, г получены из соответствующих 1,3-хлоркетон и хлорацетонитрила с выходами 81% для Iв ($T_{\text{пл}} 103...104^\circ\text{C}$, из этанола), 30% для Iг ($T_{\text{пл}} 157...158^\circ\text{C}$, из этанола).

Данные спектров ПМР для соединений Ia—г подтверждают строение полученных соединений.

1-(3-Оксоалкилкарбаомилметил)пиридинийхлориды (IIa—г). Оставляют на 24 ч при комнатной температуре 2 ммоль N-3-оксоалкилхлорацетамида I в 3 мл пиридина, затем реакционную массу разбавляют 10 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывают и промывают 5 мл сухого эфира. Выход IIa — 96%, IIб — 96%, IIв — 92%, IIг — 88%.

Спектры ПМР (CD_3OD) соединения IIa: 9,64 (1H, уш. с, NH); 8,12...8,92 м. д. (5H, м, Py); 5,40 (2H, с, $\text{CH}_2\text{—Py}$); 3,01 (2H, с, OC—CH_2); 2,10 (3H, с, $\text{CH}_3\text{—CO}$); 1,40 м. д. (6H, с, $\text{CH}_3\text{—с—CH}_3$); соединения IIб: 9,44 (1H, уш. с, NH); 9,03...9,21 (5H, м, Py); 5,59 (2H, с, $\text{CH}_2\text{—Py}$); 4,12...4,31 (1H, м, $\text{CH}_3\text{—CHX—NH}$); 3,46 (1H, А от АВХ, $^2J_{\text{AB}} = 16,8$, $^3J_{\text{BX}} = 6,8$ Гц, $\text{CH}_2\text{—C(=O)}$); 3,25 (1H, В от АВХ, $^2J_{\text{AB}} = 16,8$, $^3J_{\text{AX}} = 6,8$ Гц, $\text{CH}_2\text{—C(=O)}$); 2,10 (3H, с, $\text{CH}_3\text{—CO}$); 1,16 м. д. (3H, д, $^3J = 6,6$ Гц, $\text{CH}_3\text{—CHX—NH}$); соединения IIв: 9,97 (1H, уш. с, NH); 7,96...8,90 (5H, м, Py); 7,24...7,61 (10H, м, 2*Ph); 5,56 (1H, X от АВХ, Ph—CHX—NH); 5,49 (2H, с, $\text{CH}_2\text{—Py}$); 3,74 (1H, А от АВХ, $^2J_{\text{AB}} = 17,4$, $^3J_{\text{BX}} = 8,1$ Гц, $\text{CH}_2\text{—C(=O)}$); 3,56 м. д. (1H, В от АВХ, $^2J_{\text{AB}} = 17,4$, $^3J_{\text{AX}} = 5,8$ Гц, $\text{CH}_2\text{—C(=O)}$); соединения IIг: 9,81 (1H, уш. с, NH); 7,96...8,90 (5H, м, Py); 7,41...7,45 (5H, м, Ph); 5,49 (2H, с, $\text{CH}_2\text{—Py}$); 5,25 (1H, д. д., $^3J_{\text{NH}} = 9,5$, $^3J = 4,0$ Гц, Ph—CH); 3,30 (1H, м, Ph—CH—CH—CO); 2,53...1,76 (8H, м, 4* CH_2); 2,3 м. д. (2H, м, 4- CH_2). Данные элементного

анализа Па: Найдено, %: С 57,72; Н 7,10; N 10,34. С₁₃H₁₉ClN₂O₂. Вычислено, %: С 57,67; Н 7,07; N 10,35. Пб: Найдено, %: С 56,32; Н 6,77. С₁₂H₁₇ClN₂O₂. Вычислено, %: С 56,14; Н 6,67. Пв: Найдено, %: С 69,52; Н 5,60. С₂₂H₂₁ClN₂O₂. Вычислено, %: С 69,38; Н 5,56. Пг: Найдено, %: С 67,04; Н 6,46. С₂₀H₂₃ClN₂O₂. Вычислено, %: С 66,94; Н 6,46.

1-(4-Гидрокси-2-пиперидинил-3)пиридинийхлориды (Ша,б). К раствору 4 ммоль 1-(3-оксоалкилкарбамоилметил)пиридинийхлорида II в минимальном количестве ДМФА (3...4 мл) добавляют 0,05 мл триэтиламина при 0...5 °С. Реакционную массу оставляют на 48 ч при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и промывают 5 мл сухого эфира. Получают соединение Ша с выходом 90%, Пб — 88%.

Спектры ПМР (CD₃OD) соединения Ша: 8,13...9,00 (5H, м, Py); 5,89 (1H, с, 3-CH); 1,29 (3H, с, 6-(CH₃)_a); 1,54 (3H, с, 4-CH₃); 2,18 (2H, с, 5-CH₂); 1,13 м. д. (3H, с, 6-(CH₃)_e); соединения Пб: 9,18...10,00 (5H, м, Py); 5,90 (1H, с, CH—Py); 3,92...4,03 (1H, м, CH₃—CH_x—NH); 2,21 (1H, А от АВХ, ²J_{AB} = 14,3, ³J_{AX} = 4,5 Гц, CH_AH_B—CH_x—CH₃); 1,99 (1H, А от АВХ, ²J_{AB} = 14,3, ³J_{AX} = 11,2 Гц, CH_AH_B—CH_x—CH₃); 1,33 (3H, д, J = 7,3 Гц, CH₃—CH_x—NH); 1,20 м. д. (3H, с, CH₃—С—ОН). Данные элементного анализа Ша: Найдено, %: С 57,68; Н 7,12. С₁₃H₁₉ClN₂O₂. Вычислено, %: С 57,67; Н 7,07. Пб: Найдено, %: С 56,22; Н 6,74. С₁₂H₁₇ClN₂O₂. Вычислено, %: С 56,14; Н 6,67.

4,6-Дифенилпиридин-2(1H)-он (VIIв) и 4,5,6,7-тетрагидро-8-фенилизохинолон-2 (VIIг). А. Смесь 4 ммоль N-3-оксоалкилхлорацетамида I, 0,5 мл пиридина и 0,5 мл ДМФА кипятят 3 ч, затем реакционную массу выливают в 30 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме. Получают соединения VIIв с выходом 42%, VIIг — 24%.

Б. К раствору 4 ммоль 1-(3-оксоалкилкарбамоилметил)пиридинийхлорида II в 3 мл метанола добавляют 0,15 мл триэтиламина и кипятят 1 ч. Метанол упаривают при пониженном давлении, а остаток промывают водой, отфильтровывают и сушат в вакууме. Получают соединения VIIв и VIIг с выходом 79 и 58% соответственно. Спектры ПМР (DMSO-D₆) соединения VIIв: 7,28...7,80 (10H, м, 2*Ph); 6,84 (1H, д, ⁴J₃₅ = 1,6 Гц, 3-CH); 6,50 м. д. (1H, д, ⁴J₃₅ = 1,6 Гц, 5-CH); соединения VIIг: 7,41...7,45 (5H, м, Ph); 6,13 (1H, с, 3-CH); 2,65 (2H, м, 7-CH₂); 1,57...1,65 (4H, м, 5-CH₂ и 6-CH₂); 2,31 м. д. (2H, м, 4-CH₂). Данные элементного анализа VIIг: Найдено, %: С 80,02; Н 6,74. С₁₅H₁₅NO. Вычислено, %: С 79,97; Н 6,71. T_{пл} соединения VIIв (211...212 °С) совпадает с описанной в работе [11].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 97-03-33119а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фисюк А. С., Воронцова М. А. // ХГС. — 1998. — № 2. — С. 220.
2. Fissyuk A. S., Vorontsova M. A., Sagitullin R. S. // Mendeleev Commun. — 1993. — N 6. — P. 249.
3. Fissyuk A. S., Vorontsova M. A., Temnikov D. V. // Tetrah. Lett. — 1996. — Vol. 37. — P. 5203.
4. Gridnev D., Shastin A. V., Balenkova E. B. // Tetrahedron. — 1991. — Vol. 47. — P. 5577.
5. Lora-Tamayo M., Madronero R., Munoz G. G., Leipprand H. // Chem. Ber. — 1964. — Bd 97. — S. 2234.
6. Ikeda K., Terao Y., Sekiya M. // Chem. Pharm. Bull. — 1981. — Vol. 29. — P. 1156.
7. Schmidt R. // Angew. Chem. — 1965. — Bd 77. — S. 218.
8. Синица А. Д., Драч Б. С., Кисленко А. А. // ЖОрХ. — 1973. — Т. 9. — С. 685.
9. Шестопалов А. М., Шаранин Ю. А., Литвинов В. П. // ХГС. — 1990. — № 3. — С. 363.
10. Thesing J., Muller A. // Chem. Ber. — 1957. — Bd 90. — S. 711.
11. Hall H. K. Jr. // J. Amer. Chem. Soc. — 1957. — Vol. 79. — P. 5444.