

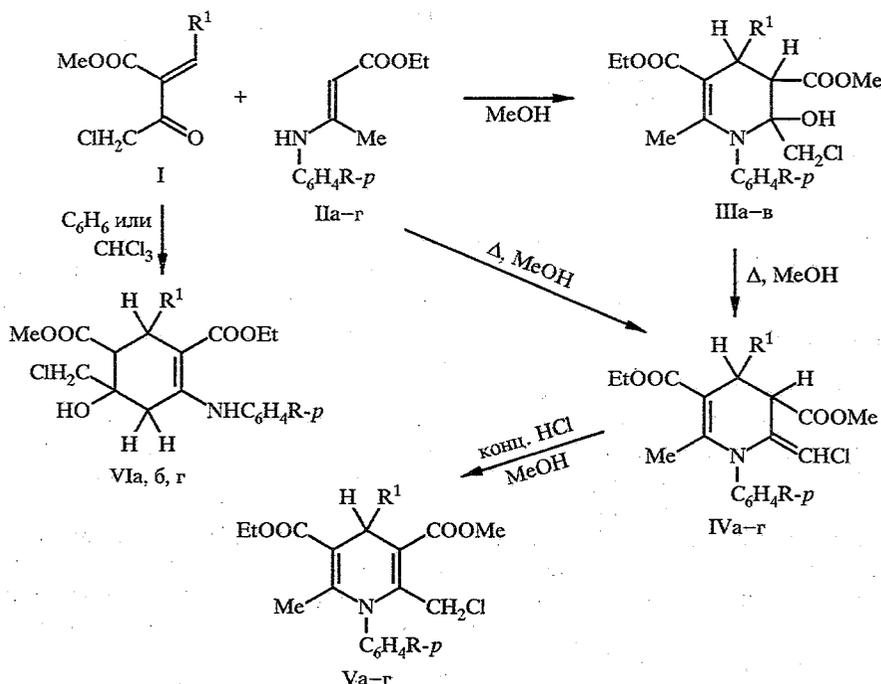
Б. Чекавичус, Ю. Попелис, Е. Шебенина,
А. Саусиньш, Р. Верхе, Г. Дубурс

**N-АРИЛ-2-ГИДРОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНЫ
И N-АРИЛ-2-ХЛОРМЕТИЛЕН-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНЫ —
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ
В СИНТЕЗЕ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ ПО ГАНЧУ**

Эфиры 4-хлор-2-арилиденацетоуксусной кислоты I и эфиры N-ариламино-кротоновой кислоты II образуют стабильные N-арил-3,4-*транс*-2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридины III. Их регио- и стереоселективная дегидратация приводит к N-арил-2-хлорметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридинам с экзоциклической связью IV. Соединения IV изомеризируются в соответствующие N-арил-2-хлорметилен-1,4-дигидропиридины V в кислой среде. Присоединение по Михаэлю соединений I и II в хлороформе или бензоле приводит к карбоциклическим производным цикло-лексена VI.

1,4-Дигидропиридины — хорошо известный класс биологически активных соединений, применяемых в клинике в качестве кардиоваскулярных средств [1]. Самым распространенным методом их получения является синтез Ганча, в ходе которого образуются разные продукты гетероциклизации — производные N-незамещенных 2-гидрокси- и 2-метилен-1,2,3,4-тетрагидропиридинов [2—8].

Целью настоящей работы являлось изучение продуктов гетероциклизации в синтезе Ганча в ряду N-замещенных соединений, упомянутых до сих пор лишь в кратком сообщении [9].



II-VI a R = NMe₂, б R = OMe, в R = OEt, г R = Cl; I, III-VI R¹ = C₆H₄NO₂-m

Характеристики соединений III—VI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				T, °C	Метод	Выход, %
		C	H	N	Cl			
IIIa	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₃ O ₇	<u>58,35</u>	<u>5,62</u>	<u>7,91</u>	<u>6,24</u>	124...125		35
		58,71	5,64	7,90	6,67			
IIIб	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₈	<u>57,87</u>	<u>5,23</u>	<u>5,30</u>	<u>6,71</u>	113...115		39
		57,85	5,24	5,39	6,84			
IIIв*	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₂ O ₈	<u>58,69</u>	<u>5,49</u>	<u>5,26</u>	<u>6,67</u>	136...137		38
		58,58	5,48	5,25	6,66			
IVa	C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O ₆	<u>59,98</u>	<u>5,52</u>	<u>7,97</u>	<u>6,46</u>	170...172	А/Б	72/87
		60,76	5,49	8,17	6,90			
IVб*	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₂ O ₇	<u>60,42</u>	<u>4,98</u>	<u>5,48</u>	<u>6,46</u>	123...125	А/Б	63/52
		59,93	5,03	5,59	7,08			
IVв	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₇	<u>60,52</u>	<u>5,15</u>	<u>5,30</u>	<u>6,95</u>	118...120	А/Б	65/56
		60,63	5,28	5,44	6,89			
IVг	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆	<u>57,50</u>	<u>4,43</u>	<u>5,58</u>	<u>13,24</u>	148...150	Б	56
		56,99	4,44	5,54	14,03			
Va	C ₂₆ H ₂₈ ClN ₃ O ₆	<u>60,29</u>	<u>5,44</u>	<u>7,94</u>	<u>7,31</u>	162...164	А ₁	80
		60,76	5,49	8,17	6,90			
Vб*	C ₂₅ H ₂₅ ClN ₂ O ₇	<u>59,94</u>	<u>5,03</u>	<u>5,59</u>	<u>7,07</u>	136...137	А ₁ /А ₂ /Б	60/49/61
		59,93	5,03	5,59	7,08			
Vв*	C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₇	<u>59,94</u>	<u>5,03</u>	<u>5,60</u>	<u>7,07</u>	125...126	А ₂ /Б	54/91
		60,63	5,28	5,44	6,89			
Vг	C ₂₄ H ₂₂ Cl ₂ N ₂ O ₆	<u>57,03</u>	<u>4,33</u>	<u>5,50</u>	<u>13,29</u>	130...132	А ₂	44
		56,99	4,44	5,54	14,03			
VIa	C ₂₆ H ₃₀ ClN ₃ O ₇	<u>58,61</u>	<u>5,72</u>	<u>7,89</u>	<u>6,59</u>	124...125	А ₁	36
		58,69	5,68	7,89	6,67			
VIб	C ₂₅ H ₂₇ ClN ₂ O ₈	<u>57,60</u>	<u>5,18</u>	<u>5,29</u>	<u>6,02</u>	153...154	А ₁	39
		57,85	5,24	5,39	6,84			
VIг	C ₂₄ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₇	<u>54,97</u>	<u>4,59</u>	<u>5,29</u>	<u>12,61</u>	177...178	А ₁ /А ₂	94/58
		55,07	4,62	5,35	13,56			

* m/z , (M⁺) для соединений: IIIв — 533; IVб — 500; Vб — 500; Vв — 514.

Впервые удалось изолировать два последовательных ряда стабильных N-арил-1,2,3,4-тетрагидропиридинов, приводящих к N-арил-1,4-дигидропиридинам: N-арил-2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридины III и N-арил-2-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиридины IV получены в двухкомпонентной циклизации Ганча эфиров 4-хлор-2-арилиденацетоуксусной (I) и N-арил-аминокротоновой кислот (II) (схема, табл. 1) [9].

Благодаря специфическим структурным элементам — заместителю у атома азота — соединения III и IV являются стабильными при изолировании и изучении, но в то же время последующие реакции дегидратации и изомеризации соединений III и IV протекают легко, с образованием экзоциклической связи C=C (2-хлорзаместитель способствует хлорвинил-аминному сопряжению) и N-арилзамещенные соединения IVa—г являются более стабильными в разных растворителях (хлороформ, бензол, ацетон при комнатной, а также при температуре кипения растворителей), нежели их N-незамещенные аналоги [5].

Изомеризация 2-хлорметил-1,2,3,4-тетрагидропиридинов IV в 2-хлор-метил-1,4-дигидропиридины V проходит легко в кислой среде и с хорошими

выходами. При обработке 1,4-дигидропиридинов V камфоросульфоновой кислотой обратная изомеризация в 1,2,3,4-тетрагидропиридины IV не наблюдалась.

N-Арил-2-хлорметил-1,4-дигидропиридины V являются стабильными веществами, которые не циклизуются в лактон ни при многочасовом нагревании, ни в расплавленном состоянии. Это согласуется с выясненной нами ранее реакционной способностью 2-бромметил-1,4-дигидропиридинов [10], связанной с их стерической напряженностью, вызванной заместителем у атома азота, несмотря на высокую реакционную способность галогена аллильной группировки соединений V.

Модели Стюарта—Бриггса показывают, что у N-арил-2-хлорметил-1,4-дигидропиридинов V ротация группы CH_2Cl невозможна и, по-видимому, вследствие этого сближение реакционных центров для замыкания лактонового кольца маловероятно. О торможении ротации группы CH_2Cl свидетельствуют в спектрах ПМР сигналы (AB-типа) метиленовой группы в положении 2 при 3,9...4,1 и 4,8...4,9 м. д.

В двухкомпонентной реакции между эфирами 4-хлор-2-арилденацетоксусной кислоты I и эфирами N-ариламинокротоновой кислоты II при комнатной температуре или при кратковременном кипячении в метаноле получены N-арил-3,4-транс-2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридины IIIа—в. Структура соединений IIIа—в подтверждена спектрами ^1H и ^{13}C (для соединения IIIб). Сигналы ^1H ЯМР (табл. 2) кольцевых протонов (3)-H (4)-H имеют константу взаимодействия $J = 11,2...12,2$ Гц, что характерно для их трансдиаксиального расположения (диздральный угол близок 180°). Аксиальное положение 4-H подтверждает также его дальняя КССВ с протонами метильной группы в положении 6 ($J = 1,5...1,6$ Гц).

Строение соединений IVа—г доказано их спектральными данными. В УФ спектрах тетрагидропиридинов IV появляется лишь один максимум при 311...315 нм в отличие от дигидропиридинов V, в ИК спектрах наблюдается поглощение карбонильных групп при 1740 и 1700 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H однозначно идентифицируются сигналы протонов $\text{C}=\text{CHCl}$ при 4,9...5,0 м. д., а сигналы 3-H и 4-H соответственно в виде дублетов при 4,2...4,3 и 4,8...4,9 м. д., константы спин-спинового взаимодействия $J = 2,0...2,2$ Гц не изменяются в температурном диапазоне 271...333 К (табл. 3). Дальние КССВ между 4-H и метильной группой в положении 6 меньше 0,2 Гц. Из этого можно сделать вывод, что тетрагидропиридины IV существуют в виде одного изомера с диэкваториальным расположением 3-H и 4-H.

Полярность растворителя в двухкомпонентной конденсации между исходными веществами I и II решительно влияет на ход реакции — в процессе синтеза получены карбоциклические производные циклогексена (табл. 1, 4).

Строение соединений VIа,б,г доказано спектрами ПМР (табл. 4). Дублеты в диапазоне 2,8...2,9 и 4,2...4,3 м. д. обусловлены поглощением 4-H и 3-H соответственно, величина КССВ 11,0 Гц указывает на трансдиаксиальное расположение протонов. Для соединения VIа регистрировали двумерный спектр ЯЭО; отсутствие в нем корреляционных пиков для протонов 6-H позволяет предположить, что имеет место конформация скошенного кресла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборах Bruker WH (90 МГц) и AM 360 (360 МГц) в CDCl_3 , химические сдвиги даны в м. д. относительно внутреннего стандарта ТМС. ИК спектры регистрировали на спектрометре Perkin-Elmer 580 В в виде суспензии в нуйоле, УФ спектры — на спектрометре Spesord M-40 Carl Zeiss/Jena в этаноле. Масс-спектры сняты на приборе АЕ/MS-50.

Контроль за протеканием реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли на пластинках Merck Kieselgel 60 F254, 0,25 мм. Системы растворителей: хлороформ—гексан—ацетон, 9 : 7 : 1, и бензол—этилацетат, 20 : 1.

Данные элементного анализа полученных соединений на С, Н, N, Cl соответствуют расчетным. Характеристики соединений III—VI обобщены в табл. 1—4.

Спектры ПМР соединений IIIa—в в CDCl₃

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., и КССВ (J, Гц)								
	2-OH	2-CH ₂ Cl	3-H	4-H	5-COOC ₂ H ₅	3-COOC ₂ H ₅	6-CH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ -m, C ₆ H ₄ R-p	HR
IIIa	4,47	3,25, 3,10 (13,2)	4,35 (д, 12,2) (кв, 1,6)	3,45 (д, 12,2)	3,43, 0,72 (6,8)	3,40	2,01 (д, 1,6)	7,1...8,1, 6,65, 7,19 (8,1)	2,94
IIIб	4,51	3,18, 3,08 (13,7)	4,33 (д, 11,6) (кв, 1,5)	3,43 (д, 11,6)	3,66, 0,71 (6,9)	3,39	1,97 (д, 1,5)	6,8...8,1, 6,83, 7,13 (8,3)	3,77
IIIв	4,57	3,25, 3,17 (11,6)	4,40 (д, 11,1) (кв, 1,5)	3,51 (д, 11,1)	3,73, 0,76 (6,6)	3,48	2,03 (д, 1,5)	7,3...8,2, 6,90, 7,27 (8,9)	4,06, 1,44 (6,7)

Таблица 4

Спектры ПМР соединений VIa,б,г в CDCl₃

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., и КССВ (J, Гц)									
	1-NH	3-H	4-H	5-OH	5-CH ₂ Cl	6-H	2-COOC ₂ H ₅	4-COOC ₂ H ₅	C ₆ H ₄ NO ₂ -m, C ₆ H ₄ R-p	HR
VIa	10,6	4,27 (д, 10,8) (д, 1,1)	2,85 (д, 10,8)	3,77 (д, 2,2)	3,37, 3,32 (11,7)	2,46, 2,75* (17,7)	3,82, 0,75 (7,1)	3,53	8,1...7,4, 7,03, 6,71 (9,0)	2,98
VIб	9,3	4,27 (д, 11,0) (д, 1,8)	2,86 (д, 11,0)	3,79 (д, 2,0)	3,36, 3,32 (11,9)	2,44, 2,75* (17,6)	3,85, 0,75 (6,8)	3,54	8,1...7,4, 7,08, 6,92 (8,0)	3,84
VIг	10,9	4,29 (д, 11,0) (д, 1,2)	2,75 (д, 11,0)	3,81 (д, 1,8)	3,39	2,54, 2,89* (17,4)	3,83, 0,77 (6,8)	3,55	8,1...7,4, 7,40, 7,13	—

* Для сигнала наблюдается дополнительное расщепление с КССВ 1,8 и 2,0 Гц.

Спектры ПМР соединений IVa—г в CDCl₃

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д., и КССВ (J , Гц)							
	2-CHCl	3-COOCCH ₃	3-H	4-H*	5-COOCCH ₂ CH ₃	6-CH ₃	C ₆ H ₄ NO ₂ - <i>m</i> , C ₆ H ₄ R- <i>p</i>	H _R
IVa	5,02	3,79	4,21 (2,2)	4,90	4,06, 1,13 (6,6)	2,23	7,2...8,2, 6,76, 7,07 (9,1)	3,01
IVб	4,99	3,84	4,26 (2,1)	4,92	4,07, 1,14 (7,2)	2,22	7,3...8,2, 7,00, 7,17 (8,3)	3,86
IVв	4,95	3,80	4,20 (2,2)	4,87	4,02, 1,10 (6,6)	2,19 (ш)	6,8...8,1, 6,93, 7,05 (8,2)	4,02 1,42 (6,6)
IVг	4,94	3,80	4,22 (2,05)	4,90	4,03, 1,10 (7,2)	2,18 (0,6)	7,3...8,2, 7,19, 7,46 (8,9)	

* Сигналы имеют дополнительную КССВ с 6-CH₃ группой, поэтому $J_{3,4}$ определены только для 3-H сигналов.

N-Арил-3,4-транс-2-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидропиридины (III). Получены при кипячении 10 ммоль эфиров 4-хлор-2-арилденацетоуксусной кислоты I и 10 ммоль *N*-ариламинопропионовой кислоты II 20 мин в 20 мл метанола или при перемешивании реакционной смеси 4 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждают, отфильтровывают кристаллы. Кристаллизуют из метанола.

N-Арил-2-хлорметилен-1,2,3,4-тетрагидропиридины (IV). А. Изолированные соединения III (5 ммоль) кипятят 3 ч в 10 мл метанола.

Б. Эквимолярные количества (5 ммоль) исходных веществ I и II растворяют в 10 мл метанола и кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, фильтруют осадок (методы А и Б). Кристаллизуют из метанола.

N-Арил-2-хлорметил-1,4-дигидропиридины (V). А. Получены из исходных соединений I (10 ммоль) и II с выделением (метод А₁) или без выделения (метод А₂) соединений IV с последующим добавлением нескольких капель концентрированной соляной кислоты и кипячением 30 мин в 20 мл метанола.

Б. Эквимолярные количества (10 ммоль) исходных веществ I и II в 20 мл метанола кипятят 10 ч. После охлаждения фильтруют осадок и кристаллизуют из метанола (методы А и Б).

N-Арил-5-хлорметил-5-гидроксициклогексены (VI). Эквимолярные количества (5 ммоль) исходных веществ I и II кипятят 4 ч в 15 мл бензола или хлороформа (растворители: метод А₁ — бензол, метод А₂ — хлороформ). После упаривания реакционной смеси в вакууме затирают остаток метанолом, кристаллизуют из метанола.

Авторы выражают признательность ISF (грант LF 2000 и LJ 2100) и Совету по науке Лавтии (грант 93-468) за финансовую поддержку.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Саусиньш А. Э., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1992. — № 1. — С. 435.
2. Sigh B., Leshner G. Y. // J. Heterocycl. Chem. — 1980. — Vol. 17. — P. 1109.
3. Pat. Appl. 125803 Eur / Boxter A. L. G., Dixon J., Gould K. J., McInally T., Tinker A. C. // С. А. — 1985. — Vol. 102. — 203874.
4. Ogawa T., Matsumoto K., Hatayama K., Kitamura K., Kita Y. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1993. — P. 3033.

5. Frigerio M., Zaliani A., Riva C., Palmisano G., Pilati T., Gandolfi C. A. // *Tetrah. Lett.* — 1988. — Vol. 29. — P. 6335.
6. Christiaans J. A. M., Windhorst A. D., Groenenberg P. M., Van der Goot H., Timmermann H. // *Eur. J. Med. Chem.* — 1993. — Vol. 28. — P. 859.
7. Taylor M. D., Badger E. W., Steffen R. P., Halsey S. J., Pugsley T. A., Shih Y. H., Weishaar R. E. // *J. Med. Chem.* — 1983. — Vol. 31. — P. 1659.
8. Patterson J. W., Nelson J. T. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1988. — Vol. 25. — P. 125.
9. Чекавичус Б. С., Бургеле И. С., Саусиньш А. Э., Дубур Г. Я. // *ХГС.* — 1992. — № 7. — С. 1000.
10. Чекавичус Б. С., Саусиньш А. Э., Скрастиньш И. П., Дубур Г. Я. // *ХГС.* — 1989. — № 10. — С. 1442.

Латвийский институт органического синтеза,
Puza LV-1006

Поступило в редакцию 03.01.97