

С. Р. Фефелова¹, Д. А. Красников^{1*}, В. Д. Дяченко¹, А. Д. Дяченко²

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИН-2-ОНА НА ОСНОВЕ ЭТИЛ(1-ФЕНИЛЭТИЛИДЕН)ЦИАНОАЦЕТАТА И АМИДОВ ЦИАНУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Этил(1-фенилэтилиден)цианоацетат вступает в реакцию с амидами циануксусной кислоты в спиртовом растворе этилата натрия с образованием различных пиридин-2-онов. Направление циклизации аддуктов Михаэля определяется нуклеофильностью используемого цианоацетамида, выступающего в роли СН-кислоты.

Ключевые слова: глутаримиды, пиридин-2-оны, этил(1-фенилэтилиден)цианоацетат, цианоацетамид, присоединение по Михаэлю.

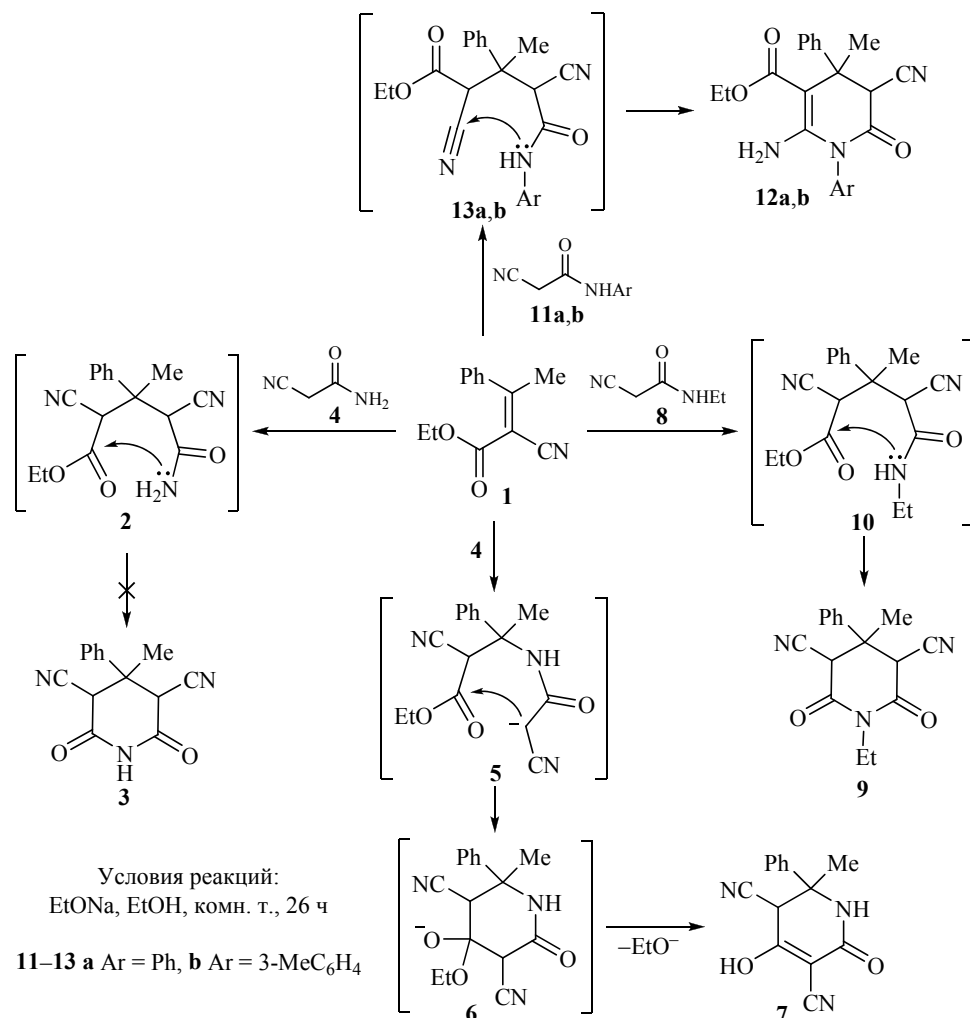
Производные цианоацетамида широко используются в качестве строительных блоков в синтезе биологически активных соединений [1]. Недавно мы использовали их в качестве СН-кислот в реакции нуклеофильного винильного замещения для синтеза производных пиридина [2–5]. В настоящем исследовании амиды циануксусной кислоты вовлечены в реакцию Михаэля, в которой в качестве акцептора Михаэля выступает производное этилкротоналя **1**. Отметим, что алкены такого типа использовались нами ранее для синтеза 4,4-дизамещённых частично гидрированных функционализированных пиридинов [6, 7]. Кроме того, ранее Мак-Элвейн и Клеменс [8] разработали двустадийный метод получения глутаримидов, известных как имиды Гуарески, который основан на конденсации кетонов с циануксусным эфиром и последующим присоединением по Михаэлю к образовавшемуся непредельному эфиру цианоацетамида. Используя на последней стадии в качестве основания этилат натрия в этаноле, путём циклизации аддукта **2** было получено соединение, для которого авторы только на основании элементного анализа предположили структуру β -метил- β -фенил- α,α' -дицианоглутаримида **3**.

Попытка повторения нами этого синтеза привела к другому результату. Вероятно, цианоацетамид (**4**) атакует атом углерода у двойной связи непредельного эфира **1** атомом азота амидной группы с образованием аддукта **5**, последующая циклизация которого приводит к соответствующему пиперидону **6**. Последний, элиминируя этанол, стабилизируется в виде замещённого 1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-она **7**.

Это соединение было выделено в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 4:5, на что указывает наличие двух наборов сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Проведение эксперимента по регистрации стационарного ЯЭО позволило соотнести сигналы протонов в соответствующих изомерах и установить окружение протонов у углеродного атома С-5: насыщение протонов метильной группы привело к уменьшению интенсивности сигналов протона 5-СН, двух протонов ароматического кольца и сигнала протона NH. Сигнал протона OH не проявляется в результате дейтерообмена.

Введение в данную реакцию *N*-замещённых амидов циануксусной кислоты приводит к другим результатам. В случае *N*-этилцианоацетамида (**8**)

образуется глутаримид **9**, вероятно, через стадию аддукта Михаэля **10**. Однако использование анилидов циануксусной кислоты **11a,b** приводит к 6-аминопиридонам **12a,b** – продуктам циклизации аддукта Михаэля **13a,b**.



Спектральные характеристики подтверждают строение соединений **7**, **9**, **12a,b**. Так, в ИК спектрах присутствуют характеристические полосы поглощения валентных колебаний цианогруппы в области 2263–2179 см⁻¹, карбамидного фрагмента при 1743–1515 см⁻¹, а также валентные и деформационные колебания аминогруппы при 3411–3199 и 1613–1614 см⁻¹ соответственно. Спектры ЯМР ¹H содержат сигналы протонов заместителей пиридинового ядра в характерных областях, а также сигналы протонов частично гидрированного пиридинового цикла. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **7**, **9**, **12a,b** наблюдаются сигналы всех атомов углерода предполагаемых структур.

Таким образом, разработан региоселективный метод синтеза ранее неизвестных функционально замещённых частично гидрированных пиридин-2-онов, состоящий во взаимодействии этил(1-фенилэтилиден)цианоацетата с производными амида циануксусной кислоты. Региоселективность реакции определяется стерической доступностью электрофильных и нуклеофильных центров.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометрах Perkin Elmer Spectrum One (соединения **7**, **9**) и Specord IR-75 (соединения **12a,b**) в таблетках КВг. Спектр ЯМР ^1H соединения **9** зарегистрирован на приборе Bruker Avance II (400 МГц), соединений **7**, **12a,b** – на приборе Bruker DRX 500 (500 МГц). Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker DPX 500 (125 МГц). Растворитель для всех спектров ЯМР – ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Хромато-масс-спектрометрический анализ растворов соединений **7** и **12a,b** в CH_2Cl_2 проведён на спектрометре Hewlett-Packard 5890/5972 Chrommass GC/MS в режиме ХИ, колонка HP5-MS. Масс-спектр соединения **9** зарегистрирован на спектрометре Varian 1200 L (ионизация ЭУ, 70 эВ) с прямым вводом образца в ионный источник. Элементный анализ проведён на приборе Eurovector EA-3000. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за чистотой полученных соединений осуществлён методом ТСХ на пластине Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 3:5, проявитель – пары иода и УФ облучение.

Этил(1-фенилэтилиден)цианоацетат (**1**) [9], цианоацетамид (**4**) [10], *N*-замещённые цианоацетамиды **11a,b** [11] получены по литературным методикам. Амид **8** был получен взаимодействием этилцианоацетата и этиламина при комнатной температуре

Синтез соединений 7, 9, 12a,b (общая методика). К раствору EtONa, полученному из 0.23 г (10 ммоль) Na и 50 мл абс. EtOH, добавляют 10 ммоль цианоацетамида **4**, **8** или **11a,b**, перемешивают при комнатной температуре в течение 10–20 мин, после чего добавляют 2.15 г (10 ммоль) этил(1-фенилэтилиден)цианоацетата (**1**). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и оставляют на 1 сут, после чего подкисляют 20% HCl до pH 6. Образовавшийся осадок отделяют и перекристаллизовывают из EtOH.

4-Гидрокси-6-метил-2-оксо-6-фенил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3,5-дикарбонитрил (7). Выход 71%, белый порошок, т. пл. 232–234 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3525 (NH), 2254, 2179 (CN), 1673, 1606 (CONH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц) (соотношение диастереомеров ~4:5): 1.64 (1.35H, с) и 1.50 (1.65H, с, CH_3); 4.49 (0.45H, с) и 4.30 (0.55H, с, 5-CH); 7.21 (1H, т, *J* = 7.0, H Ph); 7.29–7.33 (2H, м, H Ph); 7.41 (0.90H, д, *J* = 7.3) и 7.49 (1.10H, д, *J* = 7.3, H Ph); 9.26 (1H, уш. с, NH). Сигнал протона OH не проявляется в результате дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (звёздочкой отмечены сигналы основного изомера): 26.2*/28.3 (CH_3); 41.0/42.2* (C-5); 48.6*/49.4 (C-6); 57.5*/60.2 (C-3); 117.2/117.5* (CN); 126.2/126.3* (CN); 126.6, 127.0, 127.1, 128.4, 128.6, 145.3, 145.8 (C Ph); 164.1, 164.2, 164.3, 164.8 (C-2,4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 254 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100), 157 (20). Найдено, %: C 66.36; H 4.39; N 16.63. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 66.40; H 4.38; N 16.59.

4-Метил-2,6-диоксо-4-фенил-1-этиллиперидин-3,5-дикарбонитрил (9). Выход 62%, жёлтый порошок, т. пл. 214–216 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3411 (NEt), 2263 (CN), 1743, 1689 (CONEt). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц) (соотношение диастереомеров ~1:4): 1.00 (0.6H, т, *J* = 6.9) и 1.17 (2.4H, т, *J* = 6.9, NCH_2CH_3); 1.85 (0.6H, с) и 1.68 (2.4H, с, 4- CH_3); 3.75 (0.4H, к, *J* = 6.9) и 3.86 (1.6H, к, *J* = 6.9, NCH_2CH_3); 5.16 (0.4H, с) и 5.29 (1.6H, с, 3,5-CH); 7.32–7.45 (2H, м, H Ph); 7.49–7.53 (2H, м, H Ph); 7.61 (1H, д, *J* = 7.7, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (указаны сигналы основного диастереомера): 12.9 (CH_3); 17.8 (NCH_2CH_3); 37.0 (NCH_2CH_3); 42.2 (C-4); 48.6 (C-3,5); 114.7 (CN); 126.7, 129.2, 129.6, 139.3 (C Ph); 164.0 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 281 [M] $^+$ (13), 182 (12), 170 (100), 143 (45), 140 (13), 89 (12), 78 (22), 77 (25), 56 (20). Найдено, %: C 68.30; H 5.39; N 14.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.31; H 5.37; N 14.94.

Этил-2-амино-4-метил-6-оксо-1,4-дифенил-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (12a). Выход 32%, белый порошок, т. пл. 209–211 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3404, 3259, 3199 (NH), 2259 (CN), 1726 (COOEt), 1656, 1515 (CONH), 1613 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.55 (3H, т, *J* = 7.0, OCH_2CH_3); 1.76 (3H, с, 4- CH_3); 3.61 (2H, к, *J* = 7.0, OCH_2CH_3); 5.09 (1H, с, 5-CH); 7.00 (2H, уш. с, NH_2); 7.25–

7.39 (5H, м, Н Ph); 7.47 (2H, д, $J = 7.4$, Н Ph); 7.53–7.60 (3H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.8 (OCH_2CH_3); 20.9 (C-4); 42.9 (4- CH_3); 51.7 (C-5); 58.6 (OCH_2CH_3); 86.0 (C-3); 115.7 (CN); 126.1, 126.7, 128.5, 129.7, 130.0, 130.4, 134.9, 147.1 (C Ph); 153.4 (C-2); 162.8 (C-6); 168.5 (COOEt). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 330 (10). Найдено, %: С 70.37; Н 5.68; N 11.20. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.38; Н 5.64; N 11.19.

Этил-2-амино-4-метил-1-(3-метилфенил)-6-оксо-4-фенил-5-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3-карбоксилат (12b). Выход 72%, белый порошок, т. пл. 190–193 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3411, 3280, 3210 (NH), 2259 (CN), 1720 (COOEt), 1661, 1515 (CONH), 1614 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.54 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.75 (3H, с, 4- CH_3); 2.39 (3H, с, Ar CH_3); 3.60 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 5.07 (1H, с, 5-CH); 6.99 (2H, уш. с, NH_2); 7.13–7.16 (2H, м, Н Ar); 7.26 (1H, т, $J = 7.2$, Н Ar); 7.35–7.48 (6H, м, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.7 (OCH_2CH_3); 20.8 (C-4); 21.3 (Ar CH_3); 42.8 (4- CH_3); 51.7 (C-5); 58.6 (OCH_2CH_3); 85.8 (C-3); 115.7 (CN); 126.0, 126.6, 128.5, 130.1, 130.2, 130.6, 134.7, 147.1 (C Ar); 153.4 (C-2); 162.7 (C-6); 168.5 (COOEt). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 157 (15). Найдено, %: С 70.91; Н 5.99; N 10.82. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.93; Н 5.95; N 10.79.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Д. Дяченко, Р. П. Ткачев, О. С. Битюкова, *Журн. орган. химии*, **44**, 1591 (2008). [*Russ. J. Org. Chem.*, **44**, 1565 (2008).]
2. V. P. Tkachova, N. Yu. Gorobets, R. P. Tkachov, O. D. Dyachenko, E. B. Rusanov, V. D. Dyachenko, *ARKIVOC*, xi, 254 (2010).
3. V. P. Tkachova, N. Yu. Gorobets, R. P. Tkachov, V. I. Musatov, V. D. Dyachenko, *ARKIVOC*, vi, 398 (2012).
4. И. В. Дяченко, М. В. Вовк, *Журн. орган. химии*, **49**, 268 (2013). [*Russ. J. Org. Chem.*, **49**, 259 (2013).]
5. В. Д. Дяченко, Е. Н. Карпов, *Укр. хим. журн.*, **78**, 45 (2012).
6. В. Д. Дяченко, А. А. Никишин, В. П. Литвинов, *ХГС*, 996 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 873 (1997).]
7. В. Д. Дяченко, А. А. Никишин, А. Н. Чернега, *ХГС*, 1316 (2003). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **39**, 1153 (2003).]
8. S. M. McElvain, D. H. Clemens, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3915 (1958).
9. *Organikum*. Wiley-VCH, Dresden, 2001, p. 528.
10. I. Vogel, *A Text-Book of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis*, Longman, Norfolk, 1974, p. 434.
11. К. Киуплидис, CH Pat. Appl. 646418.

¹ Луганский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Оборонная, 2, Луганск 91011, Украина
e-mail: krasnikov.denis@gmail.com

Поступило 20.03.2014
После доработки 28.05.2014

² Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64/13, Киев 01601, Украина
e-mail: dyachenko@pisem.net