

*Посвящается академику Э. Я. Лукевицу в связи с его 70-летием*

*Уважаемому Ученому и надежному содругу в горах.  
Значительное самое – это тот миг, в котором мы живем!  
Мгновение остановить никто не может,  
а смеет лишь оставить след!*

**С. Ступникова, Е. Петушкова, Д. Муцениеце, В. Лусис**

### **РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА В КИСЛОЙ СРЕДЕ**

Реакция рециклизации 1,4-дигидропиридинов в солянокислой водно-этанольной среде протекает с разрывом связи C–N и раскрытием пиридинового цикла. В результате последующей внутримолекулярной кротоновой конденсации ациклического интермедиата образуются производные циклогексенона. В зависимости от кислотности реакционной среды одновременно с рециклизацией происходит отщепление карбонильных заместителей.

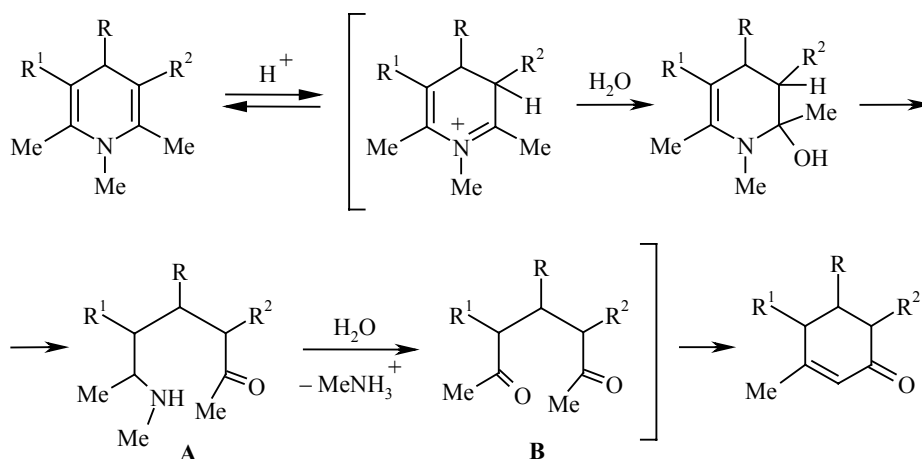
**Ключевые слова:** 1,4-дигидропиридины, циклогекс-2-еноны, рециклизация, гидролиз енаминов, отщепление карбонильных заместителей

Рециклизация дигидропиридинов (ДГП) в кислой среде, приводящая к образованию производных циклогексенона, изначально [1] рекомендовалась для получения этих труднодоступных, но часто применяемых в органическом синтезе соединений, хотя их выходы не превышали 30%. Целевыми продуктами были также промежуточные продукты расщепления 1,4-ДГП – 1,5-дикетоны [2–4]. Превращение некоторых легко доступных эфиров 4-фенил-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновых кислот в производные циклогексен-2-она под действием соляной кислоты в водно-спиртовой среде описано ранее [5].

В настоящей работе изучена рециклизация ряда 1,4-ДГП, различающихся заместителями в положениях 3 и 5. Характер 3,5-заместителей исходного ДГП сильно влияет на способность к раскрытию ДГП цикла, тенденцию отщепления этих функций в условиях рециклизации, а также на образование региоизомеров циклогексенона.

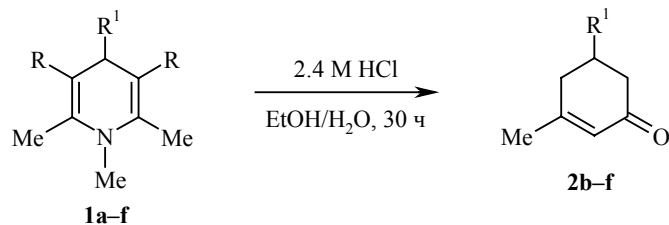
Расщепление дигидропиридинового цикла в кислой среде протекает как гидролиз енаминов, состоящий из трех отдельных стадий: 1) протонирование енамина, приводящее к имониевому иону; 2) присоединение воды, образующее гидроксиамин; 3) отщепление амина.

Общепринято, что в кислой среде стадией, лимитирующей скорость, является отщепление амина [6]. Гидролизу предшествует равновесная стадия протонирования (равновесие енамин – ион имония), которая зависит от кислотности среды и основности енамина.



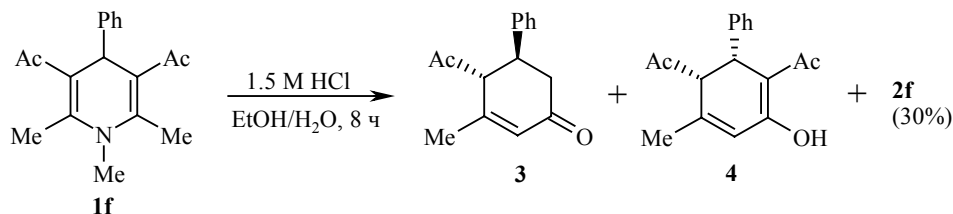
При гидролизе енаминового фрагмента молекулы ДГП разрывается связь N–C<sub>(2)</sub> и последующее элиминирование амина из образовавшегося ациклического интермедиата **A** приводит к производному гептан-2,6-диона **B**. Последний, в результате внутримолекулярной конденсации терминальной метильной группы с карбонильной функцией, замыкает циклогексеноновый цикл.

В сильно кислой среде (2.4 М HCl) рециклизация 1,4-ДГП **1a–f** завершается образованием циклогексенонов **2b–f** с выходами 54–84%. В условиях реакции происходит отщепление обеих карбонильных функций ДГП, следовательно один и тот же циклогексенон **2b** образуется из ДГП **1a** и **1b**.



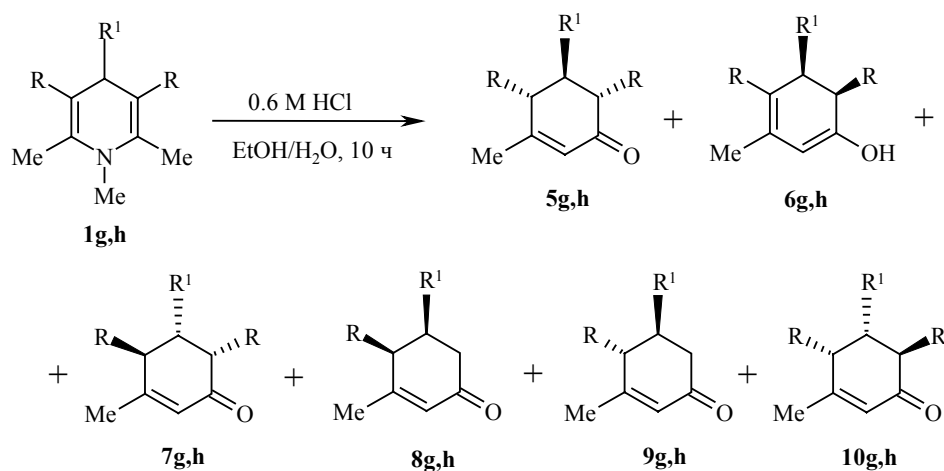
**1 a, f** R = Ac, **b–e** R = COOEt; **1 a, b, 2 b** R<sup>1</sup> = Me;  
**1, 2 c** R<sup>1</sup> = Et, **d** R<sup>1</sup> = Pr, **e** R<sup>1</sup> = *i*-Pr, **f** R<sup>1</sup> = Ph

Если ДГП **1a** подвергается гидролизу под действием кислоты меньшей концентрации, то кроме циклогексенона **2f** образуются ацетилпроизводные **3** и **4**.



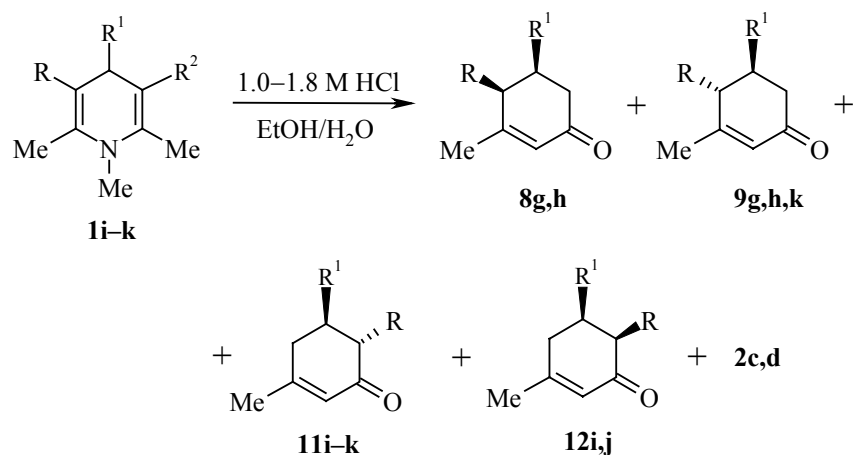
Сложноэфирная группа 1,4-ДГП является сравнительно стабильной

в мягких условиях реакции, и из реакционной смеси кислотного расщепления ДГП **1g,h** выделена сложная смесь продуктов рециклизации.



**1, 5–10** R = COOEt, **g** R<sup>1</sup> = Et, **h** R<sup>1</sup> = Pr

При расщеплении несимметричных ДГП ( $R \neq R^2$ ) в среде 1.0–1.8 М HCl в водно-спиртовом растворе более лабильным оказывается ацетильный заместитель. Так, при расщеплении эфиров 5-ацетил-1,4-дигидропиридин-3-карбоновых кислот **1i,j** продуктами рециклизации, кроме алкилциклогексенов **2c,d**, являются регио- и стереоизомеры эфиров циклогексенон-карбоновых кислот **8g,h**, **9g,h** и **11i,j**, **12i,j**.



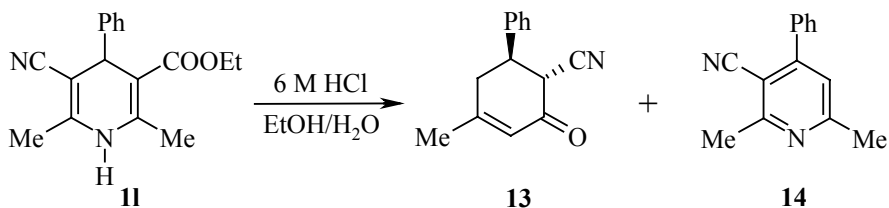
**1 i–k** R = COOEt; **i** R<sup>1</sup> = Et, **j** R<sup>1</sup> = Pr, **k** R<sup>1</sup> = Ph; **i–k** R<sup>2</sup> = Ac;  
**8g, 9g, 11i, 12i** R = COOEt, R<sup>1</sup> = Et; **8h, 9h, 11j, 12j** R = COOEt, R<sup>1</sup> = Pr;  
**9k, 11k** R = COOEt, R<sup>1</sup> = Ph

Образование различных региоизомеров циклогексенона обусловлено

способностью к рециклизации обеих терминальных метильных групп промежуточного 1,5-дикетона **B** ( $R \neq R^1$ ), а образование различных диастереомерных форм этих изомеров – протонированием ДГП кольца со стороны 4-заместителя либо с противоположной стороны.

В отличие от ДГП **1i,j** кислотное расщепление ДГП **1k** происходит с образованием только двух региоизомеров **9k** и **11k**.

При рециклизации ДГП **1l** в сильнокислой среде, помимо нитрила циклогексенона **13** как побочный продукт выделен пиридин **14**. В ходе рециклизации отщеплению подвергается исключительно группа COOEt.



Таким образом, установлено, что заместители ДГП в положениях 3 и/или 5 по склонности к отщеплению располагаются в ряду  $\text{Ac} > \text{COOEt} > \text{CN}$ .

Строение всех полученных соединений установлено методами ЯМР спектроскопии. Наблюдаемое в спектре gHMBC взаимодействие протона Н-4 с атомами углерода связи  $\text{C}=\text{C}$  циклогексенона **3** (химические сдвиги 156.5 и 129.1 м. д. соответственно) и группы  $\text{CO}$  ацетильной функции (207.9 м. д.) доказывает, что заместитель  $\text{Ac}$  находится у атома 4-С циклогексенона **3**. КССВ  $J_{4,5} = 8.9$  Гц свидетельствует о *транс*-расположении этих протонов.

Для получения дополнительных сведений, выявляющих структуру соединения **3**, было проведено исследование методом NOESY. Наблюдение внутримолекулярного эффекта Оверхаузера между протоном Н-4 (3.76 м. д.) и одним из протонов у 6-С (2.66 м. д.) возможно только, если эти протоны расположены аксиально, а ацетильная группа – экваториально. Это осуществляется только в случае, если оба объемных заместителя ( $\text{Ac}$  и  $\text{Ph}$ ) занимают экваториальное положение.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  1,5-диацетил-2-гидрокси-4-метил-6-фенилциклогексана-1,3 (**4**) сигнал ацетильной группы, находящийся рядом со связью  $\text{C}=\text{C}$ , т. е. у атома 1-С, проявляется в более слабом поле, чем сигнал другой группы  $\text{CO}$  (1.94 и 2.27 м. д.). В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  енола **4** отсутствует сигнал, характерный для группы  $\text{CO}$  (у кетона **3** соответствующий сигнал при 194.0 м. д.). В то же время присутствует сигнал при 180 м. д., соответствующий атому углерода, находящемуся у связи  $\text{C}=\text{C}$  и связанному с группой  $\text{OH}$ , что также подтверждает структуру диена **4**. КССВ  $J_{5,6} = 1.1$  Гц указывает на *цис*-расположение заместителей 5- $\text{COCH}_3$  и 6- $\text{C}_6\text{H}_5$ .

Строение соединений **5g,h** и **10g,h** (табл. 1) установлено сравнением их спектров ЯМР со спектрами известных диастереомеров 4,6-диметокси-

карбонил-3-метил-5-фенил-2-циклогексенонов [7].

Хроматография смеси продуктов, полученных при гидролизе ДГП **1i,j**, дала индивидуальные региоизомеры, каждый из которых, в свою очередь, оказался смесью двух диастереомерных форм **8, 9** и **11, 12**. Отнесение этих соединений к ряду производных циклогекс-3-ен-2-он- или циклогекс-2-ен-4-онкарбоновой кислот сделано при помощи анализа спектров ЯМР (табл. 2). Взаимодействие протона цикла с эфирной группой, наблюдаемое в спектрах гНМВС всех четырех изомеров, позволяет безошибочно распознать сигнал Н-1. Взаимодействие протона Н-1 циклогексенона с атомом углерода связи С=С (**8, 9**), либо с атомом углерода группы 2-С=О (**11, 12**) позволяет идентифицировать региоизомеры. КССВ протонов Н-1 и Н-6  $J = 10.9$  и  $J = 5.4$  Гц указывают на *транс*- (**11**) или *цис*- (**12**) расположение эфирной группы и алкильного заместителя изомеров. Диастереомеры **8** и **9** также различаются взаимным пространственным расположением 1-СООEt и 6-алкилзаместителей. Спектральные характеристики соединений **8g** и **9g** совпадают с данными [8], где они описаны как неразделяемая смесь изомеров.

Методом ЯМР  $^1\text{H}$  установлено также взаимное *транс*-расположение 1- и 6-заместителей в циклогексеноне **13**.

Для сравнения реакционной способности различных ДГП были определены эффективные константы скорости их расщепления в солянокислой 50% водно-этанольной среде. Как характеристика кислотности реакционной среды использовалась функция Гаммета в соответствии с [9].

Т а б л и ц а 1

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений **5–7, 10**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)*			
	Н-1	Н-2	Н-3	Н-5
<b>5g</b>	3.19 (д, $J = 11.6$ )	3.07–3.19 (м)	2.93 (д, $J = 8.5$ )	5.87 (м)
<b>6g</b>	2.83 (д, $J = 0.9$ )	3.47 (д, т, $J = 0.9, J = 7.5$ )	–	5.97 (м)
<b>7g</b>	3.78 (с)	2.54 (м)	3.13 (д, $J = 11.3$ )	6.01 (м)
<b>10g</b>	3.76 (д, $J = 13.0$ )	2.57 (м)	3.43 (д, $J = 5.0$ )	6.01 (м)
<b>5h</b>	3.13 (д, $J = 11.6$ )	3.06–3.13(м)	2.77 (д, $J = 8.0$ )	5.79 (м)
<b>6h</b>	2.72 (с)	3.50 (т, $J = 7.6$ )	–	5.91 (м)
<b>7h</b>	3.71 (с)	2.60 (м)	3.13 (д, $J = 11.3$ )	5.93 (м)
<b>10h</b>	3.70 (д, $J = 13.2$ )	2.62 (м)	3.35 (д, $J = 5.1$ )	5.95 (с)

\* Спектры соединений зарегистрированы в  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 600 МГц (**5h–7h**);  $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц (**10h**);  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 МГц (**5g–7g**);  $\text{CDCl}_3$ , 200 МГц (**10g, 7g**).

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений **8h, 9h, 11i,j, 12i,j**

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. (КССВ, $J$ , Гц)*			
	H-1	H-3	5-CH <sub>2</sub>	H-6, м
<b>11i</b>	2.93 (д, $J = 12.1$ )	5.75 (м)	0.57–1.44 (1H, м); 1.69 (д, д, $J = 5.3, J = 18.0$ )	2.24
<b>12i</b>	3.46 (д, $J = 4.9$ )	5.91 (м)	0.57–1.44 (1H, м); 1.69 (д, д, $J = 5.3, J = 18.0$ )	2.24
<b>8h</b>	3.08 (д, $J = 6.3$ )	5.95 (м)	2.12 (1H, д, д, $J = 8.5, J = 16.4$ ); 2.62 (1H, д, д, $J = 4.7, J = 16.4$ )	2.45
<b>9h</b>	3.21 (д, $J = 5.1$ )	5.94 (м)	2.31 (1H, д, д, $J = 4.4, J = 16.4$ ); 2.59 (1H, д, д, $J = 3.2, J = 16.4$ )	2.27
<b>11j</b>	3.00 (д, $J = 10.9$ )	5.82 (с)	2.00 (1H, д, д, $J = 11.0, J = 18.0$ ); 2.36–2.42 (1H, м)	2.36–2.42
<b>12j</b>	3.29 (д, $J = 5.4$ )	5.82 (с)	2.12 (1H, д, д, $J = 5.0, J = 18.0$ ); 2.36–2.42 (1H, м)	2.19

\* Спектры соединений получены в C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 200 МГц (соединения **11i**, **12i**) и CDCl<sub>3</sub>, 600 МГц (соединения **11j**, **12j** и **8h**, **9h**).

Измерения показали, что для кислотного расщепления N-незамещенных ДГП требуется существенно большая кислотность реакционной среды, чем для гидролиза N-замещенных 1,4-ДГП (рисунок). 3,5-Заместители в исходных ДГП оказывают значительное влияние на раскрытие ДГП цикла: в ряду заместителей Ac < COOEt < CN кислотность среды, необходимая для гидролиза, возрастает.

Введение у атома азота более электронодонорного заместителя (4-МеОС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), чем Me, незначительно влияет на скорость раскрытия ДГП цикла.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

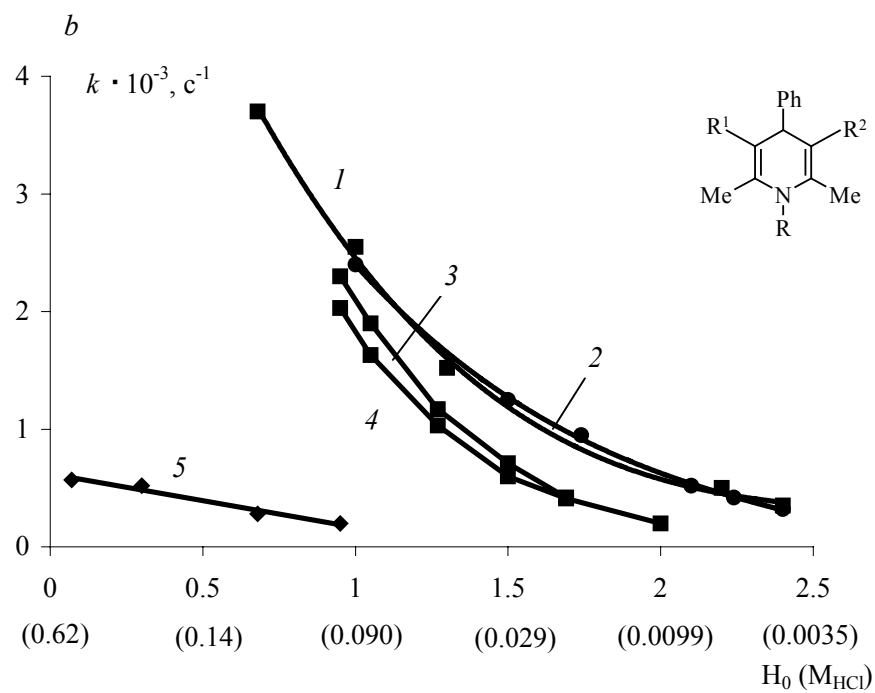
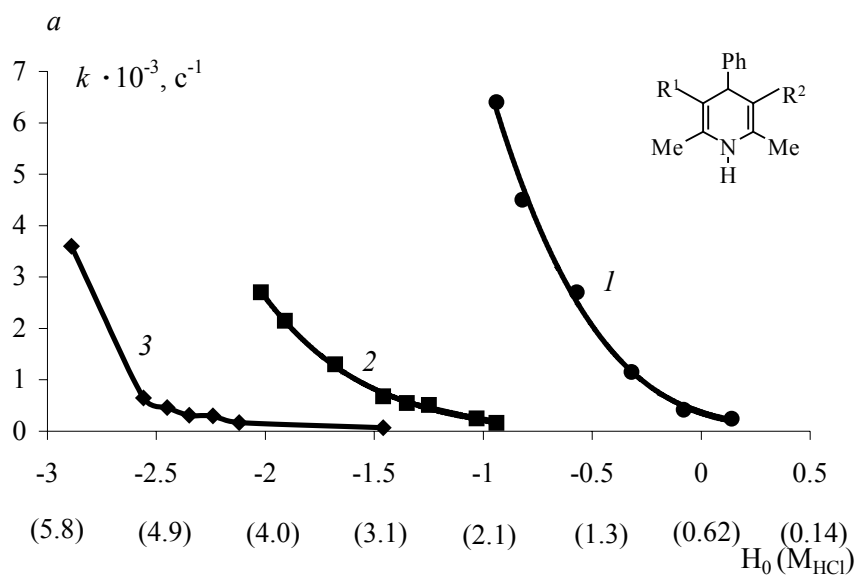
Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, gHMBC и (H, H)–NOESY зарегистрированы на спектрометрах Varian-Mercury 200, Varian-Mercury 400 и Varian-Inova 600 (отнесение сигналов проведено относительно TMS). ИК спектры сняты на спектрометре IR Prestige-21, таблетки KBr. Масс-спектры получены на спектрометре HP 6890 GCMS, энергия ионизации 70 эВ. УФ спектры зарегистрированы на спектрометре Specord UV-VIS.

Ранее неизвестные исходные 1,4-ДГП **1i,j** синтезированы по методике [10]. N-Алкилирование проведено аналогично работе [11].

**Рециклизация 1,4-дигидропиридинов 1a–f под действием 2.4 М HCl** (общая методика). Кипятят раствор 3 ммоль 1,4-ДГП **1** и 4.4 мл (46 ммоль) конц. HCl в 15 мл 80% этанола в течение 30 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 20 мл воды и экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×25 мл). Объединенные экстракты сушат и упаривают в вакууме. Полученное желтое масло хроматографируют (гексан – *t*-бутилметилловый эфир (ТВМЕ) 2:1, Silicagel) и выделяют 5-алкил-3-метилциклогексенон **2**.

Ранее известные циклогексеноны **2b,e,f**, полученные при рециклизации с выходами 54 (из **1a**) или 74 (из **1b**), 83, 68%, соответственно, по всем характеристикам отвечают данным [12–14].

**3-Метил-5-этилциклогекс-2-енон (2c)**. Выход 0.33 г (79%). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1667 (C=O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (200 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.93 (3H, т,  $J = 7.3$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.41 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.93–2.12 (6H, м, 3-CH<sub>3</sub>, 4-CH<sub>2</sub>, 5-CH); 2.24–2.52 (2H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 5.87 (1H, м, 2-CH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 138 [M]<sup>+</sup> (20), 110 (3), 82 (100), 77 (2.4), 67 (3.8), 54 (9.6), 43 (2.4), 39 (9.6).



Зависимость скорости расщепления дигидропиридинов от кислотности среды:  
*a*: 1 –  $R^1 = R^2 = Ac$ ; 2 –  $R^1 = R^2 = COOEt$ ; 3 –  $R^1 = CN, R^2 = COOEt$ ; *b*: 1 –  $R = Me$ ,  
 $R^1 = R^2 = COOEt$ ; 2 – **1f**; 3 –  $R = Ph, R^1 = R^2 = COOEt$ ; 4 –  $R = 4-MeOPh$ ,  
 $R^1 = R^2 = COOEt$ ; 5 – **1l**

**3-Метил-5-пропилциклогекс-2-енон (2d).** Выход 0.38 г (84%). Т. кип. 60 °С (1.2 мбар). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1669 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 0.91 (3H, м, 5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$  $\text{CH}_3$ ); 1.35 (4H, м, 5-( $\text{CH}_2$ ) $_2$  $\text{CH}_3$ ); 1.92–2.51 (8H, м, 3- $\text{CH}_3$ , 4- $\text{CH}_2$ , 5- $\text{CH}$ , 6- $\text{CH}_2$ ); 5.86 (1H, м, 2- $\text{CH}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 152 [ $\text{M}]^+$  (9), 109 (13), 82 (100), 77 (2.9), 67 (3.4), 54 (8.7), 43 (5.8), 39 (8.7).

**Рециклизация 3,5-диацетил-1,2,6-триметил-4-фенил-1,4-дигидропиридина (1f).** К раствору 4.0 г (14 ммоль) 1,4-ДГП в 47 мл 80% этанола приливают 8.0 мл (84.8 ммоль) конц.  $\text{HCl}$  и смесь кипятят в течение 8 ч. Реакционную смесь, полученную после обработки, аналогичной приведенной выше, хроматографируют (гексан–ТВМЕ– $\text{MeOH}$ , 10:2:1, Silasorb). Собирают две фракции. Первую фракцию, состоящую из циклогексенона **2f** и циклогексадиена **4**, хроматографируют повторно (толуол–ТВМЕ, 5:1, Silasorb) и выделяют 0.79 г (30%) кетона **2f** и 0.07 г (2%) гидроксипродукта **4**. Из второй фракции получают 0.57 г (18%) циклогексенона **3**.

**4-Ацетил-3-метил-5-фенилциклогекс-2-енон (3).** Т. пл. 92–95 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1661 (C=O), 1701 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (600 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.36 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 1.44 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ); 2.30 (1H, д, д,  $J = 11.8, J = 16.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2.51 (1H, д, д,  $J = 4.4, J = 16.4$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.10 (1H, д,  $J = 8.9$ , 4- $\text{CH}$ ); 3.19 (1H, м, 5- $\text{CH}$ ); 6.00 (1H, м, 2- $\text{CH}$ ); 6.85 (2H, д, д,  $J = 1.4, J = 6.9$ ,  $o$ - $\text{CH}$ ); 7.02 (1H, т. т.,  $J = 1.4, J = 7.3$ ,  $p$ - $\text{CH}$ ); 7.06 (2H, м,  $m$ - $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 22.6 (3- $\text{CH}_3$ ); 31.4 ( $\text{COCH}_3$ ); 42.6 (6- $\text{CH}_2$ ); 44.0 (5- $\text{CH}$ ); 60.7 (4- $\text{CH}$ ); 127.2 (2', 6'- $\text{CH}$ ); 127.4 (4'- $\text{CH}$ ); 129.0 (3', 5'- $\text{CH}$ ); 129.1 (2- $\text{CH}$ ); 140.9 (1'- $\text{C}$ ); 156.5 (3- $\text{C}$ ); 197.1 (1- $\text{C}=\text{O}$ ); 207.9 ( $\text{COCH}_3$ ). Найдено, %: С 78.66; Н 7.08.  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 78.92; Н 7.06.

**2-Гидроксн-1,5-диацетил-4-метил-6-фенилциклогексадиен-1,3 (4).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.86 (3H, д,  $J = 1.3$ , 4- $\text{CH}_3$ ); 1.94 (3H, с, 5- $\text{COCH}_3$ ); 2.27 (3H, с, 1- $\text{COCH}_3$ ); 3.20 (1H, д,  $J = 1.1$ , 5- $\text{H}$ ); 4.27 (1H, д,  $J = 1.1$ , 6- $\text{H}$ ); 6.19 (1H, м, 3- $\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 22.5 (4- $\text{CH}_3$ ); 24.5 (1- $\text{COCH}_3$ ); 28.0 (5- $\text{COCH}_3$ ); 41.8 (5- $\text{CH}$ ); 62.9 (6- $\text{CH}$ ); 104.2 (1- $\text{C}$ ); 125.2 (3- $\text{CH}$ ); 127.0 (4'- $\text{CH}$ ); 127.1 (2', 6'- $\text{CH}$ ); 128.8 (3', 5'- $\text{CH}$ ); 142.4 (1'- $\text{C}$ ); 149.2 (4- $\text{C}$ ); 180.4 (2- $\text{C}$ ); 191.0 (1- $\text{CO}$ ); 204.8 (5- $\text{CO}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 270 [ $\text{M}]^+$  (19), 252 [ $\text{M}-18$ ] (5), 227 (65), 209 (16), 185 (27), 135 (9), 77 (10), 43 (100).

**Рециклизация дигидропиридинов 1i–k в растворе соляной кислоты.** Рециклизация ДГП **1j** 1.0 М  $\text{HCl}$  и **1i** 1.8 М  $\text{HCl}$  проводится как указано выше в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют водой, экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , растворитель отгоняют и остаток фракционируют в вакууме. Из 9.2 г (34 ммоль) пиридина **1i** получают 0.47 г (31%) кетона **2c**, т. кип. 56–58 °С (1.8 мбар), при т. кип. 92–93 °С (0.8 мбар) собирают фракцию смеси моноэфиров **8g**, **9g**, **11i** и **12i** (3.0 г, выход 40%, соотношение 2:1:10:2.5). Из 11.3 г (40 ммоль) дигидропиридина **1j** получают 0.80 г (12%) кетона **2d**, т. кип. 60 °С (1.2 мбар), при т. кип. 80–100 °С (1.2 мбар) собирают промежуточную фракцию, состоящую из кетона **2d** и смеси моноэфиров **8h**, **9h**, **11j** и **12j** (0.42 г), при т. кип. 105–111 °С (1.2 мбар) – смесь моноэфиров **8h**, **9h**, **11j** и **12j** (4.1 г, 41%, соотношение 3:2:11:3). Пары диастереомеров **8g,h**, **9g,h** и **11i,j**, **12i,j** разделены хроматографически (гексан–ТВМЕ– $\text{MeOH}$ , 125:25:1, Silasorb).

Реакционную смесь, полученную при рециклизации 1.0 г (3.2 ммоль) ДГП **1k** 1.4 М  $\text{HCl}$ , после обработки разделяют хроматографически (гексан–ТВМЕ– $\text{MeOH}$ , 5:2:1, Silasorb). Получают 0.17 г (28%) кетона **1f**, 0.16 г (21%) чистого эфира **11k** и 0.05 г смеси региоизомеров **11k** и **9k** (выход 10%, соотношение 1:1).

**Этиловые эфиры 4-метил-2-оксо-6-пропилциклогекс-3-енкарбоновых кислот 12j и 11j.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: изомер **12j** – 13.8 (( $\text{CH}_2$ ) $_2$  $\text{CH}_3$ ); 14.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 19.6 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24.3 (4- $\text{CH}_3$ ); 34.5–36.7 (5- $\text{C}$ , 6- $\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 55.6 (1- $\text{C}$ ); 60.70 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 125.0 (3- $\text{C}$ ); 161.8 (4- $\text{C}$ ); 168.3 (2- $\text{C}=\text{O}$ ); 194.2 (1- $\text{C}=\text{O}$ ); изомер **11j** – 13.9 (( $\text{CH}_2$ ) $_2$  $\text{CH}_3$ ); 14.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 19.1 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 24.2 (4- $\text{CH}_3$ ); 34.5–36.7 (5- $\text{C}$ , 6- $\text{C}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 59.3 (1- $\text{C}$ ); 60.8 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 125.3 (3- $\text{C}$ ); 163.8 (4- $\text{C}$ ); 170.25 (2- $\text{C}$ ); 194.3 ( $\text{COOEt}$ ).

**Этиловый эфир 2-метил-4-оксо-6-пропилциклогекс-2-енкарбоновой кислоты (8h).** ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1674 (C=O), 1730 (C=O). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (150 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 13.9 (( $\text{CH}_2$ ) $_2$  $\text{CH}_3$ ); 14.0 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 19.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 23.0 (2- $\text{CH}_3$ ); 35.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 37.3 (5- $\text{C}$ ); 40.3 (6- $\text{C}$ ); 52.8 (1- $\text{C}$ ); 61.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 128.1 (3- $\text{C}$ ); 155.8 (2- $\text{C}$ ); 171.9 (4- $\text{C}=\text{O}$ ); 198.2 (1- $\text{C}=\text{O}$ ).

**Этиловый эфир 2-метил-4-оксо-6-фенилциклогекс-2-енкарбоновой кислоты (9k).**



Т. пл. 45.5–46.5 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (200 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.62 (3H, т,  $J = 1.4$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.52 (3H, т,  $J = 1.3$ , 2- $\text{CH}_3$ ); 2.23 (1H, д, д,  $J = 16.4$ ,  $J = 12.3$ , 5-H); 2.53 (1H, д, д,  $J = 16.4$ ,  $J = 4.3$ , 5-H); 3.15 (1H, д,  $J = 9.7$ , 1-H); 3.43 (1H, м, 6-H); 3.65 (2H, м,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.93 (1H, м, 3-H); 6.84–7.08 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Найдено, %: С 74.10; Н 7.04.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 74.40; Н 7.02.

Этиловый эфир 4-метил-2-оксо-6-фенилциклогекс-3-енкарбоновой кислоты (**11k**) по всем характеристикам отвечает литературным данным [15].

**Рециклизация дигидропиридинов 1g,h под действием 0.6 М HCl.** К раствору 1,4-ДГП **1g,h** в 80% этаноле приливают необходимое количество конц. HCl и полученную смесь кипятят в течение 10 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель упаривают, остаток – желтое масло – хроматографически разделяют (гексан–ТВМЕ–MeOH, 10:4:1, Silicagel) на фракции.

Первую фракцию, содержащую диэфиры **5–7**, хроматографируют повторно (толуол–ТВМЕ, 5:1, Silasorb) и получают смесь упомянутых эфиров. Вторая фракция – смесь моноэфиров **8** и **9** и диэфира **10**. Третью фракцию, состоящую из диэфира **10** с примесью моноэфиров **8** и **9**, дополнительно хроматографируют (толуол–ТВМЕ, 5:1, Silasorb) и выделяют диэфир **10** как индивидуальный продукт. Как при расщеплении ДГП **1g**, так и ДГП **1h**, выход и соотношение диэфиров одинаковые: 34% и **5:6:7**, 1:1:0.2. Соотношение продуктов, выделенных из второй фракции, при расщепления ДГП **1g – 8g:9g:10g**, 4:1:5, выход 26%. Выход диэфира **10g** – 6%.

Аналогично при расщеплении ДГП **1h** соотношение продуктов во второй фракции – **8h:9h:10h**, 4:20:5, выход 22%; выход диэфира **10h** из третьей фракции – 8%.

**Диэтиловые эфиры 4-метил-6-оксо-2-этилциклогекс-4-ен-1,3-дикарбоновых кислот 5g и 7g.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: изомер **5g** – 7.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.9 (4- $\text{CH}_3$ ); 22.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 38.5 (2- $\text{CH}$ ); 48.4 (3- $\text{CH}$ ); 54.7 (1- $\text{CH}$ ); 58.2–58.7 (1- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 125.5 (5- $\text{CH}$ ); 127.8–126.3 (1- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 153.8 (4- $\text{C}$ ); 167.5 (1- $\text{C}=\text{O}$ ); 169.2 (3- $\text{C}=\text{O}$ ); 190.4 (6- $\text{C}=\text{O}$ ); изомер **7g** – 9.5 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 19.8 (4- $\text{CH}_3$ ); 22.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 39.8 (2- $\text{CH}$ ); 49.5 (3- $\text{CH}$ ); 52.3 (1- $\text{CH}$ ); 58.2–58.7 (1- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 125.2 (5- $\text{CH}$ ); 127.8–126.3 (1- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 155.2 (4- $\text{C}$ ); 166.4 (1- $\text{C}=\text{O}$ ); 167.5 (3- $\text{C}=\text{O}$ ); 189.6 (6- $\text{C}=\text{O}$ ).

**Диэтиловый эфир 6-гидрокси-4-метил-2-этилциклогекса-3,5-диен-1,3-дикарбоновой кислоты (6g).** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 9.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 21.8 (4- $\text{CH}_3$ ); 24.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 47.4 (1- $\text{CH}$ ); 34.4 (2- $\text{CH}$ ); 58.2–58.7 (1- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 94.4 (3- $\text{CH}$ ); 119.2 (5- $\text{CH}$ ); 127.8–126.3 (1- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , 3- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 142.9 (4- $\text{C}$ ); 164.7 (1- $\text{C}=\text{O}$ ); 169.2 (3- $\text{C}=\text{O}$ ); 170.7 (6- $\text{C}-\text{OH}$ ).

**Рециклизация дигидропиридина 11 под действием 6 М HCl.** Кипятят раствор 1.2 г (4.2 ммоль) 1,4-дигидропиридина **11** и 22 мл конц. HCl в 15 мл этанола в течение 7.5 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель упаривают, остаток – желтое масло – хроматографически разделяют ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –EtOAc, 30:1, Silicagel) на две фракции. Первая фракция содержит нитрил циклогексенона **13**, а вторая – пиридин **14**.

**4-Метил-2-оксо-6-фенилциклогекс-3-енкарбонитрил (13).** Выход 0.17 г (20%). Т. пл. 129–130 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2249 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1670 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (200 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.05 (3H, с, 4- $\text{CH}_3$ ); 2.55–2.73 (2H, м, 4,  $\text{CH}_2$ ); 3.41–3.59 (1H, м, 6-H); 3.74 (1H, д,  $J = 13.0$ , 1-H); 6.08 (1H, м, 3-H); 7.24–7.47 (5H, м,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Найдено, %: С 79.60; Н 6.42; N 6.35.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$ . Вычислено, %: С 79.59; Н 6.20; N 6.63.

**Нитрил 2,6-диметил-4-фенилникотиновой кислоты (14)** (выход 23%) по всем характеристикам отвечает литературным данным [16].

**Определение константы скорости ( $k$ ) расщепления 1,4-ДГП в кислой среде.** К 50 мл кипящего раствора 1,4-ДГП ( $4 \cdot 10^{-3}$  М) в 50% этаноле прибавляют 1 мл кислоты, приготовленной из конц. HCl и воды так, чтобы обеспечить необходимую концентрацию HCl в реакционной среде. Раствор кипятят и берут образцы по 1.5 мл сразу после добавления кислоты и с интервалом 1, 2–5 мин или 5, 10, 15 мин, в зависимости от скорости гидролиза 1,4-ДГП. Каждый образец разбавляют этанолом до 25 мл и определяют концентрацию 1,4-ДГП, измеряя УФ абсорбцию при максимуме, характерном для каждого 1,4-ДГП.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Европейского социального фонда.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. A. J. Birch, *J. Chem. Soc.*, 1270 (1947).
2. W. Traber, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta*, **218**, 2066 (1958).
3. S. Danishefsky, R. Cavanaugh, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 520 (1968).
4. J. C. Day, *J. Org. Chem.*, **43**, 3646 (1978).
5. В. К. Лусис, Д. Х. Муцениеце, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 1285 (1987). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **23**, 1033 (1987)].
6. P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **38**, 1975 (1982).
7. H. Nitta, K. Takimoto, I. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 858 (1992).
8. S.-W. Zhang, T. Mitsudo, T. Kondo, Y. Watanabe, *J. Organometal. Chem.*, **485**, 55 (1995).
9. W. N. White, T. Vogelmann, M. Morse, H. S. White, *J. Org. Chem.*, **42**, 162 (1977).
10. E. Knoevenagel, W. Ruschhaupt, *Chem. Ber.*, **31**, 1025 (1898).
11. А. Э. Саусинь, В. К. Лусис, Г. Я. Дубур, Ю. И. Бейлис, *ХГС*, 1508 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 1226 (1978)].
12. В. А. Коптюг, А. В. Голоунин, *ЖОрХ*, **9**, 2158 (1973).
13. E. Wada, J. Funakoshi, S. Kanemasa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 2456 (1992).
14. G. Loch, H. Marschall, P. Weyerstahl, *Liebigs Ann. Chem.*, 1150 (1982).
15. Д. С. Хачатрян, Н. М. Морлян, П. В. Мхитарян, Р. Г. Мирзоян, Ш. О. Баданян, *Арм. хим. журн.*, **34**, 480 (1981).
16. K. Shibata, K. Urano, M. Matsui, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2199 (1988).

Латвийский институт органического синтеза,  
Рига, LV-1006, Латвия  
e-mail: luis@osi.lv  
e-mail: stupnikova@osi.lv  
e-mail: muceniece@osi.lv

Поступило 06.09.2006