

Г. П. Сагитуллина,* А. К. Гаркушенко, М. А. Душек, Н. В. Поендаев,
Р. С. Сагитуллин

**СИНТЕЗ ПИРИДИНОВ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЕЙ
 АЦЕТИЛ- И БЕНЗОИЛПИРИВАТОВ С ЕНАМИНАМИ**

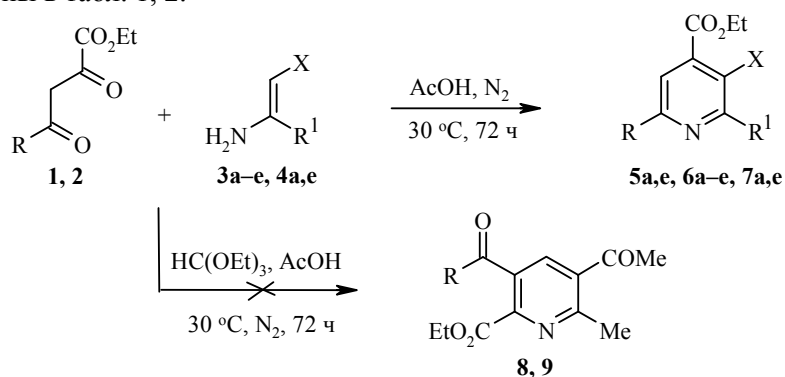
Взаимодействием эфиров ацетил- и бензоилпировиноградной кислоты с различными енаминами синтезированы 4-этоксикарбонилпиридины, содержащие в положении 3 ядра ацетильную, бензоильную, циклопропаноильную и нитрогруппу.

Ключевые слова: енамины, пиридины с акцепторными заместителями, однореакторный синтез.

Наиболее значимым методом синтеза пиридинов с акцепторными заместителями в положениях 3 и 5 ядра является синтез Ганча [1, 2]. В одном из вариантов синтеза Ганча при получении пиридинов используют конденсацию этоксиметиленацетоуксусного эфира (либо другого продукта реакции β-дикарбонильного соединения с ортомуравьиным эфиром) с енамином β-дикарбонильного соединения [3]. Ранее нам удалось реализовать однореакторный вариант этого синтеза, используя метиленактивные нитроацетон и нитроацетофенон [4, 5].

В развитие этой работы мы исследовали возможность однореакторного синтеза пиридинов **8, 9** трёхкомпонентной конденсацией ацетил- и бензоилпириватов. Однако оказалось, что эфиры **1** и **2** не реагируют в мягких условиях с ортомуравьиным эфиром с образованием этоксиметиленпроизводных и, соответственно, пиридины **8, 9** не образуются. В данных условиях реализуется другой вариант синтеза Ганча – реакция Гуареши–Торпа, что приводит к образованию пиридинов **5–7** с препаративными выходами [6–9].

Спектральные данные для ранее неописанных пиридинов **5–7** представлены в табл. 1, 2.



1, 8 R = Me, **2, 9** R = Ph; **3** R¹ = Me, **4** R¹ = Ph; **5** R = R¹ = Me, **6** R = Ph, R¹ = Me,
7 R = Me, R¹ = Ph; **3–7 a** X = CN, **b** X = COMe, **c** X = C₆H₅, **d** X = , **e** X = NO₂

ИК и ЯМР ¹H спектры соединений 5–7

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}		Спектр ЯМР ¹ H (CDCl ₃), δ , м. д. (J , Гц)					Другие протоны
	COOEt	X	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$ (τ)	$\text{CH}_3\text{-CH}_2$ (κ)	2(6)-CH ₃ (ϵ)	H-5 (ϵ)		
5a	1237, 1732	2229 (C≡N)	1.46 ($J=7.1$)	4.49 ($J=7.1$)	2.67 (6-CH ₃), 2.84 (2-CH ₃)	7.63	–	
5c	1235, 1736	1328, 1542 (NO ₂)	1.35 ($J=7.1$)	4.37 ($J=7.1$)	2.59 (6-CH ₃), 2.64 (2-CH ₃)	7.49	–	
6a	1254, 1731	2227 (C≡N)	1.50 ($J=7.2$)	4.54 ($J=7.2$)	2.95 (2-CH ₃)	8.20	7.50–7.57 (3H, м, C ₆ H ₅); 8.09–8.15 (2H, м, C ₆ H ₅)	
6b	1254, 1724	1705 (C=O)	1.42 ($J=7.2$)	4.43 ($J=7.2$)	2.62 (2-CH ₃)	8.09	2.61 (3H, с, Ac); 7.45–7.55 (3H, м, C ₆ H ₅); 8.03–8.08 (2H, м, C ₆ H ₅)	
6c	1252, 1726	1674 (C=O)	1.11 ($J=7.0$)	4.20 ($J=7.0$)	2.53 (2-CH ₃)	8.22	7.47–7.57 (5H, м, COC ₆ H ₅); 7.60–7.65 (1H, м, C ₆ H ₅); 7.81–7.88 (2H, м, C ₆ H ₅); 8.12–8.15 (2H, м, C ₆ H ₅)	
6d	1251, 1726	1688 (C=O)	1.37–1.44 (5H, м, CH ₃ -CH ₂ и <i>c</i> -Pr)	4.42 ($J=7.3$)	2.67 (2-CH ₃)	8.05	1.13–1.19 (2H, м, <i>c</i> -Pr); 2.20–2.28 (1H, м, <i>c</i> -Pr); 7.43–7.54 (3H, м, C ₆ H ₅); 8.03–8.06 (2H, м, C ₆ H ₅)	
6e	1255, 1736	1339, 1542 (NO ₂)	1.39 ($J=7.0$)	4.42 ($J=7.0$)	2.70 (2-CH ₃)	8.00–8.10 (3H, м, H-5 и C ₆ H ₅)	7.45–7.56 (3H, м, C ₆ H ₅)	
7a	1216, 1734	2230 (C≡N)	1.48 ($J=7.1$)	4.52 ($J=7.1$)	2.76 (6-CH ₃)	7.74	7.50–7.56 (3H, м, C ₆ H ₅); 7.73–7.76 (2H, м, C ₆ H ₅)	
7e	1217, 1737	1337, 1545 (NO ₂)	1.38 ($J=7.2$)	4.42 ($J=7.2$)	2.74 (6-CH ₃)	7.65	7.43–7.50 (3H, м, C ₆ H ₅); 7.55–7.61 (2H, м, C ₆ H ₅)	

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 5–7

Со- еди- нение	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м. д.											Сигналы других групп
	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	2(6)- CH_3	23.93 (6- CH_3); 24.88 (2- CH_3)	
5a	162.58	104.55	140.38	120.78	163.29	13.93	62.78	163.12	163.12	23.93 (6- CH_3); 24.88 (2- CH_3)	115.73 (CN)	
5e	150.78	143.30	131.87	120.86	161.10	13.69	62.95	162.63	162.63	20.65 (6- CH_3); 24.47 (2- CH_3)	–	
6a	163.28	105.29	141.06	117.56	159.73	13.99	62.93	163.55	163.55	24.25 (2- CH_3)	115.90 (CN), 127.42 (C(2',6')), 128.99 (C(3',5')), 130.75 (C(4')), 136.81 (C(1'))	
6b	154.22	135.25	135.40	117.16	157.72	13.97	62.33	165.10	165.10	22.50 (2- CH_3)	31.74 (COCH_3), 126.98 (C(2',6')), 128.81 (C(3',5')), 129.58 (C(4')), 137.98 (C(1')), 201.13 (COCH_3)	
6c	157.82	136.95	137.15	117.31	155.97	13.52	62.14	164.71	164.71	23.03 (2- CH_3)	127.04 (C(2',6')), 128.79 (C(3',5')), 128.85 (C(2'',3'',5'',6'')), 129.66 (C(4')), 132.60 (C(1')), 133.56 (C(4'')), 137.98 (C(1'')), 196.61 (COC_6H_5)	
6d	154.75	135.35	136.05	117.21	157.49	14.06	62.44	165.13	165.13	23.15 (2- CH_3)	12.98 ($-\text{CH}_2-$), 23.09 ($-\text{CH}-$), 127.00 (C(2',6')), 128.80 (C(3',5')), 129.55 (C(4')), 138.07 (C(1')), 206.79 (CO-c-Pr)	
6e	151.41	143.73	132.63	117.97	158.86	13.73	63.10	162.72	162.72	20.99 (2- CH_3)	127.35 (C(2',6')), 129.02 (C(3',5')), 130.51 (C(4')), 136.78 (C(1'))	
7a	163.07	103.02	141.97	121.56	162.95	13.95	62.91	163.46	163.46	25.08 (6- CH_3)	116.04 (CN), 128.46 (C(2',6')), 129.19 (C(3',5')), 130.09 (C(4')), 137.12 (C(1'))	
7e	151.39	143.68	135.28	121.81	161.25	13.70	63.09	162.47	162.47	24.64 (6- CH_3)	127.99 (C(3',5')), 128.78 (C(2',6')), 129.92 (C(4')), 132.19 (C(1'))	

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений **5a,e**, **6a–e**, **7a,e** получены на приборе Simex FT-801 в CHCl_3 . Спектры ЯМР ^1H соединений **6a,b** и **7a,e** записаны на спектрометре Bruker AC-250 (250 МГц), стандарт TMS, соединений **5a,e**, **6c–e** – на Bruker DRX-400 (400 МГц), внутренний стандарт CHCl_3 (δ_{H} 7.26). Спектры ЯМР ^{13}C записаны на спектрометре Bruker DRX-400 (100 МГц), внутренний стандарт CDCl_3 (δ_{C} 77.00). Элементный анализ выполнен на приборе Perkin–Elmer CHN analyzer. Для колоночной хроматографии использовался силикагель марки Merck 60A, 60–200 мкм. Контроль протекания реакции и чистоты полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Этиловый эфир 2,4-диоксопентановой кислоты (**1**) синтезировали по методике работы [10], этиловый эфир 2,4-диоксо-4-фенилбутановой кислоты (**2**) – по методике [11]. 4-Аминопент-3-ен-2-он (**3b**), 3-амино-1-фенилбут-2-ен-1-он (**3c**), 3-амино-1-циклопропилбут-2-ен-1-он (**3d**), 3-амино-3-фенилакрилонитрил (**4a**) получены как описано в работах [3, 12–14]. 1-Метил-2-нитровиниламин (**3e**) получен переаминированием (1-метил-2-нитровинил)фениламина [15–17]. 2-Нитро-1-фенилэтиленамин (**4e**) получен переаминированием N-(2-нитро-1-фенилвинил)анилина [16, 18, 19]. В работе использовался 3-аминобут-2-еннитрил (**3a**) фирмы "Fluka".

Синтез пиридинов **5a,e**, **6a–e**, **7a,e** (общая методика). Раствор 6 ммоль эфиров **1** (либо **2**) и 6 ммоль соответствующего енамина **3a–e**, **4a,e** в 5 мл уксусной кислоты перемешивают 72 ч при 30 °С. Разбавляют реакционную смесь водой со льдом и отфильтровывают выпавшие кристаллы.

Этиловый эфир 2,6-диметил-3-цианоизоникотиновой кислоты (**5a**). Выход 70%, т. пл. 38–39 °С (из петролейного эфира, 40–70 °С). Найдено, %: С 64.56; Н 5.98; N 13.87. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.69; Н 5.92; N 13.72.

Этиловый эфир 2,6-диметил-3-нитроизоникотиновой кислоты (**5e**). Выход 80%, т. пл. 54–55 °С (этанол) (т. пл. 58–59 °С [20]). Найдено, %: С 53.17; Н 5.34; N 12.56. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.57; Н 5.39; N 12.49.

Этиловый эфир 2-метил-6-фенил-3-цианоизоникотиновой кислоты (**6a**). Выход 75%, т. пл. 94–95 °С (из этанола). Найдено, %: С 72.55; Н 5.33; N 10.62. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.16; Н 5.30; N 10.52.

Этиловый эфир 3-ацетил-2-метил-6-фенилизоникотиновой кислоты (**6b**). Выход 80%, т. пл. 64–65 °С (из петролейного эфира, 40–70 °С). Найдено, %: С 71.79; Н 6.03; N 5.23. $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 72.07; Н 6.05; N 4.94.

Этиловый эфир 3-бензоил-2-метил-6-фенилизоникотиновой кислоты (**6c**). Выход 72%, т. пл. 111–112 °С (из этанола). Найдено, %: С 76.56; Н 5.62; N 4.45. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 76.50; Н 5.54; N 4.06.

Этиловый эфир 2-метил-6-фенил-3-(циклопропилкарбонил)изоникотиновой кислоты (**6d**). Выход 60%, т. пл. 112–113 °С (из этанола). Найдено, %: С 73.81; Н 6.32; N 4.75. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 73.77; Н 6.19; N 4.53.

Этиловый эфир 2-метил-3-нитро-6-фенилизоникотиновой кислоты (**6e**). Выход 75%, т. пл. 82–83 °С (из этанола). Найдено, %: С 62.57; Н 4.75; N 9.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 62.93; Н 4.93; N 9.79.

Этиловый эфир 6-метил-2-фенил-3-цианоизоникотиновой кислоты (**7a**). Выход 77%, т. пл. 75–76 °С (из этанола). Найдено, %: С 71.92; Н 5.37; N 10.61. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72.16; Н 5.30; N 10.52.

Этиловый эфир 6-метил-3-нитро-2-фенилизоникотиновой кислоты (**7e**). Выход 40%, т. пл. 77–78 °С (из этанола). Найдено, %: С 62.55; Н 4.82; N 9.56. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 62.93; Н 4.93; N 9.79.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 07-03-00783-а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. M. Stout, A. J. Meyers, *Chem. Rev.*, **82**, 223 (1982).
2. А. Э. Саусиньш, Г. Я. Дубурс, *ХГС*, 435 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 363 (1992)].
3. В. Е. М. Bottorff, R. G. Jones, E. C. Konfeld, M. J. Mann, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 4380 (1951).
4. G. P. Sagitullina, A. K. Garkushenko, E. G. Atavin, R. S. Sagitullin, *Mendeleev Commun.*, **19**, 155 (2009).
5. Г. П. Сагитуллина, А. К. Гаркушенко, Р. С. Сагитуллин, *ХГС*, 1430 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 1147 (2009)].
6. Р. Эльдерфилд, *Гетероциклические соединения*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1955, т. 1, с. 360.
7. O. Mumm, H. Huneke, *Ber.*, **50**, 1568 (1917).
8. O. Mumm, O. Bohme, *Ber.*, **54**, 726 (1921).
9. G. D. Henry, *Tetrahedron*, **60**, 6043 (2004).
10. C. S. Marvel, E. E. Dreger, *Org. Synth.*, Coll. vol. 1, 238 (1941).
11. C. Beyer, L. Claisen, *Ber.*, **20**, 2178 (1887).
12. B. J. Compton, W. C. Purdy, *Can. J. Chem.*, **58**, 2207 (1980).
13. P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis*, 902 (1983).
14. E. Nakr, J. Kuthan, V. Jehlička, *Coll. Czechosl. Chem. Commun.*, **32**, 4309 (1967).
15. C. D. Hurd, M. E. Nilson, *J. Org. Chem.*, **20**, 927 (1955).
16. Н. А. Соколов, И. Г. Тищенко, Т. П. Кошарная, *Вест. Белорус. ун-та, Сер. 2*, № 2, 71 (1984); *РЖХим*, 22Ж121 (1984).
17. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХГС*, 40 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 34 (1992)].
18. Г. Ф. Гаврилин, Л. У. Быкова, Т. Д. Рогачкова, Э. И. Новикова, Г. С. Савельева, *Хим.-фарм. журн.*, **7**, 43 (1973).
19. T. Tokumitsu, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **50**, 1547 (1985).
20. М. А. Юровская, О. Д. Митькин, *ХГС*, 1502 (1997). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **33**, 1299 (1997)].

Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского, Омск 644077, Россия
e-mail: Sagitullina@orgchem.univer.omsk.su

Поступило 28.12.2009