

Р. А. Гаджилы, А. Г. Алиев, Р. А. Наджафова, Р. И. Ибрагимов

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-ГАЛОГЕН-3-ХЛОРПРОПЕНИЛКЕТОНОВ С ЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ β -АМИНОКРОТОНОВОЙ КИСЛОТЫ

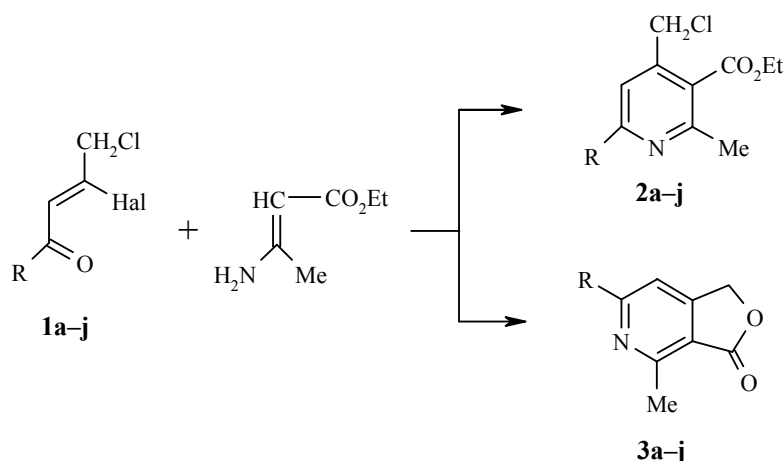
Реакция 2-галоген-3-хлор-1-пропенилкетонa с этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты приводит к получению этиловых эфиров 6-алкил(арил, бензил, циклогексил)-2-метил-4-хлорметилникотиновых кислот. Установлено, что при повышенных температурах полученные соединения частично превращаются в соответствующие дигидрофурано[3,4-*c*]-пиридины.

Ключевые слова: 2-галоген-3-хлор-1-пропенилкетонa, дигидрофурано[3,4-*c*]пиридины, этиловый эфир β -аминокротоновой кислоты, этиловые эфиры 6-алкил(арил, бензил, циклогексил)-2-метил-4-хлорметилникотиновых кислот.

Взаимодействие 2,3-дихлорпропилалкилкетонa с алкиловыми эфирами аминокротоновой кислоты приводит к получению 1-алкоксикарбонилметил-2-алкилпирролов [1], а в случае взаимодействия β -хлорвинилкетонa с этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты – к этиловым эфирам никотиновой кислоты [2]. Мы установили также, что взаимодействие 2,3-дихлорпропенилалкилкетонa с этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты приводит к получению этиловых эфиров 6-алкил-2-метил-4-хлорметилникотиновых кислот [3].

Однако дальнейшие исследования показали, что во время вакуумной перегонки продуктов указанной реакции наряду с этиловыми эфирами 6-алкил-2-метил-4-хлорметилникотиновых кислот **2a–e**, начиная с $R \geq C_2H_5$, происходит частичное превращение последних в 6-алкил-4-метил-3-оксо-1,2-дигидрофурано[3,4-*c*]пиридины **3b–d**. Установлено, что в ряду этиловых эфиров 6-алкил-2-метил-4-хлорметилникотиновых кислот с увеличением радикала R выход лактонов **3** резко возрастает. Так, например, при перегонке производных никотиновой кислоты **2a–e** побочно образуются лактоны **3b** – 8, **3c** – 15, **3d** – 24, **3e** – 36%. Объяснением данной закономерности может служить то обстоятельство, что по мере увеличения алкильного радикала температура кипения перегоняемого соединения возрастает и тем самым увеличивается вероятность термической внутримолекулярной циклизации соединений **2a–e**. В случае перегонки этиловых эфиров 6-бензил(фенил, *n*-толил, *n*-хлорфенил, циклогексил)-2-метил-4-хлорметилникотиновых кислот **2f–j** наблюдалась полная лактонизация.

С целью предотвращения внутримолекулярной циклизации соединений **2f–j** в лактоны, соответствующие 6-бензил(фенил, *n*-толил, *n*-хлорфенил, циклогексил)производные никотиновой кислоты были выделены и идентифицированы в виде гидрохлоридов.



1–3 a R = Me, **b** R = Et, **c** R = Pr, **d** R = Bu, **e** R = C₅H₁₁, **f** R = Bn, **g** R = Ph,
h R = *m*-C₆H₄Me, **i** R = *m*-C₆H₄Cl, **j** R = *c*-C₆H₁₁; **1a–j** Hal = Cl, Br

Реакцию проводят в эфире или метаноле в присутствии эквимольного количества триэтиламина при 35–40 °С в течение 5 ч и получают этиловые эфиры 6-алкил(арил, бензил, циклогексил)-2-метил-4-хлор-метилникотиновых кислот **2a–j** или их гидрохлориды с выходами 57–84%.

При перегонке производных никотиновой кислоты **2a–e** при остаточном давлении 20–30 мм рт. ст. они полностью превращаются в соответствующие лактоны **3a–e**.

Образование лактонов **3** является удачным подтверждением структуры этиловых эфиров никотиновой кислоты **2**. Это очень важно, поскольку, в принципе, возможно и другое регионаправление циклоконденсации галогенкетонс **1** с этиловым эфиром β-аминокротоновой кислоты, осуществляющееся за счет первоначального нуклеофильного замещения аминогруппой атома галогена в положении 2 кетонс **1**, и приводящее к образованию изомерных этиловых эфиров 4-алкил(арил, бензил, циклогексил)-2-метил-6-хлорметилникотиновых кислот, не способных к внутримолекулярной циклизации.

Таким образом, можно утверждать, что реакция между 2,3-дигалогенкетонами **1** и этиловым эфиром β-аминокротоновой кислоты начинается с образования основания Шиффа, с последующей его внутримолекулярной циклизацией с элиминированием молекулы галогенводорода и превращением в этиловые эфиры никотиновой кислоты **2** (табл. 1).

В ИК спектрах соединений **2**, **3** наблюдаются характерные полосы поглощения пиридинового ядра при 2995–3400 (ν_{C–H}), 1510–1595 (ν_{C=C}), 1120–1200 (δ_{C–H}), 1716–1730 (ν_{C=O}), 1235–1282 (ν_{C–O–C}), 1755–1780 (ν_{C=O} лактона) и 710–745 см⁻¹ (ν_{C–Cl}), положение которых совпадают с данными [4].

Характеристики соединений 2, 3

Соединение*	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т., °С**	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₁ H ₁₄ ClNO ₂	<u>58.59</u>	<u>6.37</u>	<u>6.42</u>	121–123 (2)	84
		58.02	6.15	6.15		
2b	C ₁₂ H ₁₆ ClNO ₂	<u>59.96</u>	<u>6.81</u>	<u>6.14</u>	128–130 (2)	76
		59.62	6.62	5.80		
2c	C ₁₃ H ₁₈ ClNO ₂	<u>61.42</u>	<u>7.29</u>	<u>5.31</u>	134–136 (1)	71
		61.06	7.05	5.48		
2d	C ₁₄ H ₂₀ ClNO ₂	<u>62.73</u>	<u>7.58</u>	<u>5.02</u>	148–149 (2)	64
		62.34	7.42	5.19		
2e	C ₁₅ H ₂₂ ClNO ₂	<u>64.01</u>	<u>7.63</u>	<u>4.86</u>	156–158 (2)	57
		63.49	7.76	4.94		
2f	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₂ ·HCl	<u>60.55</u>	<u>5.67</u>	<u>4.45</u>	124–125	75
		60.00	5.59	4.12		
2g	C ₁₆ H ₁₆ ClNO ₂ ·HCl	<u>59.46</u>	<u>5.33</u>	<u>4.50</u>	137–139	80
		58.88	5.21	4.29		
2h	C ₁₇ H ₁₈ ClNO ₂ ·HCl	<u>60.39</u>	<u>5.72</u>	<u>4.37</u>	132–133	72
		60.00	5.59	4.12		
2i	C ₁₆ H ₁₅ Cl ₂ NO ₂ ·HCl	<u>53.47</u>	<u>4.63</u>	<u>3.88</u>	157–158	65
		53.93	4.87	3.75		
2j	C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂ ·HCl	<u>57.19</u>	<u>6.71</u>	<u>4.37</u>	190–192	68
		57.83	6.93	4.22		
3a	C ₉ H ₉ NO ₂	<u>66.85</u>	<u>5.49</u>	<u>9.18</u>	109–110	75
		66.26	5.52	8.59		
3b	C ₁₀ H ₁₁ NO ₂	<u>68.23</u>	<u>6.47</u>	<u>7.69</u>	85–86	77
		67.80	6.21	7.91		
3c	C ₁₁ H ₁₃ NO ₂	<u>68.67</u>	<u>6.98</u>	<u>7.86</u>	72–74	73
		69.11	6.81	7.33		
3d	C ₁₂ H ₁₅ NO ₂	<u>69.59</u>	<u>7.11</u>	<u>6.43</u>	65–66	67
		70.24	7.32	6.86		
3e	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	<u>71.84</u>	<u>7.93</u>	<u>6.39</u>	59–60	69
		71.23	7.76	6.28		
3f	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	<u>75.91</u>	<u>5.67</u>	<u>6.01</u>	54–56	72
		75.31	5.44	5.86		
3g	C ₁₄ H ₁₁ NO ₂	<u>74.20</u>	<u>4.58</u>	<u>6.47</u>	50–51	71
		74.67	4.90	6.22		
3h	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	<u>75.77</u>	<u>5.32</u>	<u>5.73</u>	47–48	73
		75.31	5.44	5.86		
3i	C ₁₄ H ₁₀ ClNO ₂	<u>64.42</u>	<u>3.68</u>	<u>5.67</u>	61–63	68
		64.74	3.85	5.39		
3j	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	<u>72.18</u>	<u>7.09</u>	<u>6.17</u>	87–89	70
		72.72	7.36	6.06		

* **2 a** $n_D^{20} = 1.5207$, $d_4^{20} = 1.1558$; **b** $n_D^{20} = 1.5175$, $d_4^{20} = 1.1339$; **c** $n_D^{20} = 1.5140$, $d_4^{20} = 1.1123$;

d $n_D^{20} = 1.5108$, $d_4^{20} = 1.0014$, **e** $n_D^{20} = 1.5075$, $d_4^{20} = 0.9918$; **f–j** – гидрохлориды.

** Для соединений **2a–e** приведены т. кип. (мм рт. ст.), для соединений **2f–j** и **3fa–j** – т. пл.

Спектры ЯМР ^1H соединений 2, 3

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)				
	=CH, с	CH ₂ , с	CH ₃ , с	CH ₂ -CH ₃ к; т	R
2a	6.90	4.49	2.46	4.26, 1.30 ($J = 6.9$)	2.43, с
2h	6.84	4.45	2.53	4.18, 1.27 ($J = 6.8$)	3.20, с; 7.32–8.00, м
2i	7.06	4.59	2.58	4.33, 1.35 ($J = 7.0$)	7.16–7.65, м
3a	7.00	5.01	2.72	–	2.45, с
3b	7.02	5.05	2.70	–	1.23, т; 2.87, к ($J = 7.0$)
3i	7.04	5.03	2.73	–	7.30–7.88, м

В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2) соединений **2**, **3** присутствуют характерные синглетные сигналы протонов пиридинового ядра, групп CH₂, и CH₃, триплетные и квадруплетные сигналы протонов группы CO₂CH₂CH₃, а также сигналы протонов радикалов R.

Таким образом, описанный метод позволяет с высокими выходами и селективно синтезировать ранее не известные этиловые эфиры 4-хлорметилникотиновых кислот, которые могут быть исходными соединениями для получения структурных аналогов витамина PP, кардиамина и т. д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометрах UR-20 и Specord M-80 с использованием тонкого слоя для жидких соединений и вазелинового масла для кристаллических. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Tesla BS-487B (80 МГц) внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.) для 5–10% растворов веществ в CCl₄ или ацетоне-d₆. Чистоту синтезированных соединений контролировали ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Исходные 2,3-дихлорпропенилкетоны получали по методике [5].

Этиловые эфиры 6-алкил-2-метил-4-хлорметилникотиновых кислот 2a–e. К раствору 0.1 моль 2-бром-3-хлор- или 2,3-дихлорпропенилалкилкетонов **1a–e** в 100 мл эфира по каплям прибавляют 12.9 г (0.1 моль) этилового эфира β -аминокротоновой кислоты и 14 мл (0.1 моль) триэтиламина при 20–25 °С. Реакционную смесь кипятят 5 ч. После охлаждения ее промывают водой, водный слой экстрагируют эфиром, эфирные вытяжки объединяют, сушат MgSO₄. После отгонки растворителя остаток перегоняют в вакууме.

Гидрохлориды этиловых эфиров 6-бензил(фенил, *n*-толил, *n*-хлорфенил, циклогексил)-6-метил-4-хлорметилникотиновых кислот 2a–j. Аналогично указанной методике из 0.1 моль 2,3-дихлорпропенилбензил(фенил, *n*-толил, *n*-хлорфенил, циклогексил)-кетонов **1a–j**, 12.9 г (0.1 моль) этилового эфира β -аминокротоновой кислоты и 14 мл (0.1 моль) триэтиламина после соответствующей обработки получают безводный эфирный

раствор этиловых эфиров никотиновой кислоты **2a–j**, через который пропускают ток

сухого хлористого водорода. Осажденные кристаллы отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилового спирта.

6-Алкил(бензил, фенил, *n*-толил, *n*-хлорфенил, циклогексил)-4-метил-3-оксо-1,2-дигидро[3,4-*c*]пиридины 3а–j. Эфирный раствор этиловых эфиров никотиновой кислоты **2а–j** упаривают в вакууме и подвергают вакуумной перегонке при остаточном давлении 20–30 мм рт. ст. После перекристаллизации из гексана получают дигидрофурано[3,4-*c*]пиридины.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. А. Гаджилы, Р. А. Наджафова, В. Г. Джафаров, С. С. Асадова, В. М. Федосеев, *ХГС*, 769 (1993).
2. Н. К. Кочетков, А. Гонсалес, А. Н. Несмеянов, *ДАН*, **59**, 609 (1951).
3. И. И. Ибрагимов, А. Н. Кост, А. Г. Алиев, С. П. Годжаев, Р. А. Гаджилы, Л. А. Свиридова, А. с. СССР 515746; *Б. И.*, № 20, 65 (1976).
4. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, с. 206, 219.
5. И. И. Ибрагимов, Э. И. Мамедов, А. Г. Алиев, Т. С. Мехтиева, Ш. З. Мехтиева, С. А. Гусейнов, Т. И. Абдуллаева, *ЖОрХ*, **26**, 1654 (1990).

*Институт полимерных материалов
НАН Азербайджана, Сумгаит Аз5004
e-mail: ipoma@dcacs.ab.az*

Поступило в редакцию 02.12.2003