

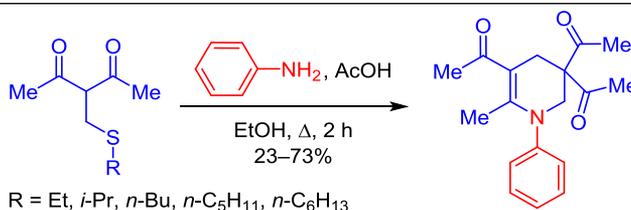
Синтез триацетилзамещенного 1,2,3,4-тетрагидропиридина взаимодействием 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с анилином

Лариса А. Баева^{1*}, Раил Р. Гатауллин¹, Радик М. Нугуманов¹

¹ Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, пр. Октября, 69, Уфа 450054, Россия; e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступило 14.11.2023

Принято 11.01.2024



Конденсация 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с анилином в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты приводит к 1,1',1''-(6-метил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3,5-триил)триэтанону. Предполагается, что реакция представляет собой тандемный процесс, включающий образование β-енамина, элиминирование молекулы алкантиола из структуры β-енамина и исходного пентан-2,4-диола и последующее [4+2]-циклоприсоединение образующихся интермедиатов. Механизм превращения может также включать внутримолекулярную циклизацию продуктов присоединения по Михаэлю 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-диола к 3-(имидоил)бут-3-ен-2-ону, образующемуся из β-енаминов при элиминировании алкантиолов.

Ключевые слова: 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дион, анилин, β-енамин, 1,2,3,4-тетрагидропиридин, циклизация, [4+2]-циклоприсоединение.

Функционализированные дигидропиридины и тетрагидропиридины входят в состав природных соединений,¹ биологически активных веществ^{1с,2} и лекарственных препаратов (нимодипин, бромкриптин, лисурид, тетрандрин).^{2с} Известный метод синтеза дигидропиридинов основан на трехкомпонентной конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с альдегидами и первичными аминами, аммиаком или ацетатом аммония (синтез Ганча).^{2с,3} Для получения тетрагидропиридинов используется реакция β-кетозэфиров с альдегидами и аминами в присутствии неорганических или органических катализаторов.^{1с-е,2б,4} Предлагаются два механизма реакции,^{1с,3б,4с-г} один из которых включает взаимодействие β-кетозэфиров с аминами, конденсацию промежуточных енаминов с альдегидами с образованием алкил(арил)иденильных производных енаминов (продуктов конденсации по Кнёвенагелю). Последние в результате [4+2]-циклоприсоединения с участием иминов (продуктов взаимодействия альдегидов и аминов) и таутомеризации превращаются в тетрагидропиридины.^{4с-г}

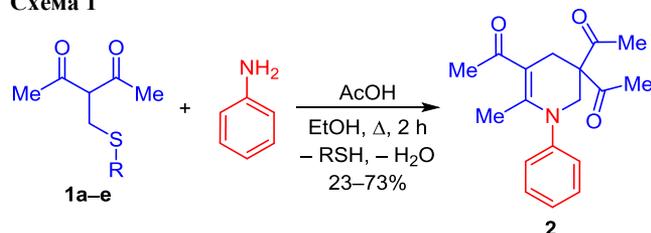
Ранее нами показано,^{5а,б} что 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионы проявляют полицентровый

характер, который сказывается на протекании реакций с фенилгидразином. Так, 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионы взаимодействуют с гидроклоридом фенилгидразина с участием двух карбонильных групп, образуя 4-[(алкилсульфанил)метил]-3,5-диметил-1-фенил-1*H*-пиразолы.^{5а} Аналогичная реакция в присутствии ZnCl₂ проходит по карбонильной группе и двойной связи, образующейся при элиминировании алкантиола, и приводит к 1-(3-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-4-ил)этанону.^{5б} Вероятно, полицентровый характер 3-алкилсульфанилметилзамещенных пентан-2,4-дионов и возможность образования α-метилендикетонных групп наблюдается также при взаимодействии этих соединений с анилином.

Мы обнаружили, что 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионы **1а–е** взаимодействуют с эквимолярным количеством анилина при кипячении в EtOH в присутствии каталитических количеств AcOH в течение 2 ч с образованием 1,1',1''-(6-метил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3,5-триил)триэтанона (**2**) с выходами до 73%. Выходы 1,2,3,4-тетрагидропиридина **2** уменьшаются при увеличении углеводородного радикала в алкилсульфанилметильном заместителе

пентан-2,4-дионов **1a–e** и составляют 65, 73, 52, 23, 24% соответственно. Более высокие выходы соединения **2** при использовании 3-[(этилсульфанил)метил]- и 3-[(2-пропилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов **1a,b**, вероятно, объясняются легкостью удаления этан- и 2-пропантиолов из реакционной среды и смещением равновесия в направлении реакции элиминирования. 1,1',1''-(6-Метил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3,5-триил)триэтанон (**2**) был получен ранее с выходом 72% взаимодействием анилина с ацетилацетоном и формальдегидом при мольном соотношении 1:2.3:2.5 в растворе ДМФА.⁶

Схема 1

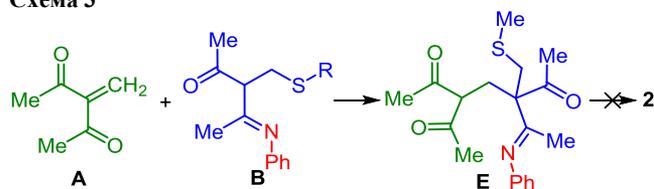


a R = Et, **b** R = *i*-Pr, **c** R = *n*-Bu, **d** R = *n*-C₅H₁₁, **e** R = *n*-C₆H₁₃

Один из возможных путей образования 1,2,3,4-тетрагидропиридина **2** представлен на схеме 2. По-видимому, в изученных условиях реакции енольная форма одной молекулы 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-диона **1a–e**, подобно 2-(алкилсульфинилметил)-1,3-дикетонам и β-(алкил(арил)сульфинил)кетонам,⁷ претерпевает отщепление молекулы алкантиола и образует 3-метиленпентан-2,4-дион (**A**). Другая молекула соединения **1a–e** взаимодействует с анилином с образованием β-енамина **C**,⁸ который также элиминирует алкантиол и превращается в 3-метилен-4-(фенилимино)пентан-2-он (**D**). Дальнейшее аза-[4+2]-циклоприсоединение интермедиатов **A** и **D**, аналогичное описанному в литературе,^{4к} завершает образование конечного продукта **2**.

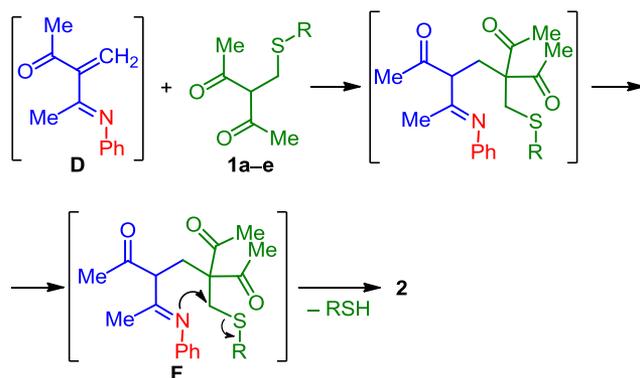
Можно предположить, что образование 1,2,3,4-тетрагидропиридина **2** протекает через стадии, схожие с наблюдаемыми в классическом синтезе Ганча.^{3a,d} В этом случае присоединение по Михаэлю *N*-фенил-имина **B** к еноновой системе 3-метиленпентан-2,4-диона (**A**) даст интермедиат **E** (схема 3), циклизация

Схема 3



которого не приведет к искомому соединению **2**. Однако в реакции исходных пентан-2,4-дионов **1a–e** с интермедиатом **D** может образоваться β-енамин **F**, внутримолекулярная циклизация которого, сопровождаемая расщеплением связи C–S, позволяет получить 1,2,3,4-тетрагидропиридин **2** (схема 4).

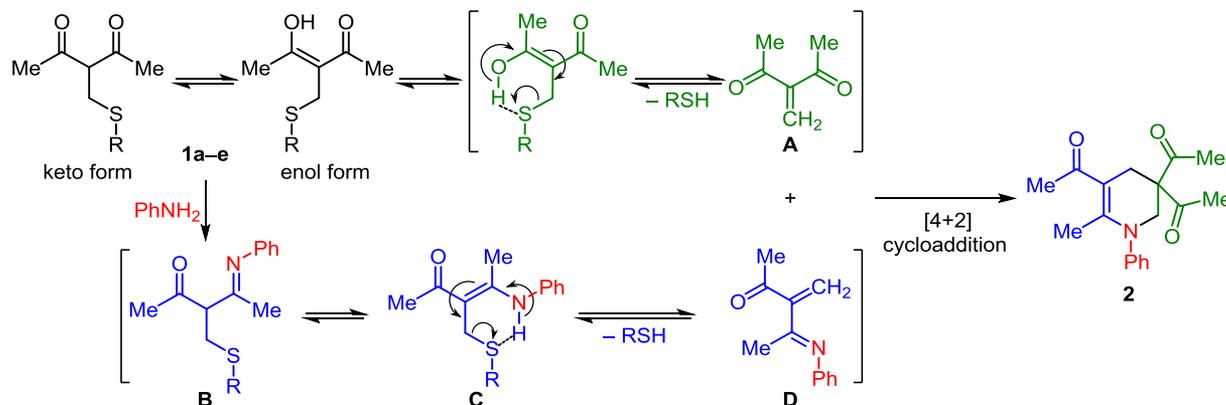
Схема 4



Структура соединения **2** подтверждается наличием в спектре ЯМР ¹H характерных синглетных сигналов одной метильной 6-CH₃ (2.06 м. д.), трех ацетильных (2.14 и 2.31 м. д.) и двух метиленовых групп 2-CH₂ и 4-CH₂ (3.90 и 3.05 м. д. соответственно) наряду с сигналами ароматических протонов фенильного цикла. В спектрах ЯМР ¹³C, помимо сигналов углерода ароматического цикла, наблюдаются сигналы 1,2,3,4-тетрагидропиридинового цикла, в том числе характеристичные сигналы олефиновых атомов углерода C-5 и C-6 при 104.5 и 153.6 м. д. соответственно, а также ацетильных и метильного заместителей.

Доказательством указанной последовательности заместителей в тетрагидропиридиновом цикле являются

Схема 2



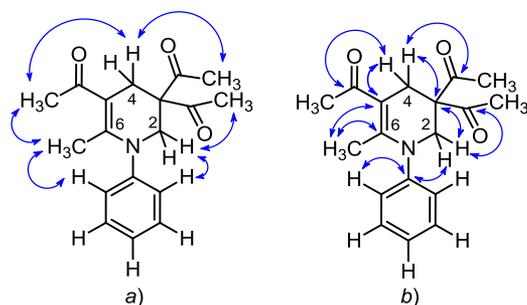


Рисунок 1. Наиболее значимые корреляции в спектрах а) NOESY и б) ^1H - ^{13}C HMBC соединения **2** в CDCl_3 .

корреляционные пики атомов в двумерных спектрах NOESY и ^1H - ^{13}C HMBC. Так, в спектре NOESY наблюдаются кросс-пики сигналов протонов метильной группы 6- CH_3 с сигналами *орто*-протонов фенильного цикла и метильных протонов ацетильной группы 5- $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$. Сигналы метильных протонов 5- $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ коррелируют с сигналами метиленовых протонов 4- CH_2 , в то время как сигналы *орто*-протонов фенильного цикла коррелируют с сигналами метиленовых протонов 2- CH_2 , которые, в свою очередь, имеют кросс-пики с сигналами метильных протонов двух ацетильных фрагментов 3- $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$ (рис. 1).

В спектре ^1H - ^{13}C HMBC сигналы протонов метильной группы 6- CH_3 (2.06 м. д.) имеют кросс пики с сигналами атомов углерода при двойной связи C-6 (153.6 м. д.) и C-5 (104.5 м. д.), а сигналы протонов 4- CH_2 (3.05 м. д.) и 2- CH_2 (3.90 м. д.) коррелируют с сигналом четвертичного атома углерода C-3 (65.7 м. д.) тетрагидропиридинового цикла (рис. 1). В ИК спектре соединения **2** присутствуют полосы колебаний ацетильных карбонильных групп при 1693, 1643 cm^{-1} , связи C-N при 1271 cm^{-1} , а также полосы при 3059 ($=\text{C}-\text{H}$), 1595 и 1494 ($=\text{C}-\text{C}$), 775 и 705 cm^{-1} ($=\text{C}-\text{H}$), характерные для ароматического цикла.⁹

Таким образом, 1,1',1''-(6-метил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3',5'-триил)триэтанон может быть получен циклизацией 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионов с анилином. Вероятно, в условиях изученной реакции 3-алкилсульфанилметилзамещенные пентан-2,4-дионы и/или образующиеся α -алкилсульфанилметилзамещенные β -енамины выступают в качестве предшественников 3-метилиденпентан-2,4-диона и 3-метилиден-4-(фенилимино)пентан-2-она соответственно и аналогично 2-(алкилсульфинилметил)-1,3-дикетонам и β -(алкил(арил)сульфинил)кетонам играют роль источника метилиденового компонента.

Экспериментальная часть

ИК спектр зарегистрирован на спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (500 и 125 МГц соответственно), а также COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC и NOESY записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz в CDCl_3 , внутренние стандарты – остаточные сигналы растворителя (7.27 м. д. для ядер ^1H) или сигналы растворителя (77.1 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектр высокого

разрешения зарегистрирован на тандемном жидкостном хромато-масс-спектрометре Agilent 1210 Infinity II/6530 Q-TOF в диапазоне масс m/z 100–800 а. е., хроматографическая колонка Agilent Extend C18 (1.8 мкм, 2.1 мм \times 50 мм), элюент H_2O -MeCN, содержащий 0.1% HCO_2H в градиентном режиме (95:5 в течение 0–1 мин, 0:100 – 10–14 мин, скорость изменения соотношения компонентов 10.6%/мин), скорость потока 0.5 мл/мин, время хроматографирования 15 мин, после хроматографирования – 4 мин, объем пробы 0.5 мкл, обработка данных проведена в программе Agilent MassHunter Analysis 10.0 с использованием алгоритма Molecular Features Extraction. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000. Контроль за ходом реакции проведен на хроматографе Хромос 1000 (РФ), колонка 1 м \times 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоне N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300 $^\circ\text{C}$, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель гелий. Preparative хроматографическое разделение проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм).

Исходные 3-[(алкилсульфанил)метил]пентан-2,4-дионы **1a–e** синтезированы по методике¹⁰ и использованы без очистки.

1,1',1''-(6-Метил-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3',5'-триил)триэтанон (2). Смесь 3 ммоль соединения **1a–e**, 0.27 мл (3 ммоль) анилина и 2–3 капли AcOH кипятят в 8 мл EtOH в течение 2 ч, после чего растворитель отгоняют. Остаток растворяют в 20 мл H_2O и обрабатывают CHCl_3 (3 \times 5 мл). Экстракты промывают H_2O (2 \times 5 мл) и сушат над MgSO_4 . Растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент EtOAc-гексан, градиент от 3:1 до 2:1). Выход 0.29 г (65%), 0.33 г (73%), 0.24 г (52%), 0.10 г (23%), 0.11 г (24%) из соединений **1a–e** соответственно. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3398, 3059 ($=\text{C}-\text{H}$), 2999, 2968, 2924, 1693 ($\text{C}=\text{O}$), 1643 ($\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{C}$), 1633 ($\text{C}=\text{C}$), 1595 ($=\text{C}-\text{C}$ Ph), 1541, 1514, 1494 ($=\text{C}-\text{C}$ Ph), 1454 (CH_3), 1417, 1379 (CH_3), 1357 (CH_3), 1271 ($\text{C}-\text{N}$), 1242, 1203, 1139 ($=\text{C}-\text{H}$ Ph), 1074, 1051, 1024, 974, 947, 910, 775 ($=\text{C}-\text{H}$ Ph), 705 ($=\text{C}-\text{H}$ Ph). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.06 (3H, с, 6- CH_3); 2.14 (6H, с, 3-(CH_3CO)₂); 2.31 (3H, с, 5- CH_3CO); 3.05 (2H, с, 4- CH_2); 3.90 (2H, с, 2- CH_2); 7.11 (2H, д, $^3J = 7.4$, H-2,6 Ph); 7.29 (1H, д, $^3J = 7.4$, H-4 Ph); 7.39 (2H, т, $^3J = 7.7$, H-3,5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.1 (6- CH_3); 26.2 (3-(CH_3CO)₂); 29.9 (C-4); 30.3 (5- CH_3CO); 54.3 (C-2); 65.7 (C-3); 104.5 (C-5); 127.1 (C-2,4,6 Ph); 129.7 (C-3,5 Ph); 145.1 (C-1 Ph); 153.6 (C-6); 196.3 (5- CH_3CO); 203.6 (3-(CH_3CO)₂). Найдено, %: C 72.20; H 7.05; N 4.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 72.22; H 7.07; N 4.68. Найдено, m/z : 300.1599 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_3$. Вычислено, m/z : 300.1594.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC и масс-спектр высокого разрешения синтезированного соединения **2**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Kesting, J. R.; Tolderlund, I.; Pedersen, A. F.; Witt, M.; Jaroszewski, J. W.; Staerk, D. *J. Nat. Prod.* **2009**, 72, 312. (b) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, 17, 435. (c) Khan, Md. M.; Khan, S.; Saigal; Iqbal, S. *RSC Adv.* **2016**, 6, 42045. (d) Dudognon, Y.; Rodriguez, J.; Constantieux, T.; Bugaut, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2432. (e) Singh, S.; Gupta, A.; Kapoor, K. K. *Synth. Commun.* **2020**, 50, 1056.
- (a) Mohsin, N.; Ahmad, M. *Turk. J. Chem.* **2018**, 42, 1191. (b) Khan, B. A.; Ashfaq, M.; Muhammad, S.; Munawar, K. S.; Tahir, M. N.; Al-Sehemi, A. G.; Alarfaji, S. S. *ACS Omega* **2022**, 7, 29452. (c) Montes-Avila, J.; Delgado-Vargas, F.; Diaz-Camacho, S. P.; Rivero, I. A. *RSC Adv.* **2012**, 2, 1827. (d) Gedeon, S.; Montgomery, A.; Gangapuram, M.; Redda, K. K.; Ardley, T. W. *Clin. Med. Rev. Reports* **2023**, 4, 0135. URL: <https://www.auctoresonline.org/article/the-chemistry-and-pharmacology-of-tetrahydropyridines-part-2> (e) McAteer, C. H.; Balasubramanian, M.; Murugan, R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: New York, 2008, vol. 7, p. 309. (f) Prachayasittikul, S.; Worachartcheewan, A.; Lawung, R.; Ruchirawat, S.; Prachayasittikul, V. *EXCLI Journal* **2009**, 8, 107.
- (a) Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *J. Sci. Ind. Res.* **2008**, 67, 95. (b) Prajapati, N. P.; Vekariya, R. H.; Patel, H. D. *Synth. Commun.* **2015**, 45, 2399. (c) Sharma, M. G.; Rajani, D. P.; Patel, H. M. *R. Soc. Open Sci.* **2017**, 4, 170006.
- (a) Yelwande, A. A.; Dinore, J. M.; Mule, P. A.; Dobhal, B. S. *J. Biol. Chem. Chron.* **2019**, 5(3), 163. (b) Petrović, Z. D.; Simijonović, D.; Đorović, J.; Milovanović, V.; Marković, Z.; Petrović, V. P. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 11187. (c) Bharti, R.; Parvin, T. *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, 52, 1806. (d) Ramin, G.-R.; Hajar S. C. *R. Chimie* **2013**, 16, 1047. (e) Mishra, S.; Ghosh, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 2857. (f) Clarke, P. A.; Zaytzev, A. V.; Whitwood, A. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5209. (g) Khan, A. T.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8398. (h) Wang, H.-J.; Mo, L.-P.; Zhang, Z.-H. *ACS Comb. Sci.* **2011**, 13, 181. (i) Kireeva, D. R.; Kamalova, A. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1733. (j) Noël, R.; Fargeau-Bellassoued, M.-C.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhommet, G. *Synfacts.* **2008**, 9, 920. (k) Keller, P. A. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: New York, 2008, vol. 7, p. 217.
- (a) Baeva, L. A.; Nugumanov, R. M.; Fatykhov, A. A.; Lyapina, N. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 444. (b) Baeva, L. A.; Gataullin, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, 57, 1167.
- Duan, Z.; Zhao, W.; Yang, F. CN Patent 101792412.
- (a) Yamauchi, M.; Katayama, S.; Watanabe, T. *Synthesis* **1982**, 935. (b) Gao, M.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2734. (c) Horhant, D.; Le Lamer, A.; Boustie, J.; Uriac, P.; Gouault, N. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6031. (d) Vostrikov, N. S.; Spirikhin, L. V.; Lobov, A. N.; Gimazetdinov, A. M.; Zileeva, Z. R.; Vakhitova, Y. V.; Macaev, Z. R.; Pivnitsky, K. K.; Miftakhov, M. S. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 372. (e) Tarsis, E.; Gromova, A.; Lim, D.; Zhou, G.; Coltart, D. M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4819. (f) Barrett, A. G. M.; Kamimura, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 1755.
- Eshghi, H.; Seyedi, S. M.; Safaei, E.; Vakili, V.; Farhadipour, A.; Bayat-Mokhtari, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, 363-364, 430.
- Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2009.
- (a) Baeva, L. A.; Biktasheva, L. F.; Fatykhov, A. A.; Lyapina, N. K. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1283. (b) Baeva, L. A.; Biktasheva, L. F.; Gataullin R. R.; Nugumanov, T. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, 59, 1008.