

ТРЕХКОМПОНЕНТНЫЙ СИНТЕЗ ТРИЗАМЕЩЕННЫХ ПИРИДИН-2(1H)-ОНОВ

© 2024 г. Г. М. Талыбов*

Азербайджанский технический университет, Азербайджан, AZ 1073 Баку, просп. Г. Джавида, 25

*e-mail: gtalibov61@gmail.com

Поступила в редакцию 12.01.2024 г.

После доработки 20.01.2024 г.

Принята к публикации 22.01.2024 г.

Конденсация арилцианидов с хлорметилпропаргил(аллил)овыми эфирами и этилфенилпропиолатом в присутствии каталитических количеств пиридина приводит к образованию тризамещенных пиридин-2(1H)-онов.

Ключевые слова: пиридин-2(1H)-он, арилцианиды, хлорметилпропаргил(аллил)овый эфир, этилфенилпропиолат.

DOI: 10.31857/S0514749224050127 EDN: RCQTLW

ВВЕДЕНИЕ

Структурные аналоги 2-пиридинона содержатся во многих биологически активных природных и синтетических соединениях, которые обладают рядом лечебных свойств [1, 2], в том числе, антибактериальными и противогрибковыми [3], а также используются в качестве эффективных средств лечения ВИЧ-инфекций [4, 5]. В большинстве случаев направленная биологическая пиридинсодержащих препаратов во многом определяется характером заместителей пиридинового цикла.

Авторы работы [6] для синтеза замещенных пиридин-2-онов использовали аминокальдегидов или кетонов с замещенными ацетатами в присутствии литий бис(триметилсилил)амида, что позволяет

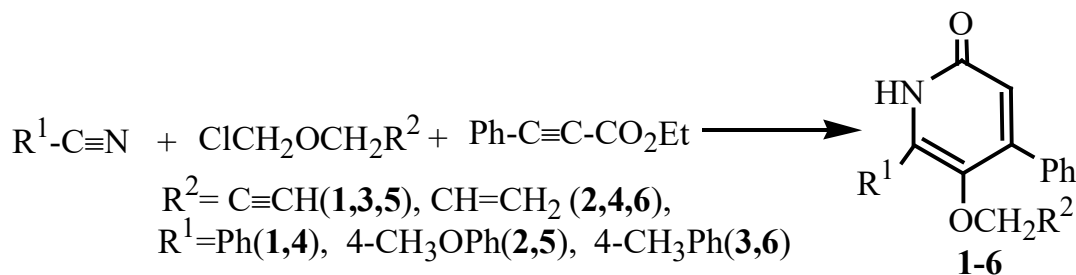
получать производные пиридин-2-онов с различными заместителями в кольце.

Методы синтеза замещенных пиридин-2(1H)-онов предложены в работах [8–12]. Известен также региоселективный метод синтеза 6-амино-5-бензоил-1-замещенных пиридин-2(1H)-онов взаимодействием ациклических кетеноаминов с эфиром пропионовой кислоты [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы разработали метод трехкомпонентного синтеза тризамещенных пиридин-2(1H)-онов путем взаимодействия арилцианидов с хлорметилпропаргил(аллил)овым эфиром и этилфенилпропиолатом в присутствии пиридина (схема 1).

Схема 1



Ниже мы приводим схему возможного механизма образования тризамещенных пиридин-2(1H)-онов (**1–6**) (схема 2). Хорошо известно, что нитрилы в присутствии порошкообразного цинка вступают во взаимодействие с α -галоген эфирами с образованием кетоэфиров [12]. Фактически первый этап реакции протекает по методу Блейза [13] и последующим внутримолекулярным циклоэлиминированием, что приводит к образованию замещенных пиридин-2(1H)-онов (**1–6**) с выходами 62.1–70.6%.

Таким образом, впервые разработали эффективный, одностадийный синтез пиридон-2(1H)-онов через tandemную реакцию нитрилов с пропионатами. Эта метод позволяет прямое использование нитрилов, а также обеспечивает синтез пиридинов-2(1H)-онов с разнообразными заместителями кольца.

Строение и чистота полученных веществ подтверждены физико-химическими методами и ТСХ.

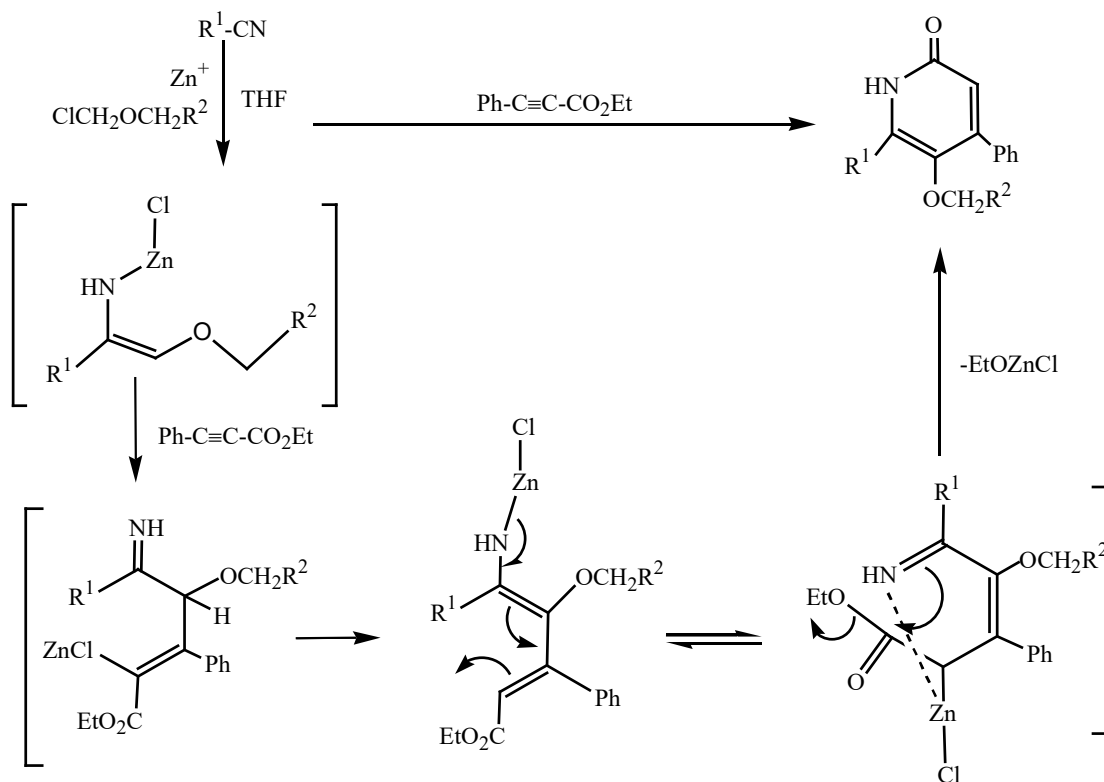
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C веществ в CDCl_3 записаны на приборе Bruker SF-300 [300.13 (^1H), 75 (^{13}C) МГц] (Германия), внутренний стандарт-ГМДС. Элементный состав образцов определяли на элементном анализаторе Karlo Erba 1106 (США).

Соединение 1–6. (Общая методика). К суспензии цинковой пыли (10 мкм, 1.0 г, 15.3 ммоль) добавляли метансульфоновую кислоту (3.7 мг) в безводном ТГФ (4.0 мл), а затем через 10 мин добавили бензонитрил (0.8 мл, 7.6 ммоль). При постоянной температуре в течение 1 ч добавили хлорметилпропаргил(аллил)ового эфира (1.26 мл, 11.4 ммоль) и реакционную смесь нагревали еще в течение 1 часа. Затем к смеси добавили этилфенилпропионат (1.4 мл, 8.4 ммоль). После кипячения смеси в течение 3 ч насыщали к смеси добавили 0 мл 0% раствора NH_4Cl и органический слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), сушили безводным MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – гексан–этилацетат, 9 : 1, затем 7 : 3).

5-(Проп-2-ин-1-илокси)-4,6-дифенилпиридин-2(1H)-он (1**).** Выделено вещества (2). Выход 64.3 %, т.пл. 202–203°C (из EtOH). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3441, 3310, 2893, 2110, 1967, 1651, 1280, 1120, 1010, 702. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.52 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.4 Гц), 3.83 д.д (1H, 2J = 16.2 Гц, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 4J 2.4 Гц), 4.05 д.д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц, 4J 2.4 Гц), 6.45 с (1H, CH), 7.26–7.41 м (5H, Ph), 7.45–7.52 м (5H, Ph), 12.21 уш (1H, NH).

Схема 2



Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 56.1 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 78.0 ($\equiv\text{CH}$), 88.4 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 114.3, 118.5, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 130.3, 132.9, 138.1, 147.2, 154.0, 163.7, 166.7. Найдено, %: С 79.11; Н 5.08; N 4.61. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 79.72; Н 5.02; N 4.65.

5-(Проп-2-ен-1-илокси)-4,6-дифенилпиридин-2(1H)-он (2). Выделено вещества (2). Выход 70.4%, т.пл. 101–103°C (из EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3080, 3010, 2926, 1640, 1596, 1501, 1360, 1270, 1121, 992, 845, 757, 686. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.00 д.д. (2H, CH_2O , 3J 5.67 и 4J 1.47 Гц), 5.17 д.д.т (1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $J_{\text{чис}} 10.37$, $^2J = ^4J$ 1.57 Гц), 5.26 д.д.д (1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $J_{\text{транс}} 17.31$ и $^2J = ^4J$ 1.66 Гц), 5.89 д.д.т (1H, $\text{CH}=\text{}$, $J_{\text{чис}} 10.37$, $^2J = ^4J$ 1.57 и $J_{\text{транс}} 17.31$ Гц), 6.45 с (1H, CH), 7.26–7.41 м (5H, Ph), 7.45–7.52 м (5H, Ph), 12.21 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 72.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 117.6 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 134.6 ($\text{HC}=\text{}$), 114.3, 118.5, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 130.3, 132.9, 138.1, 147.2, 154.0, 163.7, 166.7. Найдено, %: С 79.33; Н 5.61; N 4.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 79.19; Н 5.65; N 4.62.

5-(Проп-2-ин-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метокси-фенил)пиридин-2(1H)-он (3).

Т.пл. 196–198°C (из EtOH). Выделено вещества (3). Выход 62.1%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3437, 3310, 2935, 2110, 1647, 1249, 1107, 833, 702. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.51 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.4 Гц), 3.82 д.д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц, $^4J = 2.4$ Гц), 3.84 с (3H, CH_3), 4.04 д.д (1H, 2J 16.2 Гц, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 4J 2.4 Гц), 6.42 с (1H, Ph), 6.95 д (2H, J 8.8 Гц), 7.31–7.40 м (5H, Ph), 7.47 д (2H, J 8.8 Гц), 12.25 уш (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 58.7 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 68.8 ($\equiv\text{CH}$), 79.1 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 61.2, 113.7, 114.2, 118.1, 125.3, 127.2, 128.4, 128.7, 129.7, 138.4, 146.9, 153.9, 161.1, 163.5, 167.0. Найдено, %: С 79.45; Н 5.24; N 4.55. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 79.19; Н 5.65; N 4.62.

5-(Проп-2-ен-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метоксифенил)пиридин-2(1H)-он (4). Выход 66.3 %. Т.пл. 196–198°C (из EtOH). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3080, 3009, 2925, 1640, 1596, 1501, 1361, 1270, 1121, 993, 845, 757, 685. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.84 с (3H, CH_3), 6.42 (1H с), 4.02 д.д (2H, CH_2O , 3J 5.67 и 4J 1.47 Гц), 5.18 д.д.т (1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $J_{\text{чис}} 10.37$, $^2J = ^4J$ 1.57 Гц), 5.26 д.д.д (1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $J_{\text{транс}} 17.31$ и $^2J = ^4J$ 1.66 Гц), 5.89 д.д.т (1H, $\text{CH}=\text{}$, $J_{\text{чис}} 10.37$, $^2J = ^4J$ 1.57 и $J_{\text{транс}} 17.31$ Гц), 6.95 д (2H, J 8.8 Гц), 7.31–7.40 м (5H, Ph), 7.47 д (2H, J 8.8 Гц), 12.25 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6),

δ , м. д. (J , Гц): 72.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 116.4 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 133.6 ($\text{HC}=\text{}$), 61.2, 113.7, 114.2, 118.1, 125.3, 127.2, 128.4, 128.7, 129.7, 138.4, 146.9, 153.9, 161.1, 163.5, 167.0. Найдено, %: С 78.51; Н 6.24; N 4.62. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 78.66; Н 6.27; N 4.59.

5-(Проп-2-ин-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метилоксифенил)пиридин-2(1H)-он (5). Выход 69.5%. Т.пл. 203–205°C (из EtOH). Выделено 6.7 г вещества (5). Выход 69.5%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3310 и 2110 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 3425, 2908, 1280, 1110, 825, 779, 1120 ($\text{C}-\text{O}-\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.51 т (1H, $\equiv\text{CH}$, 4J 2.4 Гц), 2.39 (3H с), 6.47 (1H с), 3.84 д.д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц, 4J 2.4 Гц), 4.05 д.д (1H, $\equiv\text{CCH}_2\text{O}$, 2J 16.2 Гц, 4J 2.4 Гц), 7.25 д (2H, Ph, J 7.1 Гц), 7.28–7.42 м (7H, Ph), 11.03 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 59.1 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 78.2 ($\equiv\text{CH}$), 86.3 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 61.2, 113.8, 118.3, 127.2, 128.1, 128.4, 128.6, 129.4, 130.1, 138.3, 140.4, 147.4, 153.8, 163.7, 167.0. Найдено, %: С 75.21; Н 5.44; N 4.32. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.22; Н 5.37; N 4.39.

5-(Проп-2-ен-1-илокси)-4-фенил-6-(4-метилоксифенил)пиридин-2(1H)-он (6). Выход 70.6 %. Т.пл. 211–213°C (из EtOH). Выделено 6.7 г вещества (6). Выход 68.1%. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3081, 3010, 2926, 1642, 1596, 1501, 1359, 1270, 1121, 992, 845, 757, 686. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.39 с (3H, CH_3), 4.02 д.д (2H, CH_2O , 3J 5.67 и 4J 1.47 Гц), 5.16 д.д.т (1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $J_{\text{чис}} 10.37$, $^2J = ^4J$ 1.57 Гц), 5.26 д.д.д (1H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, $J_{\text{транс}} 17.31$ и $^2J = ^4J$ 1.66 Гц), 5.88 д.д.т (1H, $\text{CH}=\text{}$, $J_{\text{чис}} 10.37$, $^2J = ^4J$ 1.57 и $J_{\text{транс}} 17.31$ Гц), 6.47 с (1H, CH), 7.25 д (2H, J 7.1 Гц), 7.28–7.42 м (7H, Ph), 11.03 уш (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 72.32 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2\text{O}$), 117.67 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 134.63 ($\text{HC}=\text{}$), 61.2, 113.8, 118.3, 127.2, 128.1, 128.4, 128.6, 129.4, 130.1, 138.3, 140.4, 147.4, 153.8, 163.7, 167.0. Найдено, %: С 74.41; Н 5.74; N 4.31. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 74.75; Н 5.96; N 4.36.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые описанная реакция является первым примером построения ранее недоступной гетероциклической системы тризамещенных пиридин-2(1H)-онов. Синтезированные соединения могут представлять интерес для медицинской химии ввиду наличия в их структуре гетероатомов в том числе азота.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Талыбов Гюльяхмед Мирахмед оглы,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6251-2974>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dean A. Wacker, Ying Wang, Matthias Broekema, Karen Rossi, Steven O'Connor, Zhenqiu Hong, Ginger Wu, Sarah E. Malmstrom, Chen-Pin Hung, Linda LaMarre, Anjaneya Chimalakonda, Lisa Zhang, Li Xin, Hong Cai, Cuixia Chu, Stephanie Boehm, Jacob Zalaznick, Randolph Ponticello, Larisa Sereda, Song-Ping Han, Rachel Zebo, Bradley Zinker, Chiuwa Emily Luk, Richard Wong, Gerry Everlof, Yi-Xin Li, Chunyu K. Wu, Michelle Lee, Steven Griffen, Keith J. Miller, John Krupinski, Jeffrey A. Robl. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 7499–7508. <https://doi.org/10.1021/jm501175v>
2. V.S. Prasadarao Lingam, Dnyaneshwar H. Dahale, Vijay E. Rath, Yogesh B. Shingote, Rajni R. Thakur, Ajit S. Mindhe, Srinivas Kummari, Neelima Khairatkar-Joshi, Malini Bajpai, Daisy M. Shah, Ratika S. Sapalya, Srinivas Gullapalli, Praveen K. Gupta, Girish S. Gudi, Satyawan B. Jadhav, Rambabu Pattem, Abraham Thomas. *J. of Med. Chem.* **2015**, 58, 8292–8308. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b01240>
3. James F. Blake, Michael Burkard, Jocelyn Chan, Hui-fen Chen, Kang-Jye Chou, Dolores Diaz, Danette A. Dudley, John J. Gaudino, Stephen E. Gould, Jonas Grina, Thomas Hunsaker, Lichuan Liu, Matthew Martinson, David Moreno, Lars Mueller, Christine Orr, Patricia Pacheco, Ann Qin, Kevin Rasor, Li Ren, Kirk Robarge, Sheerin Shahidi-Latham, Jeffrey Stults, Francis Sullivan, Weiru Wang, Jianping Yin, Aihe Zhou, Marcia Belvin, Mark Merchant, John Mof-fat, Jacob B. Schwarz. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 5650–5660. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00389>
4. Alvarez S., Medina S., Domínguez G., Perez-Castells J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 9995. <https://doi.org/10.1021/jo401538p>
5. Kiet Le Van, Christine Cauvin, Stephanie de Walque, Benoît Georges Sandro Boland, Valerie Martinelli, Dominique Demonte, François Durant, La 'szlo ' Hevesi, and Carine Van Lint. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 3636. <https://doi.org/10.1021/jm801438e>
6. Tushar Apsunde, Ryan P. Wurz. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3260. <https://doi.org/10.1021/jo400541s>
7. Hartmut Schirok, Cristina Alonso-Alija, Jordi Benet-Buchholz, Andreas H. Gößler, Rolf Grosser, Martin Michels, and Holger Paulsen. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9463.
8. Wei Pan, Dewen Dong, Kewei Wang, Jie Zhang, Rigenhoda Wu, Dexuan Xiang, Qun Liu. *Organic Letters* **2007**, 9, 2421–2423. <https://doi.org/10.1021/ol70905i>
9. Sandip Chikhalikar, Vijay Bhawe, Bhausaheb Ghotekar, Madhukar Jachak, Maruti Ghagare. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 10, 3829–3836. [doi 10.1021/jo200197g](https://doi.org/10.1021/jo200197g)
10. Cécile Croix, Gildas Prié, Charlotte Chaulet, Marie-Claude Viaud-Massuard. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3264–3269. <https://doi.org/10.1021/jo502784>
11. Dexuan Xiang, Kewei Wang, Yongjiu Liang, Guangyuan Zhou, Dewen Dong. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2, 345–348. <https://doi.org/10.1021/ol702846t>
12. Талыбов Г.М. *ЖОрХ*, **2017**, 53, 124–125. (Talybov G.M. New synthesis of 1,2-diol monopropargyl ethers. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 123–124. <https://doi.org/10.1134/S1070428017010225>)
13. Blaise, E.E. C. R. Hebd. *Seances Acad. Sci.* **1901**, 132, 478–480.

Three-Component Synthesis of Trisubstituted Pyridin-2(1H)-ones

G. M. Talybov*

Azerbaijan Technical University, prosp. G. Javida, 25, Baku, AZ 1073 Azerbaijan

**e-mail: gtalibov61@gmail.com*

Received January 12, 2023; revised January 20, 2023; accepted January 22, 2023

Condensation of aryl cyanides with chloromethylpropargyl(allyl) ethers and ethylphenylpropiolate in the presence of pyridine leads to trisubstituted pyridin-2(1H)-ones.

Keywords: pyridin-2(1H)-one, aryl cyanide, chloromethylpropargyl(allyl) ether, ethylphenylpropiolate