



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **46588** (13) **U**
(51) МПК (2009)
C07D 213/00
C07B 53/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ
ДИГІДРОПІРИДИН-2(1H)-ОНІВ

S(+)-6-АРИЛ-3-(ТРИФТОРО)АЦЕТИЛ-6-ТРИФТОРОМЕТИЛ-5,6-

1

2

(21) u200907726

(22) 22.07.2009

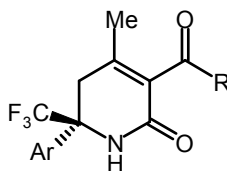
(24) 25.12.2009

(46) 25.12.2009, Бюл.№ 24, 2009 р.

(72) ВОВК МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, СУКАЧ
ВОЛОДИМИР АНДРІЙОВИЧ, ГОЛОВАЧ НАТАЛІЯ
МИХАЙЛІВНА

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ

(57) Спосіб одержання S(+)-6-арил-3-
(трифторо)ацетил-6-трифторометил-5,6-
дигідропіридин-2(1H)-онів загальної формули :

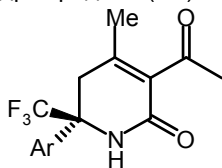


де Ar = Ph, 4-PC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄;

R = Me, CF₃,

який відрізняється тим, що S(-)-4-аміно-4-арил-
5,5,5-трифторопентан-2-они піддають взаємодії з
етиловими естерами (трифторо)ацетоевовой кис-
лоти в киплячому ксилолі (індивідуальні ізомери
або їх суміш) впродовж 4-6 год. з подальшим виді-
ленням цільових продуктів звичайними методами.

Корисна модель відноситься до органічної хі-
мії, а саме до способу одержання нових оптично
активних похідних гетероциклічної системи 5,6-
дигідропіридин-2(1H)-ону загальної формули :



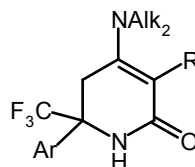
де Ar=Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

R=Me, CF₃.

Сполуки такого типу можуть знайти застосу-
вання для раціонального пошуку біологічно актив-
них речовин та дизайну нових енантімерно чист-
их лікарських препаратів.

Названі сполуки, їх властивості та застосуван-
ня в патентних виданнях та науковій літературі не
описані.

Найближчими структурними аналогами спо-
лук, які заявляються є оптично неактивні 4-
діалкіламіно-6-трифторометил-5,6-
дигідропіримідин-2(1H)-они формули:



де Ar=Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄

Alk=(CH₂)₄, (CH₂CH₂)₂O; R=CN, C(O)OEt.

Похідні 5,6-дигідропіримідин-2(1H)-ону є пред-
ставниками важливої біоактивної гетероциклічної
системи, серед яких виявлені ефективні гербіциди
[1], противірусні [2] та протилейкемічні [3] агенти, а
також біологічні медіатори, які відіграють істотну
роль в процесах регулювання тиску [4]. Окрім цьо-
го 5,6-дигідропіримідин-2(1H)-они використовують-
ся як синтетичні попередники при отриманні ряду
піперидинових алкалоїдів: андрохіну [5], піперме-
тистину [6], анатабіну [7] та піпартину [8]. Варто
також зазначити, що введення трифторометильної
групи в α-положення до атома азоту гетероцикліч-
них сполук, як правило, спричинює підвищення їх
ліпофільності та метаболічної стабільності [9].

Для одержання 4-діалкіламіно-6-
трифторометил-5,6-дигідропіримідин-2(1H)-онів
запропонований метод, який базується на цикло-
конденсації β-діалкіламінокротонових або β-

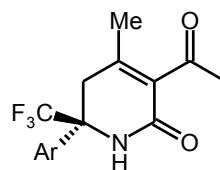
(13) **U**

(11) **46588**

(19) **UA**

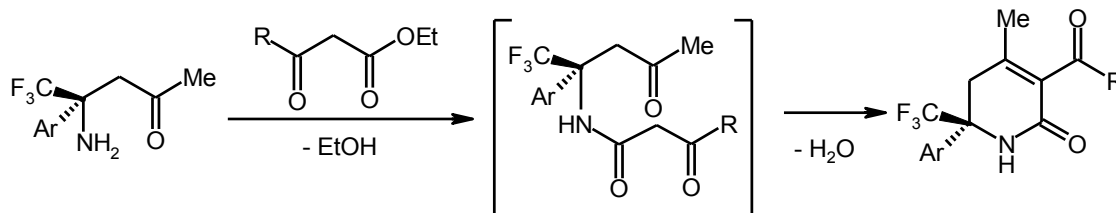
діалкіламінокротононітрилів з 1-хлоро-2,2,2-трифтороалкілізоціанатами. Незважаючи на те, що такий процес перебігає при кімнатній температурі, його суттєвим недоліком є використання відносно важкодоступних реагентів - відповідних енамінів та 1-хлоралкілізоціанатів та недешевих органічних основ - діазабіциклононану та діазабіциклоундекану. Окрім того синтетичні можливості методу не дають змоги отримувати високо енантіомерно збагачені похідні 5,6-дигідропіримідин-2(1H)-ону, що є дуже істотним в сучасних підходах до дизайну препаратів медичного призначення.

Задачею корисної моделі є спосіб отримання нових оптично активних похідних 6-арил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-4-метил-5,6-дигідропіримідин-2(1H)-ону загальної формули:



де Ar=Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R=Me, CF₃.

Спосіб отримання сполук, які заявляються, полягає в тому, що S(-)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-они піддають взаємодії з етиловими естерами (трифторо)ацетоевкової кислоти в киплячому ксилолі (індивідуальні ізомери або їх суміш) з подальшим виділенням цільових продуктів стандартними методами. Виходи складають 63-91%, оптична чистота 84-91%.



де Ar=Ph, 4-FC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄; R=Me, CF₃.

Запропонований підхід є ефективним для одержання нових CF₃-вмісних похідних 5,6-дигідропіримідин-2(1H)-ону високої оптичної чистоти на основі доступних хіральних синтонів - S(-)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів [10]. Процес утворення цільових продуктів реалізується без участі асиметричного атома вуглецю і тому їх абсолютна конфігурація є ідентичною до вихідних S(-)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онів.

Завдяки пониженій основності аміногрупи в S(-)-4-аміно-4-арил-5,5,5-трифторопентан-2-онах, обумовленій адитивним впливом акцепторної трифторометильної групи та стеричним ефектом арильного замісника, отриманий результат не був заздалегідь передбачуваним, оскільки не виключалась можливість перебігу міжмолекулярної реакції Кновенагеля з утворенням ациклічних алкєнільних сполук, найімовірніше, транс-конфігурації. В дійсності ж виділення цільових продуктів є вагомим доказом взаємодії за схемою первинного N-ацилювання з утворенням відповідних амідів ацетоевкової кислоти, які при підвищеній температурі схильні до внутрішньомолекулярної циклоконденсації за Кновенагелем. При цьому характер ацетильного залишку практично не впливає на здійснення такого процесу, який, на відміну від внутрішньомолекулярної циклізації N-3-оксоалкіламідів [11-13], відбувається за відсутності основи.

Індивідуальність та склад синтезованих продуктів доказані методами хроматомас-спектрометрії, будова - ІЧ, ЯМР ¹H, ¹⁹F та ¹³C спектроскопії, а оптичні властивості - вимірюванням кутів питомого обертання.

Корисна модель ілюструється загальним способом отримання S(-)-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-4-метил-5,6-дигідропіримідин-

2(1H)-онів і фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Загальний спосіб одержання S(+)-6-арил-3-(трифторо)ацетил-6-трифторометил-4-метил-5,6-дигідропіримідин-2(1H)-онів.

До розчину амінокетону І 0,0016 моль в 15мл сухого толуолу приливали 0,24мл (0,0016моль) трифтороацетоевкового ефіру. Реакційну суміш кип'ятили 4-6 годин. Розчинник упарили, осад перекристалізовували з суміші EtOH-H₂O, 2:1.

S(+)-4-Метил-6-феніл-3-(трифтороацетил)-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіримідин-2(1H)-он.

Вихід 87%, т.пл. 115-117°C. α_D²⁰=+37,7 (с=1,15; MeOH). ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1675, 1680 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,02 с (3H, CH₃), 3,15 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 3,29 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 7,42-7,51м (5H_{аром.}), 8,22 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -77,16, -78,77. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 21,02 (CH₃), 37,07 (CH₂), 62,63 кв (J 28,9Гц), 115,04 кв (J 291,74Гц), 124,72 кв (J 284,19Гц), 126,26, 126,98, 129,01, 129,55 (C_{аром.}), 135,10 (C⁵), 155,36 (C⁴), 163,69 (CO), 184,79 кв (C=O, J 38,9Гц). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 352. Знайдено, %: C 51,31; H 3,13; N 4,02. C₁₅H₁₁F₆NO₂. Вирахуваного: C 51,29; H 3,16; N 3,99.

S(+)-6-(4-Фторофеніл)-4-метил-3-(трифтороацетил)-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіримідин-2(1H)-он.

Вихід 68%, в'язке масло. ІЧ-спектр, ν, см⁻¹: 1675, 1680 (C=O), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2,02 с (3H, CH₃), 3,09 д (1H, CH₂, J 18 Гц), 3,27 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 7,14 д (2H_{аром.}, J 7,5Гц), 7,55 д (2H_{аром.}, J 7,5Гц), 8,25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д.: -77,18, -78,98, -112,71. Спектр ЯМР ¹³C δ, м.д.: 21,03 (CH₃), 37,12 (CH₂), 62,28 кв (J 27,6 Гц), 114,23, 114,33, 126,95, 127,54 (C_{аром.}), 116,21 кв (J 291,7Гц), 124,75 кв (J 284,1Гц), 155,11

(C³), 160,30 (C⁴), 162,08 д (F-C_{аром.}, J 296,7Гц), 169,75 (C=O), 184,89 кв (C=O, J 38,9Гц), $\alpha_D^{20}=+57,3$ (c=1,0; MeOH). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 368. Знайдено, %: C 48,82; H 2,70; N 3,81. C₁₅H₁₀F₇NO₂. Вирахувано, %: C 48,79; H 2,73; N 3,79.

S(+)-4-Метил-6-(4-метилфеніл)-3-(трифторацетил)-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он.

Вихід 91%, т.пл. 164-166°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1680, 1685 (C=O), 3220 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,99 с (3H, CH₃), 2,37 с (3H, CH₃), 3,04 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 3,29 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 7,25 д (2H_{аром.}, J 7,8Гц), 7,38 д (2H_{аром.}, J 7,8Гц), 7,81 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -77,08, -79,01. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20,96 (CH₃), 37,06 (CH₂), 62,45 кв (J 27,6Гц), 115,05 кв (J 291,1Гц), 124,76 кв (J 284,1Гц), 126,15, 126,97, 129,66, 132,12 (C_{аром.}), 139,55 (C³), 155,37 (C⁴), 163,71 (C=O), 184,91 кв (C=O, J 38,9Гц), $\alpha_D^{20}=+65,9$ (c=1,39; MeOH). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 366. Знайдено, %: C 52,63; H 3,62; N 3,87. C₁₆H₁₃F₆NO₂. Вирахувано, %: C 52,61; H 3,59; N 3,83.

S(+)-6-(4-Метоксифеніл)-4-метил-3-(трифторацетил)-6-(трифторо-метил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он.

Вихід 73%, т.пл. 118-120°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1685, 1725 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2,02 с (3H, CH₃), 3,10 д (1H, CH₂, J 17,5Гц), 3,29 д (1H, CH₂, J 17,5Гц), 3,84 с (3H, CH₃O), 6,96 д (2H_{аром.}, J 7,5Гц), 7,46 д (2H_{аром.}, J 7,5Гц), 8,39 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -77,11, -79,13. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21,00 (CH₃), 37,07 (CH₂), 55,32 (CH₃O), 62,25 кв (J 27,6Гц), 114,18, 114,27, 126,91, 127,63 (C_{аром.}), 116,20 кв (J 291,7Гц), 124,76 кв (J 284,1Гц), 155,58 (C³), 160,28 (C⁴), 163,84 (C=O), 184,91 кв (C=O, J 38,9Гц), $\alpha_D^{20}=+16,5$ (c=1,0; MeOH). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 380. Знайдено, %: C 50,44; H 3,41; N 3,71. C₁₆H₁₃F₆NO₃. Вирахуваного: C 50,40; H 3,44; N 3,67.

Загальний спосіб одержання S(+)-3-Ацетил-4-метил-6-арил-6-(трифторацетил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-онів (III а-г). До розчину амінокетону I 0,0016 моль в 15мл сухого ксилола приливали 0,18мл (0,0016моль) трифторацетооцтового ефіру. Реакційну суміш кип'ятили 4-6 годин. Розчинник упарили залишок кристалізували з суміші EtOH-H₂O, 2:1 у випадку Ar=4MeC₆H₄, а решту - ділили хроматографічно, елюент - етилацетат-гексан, 1:5.

S(+)-3-Ацетил-4-метил-6-феніл-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он.

Вихід 76%, т.пл. 113-115°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1685, 1705 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,98 с (3H, CH₃), 2,34 с (3H, CH₃), 3,02 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 3,20 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 7,11 с (1H, NH), 7,42-7,44 м (3H_{аром.}), 7,50-7,53 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -78,76. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21,06 (CH₃), 31,39 (CH₃), 36,93 (CH₂), 62,30 кв (J 27,6Гц), 124,93 кв (J 285,4Гц), 126,15, 129,00, 129,38, 132,20 (C_{аром.}), 135,94 (C⁴), 149,08 (C³), 164,31 (C=O), 200,64 (C=O). $\alpha_D^{20}=+37,4$ (c=0,98; MeOH). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 298. Знайдено, %: C 60,58; H 4,77; N 4,73. C₁₅H₁₄F₃NO₂. Вирахувано, %: C 60,60; H 4,75; N 4,71.

S(+)-3-Ацетил-6-(4-фторофеніл)-4-метил-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он.

Вихід 63%, т.пл. 110-113°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1675, 1705 (C=O), 3200 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,98 с (3H, CH₃), 2,33 с (3H, CH₃), 2,98 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 3,19 д (1H, CH₂, J 18,0Гц), 7,10-7,13 м (2H_{аром.}), 7,46 с (1H, NH), 7,50-7,52 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -77,19, -78,95, -112,71. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21,08 (CH₃), 31,38 (CH₃), 36,89 (CH₂), 62,02 кв (C⁴, J 27,6Гц), 115,94, 116,11, 128,22, 128,29, 131,76 (C_{аром.}), 127,06 кв (J 285,4Гц), 132,24 (C⁴), 148,99 (C³), 164,09 (C-F_{аром.}, J 248,9Гц), 164,42 (C=O), 200,50 (C=O). $\alpha_D^{20}=+23,2$ (c=1,0; MeOH). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 316. Знайдено, %: C 57,13; H 4,14; N 4,43. C₁₅H₁₃F₄NO₂. Вирахувано, %: C 57,15; H 4,16; N 4,44.

S(+)-3-Ацетил-4-метил-6-(4-метилфеніл)-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он.

Вихід 91%, т.пл. 145-147°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1690, 1705 (C=O), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,94 с (3H, CH₃), 2,34 с (3H, CH₃), 2,36 с (3H, CH₃), 2,97 д (1H, CH₂, J 17,5Гц), 3,14 д (1H, CH₂, J 17,5Гц), 6,54 с (1H, NH), 7,24 д (2H_{аром.}, J 8,0Гц), 7,38 д (2H_{аром.}, J 8,0Гц). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -78,96. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20,99 (CH₃), 21,08 (CH₃), 31,39 (CH₃), 36,80 (CH₂), 62,09 кв (J 27,6Гц), 124,78 (J 284,2Гц), 126,20, 129,62, 132,18, 132,94 (C_{аром.}), 139,30 (C⁴), 149,28 (C³), 164,70 (C=O), 200,79 (CO), $\alpha_D^{20}=+2,0$ (c=1,0; MeOH). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 312. Знайдено, %: C 61,70; H 5,23; N 4,48. C₁₆H₁₆F₃NO₂. Вирахуваного: C 61,73; H 5,18; N 4,50.

S(+)-3-Ацетил-4-метил-6-(4-метоксифеніл)-6-(трифторометил)-5,6-дигідропіридин-2(1H)-он.

Вихід 71%, т.пл. 105-107°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1695, 1705 (CO), 3210 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,97 с (3H, CH₃), 2,33 с (3H, CH₃), 2,97 д (1H, CH₂, J 17,5Гц), 3,16 д (1H, CH₂, J 17,5Гц), 3,83 с (3H, CH₃O), 6,94 д (2H_{аром.}, J 7,5Гц), 7,41 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: -79,08. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21,08 (CH₃), 31,40 (CH₃), 36,88 (CH₂), 61,92 кв (J 27,6 Гц), 114,26, 127,52, 127,67, 160,15 (C_{аром.}), 124,80 кв (J 284,0Гц), 132,18 (C⁴), 149,21 (C³), 164,53 (C=O), 200,77 (C=O). $\alpha_D^{20}=+48,5$ (c=0,79; MeOH). Мас-спектр: m/z [M]⁺ 312. Знайдено, %: C 58,72; H 4,95; N 4,25. C₁₆H₁₆F₃NO₃. Вирахуваного: C 58,71; H 4,93; N 4,28.

Література:

1. Pat. EP 249149. 16 Dec. 1987. - 3-Benzoyl-4-oxolactams, procedure for their preparation, and their use as herbicides / Curtius J.K. Chem. Abstr. 1988. - Vol. 109.73334.
2. Pat. WO 9514011. 26 May 1995. - 5,6-Dihydropyrone derivatives as protease inhibitor and antiviral agents / Ellsworth EX., Lunney E.T., Bradley D. Chem. Abstr. - 1995. - Vol. 123, 339736.
3. Kikushi H., Sasaki K., Sekuya J., Amagai A., Kubokara Y., Oshima Y. Structural requirements of dictopyrones isolated from Dictyostellium spp. In the regulation of Dictyostellium developed and in antileukemic activity // Bioorg. Med. Chem. - 2004. - Vol. 12, №12. - P.3203-3214.
4. Kawonaka Y., Kobayashi K., Kusuda S., Tatsumi T., Murota M., Nishiyama T., Hisaishi K., Fujii

A., Hirai K., Nishizaki M., Naka M., Komeno M., Nakai H., Toda M. Design and synthesis of orally bioavailable inhibitors of inducible nitric oxide synthase, synthesis and biological evaluation of dihydropyridin-2(1H)imines and 1,5,6,7-tetrahydro-2H-azepin-2-imines // *Bioorg. Med. Chem.* - 2003. - Vol.11, №5. - P.682-702.

5. Ahmad V.U., Nasir M.A. Androchine, an alkaloid from *Androchne aspera* // *Phytochemistry.* - 1987. - Vol.26. - P.585-586.

6. Smoth R.M. Pipermethystine, a novel pyridone alkaloid from *piper methysticum* // *Tetrahedron.* - 1979. - Vol.35, №3. - P.437-439.

7. Hootele C, Colau B., Halin F. Sedum alkaloids. III. A revisez structure for sedinine // *Tetrahedron Lett.* - 1980. - Vol.21, №52. - P.5063-5066.

8. Boll P/M, Hansen J., Simonsen O. Synthesis and molecular structure of pipartine (= piperlongumine) // *Tetrahedron.* - 1984. - Vol.40, №1. - P.171-175.

9. Filler R., Kobayashi Y., Yagupolski L.M. Organofluorine compounds in medicinal chemistry

and biomedical applications.- Elsevier, Amsterdam. 1993.

10. Sukach V., Golovach N., Pirozhenko V., Rusanov E., Vovk M.V. Convenient enantioselective synthesis of β -trifluoromethyl- β -amino-ketones by asymmetric Mannich reaction of aryl trifluoromethyl ketimines with acetone // *Tetrahedron: Asymmetry.* - 2008. - Vol.19. - P.761-764.

11. Fissiuk A.S., Vorontsova M.A., Sagitullin R.S. A new synthesis of 3-phenyl-5,6-dihydropyridin-2(1H)-ones // *Mendeleev Commun.* - 1993, №6. - P.249-251.

12. Фисюк А.С., Воронцова М.А., Иванов С.А. Новый синтез 3-арил-5,6-дигидропиридин-2(1H)-онов // *Химия гетероцикл. соед.* - 1994. - №6. - С.812-815.

13. Fisyuk A.S., Poendaev N.N., Bundel' Y.G. A new route for synthesis of 5,6-dihydropyridin-2(1H)-ones, 2-pyridones and (4-hydroxy-2-oxopiperid-3-yl)-pyridinium chlorides by intramolecular cyclization of N-3-oxoalkylchloroacetamide derivatives // *Mendeleev Commun.* - 1998. - №1. - P.12-13.