

## РЕЦИКЛИЗАЦИЯ АЗЛАКТОНОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С ЕНАМИНОКАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

Д. В. Пенина<sup>1</sup>, П. С. Романов<sup>1</sup>, Т. И. Степаненко<sup>1</sup>, М. Ю. Крысин<sup>1</sup>, М. А. Презент<sup>2</sup>,  
Фам Тхи Хонг Зуен<sup>1</sup>, А. С. Соловьев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Воронежский государственный университет,

<sup>2</sup> Институт органической химии РАН им. Н. Д. Зелинского, г. Москва

Поступила в редакцию 19.03.10 г.

**Аннотация.** Взаимодействием азлактонов с C,N-динуклеофильными енаминокарбонильными реагентами получены производные тетрагидропиридин-2-она и новые полифункциональные пиридо[2,3-d]пиримидины.

**Ключевые слова:** Азлактоны, енамины, рециклизация, динуклеофилы, домино-реакции.

**Abstract.** Tetrahydropyridin-2-ones and new polyfunctional pyrido[2,3-d]pyrimidines were obtained by the reaction of azlactones with C,N-dinucleophilic enamino-carbonylic reagents.

**Keywords:** Azlactones, enamines, recyclization, dinucleofiles, domino-reactions.

Арилиденоксазолонаты привлекают внимание исследователей главным образом в качестве удобных синтетических интермедиатов для получения ряда гетероциклических соединений [1,2]. Наш интерес к оксазолонам связан в первую очередь с изучением реакций рециклизации оксазолонового кольца при взаимодействии с 1,3-динуклеофилами, т.к. такие реакции на данный момент практически не исследованы.

С целью синтеза новых биологически важных гидрированных производных 2-оксопиридинов изучено взаимодействие экзоциклических  $\alpha,\beta$ -непредельных оксазолонов с C,N-динуклеофильными реагентами, содержащими различно локализованный енаминокарбонильный фрагмент (эфирами  $\beta$ -аминокротоновой кислоты, 6-амино-4-оксопиримидинами).

Исходные азлактоны получены реакциями N-ароилпроизводных глицина с ароматическими альдегидами [3].

В ходе проведенного исследования было обнаружено, что при нагревании азлактонов с эфирами  $\beta$ -аминокротоновой кислоты в уксусной кислоте в течение 12—18 часов, приводит к раскрытию оксазолонового цикла и дальнейшей рециклизации в полифункциональные тетрагидропиридин-2-оны (схема 1).

Структура целевых N-(5-R-4-арил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)бензамидов Ia,b однозначно установлена на основании данных ЯМР <sup>1</sup>H — спектроскопии.

Образование 1,2,3,4-тетрагидропиридин-2-онов подтверждается наличием сигналов протонов H<sub>3</sub> и H<sub>4</sub> гетероцикла. Сигнал протона H<sub>3</sub> ( $\delta \sim 5,1$  м.д.) является дублетом дублетов вследствие спин-спинового взаимодействия с протонами H<sub>4</sub> цикла и NH амидного заместителя. Дублет протона H<sub>4</sub> наблюдается около 4,5 м.д. Отнесение сигналов протонов N-H, наличие которых также подтверждает рециклизацию азлактонов, сделано на осно-

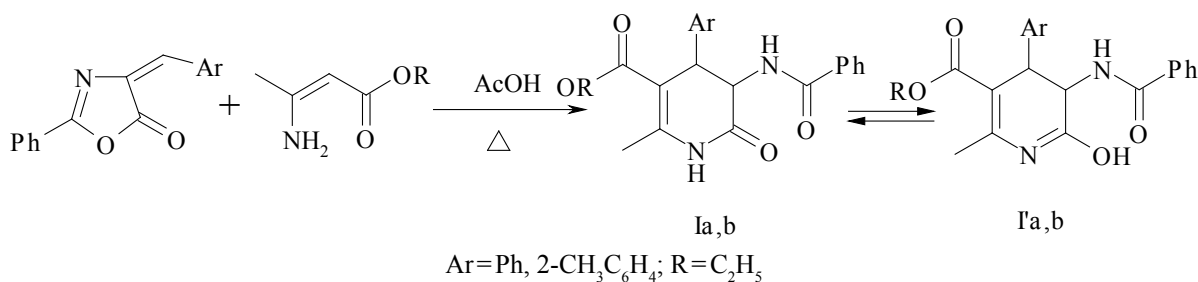


Схема 1

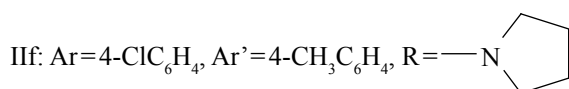
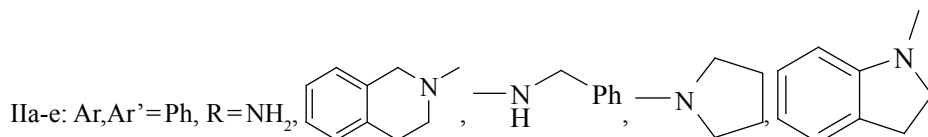
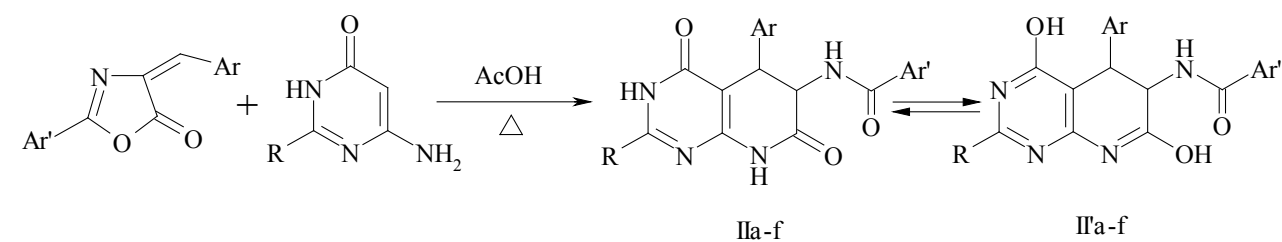


Схема 2

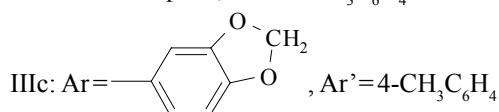
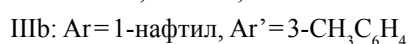
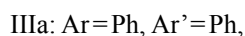
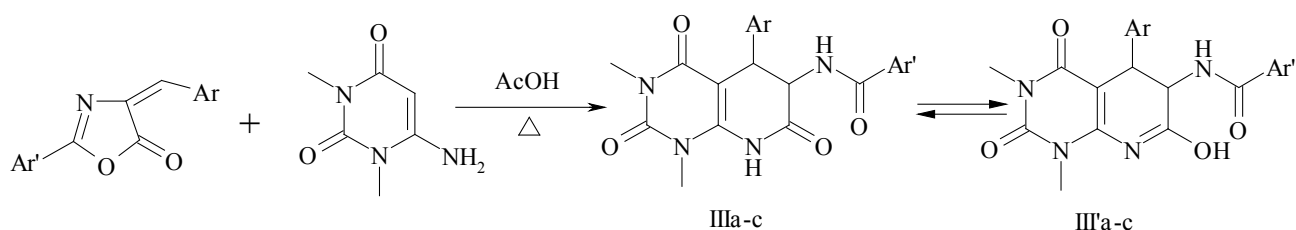


Схема 3

вании литературных данных и мультиплетности. В более слабом поле (~10 м.д.) вследствие большей кислотности находится сигнал N<sub>1</sub>-H. Кроме того, значение химического сдвига для данного сигнала однозначно исключает возможность существования (в условиях съемки спектров) лактимной таутомерной формы I'a,b. Для подобных соединений OH-группы проявляются в области > 12—13 м.д.

В литературе [4] приведен единичный пример рециклизации азлактонов при взаимодействии с 2,6-диаминопиридин-4-онами. С целью синтеза новых полифункциональных пиридо[2,3-d]пиридинонов исследовано взаимодействие 6-амино-4-оксопиридинонов, содержащих разнообразные аминогруппы или оксогруппу в положении 2, с азлактонами (схемы 2 и 3). Синтез проводили при нагревании реагентов в уксусной кислоте в течение 18—22 часов.

Можно предположить, что взаимодействие арилиденоксазолонов 3 с C,N — динуклеофилами протекает через последовательность реакций

(домино-процесс) C-присоединения по Михаэлю к экзоциклической C=C оксазолона и рециклизации с участием аминогруппы динуклеофила и оксазолонового кольца.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций, анализ реакционных смесей, определение индивидуальности и установление структуры полученных соединений осуществлялись методами ТСХ, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии.

ТСХ проводилась на пластинах Merk UV — 254, элюенты — индивидуальные органические растворители (хлороформ, этилацетат, изопропиловый спирт и др.) и их смеси в различных соотношениях, проявитель — УФ-излучение, пары иода.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H сняты на приборах Bruker AC-300 (300 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub> относительно ТМС.

2-Арил-4-арилиден-4Н-оксазол-5-оны синтезированы по известной методике [3]. Температуры

## Характеристики соединений Ia,b, IIa-f, IIIa-c

№	Брутто-формула	Выход, %	$T_{пл}$ , °C	M	Найдено/Вычислено, %		
					C	N	H
Ia	$C_{22}H_{22}N_2O_4$	65	204—206	378	69,83/69,90	5,86/5,80	7,40/7,45
Ib	$C_{26}H_{24}N_2O_4$	47	196—198	428	72,88/72,80	5,65/5,70	6,54/6,50
IIa	$C_{20}H_{17}N_5O_3$	64	> 300	365	63,99/63,90	4,56/4,50	18,66/18,70
IIb	$C_{29}H_{25}N_5O_3$	53	> 300	481	70,86/17,80	5,13/5,10	14,25/14,30
IIc	$C_{27}H_{23}N_5O_3$	48	> 300	455	69,66/69,70	4,98/5,00	15,04/15,00
IId	$C_{24}H_{23}N_5O_3$	61	> 300	419	67,12/67,00	5,40/5,45	16,13/16,10
IIe	$C_{28}H_{23}N_5O_3$	51	298—300	467	70,43/70,40	4,85/4,80	14,67/14,70
IIf	$C_{25}H_{24}ClN_5O_3$	60	287—289	467,5	62,83/62,80	5,06/5,10	14,65/14,70
IIIa	$C_{22}H_{20}N_4O_4$	64	266—268	380	65,34/65,30	4,98/5,00	13,85/13,80
IIIb	$C_{27}H_{24}N_4O_4$	56	179—181	444	69,22/69,10	5,16/5,20	11,96/11,80
IIIc	$C_{24}H_{22}N_4O_6$	48	254—256	454	62,33/62,20	4,79/4,70	12,12/12,10

Таблица 2

## Данные спектрального анализа соединений Ia,b, IIa-f, IIIa-c

Соединение	Химический сдвиг, $\delta$ , м.д
<i>I</i>	<i>2</i>
Ia	1,14т(3H, $\underline{MeCH_2}$ , J=7,8Гц); 2,40с(3H, Me-C <sub>6</sub> ); 4,05 с(2H, $\underline{MeCH_2}$ , J=7,8Гц); 4,52д(1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,7Гц); 5,03дд(1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,7, 7,4Гц); 6,95—7,08, 7,14—7,33, 7,37—7,58, 7,68 все- м (10H, аромат); 7,71д(1H, N-Намид, J=7,4Гц); 10,25 с(1H, N-N пирид)
Ib	2,38с(3H, Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ); 2,43с(3H, Me-пирид); 3,76с(3H, MeO); 4,43д(1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,8Гц); 5,24 дд(1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=7,3; 6,8 Гц); 7,12—8,05 м(11H, N-аромат); 8,06 д (1H, N-N амид, J=7,3 Гц); 10,05 с(1H, N-N пирид)
IIa	4,47 д(1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,6 Гц); 5,03 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,6; 7,1 Гц); 6,70 с (2H, NH <sub>2</sub> ); 7,08—7,72 м (10H, ароматич); 7,85 д (1H, NH амид, J=7,1 Гц); 10,55 с (1H, NH пирид); 10,83 с (1H, NH пиримид)
IIb	2,89 т (2H, $\underline{CH_2CH_2N}$ , J=5,9 Гц); 3,88 т (2H, $\underline{CH_2CH_2N}$ , J=5,9 Гц); 4,58 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,8 Гц); 4,81 с (2H, $\underline{CH_2N}$ ); 5,09 д (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,8; 7,7 Гц); 7,00—7,67 м (14H ароматич); 7,72 д (1H, NH амид, J=7,7Гц); 10,70 с (1H, NH пирид); 11,15 с (1H, NH пиримид)
IIc	4,50 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,7Гц); 4,55 д (1H, $\underline{CH_2Ph}$ , <sup>2</sup> J=13.1 Гц); 4,61 д (1H, $\underline{CH_2Ph}$ , <sup>2</sup> J=13.1 Гц); 4,97 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,7; 7,4Гц); 7,03—7,80; 8,26 м (15H, ароматич +NH); 8,17 д (1H, NH амид, J=7,4 Гц); 10,40 с (1H, NH пирид); 10,55 с (1H, NH пиримид)

1	2
IIд	1,95 м (4H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -); 3,47 м (4H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -); 4,59 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,8 Гц); 5,06 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,8 ; 7,5 Гц); 7,03; 7,21; 7,41—7,58 все-м (10H, ароматич); 10,50 (1H, NH пирид); 10,75 с (1H, NH пиримид)
IIе	3,34 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=8,1 Гц); 4,11 т(2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=8,1 Гц); 4,60 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,7 Гц); 5,08 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,3 ; 7,3 Гц); 6,97—7,70 м (14H, ароматич); 7,83 д (1H, NH амид, J=7,3 Гц); 10,65 с(1H, NH пирид); 10,93 с (1H, NH пиримид)
IIд	1,95 м (4H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -); 3,47 м (4H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -); 4,59 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,8 Гц); 5,06 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,8 ; 7,5 Гц); 7,03; 7,21; 7,41—7,58 все-м (10H, ароматич); 10,50 (1H, NH пирид); 10,75 с (1H, NH пиримид)
IIе	3,34 т (2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=8,1 Гц); 4,11 т(2H, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N, J=8,1 Гц); 4,60 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,7 Гц); 5,08 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,3 ; 7,3 Гц); 6,97—7,70 м (14H, ароматич); 7,83 д (1H, NH амид, J=7,3 Гц); 10,65 с(1H, NH пирид); 10,93 с (1H, NH пиримид)
IIф	2,02 м (4H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -); 2,38 с (3H, Me); 3,62 м м (4H, -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -); 4,50 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=6,7 Гц); 5,08 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,7 ; 7,3 Гц); 6,95—7,65 м (8H, ароматич); 7,72 д (1H, NH амид, J=7,3 Гц); 10,45 с (1H, NH пирид); 10,72 с (1H, NH пиримид)
IIIа	3,25 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 3,46 с (3H, CH <sub>3</sub> ); 4,62 д(1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=7,2 Гц); 5,17 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,5 ; 7,2 Гц); 7,04—7,45 м (8H, ароматич); 7,48 д (1H, NH амид, J=6,5 Гц); 7,85 м (2H, ароматич); 11,03 с (1H, NH пирид);
IIIб	2,28 с (3H, Ar-Me); 3,26 с (3H, Me-пиримид); 3,45 с (3H, Me-пиримид); 4,56 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=7,2 Гц); 5,09 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,5 ; 7,2 Гц); 7,10—8,02 м (11H, ароматич+NH-амид); 10,92 с (1H, NH пирид);
IIIс	2,32 с (3H, Ar-Me); 3,28 с (3H, Me-пиримид); 3,41 с (3H, Me-пиримид); 4,53 д (1H, H <sub>4</sub> -пирид, J=7,1 Гц); 5,10 дд (1H, H <sub>3</sub> -пирид, J=6,4 ; 7,1 Гц); 7,00—7,74 (7H, ароматич); 7,79 д (1H, NH амид, J=6,4 Гц); 10,85 с (1H, NH пирид);

плавления и спектральные характеристики соответствуют литературным данным.

N-(5-R-4-гетерил-6-метил-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3-ил)бензамида **Ia,b**

Смесь 0,002 моль азлактона и 0,002 моль эфира β-аминокротоновой кислоты в 5—7 мл уксусной кислоты в течение 12—18 часов. Выпавший после охлаждения и/или добавления петролейного эфира осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

N-[2-гетерил-4,7-диокси-5-арил-3,4,5,6,7,8-гексагидро пиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил]бензиламида **IIa-f**

Эквимольное количество (по 0,002 моль) соответствующих C,N-динуклеофила и 4-арилден-2-арил-1,3-оксазол-5(4H)-она кипятили в 3—5 мл уксусной кислоты в течение 18—22 ч. Выпавший после охлаждения и/или добавления петролейного

эфира осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта.

Соединения **IIIa-c** получены по аналогичной методике.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Application of α-(2-chloroaroyl) thioacetanilides in synthesis: an unusual and highly efficient access to thiochromeno[2,3-*b*]pyridine derivatives / Li-Rong Wen, [et al] // J. Org. Chem. — 2008. — V. 73 — № 5. — P. 1852—1863.
2. The use of 4-hetaryliden- and 4-aryliden-5(4H)-oxazolones as dienophiles / A. Avenoza, [et al] // J. Heterocycl. Chem. — 1997. — V.34. — № 4. — P.1099—1100.
3. Органические реакции / под ред. Р. Адамса. — М.: Изд-во иностр. лит-ры, 1951. — Сб. 3. — С. 190—229.
4. An efficient route for the synthesis of a new class of pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives / Sh. Tu, [et al] // Org. Biomol. Chem. — 2007. — № 5. — P. 1450—1453.

*Пенина Дарья Владимировна* — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: darya.gress@mail.ru

*Романов Павел Сергеевич* — аспирант кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Степаненко Татьяна Ивановна* — студент кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Крысин Михаил Юрьевич* — профессор кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Презент Михаил Абрамович* — научный сотрудник; Институт органической химии РАН им. Н. Д. Зелинского, г. Москва; тел.: 8(903)7938962; e-mail: pre1962@mail.ru

*Фам Тхи Хонг Зуен* — студент кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Соловьев Александр Сергеевич* — к.х.н., доцент кафедры органической химии; Воронежский государственный университет; тел.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Penina Darya V.* — PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: darya.gress@mail.ru

*Romanov Pavel S.* — PhD student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Stepanenko Tatyana I.* — student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Krysin Mikhail Yu.* — professor, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Prezent Mikhail A.* — researcher, N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry RAS, Moscow, tel. 8(903)7938962; e-mail: pre1962@mail.ru

*Fam Tkhi Khong Zuen* — student, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru

*Solovyev Alexandr S.* — associate professor, organic chemistry department, Voronezh State University, tel.: (4732) 208433; e-mail: kaf261@rambler.ru