

КАСКАДНАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ N-АРИЛМАЛЕИМИДОВ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ КАК ОБЩИЙ МЕТОД ПОСТРОЕНИЯ ГИДРИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ

Ю. А. Ковыгин, Н. В. Столповская, А. В. Зорина, А. Л. Сабынин, Д. Ю. Вандышев, А. А. Кружилин, М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»

Поступила в редакцию 05.09.2018 г.

Аннотация. Каскадные (тандемные, домино-) процессы являются перспективной методологией органического синтеза, позволяющей усложнять структуру целевой молекулы в результате комбинации серии последовательных превращений в одной синтетической операции. Наиболее эффективной является последовательность реакций, на ключевой стадии которых образование гетероциклической системы происходит в результате рециклизации интермедиата.

В настоящей работе исследована реакционная способность полиэлектрофильных N-арилмалеимидов при взаимодействии с 1,3-N-C-N- (карбоксимидами, бигуанидами), 1,3-C-C-N- (метилловый эфир β -аминокротоновой кислоты) бинуклеофилами. Актуальность исследования обусловлена разнообразной биологической активностью гидрированных гетероциклических систем. Установлено, что общей последовательностью реакций в данных каскадных процессах являлось первоначальное нуклеофильное присоединение бинуклеофила по типу реакции Михаэля к активированной кратной связи имида и последующее внутримолекулярное нуклеофильное замещение с участием второго нуклеофильного центра бинуклеофила с одновременной рециклизацией промежуточного сукцинимидного интермедиата. Показано, что региоспецифичные реакции карбоксимидов с малеимидами приводили к образованию полифункциональных 4,5-дигидроимидазолов, содержащих фармакофорные полностью гидрированные гетероциклические фрагменты. Первоначальное присоединение полинуклеофильных бигуанидов протекало хемоспецифично с участием терминальной аминогруппы. Последующая рециклизация интермедиата также происходила по концевой иминогруппе бигуанида и приводила к гуанидинсодержащим 4,5-дигидроимидазолам. Взаимодействие метилового эфира β -аминокротоновой кислоты (1,3-C-C-N-бинуклеофил) с малеимидами протекало как комбинация хемоселективного C-присоединения и региоспецифичной рециклизации, приводящей к 4,5-дигидропирролам. Показано, что присутствие каталитических количеств *p*-толуолсульфокислоты являлось наиболее оптимальными условиями проведения реакций. В реакциях с 1,3-бинуклеофилами образования шестичленных гетероциклических систем (пиримидина или пиридина) в результате рециклизации с участием второй карбонильной группы сукцинимидного интермедиата не наблюдалось.

Структура полученных соединений, хемоспецифичность присоединения бинуклеофилов и региоспецифичность последующей рециклизации каскадных процессов взаимодействия малеимидов с 1,3-динуклеофильными реагентами подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии и рентгеноструктурного анализа. Наличие сложноэфирной, амидной групп в синтезированных веществах обуславливает возможность их дальнейшей функциональной диверсификации с целью оптимизации структуры для повышения эффективности биологического действия.

Ключевые слова: малеимиды, бинуклеофилы, рециклизация.

В органической химии для построения гетероциклических систем в основном используются два традиционных подхода: 1) реакции замыка-

ния цикла, в результате которых в ациклических предшественниках образуется одна новая связь и элиминируются малые молекулы; 2) реакции циклоприсоединения, связанные с формированием из ациклических предшественников одновременно двух связей будущего цикла и не сопро-

© Ковыгин Ю. А., Столповская Н. В., Зорина А. В., Сабынин А. Л., Вандышев Д. Ю., Кружилин А. А., Крысин М. Ю., Шихалиев Х.С., 2018

Ковыгин Ю. А., Столповская Н. В., Зорина А. В., Сабынин А. Л., Вандышев Д. Ю., Кружилин А. А., Крысин М. Ю., Шихалиев Х.С.

вождающиеся элиминированием малых молекул. Количество работ отечественных и зарубежных исследователей, посвященных традиционным методам синтеза гетероциклических соединений, их исследованию и применению, чрезвычайно велико.

Требования к эффективности синтетических методов постоянно возрастают, вследствие необходимости одновременного повышения молекулярной сложности и минимизации числа стадий синтетических процедур. Каскадные (тандемные, домино-) процессы являются весьма перспективной методологией органического синтеза, позволяющей усложнять структуру целевой молекулы посредством комбинации серии последовательных превращений в одной синтетической операции.

Среди разработанных методологий домино-превращения, наиболее эффективной является последовательность реакций, на ключевой стадии которых образование гетероциклической системы происходит в результате рециклизации интермедиата. При таком подходе, как правило, существенно повышается хемо-, регио- и стереоселективность процессов, вследствие большей детерминированности расположения реакционных центров реагента и субстрата. В литературе описаны единичные примеры подобных рециклизационных процессов [1-11].

Проблема поиска легкодоступных, полифункциональных субстратов, позволяющих вести направленный каскадный синтез разнообразных гетероциклических структур, является одной из ключевых. В этом отношении обращают на себя внимание 2,5-пирролдионы – циклические амиды малеиновой кислоты. Их взаимодействие с различными бинуклеофилами, в том числе и по домино-маршруту, может приводить к образованию большого числа гидрированных гетероциклических систем. В то же время ряд авторов констатируют образование при взаимодействии пирролдионов с бинуклеофилами лишь линейных продуктов присоединения по кратной связи по типу реакции Михаэля [12-20].

До настоящего времени систематических исследований данных реакций не проводилось. Многие ациклические, циклические и гетероциклические, а также полифункциональные бинуклеофилы не изучены при взаимодействии с малеимидами. Открытыми остаются вопросы, связанные с исследованием механизмов, специфики, хемо- и региоселективности процессов, строе-

ния получаемых гетероциклических соединений, а также исследованием влияния микроволновой активации на параметры исследуемых процессов. В настоящей работе исследована реакционная способность малеимидов при взаимодействии с 1,3-N,N- (карбоксимидамидами, бигуаниды), 1,3-C,N- (метиловый эфир β-аминокротоновой кислоты) бинуклеофилами.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Исследование реакционной способности малеимидов при взаимодействии с бинуклеофилами проводилось при кипячении их эквимольных количествах в соответствующих органических растворителях. После выделения из реакционной массы целевые продукты, очищались перекристаллизацией или же флэш-хроматографией на силикагеле. Контроль за протеканием реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах Merck TLC Silica gel 60 F₂₅₄, элюенты – чистые растворители или их смеси в различных соотношениях.

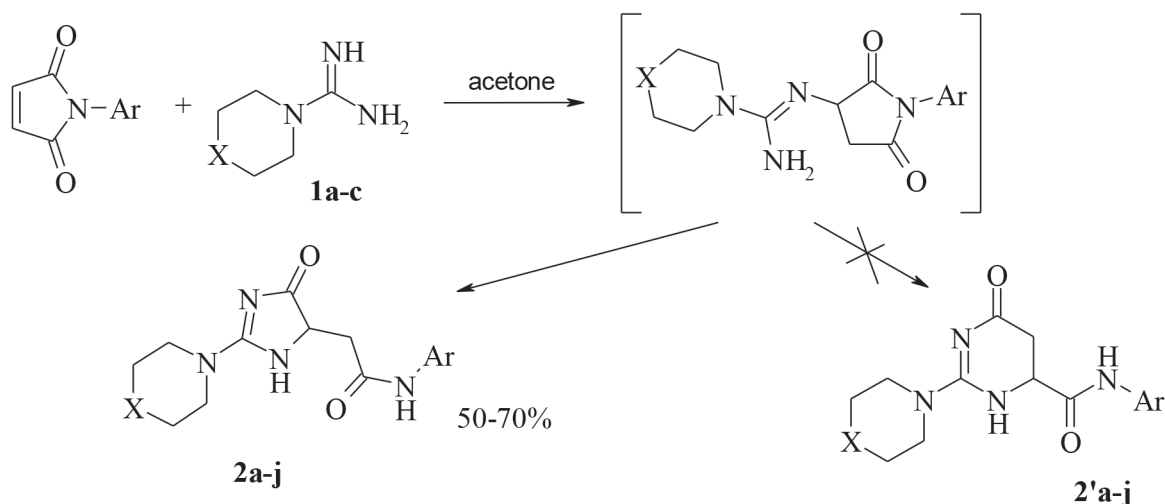
Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 в ДМСО-d₆ при 30 °С, внутренний стандарт - тетраметилсилан.

Монокристаллы соединения **2g** для рентгеновского исследования были получены кристаллизацией из ацетона. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **2g** проводилось на дифрактометре SMART APEX II CCD (MoKα-излучение, графитовый монохроматор, ω-сканирование). Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в анизотропном полноматричном приближении по F2hkl. Все расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS (PC Version. Rev. 5.1).

Элементный анализ выполнялся на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления были определены на приборе ПТП-М.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Мониторинг условий реакции N-арилмалеимидов с карбоксимидамидами **1a-c** показал, что с максимальным выходом процесс протекает при кипячении исходных соединений в ацетоне или хлороформе. При этом предполагаемый химический маршрут реакции включает две стадии: нуклеофильное присоединение аминогруппы карбоксимидамида к двойной связи молекулы N-арилмалеимида и последующая тандемная рециклизация сукцинимидного фрагмента с образованием замещенных 2-[4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил]-N-арилацетамидов **2a-j**.



1: a - X=CH₂; b - X=O; c - X=NCH₃;

2: X=CH₂; Ar: a - C₆H₅; b - 4-C₂H₅OC₆H₄; c - 4-F,3-ClC₆H₃;

X=O; Ar: d - C₆H₅; e - 4-C₂H₅OC₆H₄; f - 4-F,3-ClC₆H₃;

g - 2-ClC₆H₄;

X=NCH₃; Ar: h - C₆H₅; i - 4-C₂H₅OC₆H₄; j - 4-F,3-ClC₆H₃

В спектрах ЯМР ¹H (табл. 1) N-арилацетамидов **2a-j** сигналы экзоциклических CH₂-протонов находились в области 2.35-2.78 м.д., сигнал метинового протона имидазолонового цикла - в области 4.05-4.15 м.д. Амидному протону соответствует синглет при 9.85-10.05 м.д., сигнал NH протона имидазолонового цикла находится в области 8.13-8.43 м.д. На спектрах ЯМР ¹H присутствуют также сигналы протонов заместителей соответствующей мультиплетности в определенных областях.

Рентгеноструктурный анализ N-(2-хлорфенил)-2-(морфолин-4-ил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил)ацетамида **2g** (рис. 1) однозначно подтвердил региоселективное образование пятичленных дигидроимидазолов **2**, а не пиримидинонов **2'**.

Замещенные 2-[4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил]-N-арилацетамиды **2a-j** представляют собой бесцветные порошкообразные вещества с высокими температурами плавления,

Таблица 1.

Данные ЯМР ¹H –спектроскопии 2-[4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил]-N-арилацетамидов **2a-j**

| Соединение | Химический сдвиг, δ, м.д. |
|------------|---|
| 2a | 1.71 (6H, 3CH ₂); 2.35, 2.75 (2H, CH ₂); 4.15 (1H, кв., CH-5); 4.22 (4H, 2CH ₂); 7.29-7.36 (5H, Ar); 8.13 (1H, уш.с.-NH-1); 9.85 (1H, с., NH) |
| 2b | 1.31 (3H, CH ₃); 1.72 (6H, 3CH ₂); 2.42, 2.78 (2H, CH ₂); 3,90 (2H, CH ₂); 4,12 (4H, 2CH ₂); 4,24 (1H, кв., CH-5), 6,97-7,66 (4H, Ar), 8,22 (1H, уш. с.,NH-1), 9,88 (1H, с, NH) |
| 2c | 1.71 (6H, 3CH ₂); 2.44, 2,73 (2H, CH ₂); 3,91 (4H, 2CH ₂); 4,05 (1H, кв., CH-5); 6,98-7,54 (3H, Ar); 8,23 (1H, уш. с., NH-5); 9,87 (1H, с, NH) |
| 2d | 2.50, 2.77 (2H, CH ₂); 3.85 (8H, 4CH ₂); 4.05 (1H, кв., CH-5); 7.14-7.34 (5H, Ar); 8.37 (1H, уш., с., NH-1); 9.92 (1H, с, NH) |
| 2e | 1.31 (3H, CH ₃); 2.52, 2,74 (2H, CH ₂); 3.85 (10H, 4CH ₂ + CH ₂); 4.05 (1H, кв., CH-5); 6.81-7.34 (4H, Ar); 8.37 (1H, уш. с., NH-1); 9.88 (1H, с., NH) |
| 2f | 2.52, 2.78 (2H, CH ₂); 3.87 (8H, 4CH ₂); 4.05 (1H, кв., CH-5); 6.98-7.54 (3H, Ar); 8.23 (1H, уш. с., NH-1); 9.87 (1H, с., NH) |
| 2g | 2.50, 2.78 (2H, CH ₂); 3.86 (8H, 4CH ₂); 4.10 (1H, кв., CH-5); 7.00-7.54 (4H, Ar); 8.20 (1H, уш. с., NH-1); 9.85 (1H, с., NH) |
| 2h | 1.31 (3H, CH ₃); 2.23 (3H, CH ₃ N); 2.48, 2.77 (2H, CH ₂); 2.58, 3.80 (8H, 4CH ₂); 4.08 (1H, кв., CH-5); 6.81-7.34 (4H, Ar); 8.35 (1H, уш. с., NH-1); 9.80 (1H, с., NH) |
| 2i | 1.31 (3H, CH ₃); 2.23 (3H, CH ₃ N); 2.49, 2.79 (2H, CH ₂); 2.58, 3.80 (8H, 4CH ₂); 4.10 (1H, кв., CH-5); 6.80-7.42 (3H, Ar); 8.35 (1H, уш. с., NH-1); 9.88 (1H, с., NH) |
| 2j | 2.23 (3H, CH ₃ N); 2.48, 2.77 (2H, CH ₂); 2.58, 3.80 (8H, 4CH ₂); 4.08 (1H, кв., CH-5); 7.16-7.36 (5H, Ar); 8.42 (1H, уш. с., NH-1); 9,83 (1H, с., NH) |

Ковыгин Ю. А., Столповская Н. В., Зорина А. В., Сабынин А. Л., Вандышев Д. Ю., Кружилин А. А., Крысин М. Ю., Шихалиев Х. С.

ограниченно растворимые в хлороформе, ацетоне, спиртах, хорошо растворимые в диметилформамиде, диметилсульфоксиде. Данные элементного анализа, а также физические константы соединений **2a-j** представлены в таблице 2.

Несмотря на то, что арилбигуаниды **3a-c** представляют собой полинуклеофильные соединения, было установлено, что при взаимодействии с N-арилмалеимидами циклизация протекает с участием гуанидинового фрагмента, то есть в

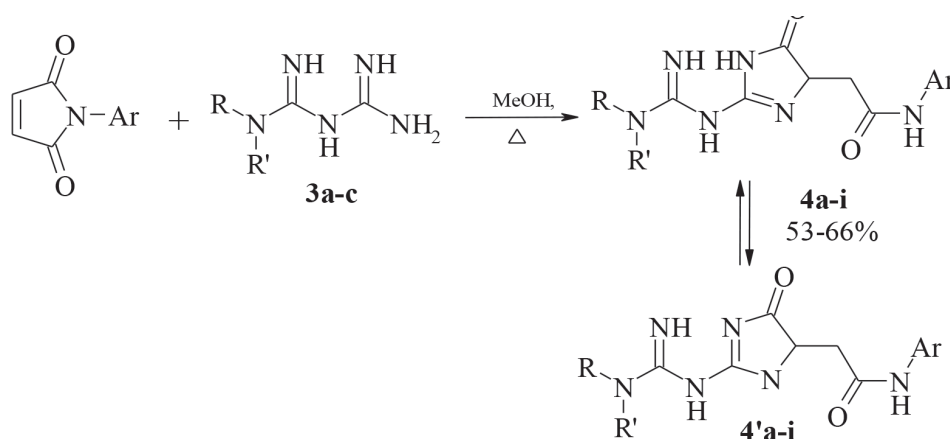
этих реакциях бигуаниды ведут себя как 1,3-N,N-бинуклеофильные реагенты.

В данном случае взаимодействие протекает также в две стадии. На первой стадии аминогруппа концевого гуанидинового фрагмента бигуанида присоединяется к двойной связи арилмалеимида, на второй – малеимидный фрагмент рециклизуется с образованием имидазолонного цикла. В результате реакции был синтезирован ряд замещенных 5-оксо-4,5-дигидро-1H-

Таблица 2.

Физико-химические константы и выходы 2-[4-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-5-ил]-N-арилацетамидов **2a-j**

| Соединение | Брутто-формула | Выход, % | T _{пл} , °C | Mz | Вычислено/Найдено, % | | |
|------------|--|----------|----------------------|--------|----------------------|------|-------|
| | | | | | C | H | N |
| 2a | C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂ | 55 | 219 | 300.36 | 63.98 | 6.71 | 18.65 |
| | | | | | 64.00 | 6.69 | 18.72 |
| 2b | C ₁₈ H ₂₄ N ₄ O ₃ | 50 | 250 | 344.42 | 62.77 | 7.02 | 16.27 |
| | | | | | 62.70 | 6.99 | 16.25 |
| 2c | C ₁₆ H ₁₈ ClFN ₄ O ₂ | 58 | 246 | 352.80 | 54.47 | 5.14 | 15.88 |
| | | | | | 54.38 | 5.18 | 15.83 |
| 2d | C ₁₅ H ₁₈ N ₄ O ₃ | 63 | 255 | 302.34 | 59.59 | 6.00 | 18.53 |
| | | | | | 60.01 | 5.96 | 18.54 |
| 2e | C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₄ | 69 | 268 | 346.39 | 58.95 | 6.40 | 16.17 |
| | | | | | 58.89 | 6.45 | 16.12 |
| 2f | C ₁₅ H ₁₆ ClFN ₄ O ₃ | 70 | 220 | 354.77 | 50.78 | 4.55 | 15.79 |
| | | | | | 50.82 | 4.61 | 15.68 |
| 2g | C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₃ | 68 | 232 | 336.78 | 53.50 | 5.09 | 16.64 |
| | | | | | 53.52 | 5.11 | 16.70 |
| 2h | C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ | 63 | 224 | 315.38 | 60.94 | 6.71 | 22.21 |
| | | | | | 61.02 | 6.76 | 22.19 |
| 2i | C ₁₈ H ₂₅ N ₅ O ₃ | 55 | 259 | 359.43 | 60.15 | 7.01 | 19.48 |
| | | | | | 60.18 | 6.95 | 19.52 |
| 2j | C ₁₆ H ₁₉ ClFN ₅ O ₂ | 62 | 240 | 367.81 | 52.25 | 5.21 | 19.04 |
| | | | | | 52.31 | 5.23 | 18.98 |



3 a - R = H; R' = 4-CH₃C₆H₄; **b** - R = H; R' = C₆H₅; **c** - R+R' = indol-3-yl
4 a - R = H; R' = 4-CH₃C₆H₄; Ar = 4-CH₃C₆H₄; **b** - R = H; R' = 4-CH₃C₆H₄; Ar = C₆H₅; **c** - R = H; R' = C₆H₅; Ar = 4-ClC₆H₄; **d** - R = H; R' = C₆H₅; Ar = 4-CH₃OC₆H₄; **e** - R = H; R' = C₆H₅; Ar = 3-ClC₆H₄; **f** - R = H; R' = C₆H₅; Ar = 4-FC₆H₄; **g** - R+R' = indol-3-yl; Ar = 4-CH₃OC₆H₄; **h** - R+R' = indol-3-yl; Ar = C₆H₅; **i** - R+R' = indol-3-yl; Ar = 3,5-di-ClC₆H₃

имидазол-4-ил-*N*-арилацетамидов **4a-i**, для которых возможно существование таутомерной формы **4'a-i**.

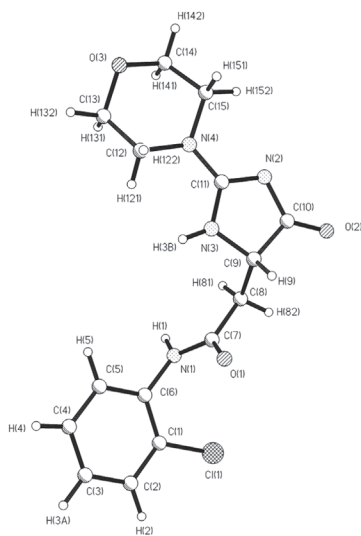


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **2g** (по данным PCA)

Структура полученных продуктов подтверждена данными ЯМР ^1H спектроскопии (табл. 3). Сигналы протонов экзоциклической CH_2 группы соединений **4a-i** находятся в области 2.60 – 3.00 м.д., метиновый протон имидазольного цикла - в области 4.40 – 4.70 м.д. Амидному протону соответствует синглет при 9.80-10.30 м.д., сигнал NH-протона имидазольного цикла находится в области 8.50– 9.40 м.д. На спектрах ЯМР ^1H присутствуют также сигналы ароматических и экзоциклических NH-протонов за-

меченных 5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил-*N*-арилацетамидов **4a-i** соответствующей мультиплетности в определенных областях.

Кроме того, наличие с одной стороны основного атома азота экзоциклического гуанидинового фрагмента ($>\text{C}=\text{NH}$) и амидного протона в имидазольном цикле позволяет предположить образование внутримолекулярной водородной связи, стабилизирующей таутомерную форму **4a-i**.

Соединения **4a-i** представляют собой бесцветные порошкообразные вещества ограниченно растворимые в спиртах, тетрагидрофуране, диоксане, хорошо растворимые в диметилсульфоксиде, диметилформамиде. Данные элементного анализа, а также физические константы соединений **4a-i** представлены в таблице 4.

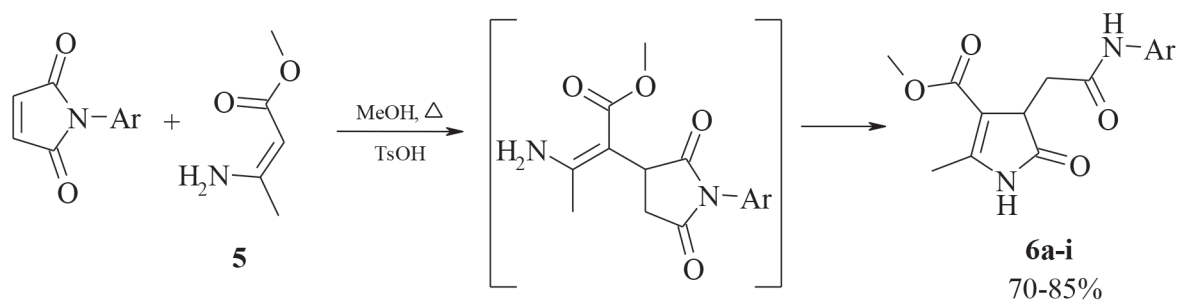
Наличие реакционных функциональных групп обуславливает возможность дальнейшей диверсификации структуры соединений **4**.

В продолжение изучения возможности применения *N*-арилмалеимидов в tandemных процессах были исследованы их реакции с 1,3-С,N- бинуклеофильным реагентом – метиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты **5** в различных условиях: кипячение в органических растворителях (диэтиловый эфир, спирты, диоксан, диметилформамид, уксусная кислота) в том числе с применением кислотного и основного катализа. По данным тонкослойной хроматографии во всех случаях наблюдается образование одного и того же мажорного продукта. Мониторинг условий проведения

Таблица 3

Данные спектрального анализа 5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил-*N*-арилацетамидов **4a-i**

| Соединение | Химический сдвиг, δ , м.д. |
|------------|---|
| 4a | 2.25 (6H, с., 2CH_3); 2.70 (2H, CH_2); 4.38 (1H, к., CH-5); 6.90-7.70 (11H, Ar + 3NH); 9.40 (1H, уш. с., NH-1); 9.85 (1H, с, NH) |
| 4b | 2.30 (3H, с., CH_3); 2.60-2.90 (2H, CH_2); 4.38 (1H, к., CH-5); 6.80-7.70 (12H, Ar + 3NH); 9.40 (1H, с., NH-1); 9.85 (1H, с, NH) |
| 4c | 2.90 (2H, CH_2); 4.70 (1H, м. CH-5); 6.20 (2H, с., 2NH); 6.80-7.65 (9H, Ar); 8.70 (1H, уш. с., NH) 9.40 (1H, уш. с., NH-1); 10.25 (1H, с., NH) |
| 4d | 2.95 (2H, CH_2); 4.60 (1H, CH-5); 3.80 (3H, с., OCH_3); 6.35 (2H, с., 2NH); 6.90-7.60 (9H, Ar); 8.60 (1H, уш. с., NH) 9.40 (1H, уш. с., NH); 10.20 (1H, с., NH) |
| 4e | 2.90 (2H, CH_2); 4.60 (1H, CH-5); 6.35 (2H, с., 2NH); 7.00-7.60 (9H, Ar); 8.70 (1H, уш. с., NH) 9.40 (1H, уш. с., NH - 1); 10.10 (1H, с., NH) |
| 4f | 3.00 (2H, CH_2); 4.50 (1H, CH-5); 6.40 (2H, с., 2NH); 6.90-7.50 (9H, Ar); 8.50 (1H, уш. с., NH) 9.40 (1H, уш. с., NH-1); 10.20 (1H, с., NH) |
| 4g | 2.60-2.90 (2H, CH_2); 3.35, 4.15 (4H, 2CH_2); 3.80 (3H, с., OCH_3) 4.45 (1H, к., CH-5); 6.80-7.20 (8H, Ar); 7.50 (2H, 2NH); 8.50 (1H, с., NH-1); 9.75 (1H, с, NH) |
| 4h | 2.60-2.80 (2H, CH_2); 3.45, 4.10 (4H, 2CH_2) 4.50 (1H, к., CH-5); 6.90-7.30 (9H, Ar); 7.50 (2H, 2NH); 8.60 (1H, с., NH-1); 9.90 (1H, с, NH) |
| 4i | 2.70-2.90 (2H, CH_2); 3.60, 4.10 (4H, 2CH_2) 4.70 (1H, к., CH-5); 6.80-7.40 (7H, Ar); 7.50 (2H, 2NH); 8.70 (1H, с., NH-1); 10.00 (1H, с, NH) |



Ar = a - 3,5-diClC₆H₃; b - 4-CO₂EtC₆H₄; c - 4-CH₃C₆H₄; d - 3,5-diCH₃C₆H₃;
e - 4-EtC₆H₄; f - 3,4-diClC₆H₃; g - 2,4-diCH₃OC₆H₃; h - 3-F-C₆H₄; i - CH₂C₆H₅

Таблица 4.

Физико-химические константы и выходы 5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-4-ил-N-арилацетамидов **4a-i**.

| Соединение | Брутто-формула | Выход, % | T _{пл} , °C | Mz | Вычислено/Найдено, % | | |
|------------|---|----------|----------------------|--------|----------------------|------|-------|
| | | | | | C | H | N |
| 4a | C ₂₀ H ₂₂ N ₆ O ₂ | 66 | 201 | 378.44 | 63.48 | 5.86 | 22.21 |
| | | | | | 63.51 | 5.91 | 22.18 |
| 4b | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₂ | 60 | 222 | 364.41 | 62.62 | 5.53 | 23.06 |
| | | | | | 62.71 | 5.49 | 23.02 |
| 4c | C ₂₀ H ₂₂ ClN ₆ O ₂ | 54 | 187 | 384.83 | 56.18 | 4.45 | 21.84 |
| | | | | | 56.12 | 4.50 | 21.89 |
| 4d | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₃ | 53 | 196 | 380.41 | 59.99 | 5.30 | 22.09 |
| | | | | | 60.02 | 5.32 | 22.12 |
| 4e | C ₁₈ H ₁₇ ClN ₆ O ₂ | 58 | 179 | 384.83 | 56.18 | 4.45 | 21.84 |
| | | | | | 56.21 | 4.47 | 21.79 |
| 4f | C ₁₈ H ₁₇ FN ₆ O ₂ | 60 | 157 | 368.37 | 58.69 | 4.65 | 22.81 |
| | | | | | 58.70 | 4.59 | 22.84 |
| 4g | C ₂₁ H ₂₂ N ₆ O ₂ | 62 | 122 | 406.45 | 62.06 | 5.46 | 20.68 |
| | | | | | 62.00 | 5.43 | 20.59 |
| 4h | C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O ₃ | 57 | 138 | 376.42 | 63.82 | 5.36 | 22.33 |
| | | | | | 63.78 | 5.42 | 22.35 |
| 4i | C ₂₀ H ₁₈ Cl ₂ N ₆ O ₂ | 55 | 144 | 445.31 | 53.94 | 4.07 | 18.87 |
| | | | | | 54.01 | 4.05 | 18.82 |

реакций показал, что максимального выхода (70-85%) целевых продуктов можно достичь кипячением исходных реагентов в метаноле с добавлением каталитических количеств толуолсульфокислоты. Анализ ЯМР ¹H спектров выделенных соединений подтвердил ранее предложенную структуру замещенных 5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилатов **6a-i**. При этом химический маршрут реакции предполагает нуклеофильное присоединение СН-протона молекулы енамина к двойной связи N-арилмалеимида с последующей рециклизацией малеимидного фрагмента с участием аминогруппы бинуклеофила.

Использование кислотного катализа, очевидно, способствует первоначальному присоединению СН протона метил-3-аминокротоната **5** к двойной связи молекулы N-арилмалеимида.

В ЯМР ¹H спектрах соединений **6a-i** присутствует синглет протонов CH₃ группы пиррольно-

го цикла в области 2.30 м.д, два дублета дублетов протонов экзоциклических CH₂-групп при 2.70-3.00 м.д., синглет при 3.60 м.д соответствует трем метильным протонам сложноэфирной группы. Сигнал метинового протона пиррольного цикла находится в области 3.45 м.д., синглет эндоциклического NH протона – в области 9.80 м.д. Синглет при 10.35 м.д соответствует амидному NH-протону. В спектрах присутствуют также сигналы протонов заместителей соответствующей мультиплетности в определенных областях (табл. 5). Данные элементного анализа, а также физические константы соединений **6a-i** представлены в таблице 6.

Полученные метил-4-(2-ариламино-2-оксоэтил)-2-метил-5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилаты **6a-i** представляют собой порошкообразные вещества белого цвета, ограниченно растворимые в спиртах, тетрагидрофуране, диоксане, хорошо растворимые в диметилформамиде.

Таблица 5.

Данные спектрального анализа этил-2-метил-4-[(2-ариламино)-2-оксоэтил]-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилатов **6a-i**

| Соединение | Химический сдвиг, δ, м.д. |
|------------|---|
| 6a | 2.30 (3H, с., CH ₃); 2.70-2.90 (2H, CH ₂); 3.40 (1H, CH-5); 3.60 (3H, с., OCH ₃); 6.90-7.20 (3H, Ar); 9.70 (1H, с., NH-1); 10.30 (1H, с., NH) |
| 6b | 1.70 (3H, с., CH ₃); 2.30 (3H, с., CH ₃); 2.70-2.90 (2H, CH ₂); 3.20 (2H, CH ₂); 3.45 (1H, CH-5); 3.60 (3H, с., OCH ₃); 6.80-7.30 (4H, Ar); 9.70 (1H, с., NH-1); 10.20 (1H, с., NH) |
| 6c | 1.20 (3H, с., CH ₃); 2.27 (3H, с., CH ₃); 2.60-2.90 (2H, CH ₂); 3.40 (1H, CH-5); 3.65 (3H, с., OCH ₃); 6.80-7.20 (4H, Ar); 9.60 (1H, с., NH-1); 10.30 (1H, с., NH) |
| 6d | 1.25 (6H, с., 2CH ₃); 2.35 (3H, с., CH ₃); 2.60-2.90 (2H, CH ₂); 3.50 (1H, CH-5); 3.70 (3H, с., OCH ₃); 6.90-7.30 (3H, Ar); 9.60 (1H, с., NH-1); 10.30 (1H, с., NH) |
| 6e | 1.20 (3H, CH ₂ CH ₃); 2.30 (3H, с., CH ₃); 2.55 (2H, CH ₂ CH ₃); 2.70-2.95 (2H, CH ₂); 3.40 (1H, CH-5); 3.55 (3H, с., OCH ₃); 7.00-7.50 (4H, Ar); 9.65 (1H, с., NH-1); 10.35 (1H, с., NH) |
| 6f | 2.30 (3H, с., CH ₃); 2.75-3.00 (2H, CH ₂); 3.40 (1H, CH-5); 3.60 (3H, с., OCH ₃); 7.00-7.30 (3H, Ar); 9.90 (1H, с., NH-1); 10.40 (1H, с., NH) |
| 6g | 1.20 (6H, с., 2CH ₃); 2.25 (3H, с., CH ₃); 2.70-2.90 (2H, CH ₂); 3.45 (1H, CH-5); 3.65 (3H, с., OCH ₃); 6.90-7.30 (3H, Ar); 9.60 (1H, с., NH-1); 10.25 (1H, с., NH) |
| 6h | 2.20 (3H, с., CH ₃); 2.70-3.00 (2H, CH ₂); 3.45 (1H, CH-5); 3.60 (3H, с., OCH ₃); 7.20-7.50 (4H, Ar); 9.80 (1H, с., NH-1); 10.40 (1H, с., NH) |
| 6i | 2.30 (3H, с., CH ₃); 2.75-3.00 (2H, CH ₂); 3.40 (1H, CH-5); 3.60 (3H, с., OCH ₃); 4.20 (2H, CH ₂); 7.00-7.50 (5H, Ar); 9.80 (1H, с., NH-1); 10.30 (1H, с., NH) |

Таблица 6.

Физико-химические константы и выходы этил-2-метил-4-[(2-ариламино)-2-оксоэтил]-5-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоксилатов **6a-i**

| Соединение | Брутто-формула | Выход, % | T _{пл} , °C | Mz | Вычислено/Найдено, % | | |
|------------|---|----------|----------------------|--------|----------------------|------|------|
| | | | | | C | H | N |
| 6a | C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ | 70 | 197 | 357.20 | 50.44 | 3.95 | 7.84 |
| | | | | | 50.47 | 3.89 | 7.82 |
| 6b | C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₆ | 72 | 115 | 360.37 | 59.99 | 5.59 | 7.77 |
| | | | | | 60.03 | 5.53 | 7.75 |
| 6c | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ | 83 | 160 | 302.33 | 63.57 | 6.00 | 9.27 |
| | | | | | 63.58 | 5.94 | 9.32 |
| 6d | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 80 | 194 | 316.36 | 64.54 | 6.37 | 8.85 |
| | | | | | 64.56 | 6.37 | 8.92 |
| 6e | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₄ | 85 | 173 | 316.36 | 64.54 | 6.37 | 8.85 |
| | | | | | 64.49 | 6.41 | 8.79 |
| 6f | C ₁₅ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O ₄ | 78 | 181 | 357.20 | 50.44 | 3.95 | 7.84 |
| | | | | | 50.41 | 3.87 | 7.92 |
| 6g | C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆ | 74 | 162 | 348.36 | 58.61 | 5.79 | 8.04 |
| | | | | | 58.66 | 5.75 | 7.98 |
| 6h | C ₁₅ H ₁₅ FN ₂ O ₄ | 70 | 121 | 306.30 | 58.82 | 4.94 | 9.15 |
| | | | | | 58.81 | 4.91 | 9.13 |
| 6i | C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ | 80 | 138 | 302.33 | 63.57 | 6.00 | 9.27 |
| | | | | | 63.49 | 6.07 | 9.32 |

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для бинуклеофилов, содержащих различные реакционные центры, хемоселективность их первичного присоединения по активированной связи C=C пирролиндионов определяет региохимию дальнейших каскадных превращений. Общий механизм тандемных процессов с участием данных реагентов включает нуклеофильное присоединение по типу реакции Михаэля на первой стадии и последующее нуклеофильное замещение в сочетании с перегруппи-

ровкой (рециклизацией) гидрированного циклического имидного интермедиата. На основании данных ЯМР – спектров и рентгеноструктурного анализа (РСА) доказана региоспецифичность образования пятичленных гидрированных гетероциклических систем при взаимодействии пирролиндионов и родственных соединений с 1,3-динуклеофильными реагентами.

Наличие фрагментов, обуславливающих способность к координации молекул на поверхности металлов (тиоэфирная, амидные группы),

Ковыгин Ю. А., Столповская Н. В., Зорина А. В., Сабынин А. Л., Вандышев Д. Ю., Кружилин А. А., Крысин М. Ю., Шихалиев Х.С.

открывает новые возможности применения синтезированных соединений в качестве линкеров (транздюсеров) в биосенсорных системах, ингибиторов коррозии и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е.В. Вельчинская, И. Кузьменко, Л.С. Кулик // Хим. фарм. журнал. 1999. № 3. С.40-42.
2. R. Ballini, G. Bosica. // Tetrahedron. 1995. Vol.51, №14, pp. 4213 – 4222.
3. В.М. Trost, D.C. Lee // J. Org. Chem. 1989. Vol. 54, p. 2271.
4. T. Shimo, Y. Matsuda, T. Iwanaga, T. Shinmyozu, K. Somekawa // Heterocycles. 2007. Vol.71, № 5, pp. 207-210.
5. М.Ю. Крысин, Х.С. Шихалиев, Д.В. Крыльский // Школа молодых ученых. Органическая химия в XX веке Москва. Звенигород, 26-29 апр. 2000 г.: Тезисы докладов. Б. м., 2000. С. 58.
6. Н.-G. Hahn, K.D. Nam, H. Mah // Heterocycles. 2002. Vol. 7, pp. 1283-1289.
7. V.V. Petrov, Yu. A. Kovygin, M.Yu. Krysin // International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH-2003. (Abstr.) Kharkiv, 2003, p. 94.
8. M. Augustin, W.D. Rudolf, R. Pasce // Z. Chem. 1974. Vol.14. P. 434.
9. Y. Bi, L. Bailly, F. Marsais, V. Levacher, C. Paramicaël, G. Dupas // Tetrahedron: Asymmetry. 2004. Vol.15, № 23. P.3703-3706.
10. D. Yu .Vandyshev, Kh. S. Shikhaliev, A. Yu. Potapov // Eur. Chem. Bull., 2015, 4(9), 424-427.
11. D. Yu .Vandyshev, Kh. S. Shikhaliev, A. Yu. Potapov, M.Yu. Krysin // Chem. Heterocycl. Compd. 2015, 51(9), 829–833
12. H-C Shin, G.O. Rankin // J. Heterocycl Chem. 1988. Vol. 25, pp. 589-590.
13. S.D. Pastor, E.T. Hessell // J. Heterocycl Chem. 1988. Vol. 25, p. 807.
14. D.J. Pasto // Tetrahedron. 1984. Vol.40, №15, p. 2805.
15. С.Г. Агболян, К.К. Лулукиан, Г.В. Григорян // Армянский хим. журнал. 1975. Т. XXVIII. №4. С.328-331.
16. D.G. Smyth, A. Nagamatsu, J.S. Fruton // J. Amer. Chem. Soc. 1960. Vol. 82, pp. 4600-4604.
17. E. Friedmann, D.H. Marrian, I. Simon-Reuss // Biochimica et Biophysica Acta. 1952. Vol. 9. P.61-64.
18. D.G. Smyth, H. Tuppy // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure. Vol.168, № 2. P.173-180.
19. E. Majima, S. Goto, H. Hori, Y. Shinohara, Y. M. Hong, H. Terada // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 1995. Vol.1243, № 3. P.336-342.
20. H-C Shin, G.O. Rankin // J. Heterocycl Chem. 1988. Vol.25. P.589-590.

Воронежский Государственный Университет
Ковыгин Ю.А., к.х.н., доцент кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: kovygin@chem.vsu.ru

Столповская Н.В., к.х.н., доцент кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru

Зорина А.В., к.х.н., доцент кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: anna.v.zorina@gmail.com

Сабынин А.Л., ассистент кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: artemsabynin@rambler.ru

Voronezh State University

Kovygin Yu.A., PhD, associate professor; organic chemistry department.

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: kovygin@chem.vsu.ru

Stolpovskaya N.V., PhD, associate professor; organic chemistry department.

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: stolpovskaya@chem.vsu.ru

Zorina A.V., PhD, associate professor; organic chemistry department

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: anna.v.zorina@gmail.com

Sabynin A.L., assistant of Dept. of organic chemistry

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: artemsabynin@rambler.ru

Вандышев Д.Ю., к.х.н., доцент кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: francy_2007@mail.ru

Vandyshv D.Yu., PhD, associate professor; organic chemistry department.

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: francy_2007@mail.ru

Кружилин А.А., аспирант кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: kruzhilin.alexey@gmail.com

Kruzhilin A.A., graduate student of organic chemistry department.

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: kruzhilin.alexey@gmail.com

Крысин М.Ю., д.х.н., профессор кафедры органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: kaf261@rambler.ru

Krysin N.Yu., Dr Sci., professor, organic chemistry department.

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: kaf261@rambler.ru

Шихалиев Х.С., д.х.н., профессор, заведующий кафедрой органической химии

Тел.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

Schikhaliev Kh.S., Dr Sci., professor, Head of the organic chemistry department.

Ph.: +7 (473) 220-84-33

E-mail: chocd261@chem.vsu.ru

CASCADE RECYCLIZATION OF N-ARILMALEIMIDES AT INTERACTION WITH BINUCLEOPHILES AS A GENERAL METHOD FOR CONSTRUCTION OF HYDROGENATED HETEROCYCLIC SYSTEMS

Yu. A. Kovygin, N. V. Stolpovskaya, A. V. Zorina, A. L. Sabynin, D. Yu. Vandyshv, A. A. Kruzhilin, M. Yu. Krysin, Kh. S. Shikhaliev

Voronezh State University

Abstract. Cascade (tandem, domino) processes are a promising methodology of organic synthesis, which makes it possible to complicate the structure of the target molecule as a result of a combination of a series of successive transformations in a single synthetic operation. The most effective is the sequence of reactions, at the key stage of which the formation of a heterocyclic system occurs as a result of the recycling of the intermediate.

The reactivity of polyelectrophilic N-aryl maleimides in the interaction with 1,3-N-C-N- (carboximidamide, biguanide), 1,3-C-C-N- (β -aminocrotonic acid) with binucleophiles was studied in this paper. The relevance of the study is due to the diverse biological activity of hydrogenated heterocyclic systems. It was found that the general sequence of reactions in these cascade processes was the initial nucleophilic attachment of the binucleophil by the type of the Michael reaction to the activated multiple bond of the imide and the subsequent intramolecular nucleophilic substitution involving the second nucleophilic center of the binucleophil with simultaneous recyclization of the intermediate succinimide intermediate. It was shown that regiospecific reactions of carboxymidamides with maleimides led to the formation of polyfunctional 4,5-dihydroimidazoles containing pharmacophore fully hydrogenated heterocyclic fragments. The initial attachment of polynucleophilic biguanides proceeded chemically, with the participation of the terminal amino group. Subsequent recycling of the intermediate also occurred at the terminal imino group of the biguanide and led to guanidine-containing 4,5-dihydroimidazoles. The β -aminocrotonic acid methyl ester interaction (1,3-C-C-N-binucleophilic) with maleimides proceeded as a combination of chemoselective C-addition and regiospecific recyclization leading to 4,5-dihydropyrroles. It was shown that the presence of catalytic amounts of p-toluenesulfonic acid was the most optimal reaction conditions. In reactions with 1,3-binucleophiles, the formation of six-membered heterocyclic systems (pyrimidine or pyridine) as a result of recyclization with the participation of the second carbonyl group of the succinimide intermediate was not observed. The structure of the compounds obtained, the chemospecificity of attachment of binucleophiles and the regiospecificity of the subsequent recyclization at interaction cascade processes of maleimides with

Ковыгин Ю. А., Столповская Н. В., Зорина А. В., Сабынин А. Л., Вандышев Д. Ю., Кружжлин А. А., Крысин М. Ю., Шихалиев Х.С.

1,3-dinucleophilic reagents was confirmed by NMR ¹H spectroscopy and X-ray diffraction analysis. The presence of ester, amide groups in synthesized substances causes the possibility of their further functional diversification with the purpose of optimizing the structure for increasing the effectiveness of biological action.

Keywords: maleimides, binucleophiles, recyclization.

REFERENCES

1. E. V. Veltsinskaya, I. Kuz'menko, L. S. Kulik. Chem Pharm Journal. 1999. № 3. p.40-42.
2. R. Ballini, G. Bosica. Tetrahedron. 1995. Vol. 51. №. 14. pp. 4213 – 4222.
3. B.M. Trost, D.C. Lee. J. Org. Chem. 1989. Vol. 54. p. 2271.
4. T. Shimo, Y. Matsuda, T. Iwanaga, T. Shinmyozu, K. Somekawa. Heterocycles. 2007. Vol. 71. N.5. pp. 207-210.
5. M. Yu. Krysin, Kh. S. Shikhaliev, D. V. Kryl'skii. Proceedings of the Conference-School "Organic chemistry in XX century. Moscow-Zvenygorod. 26-29 Apr. 2000. p. 58.
6. H.-G. Hahn, K.D. Nam, H. Mah. Heterocycles. 2002. Vol. 7. pp. 1283-1289.
7. V.V. Petrov, Yu. A. Kovygin, M.Yu. Krysin. International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles CNH. 2003. (Abstr.) Kharkiv. 2003. p. 94.
8. Augustin M., Rudolf W.D., Pasce R. Z. Chem. 1974. Vol. 14. P.434.
9. Y. Bi, L. Bailly, F. Marsais, V. Levacher, C. Paramicaël, G. Dupas. Tetrahedron: Asymmetry. 2004. Vol.15. N. 23. P. 3703-3706.
10. D. Yu .Vandyshev, Kh. S. Shikhaliev, A. Yu. Potapov. Eur. Chem. Bull., 2015, 4(9), 424-427.
11. D. Yu .Vandyshev, Kh. S. Shikhaliev, A. Yu. Potapov, M.Yu. Krysin. Chem. Heterocycl. Compd. 2015, 51(9), 829–833
12. H-C Shin, G.O. Rankin. J. Heterocycl Chem. 1988. Vol. 25, pp.589-590.
13. S.D. Pastor, E.T. Hessell. J. Heterocycl Chem. 1988. Vol. 25, p. 807.
14. D.J. Pasto. Tetrahedron. 1984. Vol.40, №.15, p. 2805.
15. S.G. Agbol'an, K.K. Luluk'an, G.V. Grygor'an. Arm. Chem J. 1975. T. XXVIII. №4. P.328-331.
16. D.G. Smyth, A. Nagamatsu, J.S. Fruton. J. Amer. Chem. Soc. 1960. Vol. 82, pp. 4600-4604.
17. E. Friedmann, D.H. Marrian, I. Simon-Reuss. Biochimica et Biophysica Acta. 1952. Vol.9. pp. 61-64.
18. D.G. Smyth, H. Tuppy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure. Vol. 168. № 2. P.173-180.
19. E. Majima, S. Goto, H. Hori, Y. Shinohara, Y. M. Hong, H. Terada. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 1995. Vol. 1243. № 3. pp. 336-342.
20. H-C Shin, G.O. Rankin. J. Heterocycl Chem. 1988. Vol. 25. pp. 589-590.