

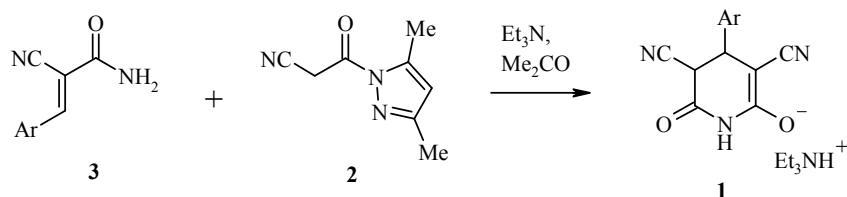
НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ 4-АРИЛ-6-ОКСО-3,5-ДИЦИАНО- 1,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИН-2-ОЛАТОВ (СОЛЕЙ ИМИДОВ ГУАРЕСКИ)

Ключевые слова: 4-арил-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилы, 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразол, имиды Гуарески, 6-оксо-4-(2-хлорфенил)-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиперидин-2-олат, реакция Михаэля.

Производные 2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрила (имиды Гуарески) представляют практический интерес как вещества с противосудорожным, седативным и анальгетическим действием [1], а также как перспективные билдинг-блоки для получения производных биспидина (3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана) [2, 3], полупродукты синтеза биологически активных веществ [4–6] и т. п. Наиболее удобным методом их получения является реакция Гуарески: взаимодействие циануксусного эфира с кетонами и аммиаком [7–11] или, в альтернативном варианте, реакция 2-цианоакрилатов с цианоацетамидом [4, 6, 12, 13]. Классическая реакция Гуарески имеет свои недостатки: колеблющиеся выходы, длительность реакции, а также ограничения, связанные с необходимостью использо-

вания только кетонов в роли карбонильных компонентов. Известно, что имиды Гуарески легко окисляются кислородом воздуха [14], и при введении в реакцию альдегидов вместо кетонов конечными продуктами являются только продукты окисления – 4-алкил(арил)-6-гидрокси-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы или их соли [15–19]. Описаны лишь единичные примеры получения 4-арил-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрилов или их солей [1, 20, 21]. Как правило, либо продукты образуются с низкими выходами, либо методы требуют применения экзотических реагентов – например, Li_3N как источника NH_3 .

Мы установили, что соль имида Гуарески – 6-оксо-4-(2-хлорфенил)-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-олат триэтиламония (**1**) – может быть синтезирована в мягких условиях взаимодействием по Михаэлю легко доступного цианоацетилирующего агента – 3,5-диметил-1-цианоацетилпиразола **2** [22, 23] с 3-(2-хлорфенил)-2-цианоакриламидом **3**. Соединение **1** образуется с выходом 76% в виде смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров и, по данным ЯМР ^1H , не содержит примесей продуктов окисления. Этот метод является первым эффективным подходом к получению солей 4-арилзамещенных имидов Гуарески и демонстрирует один из первых удачных примеров использования азолида **2** в качестве метилен-активного соединения, альтернативного циануксусному эфиру. Оптимизация метода и выяснение спектра его возможностей составят предмет наших дальнейших исследований.



1, 3 Ar = 2-ClC₆H₄

ИК спектры получали на приборе ИКС-29 (вазелиновое масло). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ проводили на приборе Perkin–Elmer CHN analyzer.

6-Оксо-4-(2-хлорфенил)-3,5-дициано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-олат триэтиламония (1). К смеси 1.20 г (5.8 ммоль) (*E*)-3-(2-хлорфенил)-2-цианоакриламида **3** и 1.10 г (6.7 ммоль) цианоацетилпиразола **2** в 15 мл теплого ацетона добавляют 1.2 мл (8.6 ммоль) триэтиламина, высушенного над КОН. Колбу с реакционной массой оставляют при температуре 10–15 °С на 3–5 сут. Белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают холодным ацетоном, эфиром, получают чистую соль **1**. *Внимание!* Соединение обладает стернитным (вызывает чихание) действием. Выход 1.64 г (76%), т. пл. >250 °С, R_f 0.69 (ацетон–гексан, 1 : 1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3170 (NH), 2255 (несопряж. $\text{C}\equiv\text{N}$), 2175 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1695 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (9H, т, $^3J = 7.1$, $3\text{CH}_3\text{CH}_2$); 3.05 (6H, к, $^3J = 7.1$, $3\text{CH}_3\text{CH}_2$); 4.19–4.79 (2H, м, наложение сигналов диастереомерных H-4 и H-5); 7.27–7.50 (4H, м, H Ar); 9.71 (1H, уш. с, NH). Сигнал протона NH⁺ не проявляется вследствие дейтеробмена. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.34; 37.30;

41.78, 46.31; 128.07; 128.17; 129.10; 129.32; 129.75; 129.97; 133.13; 133.70; 138.47; 140.50; 164.32; 164.51. Найдено, %: С 61.14; Н 6.24; N 14.90. C₁₉H₂₃ClN₄O₂. Вычислено, %: С 60.88; Н 6.18; N 14.95.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. A. El Batran, A. E. N. Osman, M. M. Ismail, A. M. El Sayed, *Inflammopharmacology*, **14**, 62 (2006), и цитируемая там литература.
2. Н. С. Зефилов, С. В. Рогозина, *Успехи химии*, **42**, 423 (1973).
3. R. Jeyaraman, R. S. Avilliva, *Chem. Rev.*, **81**, 149 (1981).
4. P. Jimonet, Y. Ribeill, G. A. Bohme, A. Boireau, M. Chevée, D. Damour, A. Doble, A. Genevois-Borella, F. Herman, A. Imperato, S. Le Guern, F. Manfrée, J. Pratt, J. C. R. Randle, J.-M. Stutzmann, S. Mignani, *J. Med. Chem.*, **43**, 2371 (2000).
5. A. M. Badger, D. A. Schwartz, D. H. Picker, J. W. Dorman, F. C. Bradley, E. N. Cheeseman, M. J. DiMartino, N. Hanna, C. K. Mirabelli, *J. Med. Chem.*, **33**, 2963 (1990).
6. S. M. McElvain, D. H. Clemens, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 3915 (1958).
7. I. Guareschi, *Chem. Zentralbl.*, **69**, Pt. 2, 544 (1898).
8. I. Guareschi, *Chem. Zentralbl.*, **72**, Pt. 1, 579 (1901).
9. I. Guareschi, *Gazz. Chim. Ital.*, **49** (I), 124 (1919).
10. I. Guareschi, E. Grande, *Chem. Zentralbl.*, **70**, Pt. 2, 439 (1899).
11. G. J. Handley, E. R. Nelson, T. C. Somers, *Austr. J. Chem.*, **13**, 129 (1960), и цитируемая там литература.
12. R. W. Holder, J. P. Daub, W. E. Baker, R. H. Gilbert, III, N. A. Graf, *J. Org. Chem.*, **47**, 1445 (1982).
13. A. A. Liebman, F. E. Digangi, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 395 (1963).
14. B. Nguyen, K. Chernous, D. Endlar, B. Odell, M. Piacenti, J. M. Brown, A. S. Dorofeev, A. V. Burasov, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 7655 (2007).
15. I. Guareschi, *Atti R. Accad. Sci. Torino*, **32**, 399 (1897).
16. J. L. Soto, A. Lorente, L. Fuentes, *An. Quim.*, **74**, 648 (1978).
17. J. N. E. Day, J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, **117**, 1465 (1920).
18. J. S. A. Brunskill, *J. Chem. Soc. (C)*, 960 (1968), и цитируемая там литература.
19. N. M. Fathy, G. H. Elgemeie, *J. Chem. Eng. Data*, **33**, 218 (1988).
20. N. Palit, *J. Indian Chem. Soc.*, **14**, 219 (1937).
21. L. Wu, C. Yang, L. Yang, L. Yang, *Heterocycles*, **78**, 977 (2009).
22. W. Ried, A. Meyer, *Chem. Ber.*, **90**, 2841 (1957).
23. N. Yu. Gorobets, B. H. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kappe, *Tetrahedron*, **60**, 8633 (2004).

Е. А. Чигорина, В. В. Доценко*^а, С. Г. Кривоколыско^а

Институт пластмасс им. Г. С. Петрова,
Перовский проезд, 35, Москва 111024, Россия

Поступило 2.03.2011

^аЛаборатория "Химэкс",
Восточноукраинский национальный университет
им. Владимира Даля, кв. Молодежный 20а, корп. 7,
Луганск 91034, Украина
e-mail: Victor_Dotsenko@bigmir.net

ХГС. – 2011. – № 7. – С. 1108