

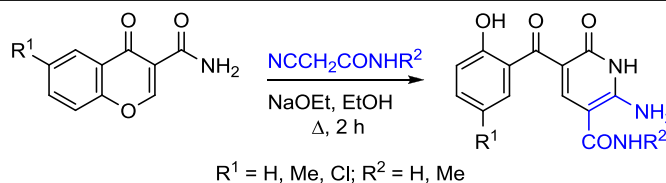
Синтез 2-амино-6-оксо-5-салицилоил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов из 3-карбамоилхромонов и амидов циануксусной кислоты

Михаил Ю. Корнев¹, Владимир С. Мошкин¹, Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹Институт естественных наук Уральского федерального университета,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 11.06.2015

Принято 17.07.2015



3-Карбамоилхромоны реагируют с амидами циануксусной кислоты в присутствии этилата натрия в кипящем этаноле с образованием 2-амино-5-ароил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов с выходами 50–88%.

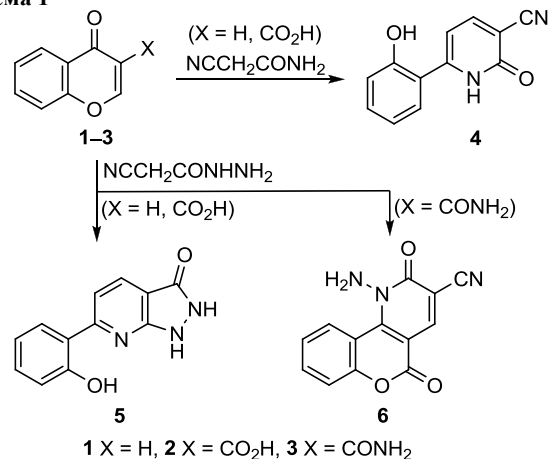
Ключевые слова: амиды циануксусной кислоты, 3-карбамоилхромоны, 2-пиридоны, рециклизация.

Многие производные 2-пиридона обладают широким спектром биологического действия, проявляя противовоспалительную, антимикробную и анальгетическую активность.¹ Они являются также ингибиторами киназы Pim-1² и могут использоваться для исследования биохимической роли сурвивина, уникального ингибитора апоптоза.³ Кроме того, некоторые 2-пиридоны конкурируют в качестве блокаторов кальциевых каналов с таким лекарственным препаратом ряда бензотиазепина, как дилтиазем.⁴

Ранее было показано, что хромон (1) и хромон-3-карбоновая кислота (2) при взаимодействии с цианацетамидом и гидразидом циануксусной кислоты в кипящем этаноле в присутствии NaOEt выступают в роли скрытого ω-формил-2-гидроксиацетофенона и образуют 6-(2-гидроксифенил)-3-циано-2-пиридон (4)^{5,6} и 6-(2-гидроксифенил)-1*H*-пироло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-он (5)* соответственно (схема 1). Присутствие в положении 3 хромона электроноакцепторной карбоксильной группы повышает лишь электрофильность атома С-2, с атаки которого и начинается взаимодействие с нуклеофилами, а сама карбоксильная группа участия в этих реакциях не принимает. В аналогичных условиях хромон-3-карбоксамид (3) с гидразидом циануксусной кислоты реагирует как 4-гидрокси-3-формилкумарин и образует 1-амино-2,5-диоксо-2,5-дигидро-1*H*-хромено[3,4-*b*]пиридин-3-карбонитрил (6).*

Сведения о взаимодействии 3-карбамоилхромона (3 = 3a) с амидами циануксусной кислоты до последнего времени отсутствовали. Только в 2013 г. появилось сообщение о получении 2-амино-5-(2-гидроксибензоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (7a) при взаимодействии хромона 3a с цианацетамидом при кипячении в этаноле в присутствии пиперидина.⁷ Однако спектр ЯМР ¹H этого продукта был описан не полностью (отсутствовали сильнополюсные сигналы протонов Н-3' и Н-5' салицилоильного фрагмента в области 6.80–6.90 м. д.), что вызывало сомнение в правильности структуры 7a и побудило нас более подробно исследовать эту реакцию.

Схема 1



* Kornev, M. Yu.; Moshkin, V. S.; Eltsov, O. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Mendeleev Commun.* 2015, in press.

Нами установлено, что 3-карбамоилхромон **3a** ($R^1 = H$) и ранее неописанные 6-замещенные 3-карбамоилхромоны **3b,c** ($R^1 = Me, Cl$) вступают в реакцию с цианацетамидом и *N*-метилцианацетамидом в присутствии NaOEt (2 экв.) при кипячении в этаноле в течение 2 ч и действительно образуют пиридон-3-карбоксамиды **7a-f** с выходами 50–88% (схема 2, табл. 1). Строение полученных продуктов установлено на основании данных элементного анализа, ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C . Следует отметить, что при проведении этой реакции в присутствии пиперидина, как указывалось в работе,⁷ нам удалось выделить только исходный хромон **3a**.

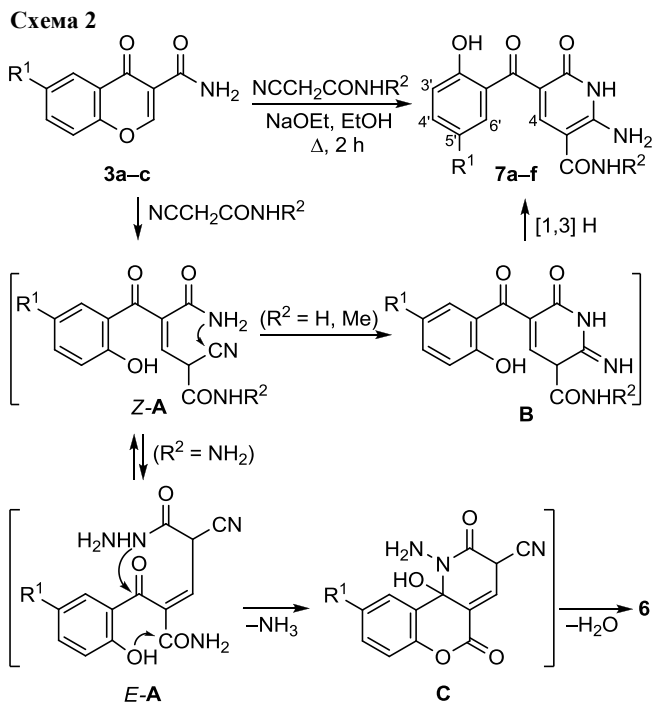


Таблица 1. Синтез 2-пиридонов **7a-f**

Хромон	R^1	R^2	Пиридон	Выход, %
3a	H	H	7a	74
3b	Me	H	7b	74
3c	Cl	H	7c	88
3a	H	Me	7d	50
3b	Me	Me	7e	72
3c	Cl	Me	7f	53

Реакция между 3-карбамоилхромонами **3** и цианацетамидами включает присоединение метиленактивной молекулы амида по атому С-2 хромона с последующим раскрытием пиридинового цикла и образованием интермедиата **A** с *Z*-конфигурацией двойной связи, который за счет сближенных групп NH_2 и CN циклизуется в интермедиат **B**, представляющий собой таутомерную форму 2-пиридона **7** (схема 2). Изменение в направлении внутримолекулярной циклизации при переходе от амидов к гидразиду связано, по-видимому, с большей нуклеофильностью гидразидного атома азота и быстрой изомеризацией интермедиата **Z-A** в **E-A**, в котором взаимное расположение соответствующих реакционных центров способствует циклизации в интер-

медиат **C** и образованию кумарина **6**.^{*} Отметим также, что по сравнению с реакцией гидрида циануксусной кислоты, которая ведет к потере молекул аммиака и воды, взаимодействие с цианацетамидом представляет собой более атом-экономный синтез полифункциональных 2-пиридонов и может рассматриваться как [4+2] аннелирование между 1,4- и 1,2-амбифилами, содержащими как нуклеофильные, так и электрофильные центры.

Наличие салицилоильного фрагмента в пиридонах **7** хорошо согласуется с данными спектров ЯМР 1H (протоны Н-3' и Н-5' при 6.76–6.88 м. д.) и ЯМР ^{13}C (группа С=О при 191.3–195.2 м. д.). Пиридоновый протон Н-4 проявляется при 8.21–8.30 м. д., а две группы NH_2 соединений **7a-c** проявляются в виде сильно уширенного сигнала в области 6.50–8.50 м. д.; при 90 °С они выглядят как два отчетливых синглета при 7.00 и 8.00 м. д. Кроме того, в спектрах ЯМР ^{13}C этих соединений в области 155.3–166.7 м. д. наблюдаются четыре пика, что вместе с другими данными подтверждает предложенную структуру **7**.

Таким образом, реакция хромон-3-карбоксамидов с цианацетамидом является удобным методом синтеза новых производных никотинамида, представляющих интерес для получения более сложных соединений этого ряда с потенциальной биологической активностью и другими полезными свойствами.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin-Elmer Spectrum BX-II с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 и Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в $DMCO-d_6$, внутренний стандарт ТМС. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40.

Исходные хромон-3-карбоксамиды **3a-c** получены по известной методике.⁸ Соединения **3b,c** ранее описаны не были.

6-Метилхромон-3-карбоксамид (3b). Выход 107 мг (52%). Белый порошок. Т. пл. 238–240 °С. ИК спектр, ν, cm^{-1} : 3356, 3184, 3059, 3025, 1678, 1656, 1600, 1557, 1482. Спектр ЯМР 1H , $\delta, \text{м. д.}$ ($J, \text{Гц}$): 2.48 (3H, с, CH_3); 7.61 (1H, д, $J = 8.6, H-8$); 7.68 (1H, д, $J = 8.6, J = 2.0, H-7$); 7.73 (1H, уш. с, NH_2); 7.96 (1H, д, $J = 2.0, H-5$); 8.54 (1H, уш. с, NH_2); 8.96 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta, \text{м. д.}$: 20.4 (CH_3); 115.9; 118.3; 123.5; 124.7; 136.0; 136.2; 154.1; 162.6; 163.4; 176.2. Найдено, %: С 64.93; Н 4.45; N 6.91. $C_{11}H_9NO_3$. Вычислено, %: С 65.02; Н 4.46; N 6.89.

6-Хлорхромон-3-карбоксамид (3c). Выход 220 мг (98%). Белый порошок. Т. пл. 255–257 °С. ИК спектр, ν, cm^{-1} : 3365, 3153, 3101, 3070, 1683, 1641, 1594, 1555, 1467, 1441. Спектр ЯМР 1H , $\delta, \text{м. д.}$ ($J, \text{Гц}$): 7.80 (1H, уш. с, NH_2); 7.81 (1H, д, $J = 8.9, H-8$); 7.90 (1H, д, $J = 9.0, J = 2.6, H-7$); 8.12 (1H, д, $J = 2.6, H-5$); 8.42 (1H, уш. с, NH_2); 9.02 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , $\delta, \text{м. д.}$: 99.1;

* Kornev, M. Yu.; Moshkin, V. S.; Eltsov, O. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Mendeleev Commun.* 2015, in press.

116.0; 120.7; 124.1; 124.7; 130.6; 134.5; 154.0; 162.7; 174.8. Найдено, %: С 52.57; Н 2.76; N 6.06. $C_{10}H_6NO_3 \cdot 0.25H_2O$. Вычислено, %: С 52.65; Н 2.87; N 6.14.

Получение соединений 7a–f (общая методика). В колбе, снабженной обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, растворяют 46 мг (2.0 ммоль) металлического натрия в 4–5 мл абсолютного этанола. В полученный раствор добавляют смесь 1 ммоль соответствующего 3-карбамоилхрома 3 и 2 ммоль амида циануксусной кислоты и кипятят при перемешивании в течение 2 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры, независимо от наличия осадка, смесь нейтрализуют при перемешивании 1 н. HCl. Выпавший мелкокристаллический осадок отфильтровывают, промывают этанолом, высушивают и перекристаллизовывают из смеси ДМФА–EtOH, 1:3.

2-Амино-5-(2-гидроксibenзоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (7a). Выход 202 мг (74%). Желтый порошок. Т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3190, 1691, 1634, 1602, 1571, 1517, 1486. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.50–8.50 (4H, уш. с, $2NH_2$); 6.80 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 6.86 (1H, д, $J = 8.3$, H-3'); 7.37 (1H, д. д. д, $J = 8.3$, $J = 7.8$, $J = 1.4$, H-4'); 7.55 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 1.4$, H-6'); 8.23 (1H, с, H-4); 10.90 (1H, с, NH); 11.57 (1H, с, OH). Спектр ЯМР 1H (при 90 °С), δ , м. д. (J , Гц): 6.82 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-5'); 6.87 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 0.7$, H-3'); 7.01 (2H, уш. с, NH_2); 7.37 (1H, д. д. д, $J = 8.8$, $J = 7.3$, $J = 1.7$, H-4'); 7.50 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 1.6$, H-6'); 7.96 (2H, уш. с, NH_2); 8.19 (1H, с, H-4); 10.74 (1H, уш. с, NH); 11.08 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 92.2; 113.1; 116.5; 118.4; 124.1; 131.6; 133.6; 144.5; 156.5; 158.7; 159.6; 168.7; 195.2. Найдено, %: С 56.74; Н 4.04; N 15.40. $C_{13}H_{11}N_3O_4$. Вычислено, %: С 57.14; Н 4.06; N 15.38.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-метилбензоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (7b). Выход 212 мг (74%). Желтый порошок. Т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3411, 3159, 2921, 2859, 2746, 1750, 1694, 1644, 1624, 1567, 1520, 1485, 1455. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, CH_3); 6.60–8.40 (4H, уш. с, $2NH_2$); 6.76 (1H, д, $J = 8.3$, H-3'); 7.18 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.4$, H-4'); 7.30 (1H, уш. с, H-6'); 8.21 (1H, с, H-4); 10.91 (1H, с, NH); 11.22 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.0 (CH_3); 92.0; 113.4; 116.4; 123.8; 126.8; 131.5; 134.4; 144.3; 156.4; 156.6; 159.6; 168.7; 195.4. Найдено, %: С 57.76; Н 4.58; N 14.00. $C_{14}H_{13}N_3O_4 \cdot 0.25H_2O$. Вычислено, %: С 57.63; Н 4.66; N 14.40.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-хлорбензоил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (7c). Выход 271 мг (88%). Желтый порошок. Т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3429, 3343, 3208, 2837, 2737, 1682, 1658, 1638, 1610, 1574, 1520, 1497, 1468. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.60–8.40 (4H, уш. с, $2NH_2$); 6.82 (1H, д, $J = 8.7$, H-3'); 7.28 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 2.7$, H-4'); 7.32 (1H, д, $J = 2.7$, H-6'); 8.27 (1H, с, H-4); 8.42 (1H, уш. с, NH); 11.20–12.00 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 92.7; 112.7; 117.8; 121.8; 128.9; 129.0; 131.2; 144.7; 155.5; 156.8; 159.8; 168.7; 191.5. Найдено, %: С 50.73; Н 3.55; N 13.52. $C_{13}H_{10}ClN_3O_4$. Вычислено, %: С 50.75; Н 3.28; N 13.66.

2-Амино-5-(2-гидроксибензоил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (7d). Выход 145 мг

(50%). Желтый порошок. Т. пл. 268–270 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3455, 3422, 3174, 2747, 1681, 1642, 1619, 1602, 1579, 1545, 1520, 1496, 1483. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (3H, д, $J = 4.4$, CH_3); 6.79–6.88 (2H, м, H-3',5'); 7.35 (1H, д. д, $J = 7.7$, $J = 1.6$, $J = 0.8$, H-4'); 7.43 (1H, д. д, $J = 7.7$, $J = 1.4$, H-6'); 7.50–8.10 (2H, уш. с, NH_2); 8.17 (1H, к, $J = 4.4$, NH); 8.23 (1H, с, H-4); 10.92 (1H, уш. с, NH); 10.97 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.8 (CH_3N); 99.5; 113.0; 116.5; 118.4; 124.3; 131.5; 133.5; 143.6; 156.3; 158.6; 159.5; 166.7; 195.1. Найдено, %: С 56.91; Н 4.42; N 14.41. $C_{14}H_{13}N_3O_4 \cdot 0.5H_2O$. Вычислено, %: С 56.75; Н 4.76; N 14.18.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-метилбензоил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (7e). Выход 217 мг (72%). Желтый порошок. Т. пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456, 3410, 3182, 1683, 1643, 1597, 1569, 1536, 1486. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.20 (3H, с, CH_3); 2.67 (3H, д, $J = 4.4$, CH_3N); 6.76 (1H, д, $J = 8.3$, H-3'); 7.16 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.6$, H-4'); 7.22 (1H, д, $J = 1.6$, H-6'); 7.60–8.60 (2H, уш. с, NH_2); 8.19 (1H, к, $J = 4.4$, NH); 8.21 (1H, с, H-4); 10.65 (1H, с, NH); 10.99 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.0 (CH_3); 25.8 (CH_3N); 92.6; 113.2; 116.3; 124.1; 126.8; 131.3; 134.2; 143.4; 156.2; 156.4; 159.6; 166.7; 195.1. Найдено, %: С 59.85; Н 5.22; N 13.85. $C_{15}H_{15}N_3O_4$. Вычислено, %: С 59.79; Н 5.02; N 13.95.

2-Амино-5-(2-гидрокси-5-хлорбензоил)-N-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (7f). Выход 173 мг (53%). Желтый порошок. Т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3456, 3412, 3195, 1682, 1647, 1621, 1598, 1568, 1534, 1501, 1469. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (3H, д, $J = 4.4$, CH_3N); 6.83 (1H, д, $J = 8.7$, H-3'); 7.25 (1H, д. д, $J = 8.7$, $J = 2.7$, H-4'); 7.34 (1H, д, $J = 2.7$, H-6'); 7.00–9.30 (2H, уш. с, NH_2); 8.14 (1H, к, $J = 4.4$, NH); 8.30 (1H, с, H-4); 10.75 (1H, с, NH); 10.88 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.9 (CH_3N); 99.5; 112.6; 117.8; 121.9; 128.9; 129.2; 131.1; 143.8; 155.3; 156.6; 159.7; 166.7; 191.3. Найдено, %: С 51.97; Н 3.89; N 13.01. $C_{14}H_{12}ClN_3O_4$. Вычислено, %: С 52.27; Н 3.76; N 13.06.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-13-00388).

Список литературы

- Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Filippelli, A.; Palla, A.; Filippelli, W.; Lampa, E.; Mercantini, R. *Eur. J. Med. Chem.* **1992**, *27*, 627.
- Cheney, I. W.; Yan, S.; Appleby, T.; Walker, H.; Vo, T.; Yao, N.; Hamatake, R.; Hong, Z.; Wu, J. Z. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1679.
- Wendt, M. D.; Sun, C.; Kunzer, A.; Sauer, D.; Sarris, K.; Hoff, E.; Yu, L.; Nettesheim, D. G.; Chen, J.; Jin, S.; Comess, K. M.; Fan, Y.; Anderson, S. N.; Isaac, B.; Olejniczak, E. T.; Hajduk, P. J.; Rosenberg, S. H.; Elmore, S. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3122.
- Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Bizzarri, B.; Botta, M.; Tafi, A.; Filippelli, A.; Rossi, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 1883.
- Safrygin, A. V.; Anufriev, V. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 1299. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2013**, 1299.]
- Ibrahim, M. A. *ARKIVOC* **2008**, (xvii), 192.
- Ibrahim, M. A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 1754.
- Nohara, A.; Umetani, T.; Ukawa, K.; Sanno, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 2959.