

С. С. Катаев, Н. Е. Гаврилова^а, В. В. Залесов

**N-(2-ПИРИДИЛ)АМИДЫ 2,4-ДИОКСОБУТАНОВЫХ КИСЛОТ
В РЕАКЦИЯХ С ДИАЗОАЛКАНАМИ**

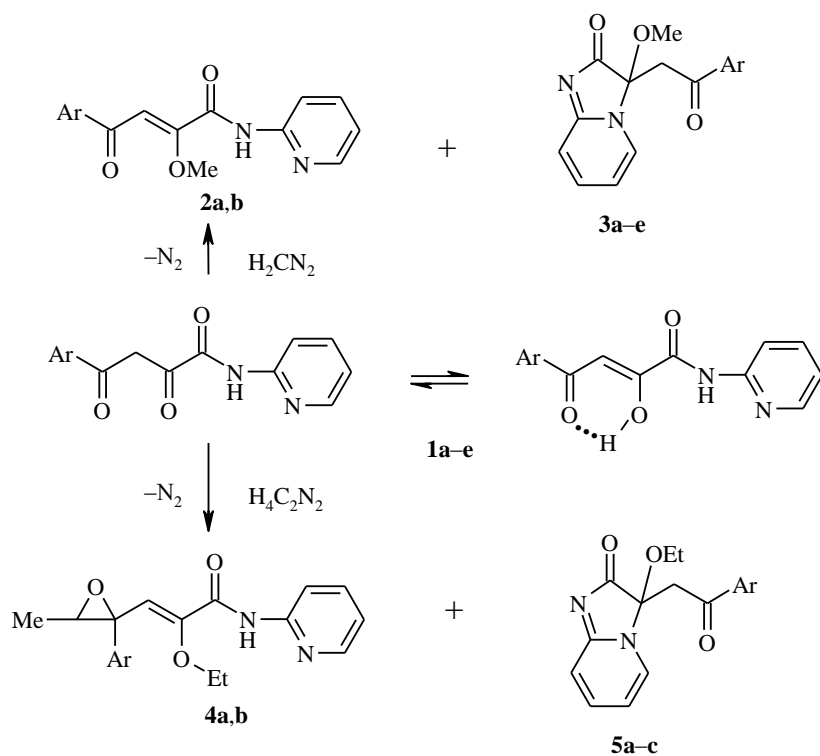
Взаимодействием N-(2-пиридил)амидов 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот с диазоалканами синтезированы N-(2-пиридил)амиды 4-R-2-алкокси-4-арилбут-2-еновых кислот и 3-алкокси-3-ароилметил-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины. Обсуждается строение и механизм образования продуктов.

Ключевые слова: диазоалканы, 2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины, N-(2-пиридил)амиды 2,4-диоксобутановых кислот, внутримолекулярная циклизация.

Ранее мы сообщали о необычной циклизации N-(2-тиазолил)амидов 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот под действием диазометана в производные имидазо[2,1-*b*]тиазола [1, 2]. В продолжение исследований в области внутримолекулярной циклизации гетериламидов 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот под действием диазонуклеофилов в настоящей работе изучено взаимодействие N-(2-пиридил)амидов 4-арил-2,4-диоксобутановых кислот **1a–e** с диазометаном и диазоэтаном.

Установлено, что в реакциях амидов **1a–e** с диазометаном образуются N-(2-пиридил)амиды 4-арил-2-метокси-4-оксобут-2-еновых кислот **2a,b** и 3-ароилметил-3-метокси-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины **3a–e** с выходами 5–8 и 32–48%, соответственно, а при взаимодействии амидов **1a,b,e** с диазоэтаном получены N-(2-пиридил)амиды 4-арил-4,5-эпокси-2-этоксигекс-2-еновых кислот **4a,b** с выходами 3% и 3-ароилметил-2-оксо-3-этокси-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины **5a–c** с выходами 24–45% (см. табл. 1, 2, схему 1).

Согласно спектральным характеристикам амиды **1a–e** в растворах полностью енолизуются [3, 4], и соединения **2a,b**, таким образом, являются продуктами O-метилирования енольного гидроксила соединений **1a,b**. В ИК спектрах амидов **2a,b** имеется полоса поглощения кетонного карбонила C₍₄₎=O в области 1670, 1675 см⁻¹, вовлеченного в ВВС Н-хелатного типа в исходных соединениях **1a,b**, а в спектре ЯМР ¹H соединения **2a** наблюдается синглет протонов метильной группы при 3.95 м. д. O-Этилирование енольного гидроксила амидов **1a,e** осуществляется и в реакции с диазоэтаном, но в силу большей, чем у диазометана, нуклеофильности последнего процесс протекает глубже с атакой второй молекулы диазоэтана по кетонному карбонилу C₍₄₎=O уже алкилированного продукта. В ИК спектрах соединений **4a,b** отсутствует полоса поглощения кетонного карбонила, а спектры ЯМР ¹H характеризуются группой сигналов сложной



1, 3 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄, **c** Ar = 4-MeOC₆H₄, **d** Ar = 4-ClC₆H₄, **e** Ar = 4-BrC₆H₄;
2 a Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄; **4 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-BrC₆H₄; **5 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeC₆H₄,
c Ar = 4-BrC₆H₄

мультиплетности, относящихся к *E*- и *Z*-формам данных соединений (табл. 2). Масс-спектр соединения **4a** содержит пик молекулярного иона с m/z 324 и интенсивностью 0.12%, а также пики (m/z , $I_{\text{отн}}$, %): 295 (0.6) [M-C₂H₅]⁺, 231 (9.7) [M-NHC₅H₄N]⁺, 203 (8.2) [M-OCNHC₅H₄N], 121 (31.6) [OCNHC₅H₄N]⁺, 105 (100) [C₆H₅CO]⁺, 78 (55.4) [C₅H₄N]⁺, 77 (87.3) [C₆H₅]⁺, что не противоречит предполагаемой структуре.

По данным ТСХ, в реакционной смеси обнаруживается до шести продуктов реакции, но при любом изученном соотношении амид-дiazоалкан (1:1, 1:2, 1:4), основными продуктами реакции являются производные имидазо[1,2-*a*]пиридинов **3a-e**, **5a-c**. ИК спектры соединений **3, 5** характеризуются наличием полос поглощения двух карбонильных групп в области 1740–1700 и 1700–1650 см⁻¹ и отсутствием полосы поглощения амидной группы NH. В спектрах ЯМР ¹H, помимо сигналов протонов алкоксигрупп и ароматических протонов, присутствует сигнал двух протонов метиленовой группы при хиральном атоме углерода гетероцикла C₍₃₎, который в зависимости от использованного растворителя разрешается в виде синглета при 3.66–3.82, дублета при 3.97–4.25 или квадруплета при 4.14–4.59 м. д. Следует отметить, что метиленовые протоны группы EtO, связанной с асимметрическим атомом C₍₃₎ в соединениях **5a-c**, диастереотопны и потому их сигналы в спектрах ЯМР ¹H имеют вид двух кватретонов при 3.05–3.18 и 3.45–3.58 м. д.

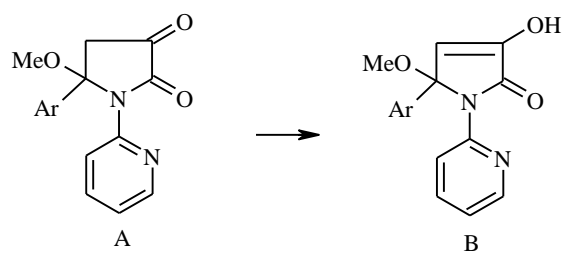
Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N	Hal		
2a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>68.21</u>	<u>4.94</u>	<u>9.87</u>	–	104–106	8
		68.07	5.00	9.92			
2b	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>68.99</u>	<u>5.40</u>	<u>9.36</u>	–	134–136	5
		68.91	5.44	9.45			
3a	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>68.14</u>	<u>5.03</u>	<u>9.84</u>	–	197.0–197.5 (разл.)	47
		68.08	5.00	9.92			
3b	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>68.87</u>	<u>5.40</u>	<u>9.43</u>	–	201.5–203.0 (разл.)	48
		68.91	5.44	9.45			
3c	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₄	<u>65.46</u>	<u>5.19</u>	<u>8.89</u>	–	174.5–176.0 (разл.)	43
		65.38	5.16	8.97			
3d	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>60.73</u>	<u>4.12</u>	<u>8.78</u>	<u>11.12</u>	207–208 (разл.)	39
		60.67	4.14	8.84	11.19		
3e	C ₁₆ H ₁₃ BrN ₂ O ₃	<u>53.15</u>	<u>3.65</u>	<u>7.79</u>	<u>22.21</u>	223–224 (разл.)	31
		53.21	3.63	7.76	22.12		
4a	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>70.44</u>	<u>6.20</u>	<u>8.57</u>	–	76–78	3
		70.35	6.21	8.64			
4b	C ₁₉ H ₁₉ BrN ₂ O ₃	<u>56.64</u>	<u>4.63</u>	<u>6.83</u>	<u>19.94</u>	150–151	3
		56.59	4.75	6.95	19.81		
5a	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>68.97</u>	<u>5.46</u>	<u>9.39</u>	–	194–196 (разл.)	43
		68.91	5.44	9.45			
5b	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃	<u>69.71</u>	<u>5.89</u>	<u>8.96</u>	–	187.0–187.5 (разл.)	25
		69.66	5.85	9.03			
5c	C ₁₇ H ₁₅ BrN ₂ O ₃	<u>54.47</u>	<u>4.06</u>	<u>7.41</u>	<u>21.38</u>	194–195 (разл.)	45
		54.42	4.03	7.47	21.30		

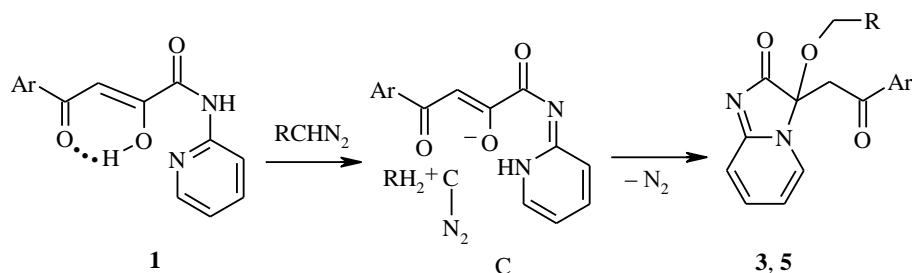
* Перекристаллизовывали из гексана (соединения **2a,b** и **4a,b**) и бензола (соединения **3a–e** и **5a–c**).

Масс-спектр соединения **3a** содержит пик молекулярного иона с m/z 282 (I 24%), а также пики (m/z , $I_{\text{отн}}$, %): 267 (9) $[M-CH_3]^+$, 205 (7) $[M-C_6H_5]^+$, 177 (47) $[M-C_6H_5CO]^+$, 121 (100) $[OCNHC_5H_4N]^+$, 105 (61) $[M-C_6H_5CO]^+$, 77 (41) $[C_6H_5]^+$, что не противоречит предполагаемой структуре.

Спектр ЯМР ¹³C соединения **3b** содержит следующие сигналы (δ , м. д.): 21.15 ($n-C\text{H}_3C_6H_4$); 43.4 ($C_{(3)}-C\text{H}_2$); 52.40 ($C_{(3)}-O\text{C}\text{H}_3$); 92.15 ($C_{(3)}$), 112.40, 116.49, 128.65, 129.65, 134.0, 134.40, 143.40, 144.90 (C аром.); 169.15 ($C_{(9)}$), 182.65 ($C_{(2)}=O$), 193.90 (C=O). Присутствие в спектре сигнала атомов углерода амидного карбонила гетероцикла ($C_{(2)}=O$) и кетонного карбонила при 182.5 и 193.9 м. д. позволяет отвергнуть для соединения **3b** и соединений **3**, **5** альтернативную структуру 5,5-дизамещенных тетрагидро-2,3-пирролдионов (A), в которых кетонный карбонил енолизovan (B) [5].



Образование соединений **3**, **5** начинается, по-видимому, с протонирования диазоалкана атомом водорода енольного гидроксила и перегруппировки 2-пиридиламидного фрагмента в пиридонимидный с образованием интермедианта (С). Нуклеофильность "внутреннего" образовавшегося NH-нуклеофила выше, чем нуклеофильность диазоалкана, вторая молекула которого может принимать участие в дальнейших превращениях карбонильного субстрата, а его атака направлена на стерически более доступный и электрофильный атом C₍₂₎. Образование имидазольного цикла сопровождается разрушением кратной связи C₍₂₎=C₍₃₎, элиминированием азота и миграцией атома водорода к атому C₍₃₎.



O-Алкилирование енольного гидроксила и циклизация, по-видимому, являются согласованными процессами, поскольку O-метильные производные 2-пиридиламидов **2a,b** не циклизуются под действием диазоалканов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре UR-20 в виде пасты в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе Bruker WR-80 SY (80 МГц) для растворов в ДМСО-d₆ и CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на MX-1320, ионизирующее напряжение 70 эВ. УФ спектры записаны на спектрофотометре СФ-46 для растворов в этаноле. ТСХ выполнена на пластинках Silufol UV-254, в системе ацетон–спирт.

N-(2-Пиридил)амиды 4-арил-2-метокси-4-оксобут-2-еновых кислот (**2a,b**), 3-метокси-3-(2-бензилметил)-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины (**3a-e**). К раствору 10 ммоль соединения **1a-e** в 30 мл бензола прибавляют раствор 10 ммоль диазометана в 15 мл эфира. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при -5-0 °С, охлаждают, осадок продукта **3a-e** отфильтровывают. Фильтрат упаривают, перекристаллизацией остатка выделяют продукт **2a,b**.

Спектральные характеристики соединений 2–5

Соединение	R_f	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$)	Растворитель	Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J , Гц)
2a	0.84	1670 (C=O), 1711 (NHCO), 3375 (NH)	209; 229; 312	DMCO-d ₆	3.95 (3H, c, CH ₃ O); 6.82 (1H, c, =CH); 7.42 (9H, м, 5H _{Ph} , 4H _{Het}); 9.58 (1H, c, NH)
2b	–	1675 (C=O), 1712 (NHCO), 3382 (NH)	203; 226; 324		–
3a	0.21	1650 (C=O), 1723 (C=O лактам.), 3080 (CH)	251 (4.47), 361 (3.84)	CDCl ₃ CDCl ₃ + F ₃ CCOOH CDCl ₃ + DMCO-d ₆ , 1:1	3.12 (3H, c, CH ₃ O); 3.82 (2H, c, CH ₂); 7.51 (9H, м, 5H _{Ph} , 4H _{Het}) 3.12 (3H, c, CH ₃ O); 4.25 (2H, д, CH ₂ , $J = 8$); 7.52 (9H, м, 5H _{Ph} , 4H _{Het}) 3.22 (3H, c, CH ₃ O); 4.59 (2H, к, CH ₂ , $J = 6$); 7.51 (9H, м, 5H _{Ph} , 4H _{Het})
3b	0.16	1700 (C=O), 1740 (C=O лактам.), 3030 (CH)	257 (4.91), 358 (3.94)	CDCl ₃	2.32 (3H, c, CH ₃); 3.12 (3H, c, CH ₃ O); 3.75 (2H, c, CH ₂); 7.35 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het})
3c	0.16	1670 (C=O), 1712 (C=O лактам.), 3012 (CH)	261 (4.3), 280 (4.24), 361 (3.74)	CDCl ₃ CDCl ₃ + F ₃ CCOOH	3.11 (3H, c, CH ₃ O); 3.71 (2H, c, CH ₂); 3.85 (3H, c, CH ₃ OC ₆ H ₄); 7.22 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het}) 3.11 (3H, c, CH ₃); 3.85 (3H, c, CH ₃ OC ₆ H ₄); 4.18 (2H, c, CH ₂); 7.22 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het})
3d	0.16	1680 (C=O), 1714 (C=O лактам.), 3012 (CH)	256 (4.50), 363 (3.79)	CDCl ₃ CDCl ₃ + F ₃ CCOOH CDCl ₃ + DMCO-d ₆ , 1:1 CDCl ₃ + DMCO-d ₆ , (1:1) + F ₃ CCOOH	3.08 (3H, c, CH ₃ O); 3.66 (2H, c, CH ₂); 7.38 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het}) 3.18 (3H, c, CH ₃ O); 4.16 (2H, c, CH ₂); 7.45 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het}) 3.05 (3H, c, CH ₃ O); 3.97 (2H, д, CH ₂ , $J = 6$); 7.55 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het}) 3.18 (3H, c, CH ₃ O); 4.53 (2H, к, CH ₂ , $J = 6$); 7.60 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het})

3e	0.17	1680 (C=O), 1716 (C=O лактам.), 3012 (CH)	258 (4.57), 362 (3.83)	CDCl ₃ CDCl ₃ + F ₃ CCOOH	3.15 (3H, c, CH ₃ O); 3.78 (2H, c, CH ₂); 7.65 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het}) 3.11 (3H, c, CH ₃ O); 4.12 (2H, c, CH ₂); 7.51 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het})
4a	0.83*	1690 (C=O), 3380 (NH)	237 (4.45), 275 (4.35), 312 (4.08)	CDCl ₃	1.25 (6H, м, CH ₃ CH ₂ , CH ₃ CH); 3.52 (2H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 7); 4.49 (1H, κ, CH ₃ CH, J = 6); 7.55 (10H, м, 5H _{Ph} , 4H _{Het} , =CH); 9.28, 9.41 (1H, два c, 2:3, NH)
4b	0.49*; 0.81	1690 (C=O), 3320 ш (NH)	197, 236, 276, 335	CDCl ₃	1.27 (6H, м, CH ₃ CH ₂ , CH ₃ CH); 3.50 (2H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 7); 4.40 (1H, κ, CH ₃ CH, J = 6); 7.66 (9H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het} , =CH); 9.31, 9.58 (1H, два c, 1:4, NH)
5a	0.24	1675 (C=O), 1720 (C=O лактам.), 3080 (CH)	251 (4.43), 362 (3.81)	CDCl ₃ CDCl ₃ + F ₃ CCOOH	1.11 (3H, τ, CH ₃ , J = 8); 3.05 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 3.55 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 3.78 (2H, c, CH ₂); 7.55 (9H, м, 5H _{Ph} , 4H _{Het}) 1.14 (3H, τ, CH ₃ , J = 8); 3.15 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 3.50 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 4.25 (2H, κ, CH ₂ , J = 4); 7.63 (9H, м, 5H _{Ph} , 4H _{Het})
5b	0.18*	1685 (C=O), 1700 (C=O лактам.), 3045 (CH)	257 (4.61), 362 (3.90)	CDCl ₃ CDCl ₃ + F ₃ CCOOH	1.11 (3H, τ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 2.34 (3H, c, CH ₃); 3.06 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 3.45 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 3.74 (2H, c, CH ₂); 7.33 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het}) 1.12 (3H, τ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 2.34 (3H, c, CH ₃); 3.09 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 3.49 (1H, κ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 4.18 (2H, κ, CH ₂ , J = 3); 7.55 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het})
5c	0.23*	1670 (C=O), 1710 (C=O лактам.)	257 (4.41), 357 (3.33)	CDCl ₃ CDCl ₃ + F ₃ CCOOH	1.10 (3H, τ, CH ₃ , J = 7); 3.11 (1H, κ, CH ₂ , J = 7); 3.48 (1H, κ, CH ₂ , J = 7); 3.71 (2H, c, CH ₂); 7.85 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het}); 1.18 (3H, τ, CH ₃ CH ₂ , J = 8); 3.18 (1H, κ, CH ₂ , J = 8); 3.58 (1H, κ, CH ₂ , J = 8); 4.14 (2H, κ, CH ₂ , J = 4); 7.80 (8H, м, 4H _{Ar} , 4H _{Het})

* Значения R_f , полученные в этаноле, в остальных случаях – в ацетоне.

N-(2-Пиридил)амиды 4-арил-4,5-эпокси-2-этоксигекс-2-еновых кислот (4a,b), 3-арил-метил-3-этокси-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиридины (5a-c). К раствору 10 ммоль соединения **1a,b,e** в 30 мл бензола прибавляют раствор 20 ммоль диазоэтана в 30 мл эфира. Реакционную смесь перемешивают 3 ч при $-5-0$ °С, охлаждают, осадок продукта **5a-c** отфильтровывают. Фильтрат упаривают, остаток продукта **4a,b** перекристаллизовывают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. Н. Кашин, В. В. Залесов, в кн. *Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры*, Тез. докл. II Междунар. конф. молодых ученых, С.-Петербург, 1999, 80.
2. Н. Е. Гаврилова, В. В. Залесов, Д. Н. Кашин, *ХГС*, 853 (2002).
3. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, Ф. Я. Назметдинов, Р. Р. Махмудов, А. Л. Голованенко, Ю. С. Андрейчиков, В. Э. Колла, *Хим.-фарм. журн.*, **30**, № 5, 47 (1996).
4. А. В. Милютин, Л. Р. Амирова, И. В. Крылова, Ф. Я. Назметдинов, Г. Н. Новоселова, Ю. С. Андрейчиков, В. Э. Колла, *Хим.-фарм. журн.*, **31**, № 1, 32 (1997).
5. Ю. С. Андрейчиков, В. Л. Гейн, О. И. Иваненко, А. Н. Масливец, *ЖОрХ*, **22**, 2208 (1986).

*Пермский государственный университет,
Пермь 614000, Россия*

*Поступило в редакцию 12.06.2000
После доработки 30.07.2001*

*^aНПО "Биомед", Пермь 614089, Россия
e-mail: analisbio@permonline.ru*