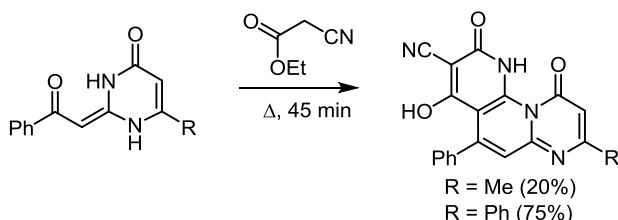


## Особенности циклизации 2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она с циануксусным эфиром

Аркадий А. Яволовский<sup>1</sup>, Лидия В. Гришук<sup>1</sup>, Сергей М. Плужник-Гладырь<sup>1\*</sup>, Юрий Э. Иванов<sup>1</sup>, Ильдар М. Ракипов<sup>1</sup>, Дмитрий Е. Степанов<sup>1</sup>, Герберт Л. Камалов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины, Люстдорфская дорога, 86, Одесса 65080, Украина; e-mail: sergey\_pluzhnik@ukr.net

Поступило 22.01.2019  
Принято 12.02.2019



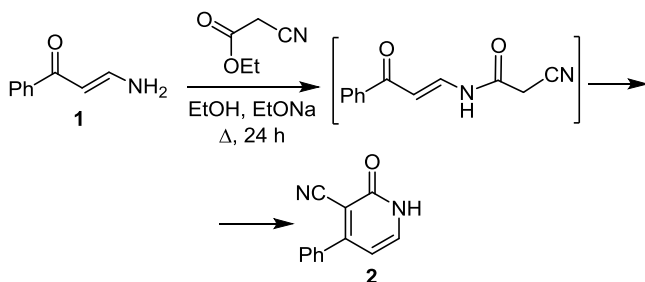
Взаимодействие 2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-онов и циануксусного эфира приводит к образованию 4-гидрокси-2,10-диоксо-5-фенил-1,10-дигидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов.

**Ключевые слова:** пиримидин, пиримидо[1,2-а][1,8]нафтиридин, 3-цианопиридин-2(1H)-оны, циануксусный эфир.

Являясь структурным фрагментом алкалоида ризицина,<sup>1</sup> 3-цианопиридин-2(1H)-он представляет интерес в связи с широким спектром применения его производных: они часто используются в синтезе пиридоксина,<sup>2</sup> различных лекарственных препаратов,<sup>3,4</sup> витаминов,<sup>5</sup> красителей<sup>6</sup> и пестицидов.<sup>7,8</sup>

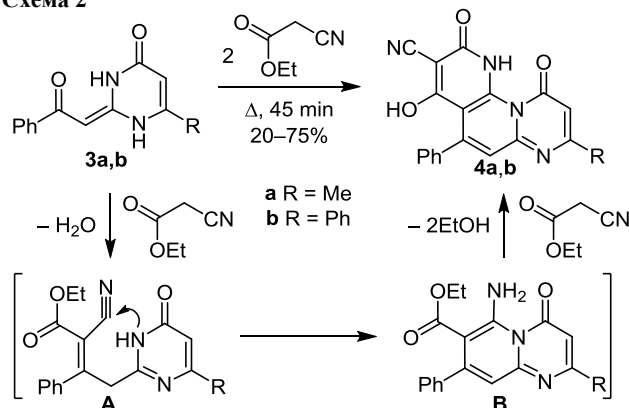
3-Циано-2(1H)-пиридоны могут быть получены в результате реакции β-енаминкетонов с производными циануксусной кислоты.<sup>9,10</sup> Этот метод и его варианты являются одним из основных способов синтеза производных подобных гетероциклов. Так, 1-амино-2-бензоилэтилен **1** циклизуется с циануксусным эфиром в 4-фенил-3-цианопиридин-2(1H)-он **2** при длительном кипячении реагентов в абсолютном EtOH в присутствии EtONa (схема 1).<sup>10</sup>

Схема 1



Нами установлено, что реакция 2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидро-1H-пиримидин-4-онов **3a,b** (которые можно рассматривать как циклические аналоги енаминкетонов<sup>11</sup>) с избытком циануксусного эфира приводит к получению 4-гидрокси-2,10-диоксо-5-фенил-1,10-дигидро-2H-пиримидо[1,2-а][1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов **4a,b** (схема 2). Образование соединений **4a,b** можно представить последовательностью реакций конденсации (по Кнёвенагелю) циануксусного эфира с субстратом **3**, асинхронной либо синхронной циклизации интермедиата **A** в имин (стабилизирующийся в

Схема 2



форме аминопиридо[1,2-*a*]пиримидина **B**) и, наконец, взаимодействия последнего со второй молекулой циануксусного эфира. Заключительная стадия представляет собой вариант общего способа получения 1,8-нафтиридинов циклизацией *o*-замещенных 2-аминопиридинов с соединениями, содержащими подвижный атом водорода.<sup>12</sup> Предпочтительным направлением взаимодействия 2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидропиримидин-4(1*H*)-онов и циануксусного эфира, в отличие от их аналогов, является присоединение атома азота пиримидинового цикла по нитрильной группе, что обуславливает дальнейшую возможность участия в реакции второй молекулы реагента.

Таким образом, реакция 2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)-2,3-дигидро-1*H*-пиримидин-4-онов с избытком циануксусного эфира приводит к получению 4-гидрокси-2,10-диоксо-5-фенил-1,10-дигидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*]-[1,8]нафтиридин-3-карбонитрилов со средними выходами.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Varian WXP-500 (500 и 126 МГц соответственно) в DMSO-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометре MX 1321 с использованием системы прямого ввода образца при температуре источника ионов 220 °С (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ осуществлен на приборе EuroVector EA3000 CHNS. Температуры плавления определены на приборе ПТП-1 в открытых капиллярах. Контроль за чистотой полученных соединений выполнен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254-VIS, элюент MeCN–CHCl<sub>3</sub>–гексан, 2:5:1.

Исходные соединения **3a**<sup>13</sup> и **3b**<sup>14</sup> синтезированы согласно литературным методам.

**4-Гидрокси-8-метил-2,10-диоксо-5-фенил-1,10-дигидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-3-карбонитрил (4a).** Смесь 0.3 г (1.3 ммоль) соединения **3a** и 10 мл циануксусного эфира кипятят в течение 45–55 мин. В процессе реакции осадок растворяется и раствор приобретает темно-красный цвет. После охлаждения реакционной смеси осадок отфильтровывают и промывают горячей смесью MeOH–CHCl<sub>3</sub>, 1:5. Выход 0.1 г (20%), красно-коричневые кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.50 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 5.59 (1H, с, Н-6); 6.01 (1H, с, Н-9); 7.20–7.23 (2H, м, Н Ph); 7.42–7.44 (3H, м, Н Ph); 9.17 (1H, уш. с, OH); 10.31 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 25.0; 62.4; 86.0; 99.0; 105.3; 115.7; 126.7; 128.3; 128.5; 138.6; 148.0; 157.5;

157.7; 162.5; 164.1; 164.4; 164.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 344 [M]<sup>+</sup> (100), 316 (36), 288 (15), 277 (30), 105 (7), 84 (6), 77 (6), 68(37). Найдено, %: С 66.30; Н 3.40; N 16.15. С<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.28; Н 3.51; N 16.27.

**4-Гидрокси-2,10-диоксо-5,8-дифенил-1,10-дигидро-2*H*-пиримидо[1,2-*a*][1,8]нафтиридин-3-карбонитрил (4b).** К 10 мл циануксусного эфира добавляют 0.3 г (1.0 ммоль) соединения **3b** и нагревают до кипения. После того как осадок растворится, кипячение продолжают еще 45 мин. В процессе реакции раствор приобретает темно-красный цвет, и примерно через 30 мин из реакционной смеси начинает выделяться кристаллический осадок. Осадок отфильтровывают и промывают MeOH. Выход 0.3 г (75%), красно-коричневые с металлическим блеском кристаллы, т. пл. >300 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.05 (1H, с, 6-CH); 6.67 (1H, с, 9-CH); 6.94 (2H, д, *J* = 5.0, Н Ph); 7.14 (2H, т, *J* = 5.0, Н Ph); 7.33–7.37 (3H, м, Н Ph); 7.48–7.49 (3H, м, Н Ph); 9.23 (1H, уш. с, OH); 10.33 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 86.5; 92.7; 99.5; 101.3; 115.7; 125.6; 127.2; 127.6; 129.0; 129.1; 131.5; 134.9; 138.8; 149.9; 157.3; 157.5; 158.0; 162.6; 163.8; 164.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 406 [M]<sup>+</sup> (100), 377 (16), 350 (16), 129 (27), 102 (7), 77 (10), 68 (7). Найдено, %: С 71.00; Н 3.40; N 13.77. С<sub>24</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.93; Н 3.47; N 13.79.

#### Список литературы

- Spath, E.; Koller, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1923**, *56*, 880.
- Harris, S. A.; Folkers, K. *Science* **1939**, *89*, 347.
- Stout, D. M.; Yamamoto, D. M.; Barcelon-Yang, C. US Patent 4555517A.
- Suzuki, T.; Mito, K.; Ito, T. JP Patent 61291570.
- Matsumura, E. JP Patent 7324395.
- Hibara, T.; Mitsubishi, K. R. JP Patent 61261362.
- Nishimura, Y.; Matsumoto, J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1622.
- Freeman, F. US Patent 3674877.
- Brody, F.; Ruby, P. R. In *Pyridine and its Derivatives. Part One*; Klingsberg E., Ed.; Interscience: New-York, 1960, vol. 14, chapter II, p. 99.
- Powers, J. C.; Ponticello, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7102.
- Hurst, D. T.; Beaumont, C.; Jones, D. T. E.; Kingsley, D. A.; Partridge, J. D.; Rutherford, T. *J. Aust. J. Chem.* **1988**, *41*, 1209.
- Koller, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1927**, *60*, 407.
- Yavolovskii, A. A.; Grishchuk, L. V.; Rakipov, I. M.; Ivanov, Yu. E.; Stepanov, D. E.; Kamalov, G. L. *Russ. J. Gen. Chem.* **2012**, *82*, 725. [*Журн. общ. химии* **2012**, *82*, 639.]
- Yavolovskii, A. A.; Ivanov, Yu. E.; Fonari, M. S.; Croitor, L.; Grishchuk, L. V.; Ivanova, R. Yu.; Kamalov, G. L. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, *53*, 2030.