

И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

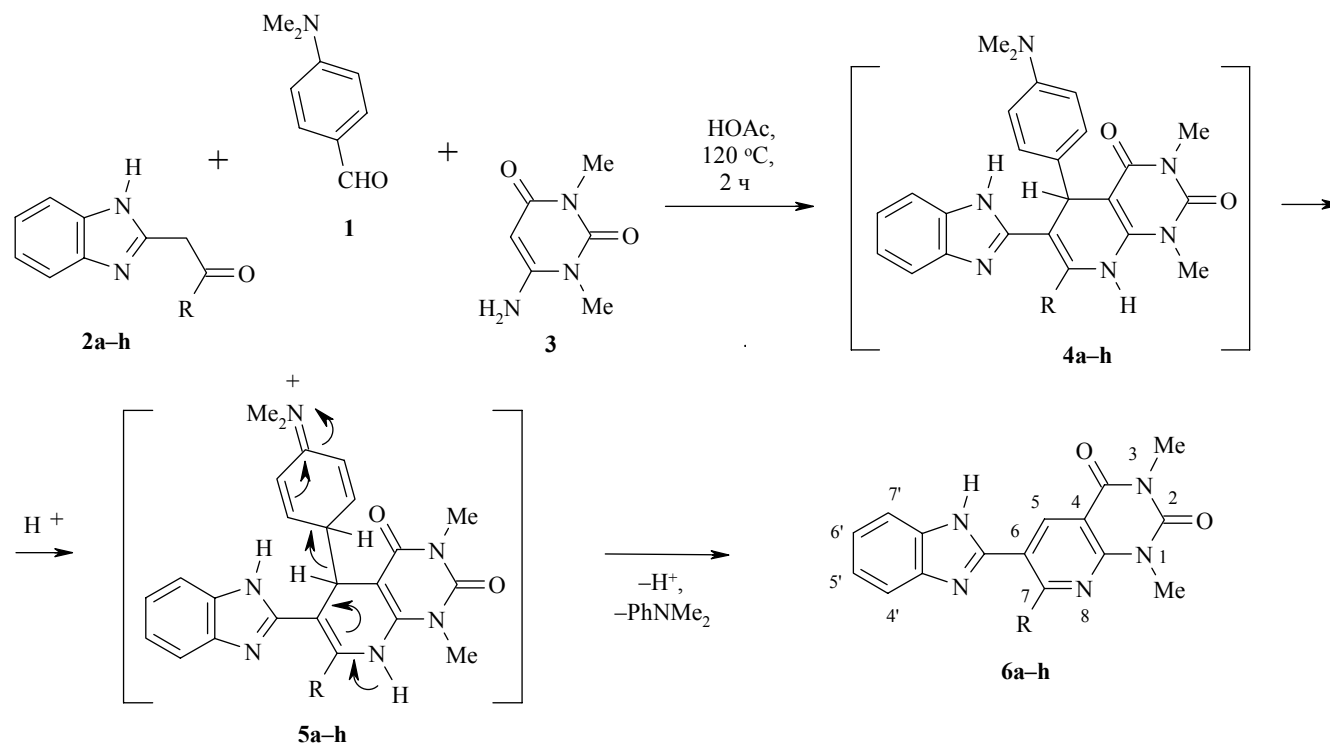
***n*-ДИМЕТИЛАМИНО)БЕНЗАЛЬДЕГИДНАЯ МОДИФИКАЦИЯ
РЕАКЦИИ ГАНЧА: СИНТЕЗ 6-(1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛ-2-ИЛ)-
ПИРИДО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-2,4(1Н, 3Н)-ДИОНОВ**

Взаимодействием *n*-диметиламино)бензальдегида с 2-ацилметил-1Н-бензимидазолами и 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-дионом получены ранее не известные 5-незамещенные 6-(1Н-бензимидазол-2-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1Н,3Н)-дионы. Превращение происходит при кипячении в уксусной кислоте и включает образование 1,4-дигидропиридинсодержащих соединений по схеме реакции Ганча и их ароматизацию в результате отщепления N,N-диметиланилина.

Ключевые слова: альдегиды, бензимидазолы, пиридо[2,3-*d*]пиримидины, пиримидины, ароматизация, реакция Ганча, селективность.

Получение замещенных пиридинов по реакции Ганча широко используется в практике органического синтеза, причем в разнообразных модификациях [1, 2]. Нами выявлено, что взаимодействие *n*-диметиламино)бензальдегида (**1**), димедона и ацетата аммония при кипячении в уксусной кислоте сопровождается образованием ароматического пиридинового цикла без использования окислителя: реакция протекает через соединение акридина с 1,4-дигидропиридиновым фрагментом, содержащим в γ -положении 4-(диметиламино)фенильный заместитель, и завершается их ароматизацией в результате отщепления N,N-диметиланилина [3]. Перспективы обнаруженного явления как нового подхода к синтезу соединений с γ -незамещенным пиридиновым циклом заманчивы, но окончательно не ясны. В представляемой работе они изучены на примере взаимодействия в трехкомпонентной системе: альдегид **1**, 2-ацилметил-1Н-бензимидазолы **2a–h** и 6-амино-1,3-диметилпиримидин-2,4(1Н,3Н)-дион (**3**). Реакции соединения **3** с различными 1,3-диэлектрофилами в последнее время интенсивно используются в синтезе пиридо[2,3-*d*]пиримидинов [4–18], однако его взаимодействие с соединениями **1** и **2** исследовано впервые.

Нами найдено, что кипячение реагентов **1–3** в уксусной кислоте завершается образованием типичных для реакции Ганча соединений 1,4-дигидропиридинового строения **4a–h**. Реакция сопровождается их ароматизацией, которая протекает, вероятно, через С-протонированные формы **5a–h**, легко отщепляющие N,N-диметиланилин, и приводит к 5-незамещенным 6-(1Н-бензимидазол-2-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4-(1Н, 3Н)дионам **6a–h**. Взаимодействие завершается за 2 ч. Продукты легко выделяются при разбавлении реакционных смесей водой. Выходы составляют 78–93%.



2, 4-6 a R = Me, **b** R = Ph, **c** R = 4-MeOC₆H₄, **d** R = 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂, **e** R = 4-BrC₆H₄,
f R = 3-O₂NC₆H₄, **g** R = 4-O₂NC₆H₄, **h** R = 2-фурил

Т а б л и ц а 1

Характеристика синтезированных соединений ба–h

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
6a	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂	<u>63.29</u>	<u>4.88</u>	<u>21.58</u>	248.5–250	93
		63.54	4.71	21.79		
6b	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>68.73</u>	<u>4.55</u>	<u>18.16</u>	303–304.5	78
		68.92	4.47	18.27		
6c	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>66.69</u>	<u>4.78</u>	<u>16.77</u>	337–338.5	85
		66.82	4.63	16.94		
6d	C ₂₅ H ₂₃ N ₅ O ₅	<u>63.18</u>	<u>5.02</u>	<u>14.55</u>	272–273.5	79
		63.42	4.90	14.79		
6e	C ₂₂ H ₁₆ BrN ₅ O ₂	<u>57.07</u>	<u>3.55</u>	<u>15.13</u>	>350	85
		57.16	3.49	15.15		
6f	C ₂₂ H ₁₆ N ₆ O ₄	<u>61.49</u>	<u>3.84</u>	<u>19.41</u>	304–305.5	85
		61.68	3.76	19.62		
6g	C ₂₂ H ₁₆ N ₆ O ₄	<u>61.53</u>	<u>3.89</u>	<u>19.44</u>	>350	82
		61.68	3.76	19.62		
6h	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>64.18</u>	<u>3.94</u>	<u>18.57</u>	306–307.5	83
		64.34	4.05	18.76		

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений

Соединение	δ, м. д. (J, Гц)
6a	2.98 (3H, с, 7-CH ₃); 3.31 (3H, с, 1-CH ₃); 3.58 (3H, с, 3-CH ₃); 7.22–7.23 (2H, м, H-5',6'); 7.53–7.55 (1H, м, H-7'); 7.67–7.68 (1H, м, H-4'); 8.72 (1H, с, H-5); 12.90 (1H, с, NH*)
6b	3.36 (3H, с, 1-CH ₃); 3.65 (3H, с, 3-CH ₃); 7.15–7.22 (2H, м, H-5',6'); 7.29 (2H, т, J = 7.5, C ₆ H ₅ : H-3,5); 7.35 (1H, т, J = 7.5, C ₆ H ₅ : H-4); 7.38 (1H, д, J = 7.8, H-7'); 7.44 (1H, д, J = 7.5, C ₆ H ₅ : H-4); 7.60 (1H, д, J = 7.5, H-4'); 8.61 (1H, с, H-5); 12.59 (1H, с, NH)
6c	3.34 (3H, с, 1-CH ₃); 3.62 (3H, с, 3-CH ₃); 3.69 (3H, с, CH ₃ O); 6.78 (2H, д, J = 8.4, C ₆ H ₄ O: H-3,5); 7.18–7.21 (2H, м, H-5',6'); 7.34 (2H, д, J = 9.0, C ₆ H ₄ O: H-2,6); 7.50 (2H, м, H-4',7'); 8.53 (1H, с, H-5); 12.68 (1H, с, NH)
6d	3.36 (3H, с, 1-CH ₃); 3.41 (6H, с, 3,5-CH ₃ O); 3.63 (3H, с, 3-CH ₃); 3.68 (3H, с, 4-CH ₃ O); 6.73 (2H, с, C ₆ H ₂); 7.21–7.23 (2H, м, H-5',6'); 7.45 (1H, м, H-7'); 7.64 (1H, м, H-4'); 8.55 (1H, с, H-5); 12.62 (1H, с, NH)
6e	3.35 (3H, с, 1-CH ₃); 3.63 (3H, с, 3-CH ₃); 7.19–7.21 (2H, м, H-5',6'); 7.33 (2H, д, J = 8.4, C ₆ H ₄ Br: H-3,5); 7.42–7.48 (3H, м, H-7' + C ₆ H ₄ Br: H-3,5); 7.59 (1H, м, H-4'); 8.63 (1H, с, H-5); 12.72 (1H, с, NH)
6f	3.34 (3H, с, 1-CH ₃); 3.61 (3H, с, 3-CH ₃); 7.16–7.18 (2H, м, H-5',6'); 7.36 (1H, д, J = 7.8, H-7'); 7.46–7.50 (2H, м, H-4' + 3-O ₂ NC ₆ H ₄ : H-5); 7.65 (1H, д, J = 8.4, 3-O ₂ NC ₆ H ₄ : H-6); 8.11 (1H, д, J = 8.4, 3-O ₂ NC ₆ H ₄ : H-4); 8.21 (1H, с, 3-O ₂ NC ₆ H ₄ : H-2); 8.72 (1H, с, H-5); 12.89 (1H, с, NH)
6g	3.34 (3H, с, 1-CH ₃); 3.61 (3H, с, 3-CH ₃); 7.16–7.18 (2H, м, H-5',6'); 7.59 и 7.05 (2 × 2H, два д, J = 9.0, 4-O ₂ NC ₆ H ₄); 8.74 (1H, с, H-5); 12.96 (1H, с, NH)
6h	3.33 (3H, с, 1-CH ₃); 3.67 (3H, с, 3-CH ₃); 6.60–6.62 (1H, м, фурил: H-4); 6.84 (1H, д, J = 3.3, фурил: H-3); 7.21–7.29 (2H, м, H-5',6'); 7.54 (1H, д, J = 8.1, H-7'); 7.71 (1H, д, J = 7.2, H-4'); 7.77 (1H, д, J = 0.9, фурил: H-5); 8.46 (1H, с, H-5); 12.82 (1H, с, NH)

* Подвергается дейтерообмену.

Процесс протекает высокоизбирательно в относительно мягких условиях и имеет достаточно общий характер. Он не осложняется существенно побочными реакциями, например диспропорционированием, окислением или дегидрогенизацией 1,4-дигидропиридиновых соединений **4**, а также взаимодействием альдегида **1** с продуктами по имеющимся в них нуклеофильным реакционным центрам. Соответственно, и природу заместителя R в положении 7 пиридопиримидинов **6** можно варьировать от алкильного до разнообразного арильного, в том числе фуранового типа. Судя по тенденции изменения выходов в ряду соединений **6a–h** (с учетом потерь при выделении вследствие различной растворимости), протекание реакции мало зависит от природы заместителя R.

Примечательно, что попытки замены в трехкомпонентной реакции альдегида **1** на формальдегид, параформальдегид или уротропин, в том числе с добавлением нитробензола в качестве окислителя, оказались безуспешными – такие превращения протекают малоизбирательно и выделить соединения типа **6** или их предшественники 1,4-дигидропиридинового строения нам не удалось.

Состав и строение синтезированных пиридо[2,3-*d*]пиридинов подтверждается элементным анализом (табл. 1) и спектрами ЯМР ^1H (табл. 2).

Строение соединений **6a–h** однотипно, поскольку сигналы протонов фрагментов, имеющихся в каждом из них, проявляются в узких интервалах значений химических сдвигов, причем изменяются вполне закономерно с изменением природы заместителя R. В частности, синглетный сигнал H-5 (соответствующий γ -положению пиридинового кольца) отчетливо проявляется в слабых полях при 8.46–8.74 м. д., сдвигаясь в сторону слабых полей при последовательном переходе от электронодонорных к электроноакцепторным заместителям R.

Таким образом, практическая пригодность *n*-диметиламинобензальдегидной модификации реакции Ганча подтверждается синтезом ранее не известных 5-незамещенных 6-(1H-бензимидазол-2-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дионов, но, вероятно, не может быть полностью исчерпана этим частным примером.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Спектры ЯМР ^1H соединений регистрировали на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц) в ДМСО- d_6 , стандарт ТМС. Все соединения перед проведением элементного анализа и спектральными исследованиями сушили 5 ч при 145 °С.

6-(1H-Бензимидазол-2-ил)-1,3,7-триметилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (6a). Смесь 0.149 г (1 ммоль) альдегида **1**, 0.174 г (1 ммоль) 2-ацетонилбензимидазола (**2a**), 0.155 г (1 ммоль) соединения **3** и 2 мл ледяной уксусной кислоты выдерживают при 120 °С в течение 2 ч. К кипящему раствору прибавляют по каплям воду при перемешивании, пока реакционная смесь не загустеет от выделившегося осадка. После остывания осадок отфильтровывают, промывают смесью 2-пропанол–вода, 1 : 1. Выход 0.297 г. Продукт перекристаллизовывают из смеси пиридин–вода, 2 : 1.

Аналогично получают соединения **6b–h** из соединений **1**, **2b–h** и **3**. Соединения **6c–e** перекристаллизовывают из смеси диметилформамид–вода, 2 : 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, 133.
2. Ф. Э. Саусиньш, Г. Я. Дубур, *ХГС*, 435 (1992). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **28**, 363 (1992)].
3. И. Б. Дзвинчук, Н. А. Толмачева, *ХГС*, 554 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 506 (2001)].
4. A. Agarwal, P. M. S. Chauhan, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1345 (2005).
5. A. Agarwal, P. M. S. Chauhan, *Synth. Commun.*, **34**, 4447 (2004).
6. U. Girreser, D. Heber, M. Schuett, *Tetrahedron*, **60**, 11511 (2004).
7. M. Takahashi, H. Nagaoka, K. Inoue, *J. Heterocycl. Chem.*, **41**, 525 (2004).
8. I. Devi, P. J. Bhuyan, *Synlett*, 283 (2004).
9. E. C. Taylor, B. Bhatia, *Heterocycles*, **61**, 113 (2003).
10. I. Devi, B. S. D. Kumar, P. J. Bhuyan, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8307 (2003).
11. D. M. Volochnyuk, A. O. Pushechnikov, D. G. Krotko, D. A. Sibgatulin, S. A. Kovalyova, A. A. Tolmachev, *Synthesis*, **10**, 1531 (2003).
12. T. Kuwada, K. Harada, J. Nobuhiro, T. Choshi, S. Hibino, *Heterocycles*, **57**, 2081 (2002).
13. D. D. Hughes, M. C. Bagley, *Synlett*, 1332 (2002).
14. R. B. Nicewonger, L. Ditto, D. Kerr, L. Varady, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 1799 (2002).
15. M. Nitta, H. Kanda, *Heterocycles*, **57**, 491 (2002).
16. N. Rosas, P. Sharma, C. Alvarez, A. Cabrera, R. Ramires, A. Delgado, H. Arzoumanian, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **19**, 2341 (2001).
17. A. A. S. El-Ahl, S. A. A. E. Bialy, M. A. Ismail, *Heterocycles*, **55**, 1315 (2001).
18. P. Srivastava, A. S. Saxena, V. J. Ram, *Synthesis*, 541 (2000).

*Институт органической химии
НАН Украины, Киев 02094
e-mail: Rostov@bpci.kiev.ua*

Поступило 31.07.2006