

Синтез и галогенциклизация аллильных производных 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона

Дмитрий Г. Ким¹, Елена В. Калита^{1*}, Владимир В. Шарутин¹, Ирина Г. Овчинникова²,
Марина А. Ежикова², Михаил И. Кодесс², Павел А. Слепухин², Анна В. Василенко³

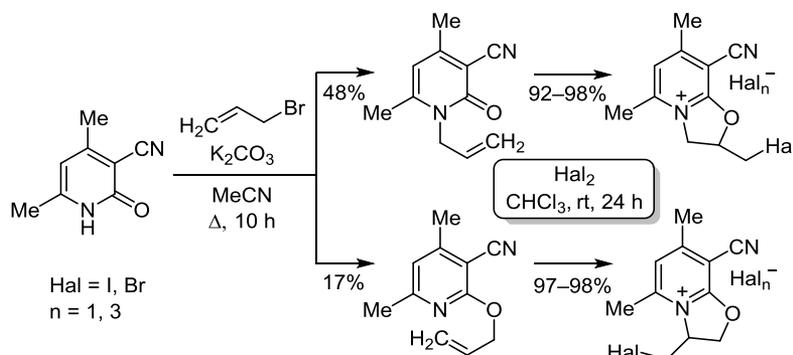
¹ Южно-Уральский государственный университет (Национальный исследовательский университет),
пр. Ленина, 76, Челябинск 454080, Россия; e-mail: berdnik_lena@mail.ru

² Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН,
ул. С. Ковалевской, 22 / Академическая, 20, Екатеринбург 620990, Россия

³ Челябинское областное бюро судебно-медицинской экспертизы,
ул. Варненская, 4Б, Челябинск 454076, Россия

Поступило 11.04.2019

Принято 20.05.2019



Исследована последовательность реакций конденсации, алкилирования и галогенциклизации при синтезе целевых 2,3-дигидро-[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиниевых солей. Выявлено влияние основного катализа на хемоселективность реакции малонитрила с ацетилацетоном. В нейтральных средах селективность образования 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона возрастает. Наоборот, присутствие Et₃N приводит к формированию побочных продуктов. Аллилирование 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона протекает с образованием региоизомерных 1-аллил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридона и 4,6-диметил-3-циано-2-аллилокси-4,6-диметил-3-циано-2-пиридона в соотношении 3:1, тогда как высокая хемоселективность галогенциклизации иодом или бромом аллильных производных характеризуется практически количественными выходами 2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиниевых солей.

Ключевые слова: аллилбромид, 1-аллил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридон, 2-аллилокси-4,6-диметил-3-циано-2-пиридон, ацетилацетон, галогениды 5,7-диметил-8-циано-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиния, 4,6-диметил-3-циано-2-пиридон, 2-(1,1-дициано)-бут-3-енил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридин, малонитрил, галогенциклизация.

Структурно близкие природным пиримидиновым основаниям пиридин-2(1*H*)-оны обладают заметной биологической активностью. Например, функционализированные 3-циано-2-пиридоны проявляют противоопухолевую,¹ сосудорасширяющую,² противовоспалительную³ и антимикробную⁴ активность, а [1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридины – противопаразитарную⁵ и антигипертензивную.⁶ Пиридоны, помимо этого, являются важными субстратами в синтезе различных гетероатомсодержащих полициклических систем.⁷ В частности, определенный интерес вызывают реакции

электрофильной гетероциклизации *N*- и *O*-аллильных производных разноразмещенных пиридонов⁸ под действием галогенирующих агентов. Данный подход позволяет получать органические дигидрооксазоло[3,2-*a*]пиридиниевые соли. Растворимость в физиологических, включая внутриклеточных, средах является важной характеристикой биологически активных соединений в медицинской химии. Следовательно, возможность отбора и применения аннелированных азиниевых солей в современных медицинских технологиях предполагает синтез широкого ряда произ-

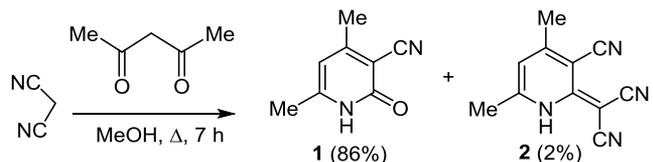
водных этого типа соединений и изучение особенностей их формирования.

Настоящая работа посвящена исследованию реакции аллилирования 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона (**1**) аллилбромидом с последующей галогенциклизацией иодом или бромом в целевые 2,3-дигидро[1,3]оксазоло [3,2-*a*]пиридиновые соли.

Ранее было показано,⁹ что в основных средах взаимодействие ацетилацетона с малонитрилом приводит к образованию двух продуктов: 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона (**1**) (пиридоны Гуарески) и 3,5-диметил-2,6-дицианоанилина.¹⁰ Однако, по другим данным,¹¹ единственным продуктом конденсации $\text{CH}_2(\text{CN})_2$ с ацетилацетоном в присутствии органического основания является пиридон **1**.

Нами установлено, что в результате семичасового кипячения эквимольных количеств малонитрила и ацетилацетона в MeOH в реакционной среде, наряду с маслообразными исходными реагентами, наблюдается образование пиридона **1** (выход 86%, схема 1) и сопутствующей примеси 2-дицианометилиден-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (**2**) (выход 2%, выделен хроматографически). Целевой продукт **1** постепенно выпадает из раствора в MeOH при стоянии в течение 1 сут и легко очищается простым фильтрованием и промыванием осадка CHCl_3 на фильтре. Известный 2-дицианометилиден-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (**2**) обычно получают взаимодействием димера малонитрила с ацетилацетоном в спиртовых растворах при нагревании в присутствии вторичного алифатического амина.^{12,13}

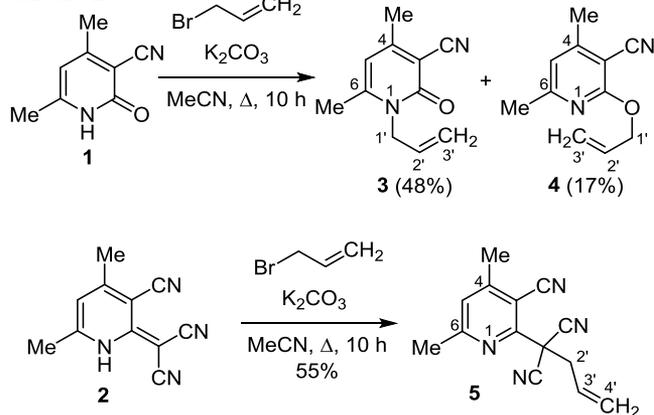
Схема 1



Аллилирование выделенных продуктов **1** и **2** аллилбромидом проводили по ранее разработанному протоколу¹⁴ в системе $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-MeCN}$. В литературе¹⁵ имеются данные об алкилировании пиридоны **1** этилбромидом, бензилхлоридом или этилбромацетатом в MeCN в присутствии безводного K_2CO_3 и $(n\text{-Bu})_4\text{N}^+\text{Br}^-$, протекающем с образованием исключительно *N*-алкильных производных с выходами 75–87%. В нашем исследовании реакция аллилирования приводит к образованию 1-аллил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридоны (**3**) и 4,6-диметил-3-циано-2-аллилоксипиридоны (**4**) (схема 2) в соотношении 2.8:1 согласно значениям интегральных интенсивностей сигналов протонов продуктов в спектре ЯМР ^1H реакционной смеси. В случае ранее проведенной реакции алкилирования 5-нитро-2-пиридоны¹⁴ соотношение *N*- и *O*-изомеров составило 20:1. Следовательно, заметное увеличение выхода *O*-изомера **4**, по-видимому, обусловлено влиянием метильной группы в положении 6 пиридоны **1**. Подтверждением этому может быть соотношение региоизомеров (5:1) ранее синте-

зированных 1-металлил-4-метилхинолин-2(1*H*)-она и 2-металлиокси-4-метилхинолина.¹⁶ В случае алкилирования 2-дицианометилиден-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (**2**) аллилбромидом реакция заканчивается образованием 2-(1,1-дициано)бут-3-енил-4,6-диметил-3-цианопиридоны (**5**) (схема 2).

Схема 2



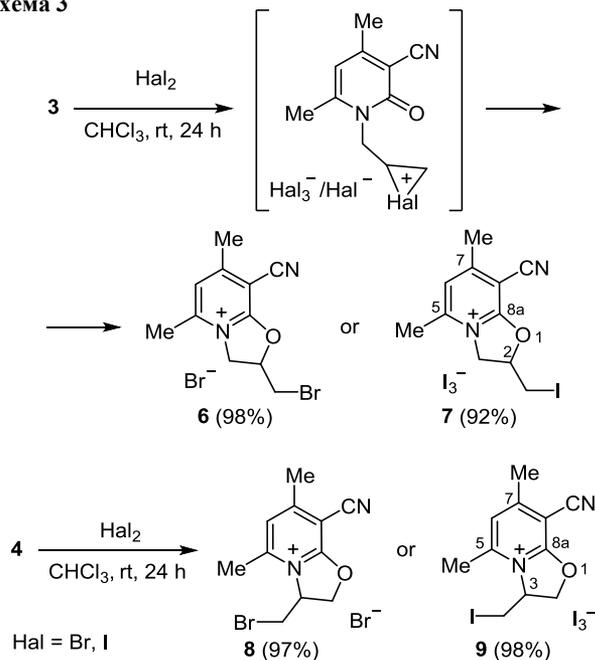
Изомеры **3**, **4** разделяли при помощи препаративной хроматографии, элюируя смесью EtOAc–гексан, 1:3. Строение изомеров было подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , включая двумерные эксперименты ЯМР $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HSQC и $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMBC. В спектрах ЯМР ^1H соединений **3** и **4** наблюдаются сигналы двух метильных групп, гетероциклического протона и аллильного заместителя, однако в спектре аллилоксипиридоны **4** все сигналы протонов имеют более слабopольные сдвиги по сравнению со спектром пиридоны **3**. В спектрах ЯМР ^{13}C структур **3** и **4** очевидны характерные сдвиги углеродов групп NCH_2 (46.0 м. д.) и OCH_2 (66.7 м. д.) в аллильных заместителях. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **4** сигнал гетероциклического атома C-5 ароматического цикла регистрируется в более слабом поле ($\Delta\delta \sim 8$ м. д.), чем аналогичный сигнал в спектре пиридоны **3**.

Структура соединения **5** предложена исходя из данных спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H соединения **5** сигналы протонов метильных групп и протона гетероцикла смещены в слабое поле и соответствуют химическим сдвигам ароматического пиридинового цикла, а сигналы протонов группы CH_2 аллильного фрагмента заметно смещены в сильное поле, по сравнению с аналогичными сигналами в спектрах соединений **3** и **4**, что указывает на присоединение аллилбромидом к атому углерода. Это подтверждается данными эксперимента $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMBC, в котором проявляются корреляции метиленовых протонов $2'\text{-CH}_2$ аллильного фрагмента с непротонированным sp^3 -гибридизованным атомом C-1' (44.9 м. д.), с атомом пиридинового цикла C-2 (150.1 м. д.) и с атомом углерода группы CN (113.0 м. д.), сигнал которого имеет удвоенную интенсивность. В масс-спектре высокого разрешения соединения **5** имеется интенсивный пик протонированного молекулярного иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ с m/z 237.1134.

Структура пиридона **3** дополнительно подтверждена методом РСА. Согласно рентгеноструктурному анализу соединение кристаллизуется в тригональной системе (рис. 1а). Пиридоновый цикл имеет практически плоское строение. Распределение длин связей в гетероцикле близко к ожидаемому и отражает переход от ароматической к сопряженной полиеновой системе при введении карбонильной группы в пиридиновый цикл. Аллильная группа располагается ортогонально плоскости гетероцикла, ее концевые углеродные атомы демонстрируют существенную подвижность, обуславливающую высокие значения анизотропных тепловых параметров. Несмотря на копланарную укладку ароматических фрагментов в кристалле (рис. 1b), π - π -контактов между гетероциклами не наблюдается. Другие существенно укороченные контакты в кристалле также отсутствуют, за исключением контакта O(1)···H(7)–C(7) ($x, y, z - 1$) (2.40 Å, на 0.32 Å меньше суммы радиусов Ван-дер-Ваальса). Данный контакт можно рассматривать как водородную связь, сформированную с участием протона поляризованной за счет эффектов гиперконъюгации метильной группы. СН-кислотность и подвижность протона в этом случае оказывается аналогичной подвижности протонов метильных групп в 2- или 4-метилзамещенных *N*-алкилазидиновых солях.

Анелирование пятичленного оксазольного цикла в региоизомерах **3** и **4** под действием брома или иода проводилось согласно известной методике¹⁴ в CHCl_3 (схема 3). Установлено, что во всех случаях реакция проходит хемоселективно практически с количественными выходами 2,3-дигидро[1,3]оксазола[3,2-*a*]-пиридиновых галогенидов **6–9**.

Схема 3



Строение продуктов галогенирования **6–9** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполнено на

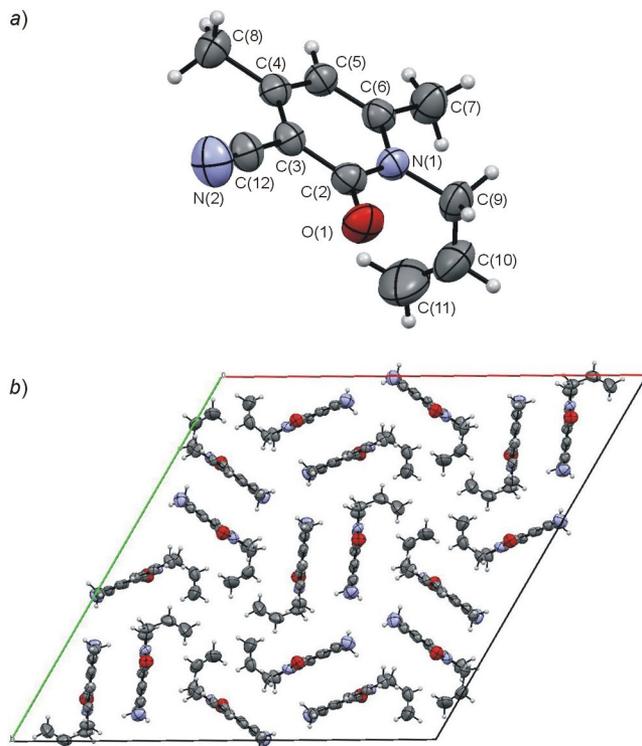


Рисунок 1. а) Молекулярная структура соединения **3** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. б) Фрагмент кристаллической упаковки соединения **3**.

основании данных экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBSC. Наличие в молекулах **6–9** асимметричного атома приводит к неэквивалентности протонов метиленовых групп, однако значения неэквивалентности химических сдвигов существенно различаются в региоизомерах. Сигналы sp^3 -гибридизованных атомов оксазольных циклов C-2,3 и атомов C-1' отнесены по кросс-пикам в спектрах ^1H - ^{13}C HSQC с метиновыми протонами и неэквивалентными протонами метиленовых групп. Существенные различия в химических сдвигах углеродов C-2,3 позволяют идентифицировать региоизомерные продукты галогенирования (рис. 2).

Довольно редкий случай частичной дециклизации в растворе $\text{DMCO-}d_6$ был зафиксирован нами для триодида **7**. При повторной регистрации спектра ЯМР ^1H через несколько минут обнаружено появление и последующее увеличение интенсивности сигналов протонов исходного кетона **3**. О склонности к дециклизации триодида **7** отчасти свидетельствует его масс-спектр высокого разрешения с необычно низкоинтенсивным

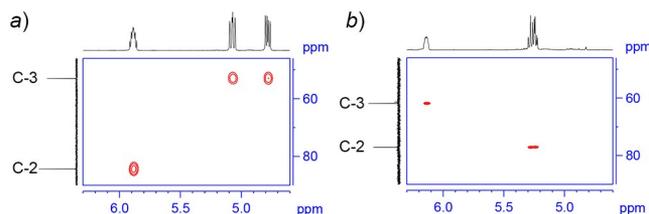
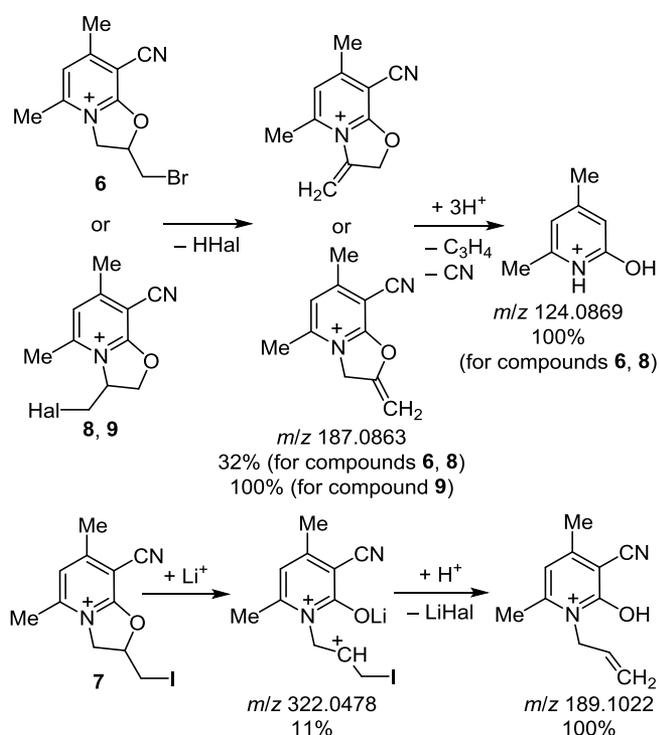


Рисунок 2. Фрагменты спектров ^1H - ^{13}C HSQC (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) региоизомерных продуктов а) **6** и б) **7**.

(0.4%) пиком молекулярного иона $[M]^+$ с m/z 314.9985. Более того, состав характеристичных пиков осколочных ионов в масс-спектре соединения **7** разительно отличается от такового в масс-спектрах трех других галогенидов **6**, **8** и **9**. Наиболее вероятные структуры ионов, объясняющие это явное различие, представлены на схеме 4. В дополнение в молекуле полииодида **10** (рис. 3), согласно РСА, наблюдается заметное увеличение длины связи $C(2)–O(1)$, равной 1.509 Å, по сравнению с 1.43 Å для связи $C–O$ в алифатических соединениях. Наоборот, значение 1.303 Å длины связи $C(9)–O(1)$ свидетельствует о ее полуторном характере и сопряжении атома кислорода с системой двойных связей гетероцикла. Расстояние между атомами C и O для групп $C=O$ обычно составляет 1.21 Å.

Схема 4



Если при взаимодействии аллилпиридола **3** с двукратным избытком I_2 в $CHCl_3$ образуется трииодид **7**, то с трехкратным избытком I_2 в Me_2CO формируется полииодид 2-иодметил-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиния **10** состава $2Cat^+[I_3^- \cdots I_2 \cdots I_3^-]$ по данным РСА (рис. 3). Соединение **10** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной системы. При рассмотрении иодного фрагмента в кристалле **10** можно выделить centrosymmetric зигзаги $[I(2)I(3)I(4)]^- \cdots [I(5)I(5)]^- \cdots [I(2)I(3)I(4)]^-$ (рис. 3) в виде комплекса двух трииодид-анионов с молекулярным иодом. Атомы каждого зигзага принадлежат одной плоскости, зигзаги симметричны относительно центра связи в молекуле иода. Расстояние $I(4) \cdots I(5)$ намного больше (3.376 Å), чем в среднем характерно для изолированных пентаиодид-анионов (3.147 Å).¹⁷ Угол в зигзаге $I(3)–I(4)–I(5)$ составляет 88.14°. Таким

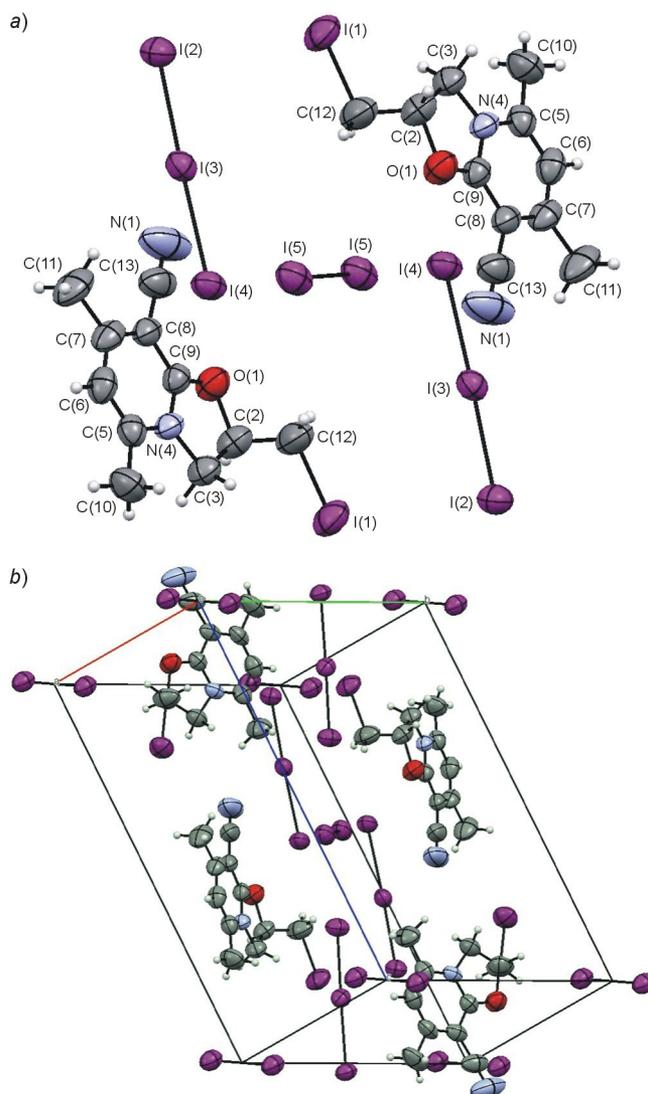


Рисунок 3. a) Молекулярная структура соединения **10** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. b) Фрагмент кристаллической упаковки соединения **10**.

образом, молекула иода участвует в галогенной связи, где донором электронной плотности выступает терминальный атом трииодид-аниона.

В кристаллах соединения **10** гетероциклические катионы объединяются в полимерные цепочки посредством контактов между атомом азота нитрильной группы одной молекулы и атомом водорода метильной группы при атоме $C(5)$ другой молекулы (2.519 Å) (рис. 4).

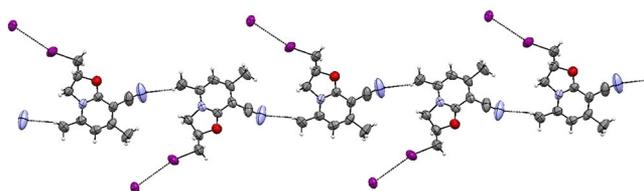


Рисунок 4. Формирование псевдополимерной структуры катионами 2-иодметил-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-*a*]пиридиния в кристалле соединения **10**.

Таким образом, аллилирование 4,6-диметил-3-циано-2-пиридона аллилбромидом происходит по гетероатомам азота и кислорода сопряженной системы. Конкурентное алкилирование с преимущественным присоединением по атому азота приводит к образованию смеси региоизомерных 1-аллил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридона и 2-аллилокси-4,6-диметил-3-циано-2-пиридина. В случае 2-дицианометилден-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила реакция аллилирования протекает с образованием *C*-изомера – 2-(1,1-дициано)бут-3-енил-4,6-диметил-3-циано-2-пиридина. Последующая гетероциклизация под действием брома или иода является хемоселективной и характеризуется высокими выходами целевых полициклических соединений в виде их солей.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометрах Spectrum One B PerkinElmer с помощью приставки диффузного отражения (соединения **3**, **4**, **6–9**) и IRAffinity-1S Shimadzu (соединение **10**) в таблетках с KBr (область поглощения 4000–400 см⁻¹). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (500 и 126 МГц соответственно) записаны на приборе Bruker Avance-500 в ДМСО-*d*₆. Внутренние стандарты: ТМС (для ядер ¹H) и сигнал растворителя (39.5 м. д. для ядер ¹³C). Полное отнесение сигналов ¹H и ¹³C выполнено с помощью двумерных экспериментов ЯМР ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC. Масс-спектр соединения **1** записан на газовом хромато-масс-спектрометре QP-2010 Ultra Shimadzu (ионизация ЭУ, 70 эВ). ВЭЖХ МС/МС соединения **2** записан на жидкостном хроматографе 1260 фирмы Agilent Technologies с тандемным масс-спектрометром 6460 (режим динамического MRM-перехода с ионизацией электрораспылением). Масс-спектры высокого разрешения с ионизацией электрораспылением записаны для ионов положительной полярности на масс-спектрометре сверхвысокого разрешения qTOF maXis Impact HD Bruker Daltonics со стандартным источником ионизации в диапазоне масс 50–2500 Да, методом проточно-инжекционного анализа. Все данные собраны и обработаны в программном пакете Compass for oToF series 1.7 (oToF Control 3.4, Bruker Compass DataAnalysis 4.2). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba Instruments EA 1108. Температуры плавления определены на микронагревательном столике Voetius.

Синтез 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (1) и (4,6-диметил-3-циано-2-пиридин-2(1*H*)-илиден)пропандинитрила (2). Смесь 2.00 г (20 ммоль) ацетилацетона и 1.30 г (20 ммоль) малонитрила в 30 мл MeOH кипятят при перемешивании на магнитной мешалке в течение 7 ч. По завершении процесса реакционную смесь переносят в чашку, оставляют на воздухе до испарения растворителя. Реакционную смесь очищают методом препаративной хроматографии на SiO₂, элюенты: CHCl₃–гексан, 3:2, и на заключительной стадии хроматографирования – чистый CHCl₃. Получают три основные фракции. По

данным спектров ЯМР ¹H, в первой фракции присутствуют исходные реагенты, во второй – продукт **2**, в третьей – продукт **1**. Физические характеристики соединений **1**, **2** соответствуют литературным.

4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (1).¹¹ Выход 2.53 г (86%), бесцветные кристаллы, т. пл. 287–289 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.22 (3*H*, с, 4-CH₃); 2.29 (3*H*, с, 6-CH₃); 6.16 (1*H*, с, *H*-5); 12.31 (1*H*, с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 148 [M]⁺ (100), 121 (4), 120 (46), 119 (82), 105 (18), 93 (5), 92 (6), 80 (3), 79 (3), 78 (14), 77 (5), 76 (5), 67 (4), 66 (7), 65 (8), 64 (5), 63 (4), 53 (3), 52 (8), 51 (11), 50 (3), 42 (16), 41 (6), 40 (3), 39 (12), 38 (4).

(4,6-Диметил-3-циано-2(1*H*)-илиден)пропандинитрил (2).¹² Выход 0.08 г (2%), бесцветные кристаллы, т. пл. 253–255 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.37 (3*H*, с, 4-CH₃); 2.41 (3*H*, с, 6-CH₃); 6.72 (1*H*, с, *H*-5); 12.37 (1*H*, с, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 197 [M+H]⁺ (100).

Аллилирование 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила (1). Смесь 2.07 г (15 ммоль) K₂CO₃ и 1.48 г (10 ммоль) циано-2-пиридона **1** в 8 мл MeCN нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 15 мин. Затем добавляют раствор 1.3 мл (15 ммоль) 3-бром-1-пропена в 3 мл MeCN и нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Общий выход *N*- и *O*-изомеров **3**, **4** – 1.23 г (65%). Смесь *N*- и *O*-изомеров разделяют методом колоночной хроматографии на SiO₂, элюент EtOAc–гексан, 1:3.

4,6-Диметил-2-оксо-1-(проп-2-ен-1-ил)-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (3). Выход 0.91 г (48%), бесцветные кристаллы, т. пл. 112–113 °С (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 780, 860 (Ar); 900, 986, 1006, 1039, 1075, 1190, 1204, 1290, 1347, 1420, 1544, 1582, 1642 (δ, C=C, C=N, C=O); 2220 (CN); 2956 (δ, C(Alk)–H); 3049, 3088 (δ, C(Ar)–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.32 (3*H*, с, 4-CH₃); 2.40 (3*H*, с, 6-CH₃); 4.65 (2*H*, д. т, *J* = 4.9, *J* = 1.7, 1'-CH₂); 4.93–4.98 (1*H*, м, 3'-CH); 5.14–5.18 (1*H*, м, 3'-CH); 5.91 (1*H*, д. д. т, *J* = 17.3, *J* = 10.4, *J* = 4.9, 2'-CH); 6.34 (1*H*, с, *H*-5); Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.9 (6-CH₃); 20.4 (4-CH₃); 46.0 (C-1'); 99.1 (C-3); 109.1 (C-5); 116.0 (CN); 116.4 (C-3'); 131.9 (C-2'); 152.5 (C-6); 158.5 (C-4); 160.0 (C-2). Найдено, *m/z*: 189.1021 [M+H]⁺. C₁₁H₁₃N₂O. Вычислено, *m/z*: 189.1028. Найдено, %: C 70.21; H 6.42; N 14.90. C₁₁H₁₂N₂O. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.88.

4,6-Диметил-2-(проп-2-ен-1-илокси)пиридин-3-карбонитрил (4). Выход 0.32 г (17%), бесцветные кристаллы, т. пл. 30–31 °С (гексан). ИК спектр, ν, см⁻¹: 766, 843 (Ar); 934, 988, 1016, 1111, 1155, 1284, 1339, 1416, 1436, 1455, 1567, 1596 (δ, C=C, C=N); 2224 (CN); 2926 (δ, C(Alk)–H); 3096 (δ, C(Ar)–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3*H*, с, 4-CH₃); 2.42 (3*H*, с, 6-CH₃); 4.91 (2*H*, д. т, *J* = 5.3, *J* = 1.6, 1'-CH₂); 5.27 (1*H*, д. к, *J* = 10.5, *J* = 1.6, 3'-CH); 5.42 (1*H*, д. к, *J* = 17.3, *J* = 1.6, 3'-CH); 6.08 (1*H*, д. д. т, *J* = 17.3, *J* = 10.5, *J* = 5.3, 2'-CH); 6.97 (1*H*, с, *H*-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.5 (4-CH₃); 24.1 (6-CH₃);

66.7 (C-1'); 92.9 (C-3); 114.7 (CN); 117.8 (C-3'); 118.0 (C-5); 132.9 (C-2'); 154.8 (C-4); 160.5 (C-6); 162.7 (C-2). Найдено, m/z : 189.1021 [M+H]⁺. C₁₁H₁₃N₂O. Вычислено, m/z : 189.1028. Найдено, %: C 70.18; H 6.46; N 14.86. C₁₁H₁₂N₂O. Вычислено, %: C 70.19; H 6.43; N 14.88.

(4,6-Диметил-3-циано-пиридин-2-ил)(проп-2-ен-1-ил)-пропандинитрил (5). Смесь 0.02 г (0.015 ммоль) K₂CO₃ и 0.03 г (0.015 ммоль) циано-пиридина **2** в 8 мл MeCN нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 15 мин. Затем добавляют раствор 1.3 мл (15 ммоль) 3-бром-1-пропена в 3 мл MeCN и нагревают в колбе с обратным холодильником в течение 10 ч. После охлаждения раствор фильтруют, фильтрат упаривают при пониженном давлении. Продукт очищают методом колоночной хроматографии на SiO₂, элюент гексан–CHCl₃, 4:1. Выход 0.02 г (55%), желтое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.57 (3H, с, 4-CH₃); 2.58 (3H, с, 6-CH₃); 3.28–3.36 (2H, м, 2'-CH₂); 5.39–5.40 (1H, м, 4'-CH); 5.43–5.45 (1H, м, 4'-CH); 5.84 (1H, д. д. т, *J* = 17.0, *J* = 10.0, *J* = 7.2, 3'-CH); 7.64 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.1 (4-CH₃); 24.1 (6-CH₃); 41.1 (C-2'); 44.9 (C-1'); 105.0 (C-3); 113.0 (2CN); 113.8 (CN); 123.7 (C-4'); 125.8 (C-5); 128.8 (C-3'); 150.1 (C-2); 154.9 (C-4); 161.9 (C-6). Найдено, m/z : 237.1134 [M+H]⁺. C₁₄H₁₃N₄. Вычислено, m/z : 237.1140. Найдено, %: C 71.20; H 5.11; N 23.73. C₁₄H₁₂N₄. Вычислено, %: C 71.17; H 5.12; N 23.71.

Бромциклизация кетона 3 и эфира 4. К раствору 0.050 г (0.27 ммоль) кетона **3** или 0.075 г (0.4 ммоль) эфира **4** в 2 мл CHCl₃ при перемешивании и охлаждении по каплям добавляют 0.027 мл (0.54 ммоль) раствора Br₂ в 2 мл CHCl₃. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают. Продукт перекристаллизовывают из MeCN или EtOAc.

Бромид 2-бромметил-5,7-диметил-8-циано-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридиния (6). Выход 0.091 г (98%), бесцветные кристаллы, т. пл. 226–228 °C (MeCN). ИК спектр, ν, см⁻¹: 739, 805 (Ar); 887, 909, 992, 1029, 1080, 1114, 1230, 1254, 1271, 1297, 1369, 1414, 1430, 1470, 1519, 1574, 1656 (δ, C=C, C=N); 2246 (CN); 2936 (δ, C(Alk)–H); 3000 (δ, C(Ar)–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.69 (3H, с, 7-CH₃); 2.73 (3H, с, 5-CH₃); 4.08 (1H, д. д, *J* = 11.4, *J* = 5.9, 1'-CH₂); 4.11 (1H, д. д, *J* = 11.4, *J* = 4.7, 1'-CH₂); 4.78 (1H, д. д, *J* = 12.5, *J* = 7.1, 3-CH₂); 5.07 (1H, д. д, *J* = 12.5, *J* = 9.6, 3-CH₂); 5.89 (1H, д. д. д. д, *J* = 9.6, *J* = 7.1, *J* = 5.9, *J* = 4.7, 2-CH); 7.65 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.2 (7-CH₃); 21.1 (5-CH₃); 32.2 (C-1'); 53.0 (C-3); 84.4 (C-2); 92.7 (C-8); 110.9 (CN); 121.2 (C-6); 153.7 (C-5); 160.9 (C-8a); 164.3 (C-7). Найдено, m/z : 267.0122 [M-Br]⁺. C₁₁H₁₂BrN₂O. Вычислено, m/z : 267.0133. Найдено, %: C 37.93; H 3.52; N 8.04. C₁₁H₁₂Br₂N₂O. Вычислено, %: C 37.96; H 3.48; N 8.05.

Бромид 3-бромметил-5,7-диметил-8-циано-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридиния (8). Выход 0.090 г (97%), бесцветные кристаллы, т. пл. 196–198 °C (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 742, 765, 867 (Ar); 888, 912, 980, 1029, 1074, 1105, 1215, 1263, 1287, 1309, 1334, 1371, 1456, 1515, 1566, 1645 (δ, C=C, C=N); 2250 (CN); 2960 (δ, C(Alk)–H); 3020, 3056 (δ, C(Ar)–H). Спектр

ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.71 (3H, с, 7-CH₃); 2.87 (3H, с, 5-CH₃); 4.12 (1H, д. д, *J* = 12.0, *J* = 2.2, 1'-CH₂); 4.21 (1H, д. д, *J* = 12.0, *J* = 4.5, 1'-CH₂); 5.23 (1H, д. д, *J* = 9.5, *J* = 4.0, 2-CH₂); 5.25 (1H, д. д, *J* = 9.5, *J* = 8.4, 2-CH₂); 5.89 (1H, д. т. д, *J* = 8.4, *J* = 4.2, *J* = 2.2, 3-CH); 6.08 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.9 (5-CH₃); 21.3 (7-CH₃); 33.2 (C-1'); 61.9 (C-3); 77.1 (C-2); 93.4 (C-8); 110.8 (CN); 122.1 (C-6); 153.4 (C-5); 162.0 (C-8a); 165.5 (C-7). Найдено, m/z : 267.0124 [M-Br]⁺. C₁₁H₁₂BrN₂O. Вычислено, m/z : 267.0133. Найдено, %: C 37.99; H 3.45; N 8.07. C₁₁H₁₂Br₂N₂O. Вычислено, %: C 37.96; H 3.48; N 8.05.

Иодциклизация кетона 3 и эфира 4. К раствору 0.050 г (0.27 ммоль) кетона **3** или 0.075 г (0.4 ммоль) эфира **4** в 2 мл CHCl₃ добавляют 0.135 г (0.54 ммоль) раствора I₂ в 2 мл CHCl₃. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 сут. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Продукт перекристаллизовывают из EtOAc.

Триодид 2-иодметил-5,7-диметил-8-циано-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридиния (7). Выход 0.166 г (90%), бледные серо-фиолетовые кристаллы, т. пл. 123–125 °C (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 736, 810 (Ar); 859, 975, 1027, 1071, 1109, 1174, 1235, 1269, 1330, 1371, 1426, 1463, 1513, 1566, 1645 (δ, C=C, C=N); 2243 (CN); 2979 (δ, C(Alk)–H); 3060 (δ, C(Ar)–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.69 (3H, с, 7-CH₃); 2.72 (3H, с, 5-CH₃); 3.73 (1H, д. д, *J* = 10.6, *J* = 6.2, 1'-CH₂); 3.76 (1H, д. д, *J* = 10.5, *J* = 6.2, 1'-CH₂); 4.64 (1H, д. д, *J* = 12.5, *J* = 7.2, 3-CH₂); 5.03 (1H, д. д, *J* = 12.5, *J* = 9.4, 3-CH₂); 5.75 (1H, д. д. т, *J* = 9.4, *J* = 7.2, *J* = 6.2, 2-CH); 7.60 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 4.1 (C-1'); 19.1 (5-CH₃); 21.2 (7-CH₃); 54.2 (C-3); 85.0 (C-2); 92.8 (C-8); 110.9 (CN); 121.0 (C-6); 153.6 (C-5); 160.8 (C-8a); 164.3 (C-7). Найдено, m/z : 314.9985 [M-I₃]⁺. C₁₁H₁₂I₃N₂O. Вычислено, m/z : 314.9994. Найдено, %: C 18.95; H 1.76; N 4.02. C₁₁H₁₂I₄N₂O. Вычислено, %: C 18.99; H 1.74; N 4.03.

Триодид 3-иодметил-5,7-диметил-8-циано-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридиния (9). Выход 0.176 г (98%), бледные серо-фиолетовые кристаллы, т. пл. 147–149 °C (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 753, 839 (Ar); 887, 979, 1024, 1064, 1102, 1184, 1223, 1255, 1282, 1321, 1332, 1367, 1425, 1453, 1510, 1557, 1641 (δ, C=C, C=N); 2242 (CN); 2948 (δ, C(Alk)–H); 3010, 3052 (δ, C(Ar)–H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.70 (3H, с, 7-CH₃); 2.83 (3H, с, 5-CH₃); 3.81 (1H, д. д, *J* = 11.8, *J* = 3.2, 1'-CH₂); 3.84 (1H, д. д, *J* = 11.8, *J* = 5.2, 1'-CH₂); 5.09 (1H, д. д, *J* = 9.6, *J* = 3.5, 2-CH₂); 5.22 (1H, т, *J* = 9.2, 2-CH₂); 5.78–5.82 (1H, м, 3-CH); 7.66 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 6.0 (C-1'); 18.7 (5-CH₃); 21.3 (7-CH₃); 61.8 (C-3); 78.5 (C-2); 93.5 (C-8); 110.8 (CN); 122.1 (C-6); 153.1 (C-5); 161.7 (C-8a); 165.3 (C-7). Найдено, m/z : 314.9988 [M-I₃]⁺. C₁₁H₁₂I₃N₂O. Вычислено, m/z : 314.9994. Найдено, %: C 19.02; H 1.73; N 4.07. C₁₁H₁₂I₄N₂O. Вычислено, %: C 18.99; H 1.74; N 4.03.

Полиодид 2-иодметил-5,7-диметил-8-циано-2,3-дигидро[1,3]оксазоло[3,2-а]пиридиния (10). К раствору 0.100 г (0.53 ммоль) кетона **3** в 3 мл Me₂CO добавляют 0.405 г (1.60 ммоль) раствора I₂ в 3 мл Me₂CO и перемешивают при комнатной температуре. Через 24 ч

в раствор добавляют 10 мл Et₂O. Выпавший осадок отфильтровывают и высушивают. Выход 0.244 г (56%), серо-фиолетовые кристаллы, т. пл. 99–101 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 737, 808 (Ar); 858, 974, 1024, 1070, 1107, 1170, 1234, 1269, 1327, 1368, 1427, 1462, 1512, 1564, 1643 (δ , C=C, C=N); 2241 (CN); 2978 (δ , C(Alk)–H); 3057 (δ , C(Ar)–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J, Гц): 2.69 (3H, с, 7-CH₃); 2.72 (3H, с, 5-CH₃); 3.73 (1H, д. д, J = 10.6, J = 6.3, 1'-CH₂); 3.76 (1H, д. д, J = 10.6, J = 6.0, 1'-CH₂); 4.64 (1H, д. д, J = 12.4, J = 7.4, 3-CH₂); 5.04 (1H, д. д, J = 12.4, J = 9.4, 3-CH₂); 5.75 (1H, д. д. т, J = 9.4, J = 7.2, J = 6.3, 2-CH); 7.60 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 4.2 (C-1'); 19.1 (5-CH₃); 21.2 (7-CH₃); 54.2 (C-3); 84.9 (C-2); 92.9 (C-8); 110.9 (CN); 121.1 (C-6); 153.6 (C-5); 160.8 (C-8a); 164.3 (C-7). Найдено, %: C 16.01; H 1.43; N 3.43. C₁₁H₁₂I₅N₂O. Вычислено, %: C 16.06; H 1.47; N 3.40.

Рентгеноструктурный анализ соединений 3 и 10. РСА соединения **3** проведен на автоматическом четырехкрупном дифрактометре Xcalibur 3 по стандартной процедуре (MoK α -излучение (λ 0.71073 Å), графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при 295(2) К). Введена эмпирическая поправка на поглощение. Расшифровка и уточнение структуры проведены при помощи программы Olex2.¹⁸ Структура расшифрована прямым методом по программе SHELXS и уточнена по программе SHELXL¹⁹ полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник". Основные кристаллографические параметры и результаты уточнения структуры: кристалл тригональной сингонии, пространственная группа R3; a 27.1795(15), c 7.2973(4) Å; V 4668.5(5) Å³; для вещества брутто-формулы C₁₁H₁₂N₂O Z 18; μ 0.079 мм⁻¹. На углах рассеяния $5.2 < 2\theta < 56.52^\circ$ собрано 4620 отражений, из них 2576 независимых (R_{int} 0.0247). R_1 0.0538, wR_2 0.1473 по отражениям с $I > 2\sigma(I)$, R_1 0.1096, wR_2 0.1879 по всем отражениям, фактор добротности по F^2 1.000, $\Delta\rho_{\text{max}}/\Delta\rho_{\text{min}}$ 0.24/–0.15 е·Å⁻³. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **3** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1905628).

РСА соединения **10** проведен на автоматическом четырехкрупном дифрактометре D8 QUEST Bruker (MoK α -излучение (λ 0.71073 Å), графитовый монохроматор) при 296(2) К. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарной ячейки, а также учет поглощения проведены по программам SMART и SAINT-Plus.²⁰ Все расчеты по определению и уточнению структуры выполнены по программам SHELXL/PC²¹ и OLEX2.¹⁸ Структура соединения определена прямым методом, уточнена МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов для соединения **10** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1905739).

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства РФ (постановление № 211 от 16.03.2013 г., соглашение № 02.А03.21.0011) и в рамках государственного задания Минобрнауки России (№ 075005781900, № 4.9665.2017/8.9).

Регистрация спектров ЯМР, элементный анализ и рентгеноструктурное исследование проведено на оборудовании Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" на базе Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН.

Список литературы

- Abdel, E. A.; Salem, M. A. R.; Helal, M. H.; El-Gaby, M. *Orient. J. Chem.* **2015**, *31*, 875.
- Hernandez, F.; Sánchez, A.; Rendón-Vallejo, P.; Millan, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70C*, 669.
- Rai, S. K.; Singh, P.; Khanam, S.; Tewari, A. K. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5577.
- Dawood, N. T.; Abdel-Gawad, S. M.; Soliman, F. M. *Bull. Chim. Farm.* **2001**, *140*(3), 149.
- Caballero, E.; Manzano, J. I.; Puebla, P.; Castanys, S.; Gamarro, F.; Feliciano, A. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6272.
- Moran, A.; Martín, E.; Velasco, C.; Martín, M. L.; San Roman, L.; Caballero, E.; Puebla, P.; Medarde, M.; San Feliciano, A. *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 421.
- Elinson, M. N.; Ryzhkov, F. V.; Vereshchagin, A. N.; Korshunov, A. D.; Novikov, R. A.; Egorov, M. P. *Mendeleev Commun.* **2017**, *27*, 559.
- Kim, D. G.; Brisyuk, N. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1991**, *9*, 921. [Химия гетероцикл. соединений **1991**, 1155.]
- Kalita, E. V.; Kim, D. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1565. [Журн. орган. химии **2018**, *54*, 1552.]
- Zonouzi, A.; Izakian, Z.; Abdi, K.; Ng, W. S. *Helv. Chim. Acta* **2016**, *99*, 355.
- Elassar, A.-Z. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 272.
- Victory, P.; Busquets, N.; Borrell, J. I.; Teixido, J.; Serra, B.; Matallana, L. J.; Junek, H.; Sterk, H. *Heterocycles* **1995**, *41*, 1013.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Semenova, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 989. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 989.]
- Kalita, E. V.; Kim, D. G. Yeltsov, O. S.; Shtukina, T. S. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1148. [Журн. орган. химии **2016**, *52*, 1157.]
- Shiba, S. A.; Mohamed, M. M.; Hassan, M. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *158*, 91.
- Kim, D. G. Vershinina, E. A.; Ovchinnikova, I. G.; Slepukhin, P. A.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 977. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 977.]
- Svensson, P. H.; Kloo, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1649.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.
- SMART and SAINT-Plus. Versions 5.0. Data Collection and Processing Software for the SMART System*; Bruker AXS, Inc.: Madison, 1998.
- SHELXTL/PC. Versions 5.10. An Integrated System for Solving, Refining and Displaying Crystal Structures from Diffraction Data*; Bruker AXS, Inc.: Madison, 1998.