КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

К 85-летнему юбилею академика РАН А.И. Коновалова

УДК 547.832.7

СИНТЕЗ НОВЫХ (2-АЦЕТАМИДО)ФЕНИЛГЛИОКСИЛАМИДОВ, СОДЕРЖАЩИХ АЦЕТАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2019 г. А. В. Богданов*, А. С. Газизов, А. В. Смолобочкин, В. Ф. Миронов

ФГБУН Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, 420029, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Академика Арбузова 8

*e-mail: abogdanov@inbox.ru

Поступила в редакцию 21 ноября 2018 г. После доработки 4 декабря 2018 г. Принята к публикации 5 декабря 2018 г.

Мягкое раскрытие пятичленного цикла 1-ацилизатинов под действием эквимольного количества 1-амино-4,4-диэтоксибутана приводит к почти количественному образованию замещенных в ароматическом ядре 2-(2-ацетамидофенил)-*N*-(4,4-диэтоксибутил)-2-оксоацетамидов.

Ключевые слова: изатин, гетероциклы, аминоацетали, глиоксиламиды, раскрытие цикла.

DOI: 10.1134/S0514749219010166

Легкое нуклеофильное раскрытие пятичленного цикла 1-ацилизатинов под действием аминов [1] является их характерной особенностью, привлекательной для дальнейших синтетических превращений. При этом в зависимости от условий проведения и природы используемого нуклеофила данный процесс может приводить к образованию как азотсодержащих гетероциклических структур (хиноксалин-2-онов, дигидропиразин-2-онов, индофеназинов), так и продуктов ациклического строения [2–5]. Однако, при всей очевидной перспективности развития синтетического потенциала данного подхода в получении сложных органических структур, в настоящее время известны

лишь единичные примеры использования бифункциональных нуклеофильных реагентов в этой реакции [6–8].

В данной работе мы впервые вовлекли во взаимодействие с 1-ацетилизатинами (1–3) 1-амино-4,4-диэтоксибутан, содержащий высоко реакционноспособный ацетальный фрагмент [9, 10]. При использовании эквимолярного количества 1-амино-4,4-диэтоксибутана (дихлорметан, 25°С) с почти количественными выходами были получены соответствующие (2-ацетамидо)фенилглиоксиламиды (4–6). Факт раскрытия пятичленного аза-гетероцикла в продукт ациклического строения доказан с помощью спектроскопии ЯМР

R
$$\begin{array}{c} O \\ R \\ \hline \\ 1-3 \end{array} \begin{array}{c} O \\ \hline \\ O \\ \hline \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ \hline \\ O \\ \hline \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ H \\ O \\ \hline \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ H \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ H \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array} \begin{array}{c} O \\ O \\ O \\ \end{array}$$

и ИК. Так, в спектрах ЯМР 1 Н соединений (4–6) присутствуют слабопольные синглет (δ 10.5 м.д.) и триплет ($\delta \sim 8.7$ м.д.), относящиеся к протонам NH-групп ацетильного и ацетального фрагментов, соответственно. К тому же наличие полос поглощения при 3364–3284 см $^{-1}$, характерных для колебаний NH-связей, и катионизированных пиков молекулярных ионов в спектрах МАЛДИ дополнительно подтверждает ациклическое строение и состав полученных соединений (4–6).

Общая методика синтеза соединений (4–6). К раствору 0.5 г производного изатина (1–3) в 10 мл сухого дихлорметана при перемешивании (20°С) добавляли по каплям эквимольное количество 1-амино-4,4-диэтоксибутана. Через 6 ч растворитель упарили в вакууме 15 мм рт. ст., остаток обработали диэтиловым эфиром, полученный осадок белого цвета отфильтровали и высушили в вакууме 15 мм рт. ст.

2-(2-Aцетамидофенил)-N-(4,4-диэтоксибутил)-2-оксоацетамид (4), выход 97%, т. пл. 86°С. Найдено, %: C, 61.58; H, 7.36; N, 7.90. C₁₈H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: С 61.70; Н 7.48 N 7.99. Массспектр МАЛДИ: $351 [M + H]^+$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348, 3285, 3072, 2974, 2931, 2876, 1674, 1655, 1605, 1580, 1524, 1484, 1450, 1372, 1294, 1220, 1155, 1060. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃, δ, м.д., J, Γ ц): 1.11 т (6H, CH₃, ${}^3J_{\text{HCCH}}$ 7.0), 1.52–1.57 м (4H, 2CH₂), 2.08 c (3H, Ac-CH₃), 3.20–3.23 м (2H, NCH₂), 3.41-3.46 m (2H, OCH₂), 3.54-3.59 m (2H, OCH₂), 4.48 т (1H, CH, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.0), 7.23 д.д (1H, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 7.5, ${}^{3}J_{\text{HCCH}}$ 7.5, H⁵), 7.60–7.65 м (2H, H⁴, H^6), 7.92 д (1H, ${}^3J_{\text{HCCH}}$ 8.2, H^7), 8.69 т (1H, ${}^3J_{\text{HCCH}}$ 5.4, NHCH₂), 10.59 с (1H, Ac-NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6 , δ_C , м.д., J, Γ ц): 191.93 (C=O), 168.70 (C=O), 163.71 (C=O), 138.71, 134.09 (CH), 131.65 (CH), 123.41, 123.25 (CH), 121.29 (CH), 101.89 (CH), 60.54 (CH₂), 38.32 (CH₂), 30.68 (CH₂), 24.11 (CH₂-Acyl), 24.01 (OCH₂), 23.99 (OCH₂), 15.25 (OCH_2CH_3) , 15.23 (OCH_2CH_3) .

2-(2-Ацетамидо-5-метилфенил)-*N***-(4,4-ди-этоксибутил)-2-оксоацетамид (5)**, выход 89%, т. пл. 100°С. Найдено, %: С 62.50; Н 7.59; N 7.60. С₁₉H₂₈N₂O₅: Вычислено, %: С 62.62; Н 7.74; N 7.69. Масс-спектр МАЛДИ: 387 [M + Na] $^+$. ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3284, 3072, 2972, 2921, 2886, 1702, 1656, 1632, 1589, 1546, 1523, 1473, 1369, 1251,

1182, 1133, 1067. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J, Γ ц): 1.11 т (6H, CH₃, $^3J_{\rm HCCH}$ 7.0), 1.54–1.58 м (4H, 2CH₂), 2.05 с (3H, Ac-CH₃), 2.30 с (3H, Ar-CH₃), 3.20–3.24 м (2H, NCH₂), 3.39–3.47 м (2H, OCH₂), 3.53–3.60 м (2H, OCH₂), 4.48 т (1H, CH, $^3J_{\rm HCCH}$ 4.8), 7.42–7.44 м (2H, H⁴, H⁷), 7.89 д.д (1H, $^3J_{\rm HCCH}$ 8.8, H⁶), 8.68 т (1H, $^3J_{\rm HCCH}$ 5.7, NHCH₂), 10.48 с (1H, Ac-NH). Спектр ЯМР 13 С (ДМСО- d_6 , δ _C, м.д., J, Γ ц): 191.98 (C=O), 168.56 (C=O), 163.84 (C=O), 136.41, 134.67 (CH), 132.46, 131.54 (CH), 123.48, 121.48 (CH), 101.90 (CH), 60.54 (CH₂), 38.29 (CH₂), 30.72 (CH₂), 24.14 (CH₃), 23.93 (CH₂), 20.07 (CH₃), 15.25 (CH₃).

2-(2-Ацетамидо-5-бромфенил)-N-(4,4-диэтоксибутил)-2-оксоацетамид (6), выход 98%, т. пл. 131°С. Найдено, %: С 50.23; Н 5.69; Br 18.45; N 6.46. C₁₈H₂₅BrN₂O₅: Вычислено, %: С 50.36; H 5.87; Br 18.61; N 6.53. Масс-спектр МАЛДИ: 451 $[M + Na]^+$. ИК спектр, v, см⁻¹: 3364, 3298, 2975, 2930, 1684, 1660, 1572, 1539, 1509, 1367, 1290, 1211, 1062. Спектр ЯМР 1 Н (ДМСО- d_{6} , δ , м.д., J, Γ ц): 1.11 т (6H, CH_3 , $^3J_{HCCH}$ 7.0), 1.50–1.55 м (4H, 2CH₂), 2.03 с (3H, Ac-CH₃), 3.17–3.20 м (2H, NCH₂), 3.40–3.46 м (2H, OCH₂), 3.52–3.59 м (2H, OCH₂), 4.47 \pm (1H, CH, $^3J_{\text{HCCH}}$ 5.1), 7.58 \pm (1H, $^3J_{\text{HCCH}}$ 8.6, H⁷), 7.69 д (1H, ${}^4J_{\text{HCCCH}}$ 2.4, H⁴), 7.77 д.д (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 8.7, $^{4}J_{\text{HCCCH}}$ 2.4, H⁶), 8.67 T (1H, $^{3}J_{\text{HCCH}}$ 5.9, <u>NH</u>CH₂), 10.47 с (1H, Ac-NH). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО- d_6 , δ_C , м.д., J, Γ ц): 188.48 (С=О), 168.67 (C=O), 162.23 (C=O), 136.60, 135.62 (CH), 132.73 (CH), 127.50, 123.85 (CH), 115.11, 101.90 (CH), 60.53 (CH₂), 38.40 (CH₂), 30.66 (CH₂), 24.11 (CH₂), 23.57 (CH₃), 15.26 (CH₃).

Спектры ЯМР 1 Н и 13 С записаны на приборе Bruker Avance-400 (400 МГц, 150.9 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 . Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов растворителя. ИК спектры получены на приборе "Bruker Vector-22" суспензий веществ в пластинках КВг. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroVector 2000 CHNS-O.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-33-20023). Авторы благодарят

ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за техническую поддержку проведенных исследований.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. Богданов А.В., Зарипова И.Ф. *XTC*. **2018**, *54*, 686. [Bogdanov A.V., Zaripova I.F. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 686.]
- Li H., Cheng B., Boonnak N., Padwa A. *Tetrahedron*. 2011, 67, 9829.
- Nizalapur Sh., Kimyon O., Yee E., Ho K., Berry Th., Manefield M., Cranfield Ch.G., Willcox M.D., Black D.St.C., Kumar N. Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 2033.
- 4. Шульга С.И., Симурова Н.В., Шульга О.С., Миса Н.И. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 1192. [Shulga S.I.,

- Simurova N.V., Shulga O.S., Misa N.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1175.]
- Andreani A., Burnelli S., Granaiola M., Leoni A., Locatelli A., Morigi R., Rambaldi M., Varoli L., Cremonini M.A., Placucci G., Cervellati R., Greco E. Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 1374.
- 6. Hossain M.M., Islam R.M., Saha S.K., Islam M.K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1155.
- 7. Cheah W.Ch., Wood K., Black D.St.C., Kumar N. *Tetrahedron.* **2011**, *67*, 7603.
- 8. Suryanti V., Condie G.C., Bhadbhade M., Bishop R., Black D.St.C., Kumar N. *Aust. J. Chem.* **2014**, *67*, 1270
- 9. Смолобочкин А.В., Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. *XГС*. **2016**, *52*, 753. [Smolobochkin A.V., Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 753.]
- 10. Газизов А.С., Бурилов А.Р., Пудовик М.А., Синяшин О.Г. *Усп. хим.* **2017**, *86*, 75. [Gazizov A.S., Burilov A.R., Pudovik M.A., Sinyashin O.G. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 75.]

Synthesis of New (2-Acetamido)phenylglyoxylamides Containing an Acetal Fragment

A. V. Bogdanov*, A. S. Gazizov, A. V. Smolobochkin, and V. F. Mironov

Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, 420088, Russia, Tatarstan, Kazan, ul. Akademika Arbuzova 8 *e-mail: abogdanov@inbox.ru

> Received November 21, 2018 Revised December 4, 2018 Accepted December 5, 2018

The mild disclosure of the five-membered cycle of 1-acylisatins under the action of an equimolar amount of 1-amino-4,4-diethoxybutane leads to an almost quantitative formation of substituted in the aromatic ring 2-(2-acetamidophenyl)-N-(4,4-diethoxybutyl)-2-oxoacetamides.

Keywords: isatin, heterocycles, aminoacetals, glyoxylamides, ring opening