

УДК 547.824

ONE-POT СИНТЕЗ 3-КАРБОМОИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-4-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ¹

© 2023 г. С. В. Федосеев*, К. В. Липин, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Россия, 428015 Чебоксары, Московский просп., 15
*e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com

Поступила в редакцию 25.05.2022 г.

После доработки 11.06.2022 г.

Принята к публикации 13.06.2022 г.

Разработан однореакторный метод синтеза 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонновых кислот, заключающийся во взаимодействии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой и гидролизе полученной смеси 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила и 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамидом раствором гидроксида натрия.

Ключевые слова: цианогруппа, гидролиз, изоникотиновая кислота, 2-оксо-1,2-дигидропиридин, никотинамид

DOI: 10.31857/S0514749223030114, **EDN:** ТКТQЕJ

Функционализированные соединения пиридина представляют большой интерес из-за их присутствия в структуре биологически активных молекул. Так, фрагмент 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид встречается в молекулах агонистов формилпептидных рецепторов для лечения ревматоидного артрита [1], антагонистов аденозиновых рецепторов A2B [2], ингибиторов монополярного веретена 1 (MPS1) и киназы Auriga [3], высокоселективных нековалентных ингибиторов двойных мутаций T790M в гене EGFR [4], противотуберкулезных средств [5] и соединений с антимикробной и цитотоксической активностью [6]. В тоже время соединения с фрагментом 2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбонной кислоты известны в качестве сильнодействующих низкомолекулярных циклических активаторов мочевины STING [7], ингибиторов киназы 1 контрольной точки клеточного цикла (CHK1) [8], ингибиторов

ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC) [9] и потенциальных противотуберкулезных средств [10–12].

В связи с этим соединения, содержащие одновременно карбоксильную и карбоксамидную функцию при пиридин-2-оновом цикле, обладают большим потенциалом биологической активности и разработка новых эффективных методов их синтеза является актуальной задачей современной органической химии.

Ранее нами было показано, что нагревание в течение 1–5 мин 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1** в органическом растворителе с добавлением воды приводит к образованию смеси двух соединений: 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрила **2** и 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамид **3** примерно в равном соотношении (схема 1) [13, 14]. Полученную смесь можно разделить путем перекристаллизации с горячим фильтрованием в ацетоне. Кроме того, известно, что 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы **2** при кипячении в 40% растворе

¹ Статья посвящается юбилею главного редактора журнала академика РАН И.П. Белецкой.

Схема 1

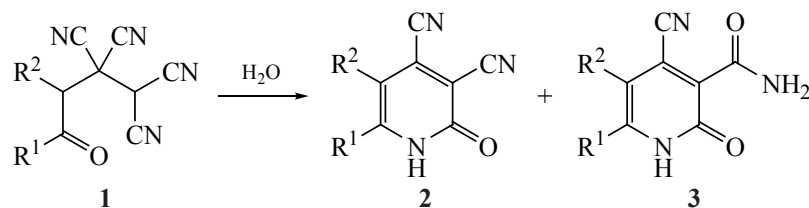
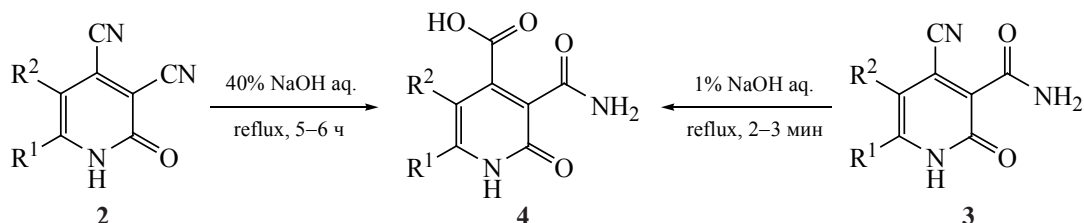


Схема 2



гидроксида натрия в течение 5–6 ч образуют 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновые кислоты **4**, также как и 2-оксо-4-циано-1,2-дигидропиридин-3-карбоксамиды **3** при нагревании в 1% растворе гидроксида натрия в течение 2–3 мин (схема 2) [15].

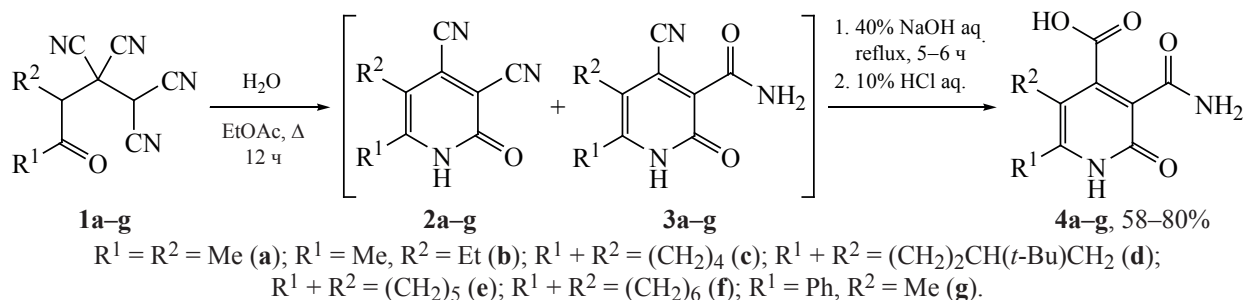
В связи с этим нами предложен одnoreакторный метод получения соединений **4** без предварительного выделения и разделения соединений **2** и **3**. Обнаружено, что нагревание 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов в этилацетате в присутствии воды, с последующим упариванием реакционной массы под вакуумом и гидролиз полученного остатка 40%-м раствором гидроксида натрия в течение 5–6 ч приводит к образованию 3-карбомоил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот **4a–g** с выходом 58–80% (схема 3). При этом осаждение целевых соединений **4** происходит при подкислении реакционной массы 10% раствором хлористоводородной кислоты.

Разработанный метод осуществляется в одном реакционном сосуде и позволяет сократить время получения целевых структур **4** и снизить потери, сопутствующие выделению индивидуальных промежуточных соединений **2** и **3**.

Структура синтезированных соединений была доказана методами ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C спектроскопии и масс-спектрометрии.

Спектры ЯМР ^1H соединений **4** характеризуются сигналами протонов алкильных заместителей в области 0.88–2.78 м.д. для соединений **4a–f**, протонов фенильного заместителя в области 7.45–7.54 м.д. для соединения **4g**, двух протонов карбоксамидной группы при 7.43–7.57 и 9.21–9.25 м.д., протона карбоксильной группы при 12.35–12.49 м.д. и уширенный сигнал протона при азоте пиридин-2-онового цикла в области 12.98–13.16 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы углерода карбоксамидной группы при 168.0–168.9 м.д., карбоксильного углерода при

Схема 3



164.3–164.6 м.д., углерода при карбонильной группе во 2-м положении пиридинового кольца 161.6–162.0 м.д., а также углеродов пиридинового цикла в области 108.2–155.9 м.д. и алкильных заместителей в области 12.6–43.1 м.д. Для соединения **4g** характерны сигналы углеродов фенильного заместителя в области 128.9–133.1 м.д. Для масс-спектров соединений **4a–g** свойственны пики молекулярных ионов с интенсивностью 2–67%.

3-Карбомил-5,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая кислота (4a). К раствору 0.400 г (2 ммоль) 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **1a** в 5 мл этилацетата добавляли 0.5 г (28 ммоль) воды и реакционную массу интенсивно перемешивали при температуре 60–65°C в течение 12 ч. Затем реакционную массу упаривали под вакуумом на роторном испарителе, к остатку добавляли 5 мл этанола и 5 мл 40% водного раствора NaOH, реакционную массу кипятили в течение 5–6 ч. После окончания реакции массу охлаждали, разбавляли 25 мл воды, нейтрализовывали 10% водным раствором хлористоводородной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и пропан-2-олом, сушили в вакуум-эксикаторе над CaCl₂. Выход 0.332 г (79%), т.пл. 249–251°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3204–3358 (NH, NH₂), 1715 (C=O), 1647 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.91 с (3H, CH₃), 2.28 с (3H, CH₃), 7.43 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 9.23 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 13.11 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 12.61, 17.20, 108.84, 112.63, 149.01, 152.17, 161.75, 164.25, 168.04. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 210 (6) [M]⁺. Найдено, %: C 51.32; H 4.78; N 13.40. C₉H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: C 51.43; H 4.80; N 13.33. *M* 210.19.

3-Карбомил-6-метил-2-оксо-5-этил-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая кислота (4b). Выход 0.310 г (69%), т.пл. 220–222°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3136–3360 (NH, NH₂), 1747 (C=O), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.01 т (3H, CH₃, ³J 7.4 Гц), 2.32 с (3H, CH₃), 2.34 к (2H, CH₂, ³J 7.4 Гц), 7.45 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 9.23 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 13.09 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.09, 16.65, 22.92, 108.17, 113.91, 149.03, 152.17,

161.76, 164.46, 168.60. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 224 (9) [M]⁺. Найдено, %: C 53.66; H 5.41; N 12.47. C₁₀H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 53.57; H 5.39; N 12.49. *M* 224.22.

3-Карбомил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновая кислота (4c). Выход 0.340 г (72%), т.пл. 238–239°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3198–3346 (NH, NH₂), 1709 (C=O), 1675 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.45–1.49 м (4H, 2CH₂), 2.56–2.59 м (2H, CH₂), 2.61–2.64 м (2H, CH₂), 7.43 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 9.23 д (1H, CONH₂, ²J 3.8 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 13.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 20.61, 21.52, 22.65, 26.66, 109.87, 113.17, 148.96, 151.75, 161.68, 164.41, 168.28. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 236 (67) [M]⁺. Найдено, %: C 55.84; H 5.10; N 11.91. C₁₁H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 55.93; H 5.12; N 11.86. *M* 236.23.

6-(трет-Бутил)-3-карбомил-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-4-карбоновая кислота (4d). Выход 0.468 г (80%), т.пл. 224–226°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3177–3382 (NH, NH₂), 1707 (C=O), 1682 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.88 с (9H, 3CH₃), 1.18–1.28 м (1H, CH₂), 1.31–1.39 м (1H, CH₂), 1.90–1.96 м (1H, CH₂), 2.03–2.09 м (1H, CH₂), 2.41–2.47 м (1H, CH₂), 2.53–2.64 м (1H, CH₂), 2.67–2.74 м (1H, CH₂), 7.46 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 9.21 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 12.35 с (1H, COOH), 13.05 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 22.04, 24.09, 26.99, 27.72, 32.07, 43.09, 109.82, 113.15, 148.89, 151.98, 161.67, 164.40, 168.28. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (3) [M]⁺. Найдено, %: C 61.54; H 6.87; N 9.64. C₁₅H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 61.63; H 6.90; N 9.58. *M* 292.34.

3-Карбомил-2-оксо-2,5,6,7,8,9-гексагидро-1H-циклогепта[b]пиридин-4-карбоновая кислота (4e). Выход 0.315 г (63%), т.пл. 235–236°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3187–3338 (NH, NH₂), 1708 (C=O), 1630 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.45–1.49 м (2H, CH₂), 1.56–1.60 м (2H, CH₂), 1.72–1.77 м (2H, CH₂), 2.45–2.48 м (2H, CH₂), 2.56–2.65 м (1H, CH₂), 2.03–2.09 м (1H, CH₂), 7.43 д (1H, CONH₂, ²J 4.1 Гц), 9.24 д (1H, CONH₂, ²J 4.1 Гц), 12.49 с (1H, COOH), 12.98 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.19, 26.79, 27.81, 31.03, 32.17, 111.96, 115.97, 151.53, 155.93, 161.60, 164.52, 168.70. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 250 (5) $[M]^+$. Найдено, %: С 57.64; Н 5.65; N 11.21. $C_{12}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 57.59; Н 5.64; N 11.19. M 250.25.

3-Карбомил-2-оксо-1,2,5,6,7,8,9,10-октагидроциклоокта[*b*]пиридин-4-карбоновая кислота (4f). Выход 0.307 г (58%), т.пл. 231–233°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3178–3368 (NH, NH₂), 1717 (C=O), 1632 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.55–1.60 м (4H, 2CH₂), 1.63–1.65 м (4H, 2CH₂), 2.72 т (2H, CH₂, ³J 6.2 Гц), 2.78 т (2H, CH₂, ³J 6.2 Гц), 7.44 д (1H, CONH₂, ²J 4.0 Гц), 9.24 д (1H, CONH₂, ²J 3.9 Гц), 12.46 с (1H, COOH), 13.13 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.22, 25.32, 28.92, 29.34, 30.21, 30.35, 108.46, 116.30, 151.66, 155.93, 161.95, 164.37, 168.48. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (2) $[M]^+$. Найдено, %: С 58.99; Н 6.07; N 10.67. $C_{13}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: С 59.08; Н 6.10; N 10.60. M 264.28.

3-Карбомил-5-метил-2-оксо-6-фенил-1,2-дигидропиридин-4-карбоновая кислота (4g). Выход 0.430 г (79%), т.пл. 296–299°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3142–3396 (NH, NH₂), 1711 (C=O), 1642 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (500.13 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.86 с (3H, CH₃), 7.45–7.49 м (2H, Ph), 7.51–7.54 м (3H, Ph), 7.57 д (1H, CONH₂, ²J 3.7 Гц), 9.25 д (1H, CONH₂, ²J 3.7 Гц), 12.60 уш.с (2H, NH, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125.76 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.99, 109.20, 115.11, 128.85, 129.47, 130.17, 133.06, 149.41, 152.97, 161.95, 164.59, 168.94. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 (10) $[M]^+$. Найдено, %: С 61.67; Н 4.42; N 10.34. $C_{14}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: С 61.76; Н 4.44; N 10.29. M 272.26.

Чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ (элюент – этилацетат) на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, проявляли с помощью УФ облучения, паров иода, термического разложения. Температуру плавления определяли на приборе OptiMelt MPA100. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker DRX-500, рабочая частота 500.13 МГц (для ¹H) и 125.76 МГц (для

¹³C), внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Perkin Elmer-2400.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан одnoreакторный метод синтеза 3-карбомил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновых кислот с выходом 58–80%, включающий взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с водой в этилацетате, упаривание реакционной массы, последующий гидролиз полученного остатка раствором гидроксида натрия в течение 5–6 ч и осаждение целевых соединений подкислением реакционной массы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам СП-2768.2022.4.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Федосеев Сергей Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0749-2613>

Липин Константин Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3643-9387>

Ершов Олег Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0938-4659>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Crocetti L., Vergelli C., Guerrini G., Giovannoni M.P., Kirpotina L.N., Khlebnikov A.I., Ghelardini C., Di Cesare Mannelli L., Lucarini E., Schepetkin I.A., Quinn M.T. *Molecules*. **2021**, 26, 6583. doi 10.3390/molecules26216583
2. Eastwood P., Gonzalez J., Paredes S., Fonquerna S., Cardús A., Alonso J.A., Nueda A., Domenech T., Reinoso R.F., Vidal B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1634–1637. doi 10.1016/j.bmcl.2010.01.077
3. Fearon D., Westwood I.M., van Montfort R.L.M., Bayliss R., Jones K., Bavetsias V. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3021–3029. doi 10.1016/j.bmc.2018.04.033
4. Bryan M.C., Burdick D.J., Chan B.K., Chen Y., Clausen S., Dotson J., Eigenbrot C., Elliott R., Hanan E.J., Heald R., Jackson P., La H., Lainchbury M., Malek S.,

- Mann S.E., Purkey H.E., Schaefer G., Schmidt S., Seward E., Sideris S., Wang S., Yen I., Yu C., Heffron T.P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 100–104. doi 10.1021/acsmchemlett.5b00428
5. Jian Y., Hulpia F., Risseuw M.D.P., Forbes H.E., Munier-Lehmann H., Caljon G., Boshoff H.I.M., Van Calenbergh S. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *201*, 112450. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112450
6. El-Gohary N.S., Shaaban M.I. *Arch. Pharm.* **2015**, *348*, 666–680. doi 10.1002/ardp.201500037
7. Basu S., Middy S., Banerjee M., Ghosh R., Pryde D.C., Yadav D.B., Shrivastava R., Surya A. *Eur. J. Med. Chem.* **2022**, *229*, 114087. doi 10.1016/j.ejmech.2021.114087
8. Oza V., Ashwell S., Brassil P., Breed J., Ezhuthachan J., Deng C., Grondine M., Horn C., Liu D., Lyne P., Newcombe N., Pass M., Read J., Su M., Toader D., Yu D., Yu Y., Zabludoff S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2330–2337. doi 10.1016/j.bmcl.2012.01.043
9. Chonan T., Tanaka H., Yamamoto D., Yashiro M., Oi T., Wakasugi D., Ohoka-Sugita A., Io F., Koretsune H., Hiratate A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3965–3968. doi 10.1016/j.bmcl.2010.04.134
10. Dulla B., Wan B., Franzblau S.G., Kapavarapu R., Reiser O., Iqbal J., Pal M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4629–4635. doi 10.1016/j.bmcl.2012.05.096
11. Howard N.I., Dias M.V.B., Peyrot F., Chen L., Schmidt M.F., Blundell T.L., Abell C. *ChemMedChem.* **2015**, *10*, 116–133. doi 10.1002/cmdc.201402298
12. Breda A., Machado P., Rosado L.A., Souto A.A., Santos D.S., Basso L.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 113–122. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.031
13. Ershov O.V., Fedoseev S.V., Belikov M.Yu., Ievlev M.Yu. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 34191–34198. doi 10.1039/C5RA01642H
14. Ershov O.V., Fedoseev S.V., Ievlev M.Yu., Belikov M.Yu. *Dyes Pigm.* **2016**, *134*, 459–464. doi 10.1016/j.dyepig.2016.07.037
15. Ershov O.V., Ievlev M.Y., Belikov M.Y., Fedoseev S.V. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2189–2192. doi 10.1016/j.tetlet.2018.04.067

One-Pot Synthesis of 3-Carbomoyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylic Acid

S. V. Fedoseev*, K. V. Lipin, and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, Moskovskii prosp. 15, Cheboksary, 428015 Russia

**e-mail: sergey.fedoseev88@gmail.com*

Received May 25, 2022; revised June 11, 2022; accepted June 13, 2022

A one-pot method for the synthesis of 3-carbomoyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-4-carboxylic acids has been developed, which consists in the interaction of 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles with water and the hydrolysis of the resulting mixture of 2-oxo-1, 2-dihydropyridine-3,4-dicarbonitrile and 2-oxo-4-cyano-1,2-dihydropyridine-3-carboxamide with sodium hydroxide solution.

Keywords: cyano group, hydrolysis, isonicotinic acid, 2-oxo-1,2-dihydropyridine, nicotinamide