

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №3, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.787

СИНТЕЗ (Z)-4-АРИЛИДЕНГЕКСАГИДРО-1H-ПИРИДО[1,2-a]
ПИРАЗИН-3(2H)-ОНОВ В УСЛОВИЯХ
МИКРОВОЛНОВОГО ОБЛУЧЕНИЯ

В. О. ТОПУЗЯН и А. Р. МАНВЕЛЯН

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: vtop@web.am

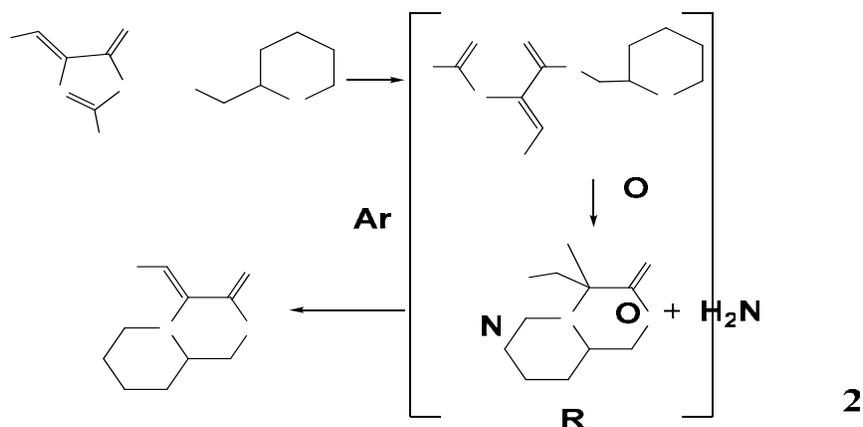
Поступило 20 V 2013

Осуществлен синтез (Z)-4-арилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-a]пирозин-3(2H)-онов взаимодействием соответствующих ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов с 2-аминометилпиперидином при микроволновом облучении. Установлено, что наилучшие выходы целевых продуктов получаются при облучении реакционной смеси в 600 Вт в течение 10-15 мин.

Табл. 1, библи. ссылок 7.

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолонны, будучи полифункциональными соединениями, представляют интерес в качестве исходных соединений в синтезе различных гетероциклических систем [1-5].

Ранее нами было установлено, что реакция 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолонна (**1a**) с 2-аминометилпиперидином (**2**) в зависимости от природы растворителя и температуры проведения реакции протекает с образованием соединений **3-5** (R=Ar=C₆H₅) [6].



1а-ж: Ar=R=C₆H₅ (**а**); Ar=4-CH₃OC₆H₄ (**б**), R=C₆H₅; Ar=4-(CH₃C₆H₄SO₃)C₆H₄, R=C₆H₅ (**в**); Ar=3,4-CH₂O₂C₆H₃, R=C₆H₅ (**г**);
 Ar= C₆H₅, R=4-(CH₃CONH)C₆H₄ (**д**); Ar=4-ClC₆H₄, R=4-((CH₃)₂CHCH₂O)C₆H₄ (**е**);
 Ar=C₆H₅, R=4-((CH₃)₂CHCH₂O)C₆H₄ (**ж**).
5а-д: Ar= C₆H₅ (**а**); Ar=4-CH₃OC₆H₄ (**б**); Ar=4-(CH₃C₆H₄SO₃)C₆H₄ (**в**);
 Ar=3,4-CH₂O₂C₆H₃ (**г**); Ar=4-ClC₆H₄ (**д**).

Ar Таблица

Зависимость выхода соединения 5а от условий реакции

Опыт 1	Растворитель	Мощность облучения, Вт	Время облучения, мин	Наличие соединений 3-5 в полученной смеси*			Выход** соедин. 5, %
				соед. 3а R _f 0.02	соед. 4а R _f 0.2	соед. 5а R _f 0.4	
1	ДМФА	90	8	+	+	-	0
2	ДМФА	90	10	+	+	+	2.6
3	ДМФА	120	20	+	+	+	6.7
4	ДМФА	120	27	+	+	+	48.9
5	ДМФА	360	5	+	+	+	46.4
6	ДМФА	360	6	-	+	+	56.8
7	ДМФА	600	5	+	+	+	31.6
8	ДМФА	600	10	-	+	+	58.4
9	ДМФА	600	15	-	-	+	71.6
10	диглим	600	7.5	-	+	+	23.7
11	диглим	600	10	-	-	+	60.8
12	диглим	600	12.5	-	-	+	68.1

*Обнаружение методом ТСХ: + имеется; - не имеется.

**После обработки опыта.

В настоящей работе осуществлен синтез (Z)-4-арилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-онов (**5**) взаимодействием ненасыщенных 5(4H)-окса

золонов с 2-аминометилпиперидином при микроволновом облучении. В качестве модели была исследована реакция оксазолон (1a) с 2-аминометилпиперидином (2) с варьированием мощности и времени микроволнового облучения в различных растворителях. Полученные результаты приведены в таблице. Как видно из таблицы, при микроволновом облучении мощностью в 90 Вт реакционной смеси в ДМФА в течение 8 мин целевой продукт 5a не образуется, при этом полученная смесь, по данным ТСХ, состоит из соединений 3a и 4a (оп.1). Соединение 5a в малых количествах получается при увеличении времени облучения до 10 мин (2.6 % оп.2) или мощности до 120 Вт в течение 20 мин (оп. 3).

Облучение мощностью в 120 Вт в течение 27 мин приводит к ощутимому выходу целевого продукта 5a (оп. 4). Тот же эффект наблюдается при облучении реакционной смеси мощностью в 360 Вт в течение 5 мин (оп. 5). Дальнейшее увеличение мощности и времени облучения приводит к повышению выхода соединения 5a, при этом наилучший выход наблюдается при облучении реакционной смеси в 600 Вт в течение 15 мин. Замена реакционной среды – ДМФА, на диглим (оп. 10-12) при облучении мощностью в 600 Вт также приводит к положительным результатам. При этом, исходя из данных ТСХ, можно заключить, что в среде диглима трехстадийная тандемная реакция завершается уже после 10-минутного облучения (оп. 11), тогда как в среде ДМФА облучение в тех же условиях приводит к образованию смеси, состоящей из продуктов второй и третьей стадий той же тандемной реакции. Однако выход полученного в среде диглима соединения 5a сравнительно низкий, что, очевидно, связано с обработкой реакционной смеси при выделении целевого продукта. Исходя из вышеизложенного с целью синтеза новых производных пиридопиразинов 5 реакцию проводили в среде ДМФА при облучении мощностью в 600 Вт в течение 10-15 мин.

Нами также исследована возможность синтеза соединения 5a двухстадийной тандемной реакцией исходя из амида 3. Установлено, что целевой продукт 5a получается с выходом 75% при микроволновом облучении раствора 3 в ДМФА мощностью в 600 Вт в течение 10 мин. Следует отметить, что ранее соединение 5a из оксазолон 1a или амида 3 в среде ДМФА нами было получено с 70-75% выходом кипячением реакционной смеси в течение 1.5-2 ч [6].

Согласно данным ЯМР спектра NOESY, соединение 5b имеет Z-конфигурацию. В спектре наблюдается NOE между протонами o-положения бензольного кольца и одним из протонов NCH₂-группы пиперидинового кольца, тогда как протон двойной связи не имеет NOE с этой группой. В пользу Z-конфигурации синтезированных соединений 5a-в свидетельствует также факт идентичности данных РСА и ЯМР ¹H спектра соединения 5a с данными, приведенными в работе [6].

Отметим, что исходные вещества, ненасыщенные 5(4H)-оксазолон, тоже имеют Z-конфигурацию [7]. В связи с этим можно заключить, что трехстадийный тандемный синтез гетероцикла **5** протекает с сохранением конфигурации экзоциклической двойной связи.

Таким образом, нами предложен новый способ синтеза (Z)-4-арилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-онов с микроволновым иницированием реакции.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрометре “Nicolet Avatar 330 FT-IR” в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^1H – на “Varian Mercury-300” в растворе ДМСО- d_6 . ТСХ проведено на пластинках “Силуфол UV-254”, элюент–толуол-метанол (10:1), проявитель – пары йода и УФ-лучи. Микроволновое облучение осуществлено в бытовой микроволновой печи.

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолон получены согласно методу [7]. Синтез соединений **3a** и **4a** описан в работе [6].

Синтез соединения 5a. А. Смесь 0.2 г (0.0008 моля) 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон (**1a**) и 0.1 мл (0.0008 моля) 2-аминометилпиперидина (**2**) в 1 мл ДМФА (или в диглиме) облучают при 90–600 Вт 8–15 мин в микроволновой печи. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 20 мл воды. Образовавшуюся твердую массу отфильтровывают и сушат на воздухе. Полученную смесь обрабатывают кипящим этилацетатом, отфильтровывают и сушат на воздухе. Полученные выходы приведены в таблице.

Б. Раствор 0.2 г (0.00055 моля) соединения **3a** в 1 мл ДМФА облучают при 600 Вт 10 мин в микроволновой печи. После охлаждения к реакционной смеси добавляют 20 мл воды. Образовавшуюся твердую массу отфильтровывают и сушат на воздухе. Очистку проводят согласно методу А. Выход 0.1 г (75%). Физико-химические данные идентичны веществу, полученному методом А.

Аналогично методу А были синтезированы пиридопирозиноны **5б-д**.

(Z)-4-Бензилиденгексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-он (5a), полученный из оксазолонов **1a**, **д**, **ж** и **3a**, имеет следующие физико-химические характеристики: т.пл. 235–238°C. R_f 0.4. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3170, 1665. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.32–1.86 (м, 6H, CH_2), 2.46 и 2.39 (м, 2H, NCH_2), 3.11–3.23 (м, 2H, NCH_2), 3.32 (д.т, 1H, CH, $J_1=12.5$, $J_2=3.5$), 6.40 (с, 1H, C=CH), 7.08–7.44 (м, 5H, C_6H_5), 7.90 (ш.с., 1H, NH). Найдено, %: C 74.16; H 7.54; N 11.72. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 74.39; H 7.49; N 11.57.

(Z)-4-(4-Метоксибензилиден)гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пирозин-3(2H)-он (5б). Выход 48.4%, т.пл. 212–215°C. R_f 0.32. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3153, 1664. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., Гц: 1.34–1.49, 1.52–1.66 и 1.67–1.83 (м, 2H, CH_2); 2.44 (ддд, 1H, $J_1=12.4$, $J_2=10.1$, $J_3=3.3$, NCH_2); 2.90–2.99 (м, 1H, NCH); 3.11 (ддд, 1H, $J_1=12.4$,

$J_2 = 5.2$, $J_3 = 3.3$, NCH₂); 3.18-3.33 (м, 2H, NCH₂); 3.79 (с, 3H, OCH₃); 6.41 (с, 1H, =CH); 6.77-6.83 и 7.40-7.45 (м, 2H, C₆H₄); 7.80 (уш. д, 1H, J = 4.5).

(Z)-4-((3-Оксодигидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-4(6H,7H,8H,9H,9aH)-илиден)метил)фенил-4-метилбензенсулфонат (5в). Выход 10%, т.пл. 173-175°C. R_f 0.4. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3175, 1673. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.29-1.59 (м, 4H) и 1.66-1.85 (м, 2H, CH₂); 2.47 (с, 3H, CH₃); 2.87-2.98 (м, 2H) и 3.09-3.23 (м, 3H, NCH₂ и NCH); 6.34 (с, 1H, =CH); 6.84-6.90 (м, 2H) и 7.64-7.69 (м, 2H, C₆H₄); 7.33-7.43 (м, 4H, C₆H₄); 7.93 (уш с, 1H, NH).

(Z)-4-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-3(2H)-он (5г). Выход 55%, т.пл. 214-217°C. R_f 0.4. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3166, 1659. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д, Гц: 1.38-1.50, 1.54-1.67 и 1.69-1.85 (м, 2H, CH₂); 2.46 (ддд, 1H, J₁ = 12.4, J₂ = 9.5, J₃ = 4.0, NCH₂); 2.90-3.00 (м, 1H, NCH); 3.11 (ддд, 1H, J₁ = 12.4, J₂ = 5.2, J₃ = 3.4, NCH₂); 3.17-3.34 (м, 2H, NCH₂); 5.93-5.97 (м, 2H, OCH₂); 6.38 (с, 1H, =CH); 6.72 (д, 1H, J = 8.1, =CH); 6.92 (дд, 1H, J₁ = 8.1, J₂ = 1.4, =CH); 7.12 (д, 1H, J = 1.4, =CH); 7.84 (уш. д, 1H, J = 4.6, NH).

(Z)-4-(4-Хлорбензилиден)гексагидро-1H-пиридо[1,2-а]пиразин-3(2H)-он (5д). Выход 50%, т.пл. 204-207°C. R_f 0.3. ИК-спектр, γ , cm^{-1} : 3157, 1667. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.33-1.50, 1.51-1.65 и 1.66-1.87 (м, 2H, CH₂); 2.42-2.53 (м, 1H, NCH₂); 2.90-3.00 (м, 1H, NCH); 3.13-3.30 (м, 2H, NCH₂); 3.22-3.31 (м, 1H, NCH₂); 6.36 (с, 1H, =CH); 7.20-7.27 и 7.40-7.46 (м, 2H, C₆H₄); 7.95 (м, 1H, NH).

(Z)-4-ԱՐԻԼԻԴԵՆՀԵՔՍԱՀԻԴՐՈ-1H-ՊԻՐԻԴՈ[1,2-а]ՊԻՐԱԶԻՆ-3(2H)-ՕՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ՄԻԿՐՈԱԼԻԲՍՅԻՆ ՃԱՌԱԳԱՅԹՄԱՆ ՊՅՄՄԱՆՆԵՐՈՒՄ

Վ.Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ և Ա.Ռ. ՄԱՆՎԵԼՅԱՆ

Հետազոտվել է (Z)-4-արիլիդենհեքսահիդրո-1H-պիրիդո[1,2-а]պիրազին-3(2H)-օնների սինթեզի հնարավորությունը համապատասխան չհագեցած 5(4H)-օքսազոլոնների և 2-ամինոմեթիլպիպերիդինի փոխազդեցությամբ միկրոալիքային ճառագայթման պայմաններում: Այդ նպատակով փոփոխվել է ինչպես ռեակցիոն խառնուրդի միջավայրը, այնպես էլ ճառագայթման հզորությունը և տևողությունը: Լավագույն արդյունքները ստացվել են ռեակցիոն խառնուրդը 10-15 րոպեների ընթացքում 600 Վտ հզորությամբ միկրոալիքային ճառագայթման դեպքում: NOESY մեթոդով 4-ֆենիլիդենհեքսահիդրո[1,2-а]պիրազին-3(2H)-օնների ՄՄՌ սպեկտրի հետազոտության արդյունքում հաստատվել է, որ չհագեցած (Z)-5(4H)-օքսազոլոնից նպատակային արդյունքի ձևավորման եռաստիճան տանդեմային ռեակցիան ընթանում է կրկնակի կապի կոնֆիգուրացիայի պահպանմամբ:

SYNTHESIS OF (Z)-4-ARYLIDENEHEXAHYDRO-1H-PYRIDO [1,2-a]PYRAZIN-3(2H)-ONES BY MICROWAVE IRRADIATION

V. O. TOPUZYAN and A. R. MANVELYAN

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
A.L. Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: vtop@web.am

The possibility of synthesis of (Z)-4-arylidenehexahydro-1H-pyrido[1,2-a]pyrazin-3(2H)-ones by the reaction of the corresponding unsaturated 5(4H)-oxazolones with 2-aminomethylpiperidine by microwave irradiation was studied. For this purpose both the reaction mixture environment, the power and the time of radiation were varied. It was found that the best results of the target products are obtained in the case of irradiation of the reaction mixture at 600 *watt* for 10-15 *min*. The study of NMR spectrum of 4-phenylidenehexahydro[1,2-a]pyrazin-3(2H)-one by NOESY has revealed that the three-stage tandem reaction of the target product formation from the corresponding unsaturated (Z)-5(4H)-oxazolone proceeds with retention of configuration of the double bond.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Gelmi M.L., Clerici F., Melis A.* // *Tetrahedron*, 1997, v. 53, 15, p. 1843.
- [2] *Bratusek U., Hvala A., Stanovnik B.* // *J. Heterocyclic Chem.*, 1998, v. 35, p. 1281.
- [3] *Чебанов В.А., Десенко С.М., Кузьменко С.А., Боровской В.А., Мусатов В.И., Садчикова Ю.В.* // *Известия РАН, Сер. химическая*, 2004, 112, с. 2730.
- [4] *Zhuang Q., Li C., Tu S., Cao L., Zhou D., Shao Q., Guo C.* // *J. Heterocyclic Chem.*, 2008, v. 45, p. 1299.
- [5] *Топузян В.О., Казанджян М.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // *ЖОрХ*, 2009, т. 45, 12, с. 227.
- [6] *Топузян В.О., Манвелян А.Р., Григорян В.В., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г.* // *ЖОрХ*, 2013, т. 49, 16, с. 901.
- [7] *Манвелян А.Р.* // *Хим.ж.Армении*, 2013, т. 66, 12, с. 310.