

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №4, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.484.34 + 547.442.3 + 547.824

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ НА ОСНОВЕ
АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

М. С. САРГСЯН^а, С. С. АЙОЦЯН^а, А. Г. АСПАТЯН, А. Х. ХАЧАТРЯН^а,
А. Э. БАДАСЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б и С. Г. КОНЬКОВА^а

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

^а Институт органической химии

^б Центр исследования строения молекул НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

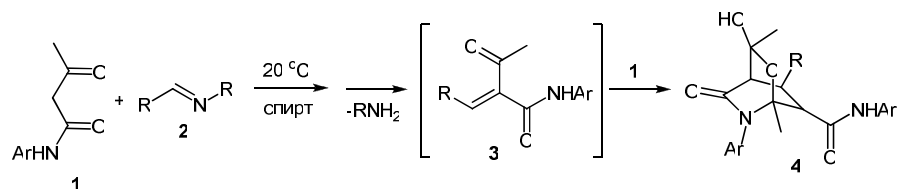
Поступило 20 VI 2013

Установлено, что ариламиды ацетоуксусной кислоты реагируют с этоксиметилденацетилацетоном в присутствии триэтиламина с образованием 1,1'-(6-метил-2-оксо-1-арил-1,2-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанов и 5-ацетил-N,1-диарил-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамидов.

Табл. 1, библиограф. ссылок 6.

Многие природные и синтетические соединения, содержащие 2-пиридоновый фрагмент, проявляют разнообразные фармакологические свойства [1-3]. Для создания строительных блоков, содержащих указанный фрагмент, в качестве исходных соединений, чаще всего, применяются α,β -непредельные дикарбонильные соединения (ендионы), в частности, замещенные алкоксиэтилены, способные вступать в реакции нуклеофильного присоединения [4]. В ряде работ исходные ендионы получают непосредственно в условиях реакции. Так, недавно нами было показано, что при взаимодействии ариламидов ацетоуксусной кислоты **1** с основаниями Шиффа **2** промежуточно получается ендион **3**, который, далее реагируя со второй молекулой амида **1**, приводит к образованию замещенных 2-окса-6-азабицикло[2.2.2]октанов (**4**), содержащих 2-пиперидоновый фрагмент [5].

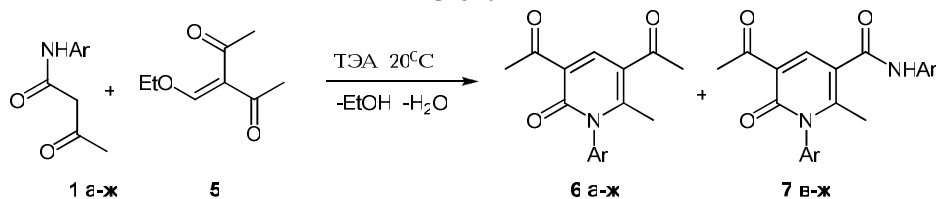
Схема 1



В настоящей работе изучено взаимодействие ариламинов ацетоуксусной кислоты **1а-ж** с этоксиметилиденацетилацетоном (**5**) в присутствии триэтиламина. Интерес к указанной реакции обусловлен тем, что из предполагаемого промежуточного продукта присоединения **9** или **9'** (схема 3), содержащего несколько нуклеофильных и электрофильных реакционных центров, может быть получен ряд продуктов внутримолекулярной циклизации (**a, b, c**).

Проведенные опыты показали, что реакция протекает уже при комнатной температуре, приводя к образованию, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, соединений **6а-ж** и **7в-ж**, являющихся производными 2-пиридона, с выходами 50-67 и до 37%, соответственно (табл.).

Схема 2



$\text{Ar} = o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**а**); $m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**б**); $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**в**); C_6H_5 (**г**); $p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (**д**); $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**е**); 2,4-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**ж**).

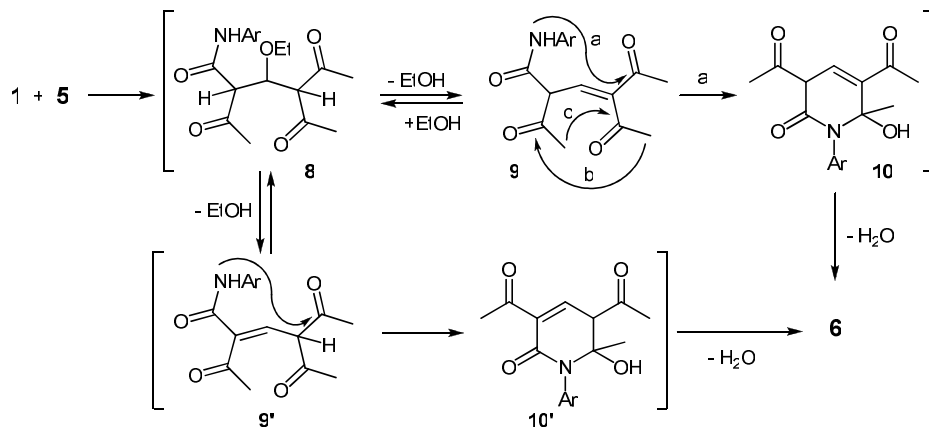
Таблица

Выходы и соотношения **6 а-ж** и **7 в-ж**

Ar	Продукты		Соотношение 6 : 7 по ЯМР	Выходы, %	
	6	7		6	7
$o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	6 а	—	—	65	следы
$m\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	6 б	—	—	67	следы
$p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	6 в	7 в	4 : 3	35	20
C_6H_5	6 г	7 г	2 : 1	51	37
$p\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	6 д	7 д	3 : 2	34	32
$p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$	6 е	7 е	4 : 1	55	21.5
2,4-(CH_3) $_2\text{C}_6\text{H}_3$	6 ж	7 ж	2 : 1	48	16.9

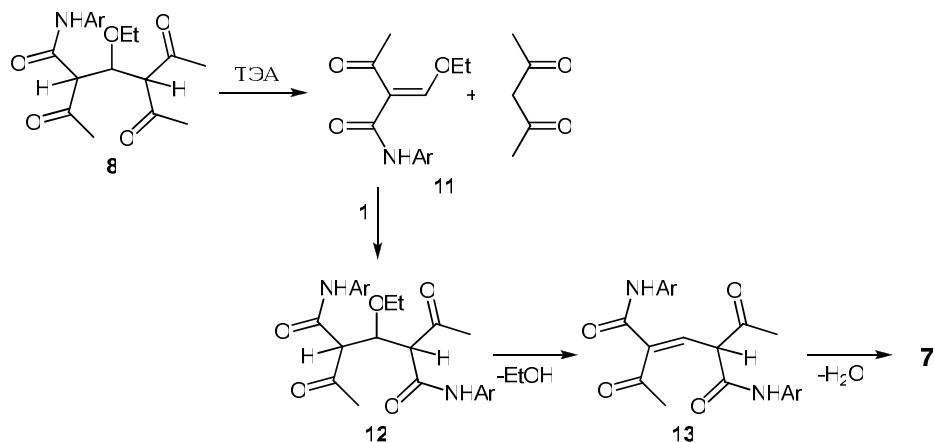
Образование соединений **6** свидетельствует о том, что в промежуточных продуктах **9** или **9'** происходит внутримолекулярная региоселективная циклизация с участием амидной группы по следующей схеме:

Схема 3



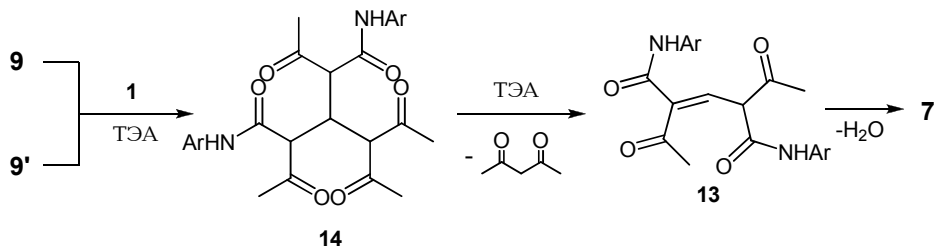
Образование же соединения **7** происходит, по-видимому, через промежуточный ендийон **11**, который, реагируя с исходным амидом **1**, превращается в аддукт **12** и далее аналогично вышеприведенной схеме превращается в пиридон **7**.

Схема 4



Надо отметить, что образование 2-пиридонов **7** теоретически может произойти и в результате взаимодействия амида **1** с промежуточным соединением **9** или **9'** по следующей схеме:

Схема 5



Следует подчеркнуть, что такую схему впервые предлагали Дьяченко и сотр. для взаимодействия этоксиметилиденмалонового эфира с амидами циануксусной кислоты [6].

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на приборе “Specord 75 IR” в вазелиновом масле, спектры

ЯМР ^1H – на приборе “Varian Mercury 300VX” с рабочей частотой 300.077 МГц в

растворителе ДМСО- d_6 : CCl_4 (1:3) (внутренний стандарт – ТМС); температуры плавления определены на столике Боециуса.

Взаимодействие ариламинов ацетоуксусной кислоты (1) с этоксиметилиденацетилацетоном (5) (общая методика). Соединения **1**, **5** и ТЭА в эквимольном соотношении растворяют в абсолютном этаноле и оставляют при комнатной температуре. На следующий день выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают абс. эфиром.

1,1'-(6-Метил-2-оксо-1-*o*-толил-1,2-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон (6а). Из 1.02 г (5.3 ммоль) **1а** и 0.83 г (5.3 ммоль) **2** в присутствии 0.53 г (5.3 ммоль) ТЭА в 8 мл абс. этанола получили 0.97 г (65%) **6а** с т.пл. 200°C (из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1680, 1660, 1640 (CO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 2.05 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$); 2.29 (с, 3H, 6- CH_3); 2.55 (с, 3H, CH_3 , 5- Ac); 2.57 (с, 3H, CH_3 , 3- Ac); 7.08-7.12 (м, 1H) и 7.36-7.43 (м, 3H, *o*-толил); 8.57 (с, 1H, 4-CH).

1,1'-(6-Метил-2-оксо-1-*m*-толил-1,2-дигидропиридин-3,5-диил)диэтанон (6б). Из 0.47 г (2.5 ммоль) **1б** и 0.39 г (2.5 ммоль) **2** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА в 4 мл абс. этанола получили 0.47 г (67%) **6б** с т.пл. 185°C (из этанола). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1690, 1670, 1650 (CO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., Гц): 2.34 (с, 3H, 6- CH_3); 2.45 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$); 2.54 (с, 3H, CH_3 , 5- Ac); 2.56 (с, 3H, CH_3 , 3- Ac); 6.47-7.02 (м, 2H, *o,o'*-CH); 7.30 (шд, 1H, $J=7.6$, *p*-CH); 7.44 (т, 1H, $J=7.6$, *m*-CH); 8.54 (с, 1H, 4-CH).

Взаимодействие N-*p*-толиламида ацетоуксусной кислоты (1в) с этоксиметилиденацетилацетоном (5). Из 0.45 г (2.4 ммоль) **1в** и 0.38 г (2.4 ммоль) **5** в присутствии 0.24 г (2.4 ммоль) ТЭА в 4 мл абс. этанола получили 0.42 г кристаллического продукта, представляющего собой, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, смесь соединений **6в** и **7в** (в соотношении 4:3). Спектр ЯМР ^1H **6в**. (δ , м.д.): 2.33 (с, 3H, 6- CH_3); 2.47 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$); 2.53 (с, 3H, CH_3 , 5- Ac); 2.56 (с, 3H, CH_3 , 3- Ac); 7.03-7.09 (м, 2H, *m,m'*-CH); 7.32-7.38 (м, 2H, *o,o'*-CH); 8.53 (с, 1H, 4-CH). Спектр ЯМР ^1H **5-ацетил-N,1-ди(*p*-толил)-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (7в)** (δ , м.д.): 2.21 (с, 3H, 2- CH_3); 2.33 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$ (амид)); 2.47 (с, 3H, $\text{CH}_3(\text{Ar})$); 2.55 (с, 3H, CH_3 , 5- Ac); 7.03-7.09 (м, 2H, *m,m'*-CH (амид)); 7.09-7.15 (м, 2H, *m,m'*-CH (амид)); 7.32-7.38 (м, 2H, *o,o'*-CH); 7.51-7.57 (м, 2H, *o,o'*-CH (амид)); 8.28 (с, 1H, 4-CH); 10.07 (с, 1H, NH).

Взаимодействие N-фениламида ацетоуксусной кислоты (1г) с этоксиметилиденацетилацетоном (5). Из 0.45 г (2.5 ммоль) **1г** и 0.39 г (2.5 ммоль) **5** в присутст-

вии 0.5 г (2.5 ммоль) ТЭА в 4 мл абс. этанола получили 0.5 г кристаллического продукта, представляющего собой, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, смесь соединений **6г** и **7г** (в соотношении 2:1). Спектр ЯМР ^1H **6г** (δ , м.д.): 2.33 (с, 3H, 6-CH₃); 2.54 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 2.56 (с, 3H, CH₃, 3-Ac); 7.47-7.62 (м, 5H, Ph); 8.55 (с, 1H, 4-CH).

Спектр ЯМР ^1H **7г** (δ , м.д.): 2.22 (с, 3H, 2-CH₃); 2.56 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 6.99-7.06 (м, 1H, *п*-CH, Ph(амид)); 7.19-7.31 (м, 7H, Ph + 2H, *м,м'*-Ph(амид)); 7.65-7.71 (м, 2H, *о,о'*-CH, Ph(амид)); 8.31 (с, 1H, 4-CH); 10.18 (с, 1H, NH).

Взаимодействие N-*п*-метоксифениламида ацетоуксусной кислоты (1д) с этоксиметилиденацетилацетоном (5). Из 0.51 г (2.5 ммоль) **1д** и 0.39 г (2.5 ммоль) **5** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА в 4 мл абс. этанола получили 0.4 г кристаллического продукта, представляющего собой, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, смесь соединений **6д** и **7д** (в соотношении 3:2). Спектр ЯМР ^1H **6д** (δ , м.д.): 2.34 (с, 3H, 6-CH₃); 2.54 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 2.55 (с, 3H, CH₃, 3-Ac); 3.88 (с, 3H, OCH₃(Ar)); 7.03-7.18 (м, 4H, *п*-MeOC₆H₄); 8.52 (с, 1H, 4-CH).

Спектр ЯМР ^1H **7д** (δ , м.д.): 2.22 (с, 3H, 2-CH₃); 2.55 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 3.77 (с, 3H, OCH₃(Ar) (амид)); 3.88 (с, 3H, OCH₃(Ar)); 6.76-6.84 (м, 2H) и 7.54-7.61 (м, 2H, *п*-MeOC₆H₄ (амид)); 7.03-7.18 (м, 4H, *п*-MeOC₆H₄); 8.28 (с, 1H, 4-CH); 10.03 (с, 1H, NH).

Взаимодействие N-*п*-нитрофениламида ацетоуксусной кислоты (1е) с этоксиметилиденацетилацетоном (5). Из 0.55 г (2.5 ммоль) **1е** и 0.39 г (2.5 ммоль) **5** в присутствии 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА в 4 мл абс. этанола получили 0.55 г кристаллического продукта, представляющего собой, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, смесь соединений **6е** и **7е** (в соотношении 4:1). Спектр ЯМР ^1H **6е** (δ , м.д.): 2.33 (с, 3H, 6-CH₃); 2.54 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 2.57 (с, 3H, CH₃, 3-Ac); 7.58-7.64 (м, 2H, *о,о'*-CH, Ar); 8.41-8.47 (м, 2H, *м,м'*-CH, Ar); 8.56 (с, 1H, 4-CH).

Спектр ЯМР ^1H **7е** (δ , м.д.): 2.25 (с, 3H, 2-CH₃); 2.56 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 7.63-7.69 (м, 2H, *о,о'*-CH, Ar); 7.94-8.00 (м, 2H, *о,о'*-CH, Ar (амид)); 8.13-8.21 (м, 2H, *м,м'*-CH, Ar (амид)); 8.39 (с, 1H, 4-CH); 8.43-8.48 (м, 2H, *м,м'*-CH, Ar (амид)); 10.83 (с, 1H, NH).

Взаимодействие N-2,4-диметилфениламида ацетоуксусной кислоты (1ж) с этоксиметилиденацетилацетоном (5). Из 1.09 г (5.3 ммоль) **1ж** и 0.82 г (5.3 ммоль) **5** в присутствии 0.53 г (5.3 ммоль) ТЭА в 8 мл абс. этанола получили 0.55 г кристаллического продукта, представляющего собой, по данным ЯМР ^1H спектроскопии, смесь соединений **6ж** и **7ж** (в соотношении 2:1). Спектр ЯМР ^1H **6ж** (δ , м.д., *Гц*): 1.99 (с, 3H, *о*-CH₃); 2.29 (с, 3H, 6-CH₃); 2.42 (с, 3H, *п*-CH₃); 2.54 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 2.57 (с, 3H, CH₃, 3-Ac); 6.95 (д, 1H, *п*-CH, Ar), 7.17 (дд, 1H, *п*-CH, Ar), 7.19-7.21 (шд, 1H, *п*-CH, Ar); 8.56 (с, 1H, 4-CH).

Спектр ЯМР ^1H **7ж** (δ , м.д.): 2.06 (с, 3H, *о*-CH₃); 2.18 (с, 3H, *о*-CH₃ (амид)); 2.24 (с, 3H, 2-CH₃); 2.32 (с, 3H, *п*-CH₃ (амид)); 2.42 (с, 3H, *п*-CH₃); 2.56 (с, 3H, CH₃, 5-Ac); 6.92-7.02 (м, 2H, 2*о*-CH, Ar+Ar(амид)); 7.13-7.22 (м, 4H, 2*м,м'*-CH, Ar+Ar(амид)); 8.36 (с, 1H, 4-CH); 9.63 (с, 1H, NH).

**ՏԵՂԱԿԱԼ ՎԱԾ 2-ՊԻՐԻԴՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ ԱՑԵՏՈՔԱՑԱԽԱԹՎԻ
ԱՐԻԼԱՄԻԴՆԵՐԻ ՀԻՄԱՆ ՎՐԱ**

**Ս. Ս. ՄԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ս. ՀԱՅՈՑՅԱՆ, Ա. Հ. ՀԱՍՐԱՏՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ,
Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ, Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ և Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ**

Ցույց է տրվել, որ ագետոքացախաթթվի արիլամիդների և էթօքսիմեթիլիդեն-
ացետիլացետոնի փոխազդեցությունը տրիէթիլամինի ներկայությամբ ընթանում
է սենյակային ջերմաստիճանում, առաջացնելով 1,1'-(6-մեթիլ-2-օքսո-1-արիլ-1,2-
դիհիդրոպիրիդին-3,5-դիլիդիլ)դիէթանոններ և 5-ացետիլ-N,1-դիարիլ-2-մեթիլ-6-
օքսո-1,6-դիհիդրոպիրիդին-3-կարբօսամիդներ:

**SYNTHESIS OF SUBSTITUTED 2-PYRIDONES ON THE BASIS
OF ARYLAMIDES OF ACETOACETIC ACID**

***M. S. SARGSYAN*, *S. S. HAYOTSYAN, A. H. HASRATYAN,
*A. Kh. KHACHATRYAN, *A. E. BADASYAN, ^bH. A. PANOSYAN and *S. G. KONKOVA**

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., 0014, Yerevan, Armenia

^aInstitute of Organic Chemistry

^bMolecule Structure Research Center NAS RA

E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

Tel.: +37493284843

It has been shown that the interaction of arylamides of acetoacetic acid and
ethoxymethylidenacetylacetone in the presence of triethylamine in ethanolic solution
results in the formation of 1,1'-(6-methyl-2-oxo-1-aryl-1,2-dihydropyridine-3,5-
giyl)dietanones and 5-acetyl-N,1-diaryl-2-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-
carboxamides.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Rigby J.H.* // Synlett, 2000, p. 1.
- [2] *Parriera R.L.T., Abraho O., Galembeck S.E.* // Tetrahedron, 2001, v. 57, p. 3243.
- [3] *Pastelin G., Mendez R., Kabela E., Farah A.* // Life. Sci., 1983, v. 33, p. 1787.
- [4] *Дуценко В.Д., Ткачев Р.П.* // ЖОрХ, 2006, т. 42, ¹², с. 149.
- [5] *Տարցյան Մ.Ս., Айюцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.* // ХГС, 2011, ¹¹, с. 1749.
- [6] *Tkachova V.P., Gorobets N.Yu., Tkachov R.P., Dyachenko O.D., Rusanov E.B., Dyachenko V.D.* // ARKIVOC, 2010, xi, p. 254.