

**ՆԱՅԱՍԱՆԻ ՆԱՆՐԱԴԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA**

Նայասարանի քիմիական հանդես
Химический журнал Армении 70, №1-2, 2017 Chemical Journal of Armenia

УДК 547.824

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРОТЕКАНИЯ РЕТРОРЕАКЦИИ МИХАЭЛЯ
В 1,5-ДИКАРБОНИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЯХ.
СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ПИРИДОНОВ**

**М. С. САРГСЯН, С.С. АЙОЦЯН, А. Г. АСРАТЯН, А. Х. ХАЧАТРЯН, А. Э. БАДАСЯН,
А. А. САРГСЯН и С. Г. КОНЬКОВА**

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения
Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com

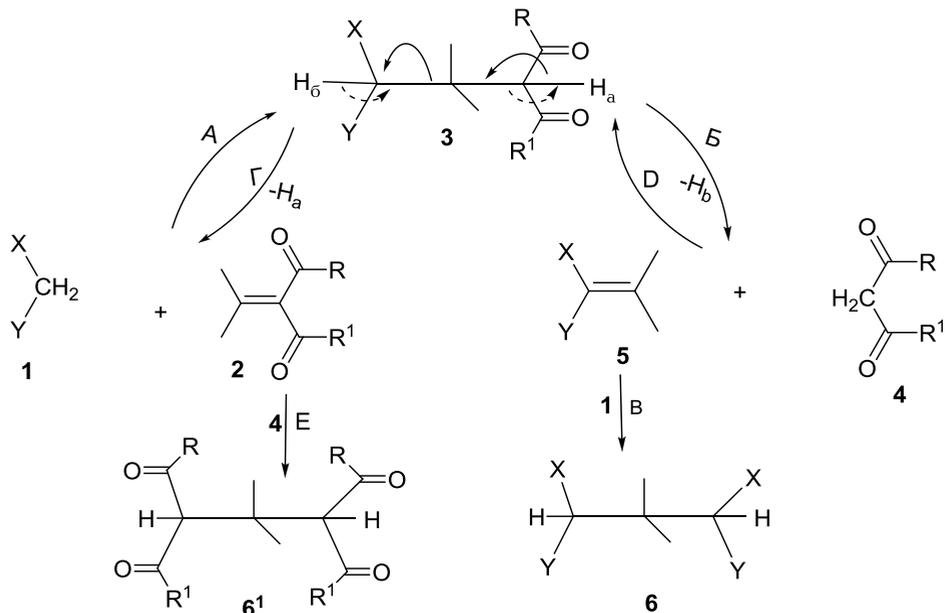
Поступило 2 II 2017

Рассмотрены синтетические возможности реакций ариламидов ацетоуксусной и арил-амидоэфиров малоновой кислот с электрофильными этоксиалкенами, содержащими ацильные и карбэтоксильные группировки. Обсуждены некоторые аспекты возможностей протекания ретрореакции Михаэля (обратная реакция Михаэля) в аддуктах, образующихся при указанных взаимодействиях.

Библ. ссылок 15.

К широко распространенным видам 1,2-отщепления относятся реакции фрагментации, отличающиеся от обычных реакций 1,2-отщепления тем, что уходящий β -заместитель является не анионом гетероатома, а карбанионом. Примером такой фрагментации является обратная реакция Михаэля [1,2]. Соединения, которые могут подвергаться такой фрагментации, часто получают нуклеофильным 1,4-присоединением С-Н кислот к винилогам карбонильных или дикарбонильных соединений (халконам), в частности, по реакции Михаэля (схема 1).

Схема 1



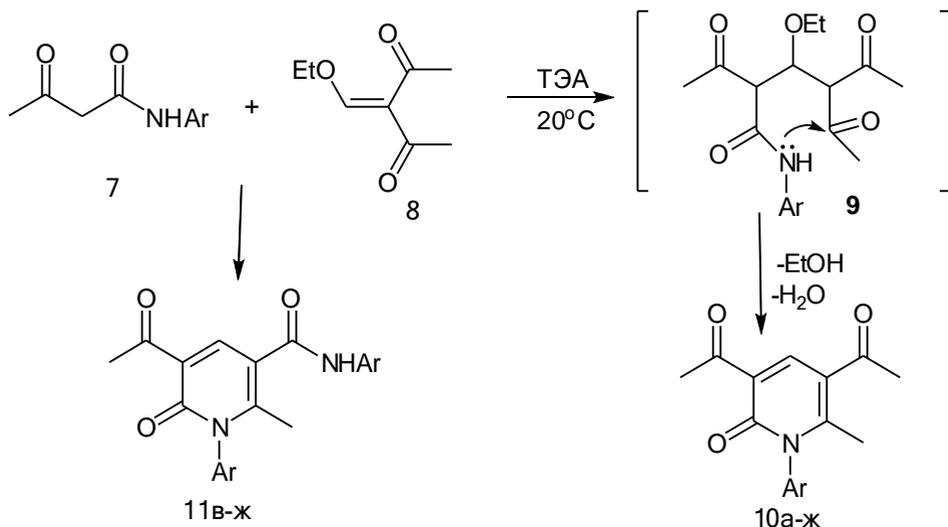
Соединения общей формулы **3** (аддукты), полученные по реакции Михаэля (путь А или Д) или другим путем, в присутствии основания или при нагревании могут подвергаться фрагментации (ретрореакция Михаэля) двояко, по пути Б или Г. Один из них (Б или Г) приводит к образованию исходных соединений **1** и **2** (или **4,5**), а второй (Б или Г) — к образованию новой С-Н кислоты **4** (или **1**) и нового электрофильного алкена **5** (или **2**). Последний (**5** или **2**) в свою очередь может реагировать с нуклеофильным реагентом **1** (или **4**) с образованием нового аддукта **6** (или **6¹**).

Следует отметить, что публикации, посвященные превращениям, протекающим по путям А→Б→В или Д→Г→Е, в литературе мало известны [3,4].

Взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с этоксихалконами

Нами исследовано взаимодействие амидов ацетоуксусной и амидоэфиров малоновой кислот с соединениями, содержащими электрофильную углерод-углеродную связь, в частности, изучено взаимодействие ариламидов ацетоуксусной кислоты **7** с этоксиметиленацетилацетоном (этоксихалкон **8**). Показано, что реакция протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, приводя к образованию, по данным ЯМР ¹Н спектров, двух типов 2-пиридонов — **10** (50-67%) и **11** (до 37%), соответственно (схема 2) [5].

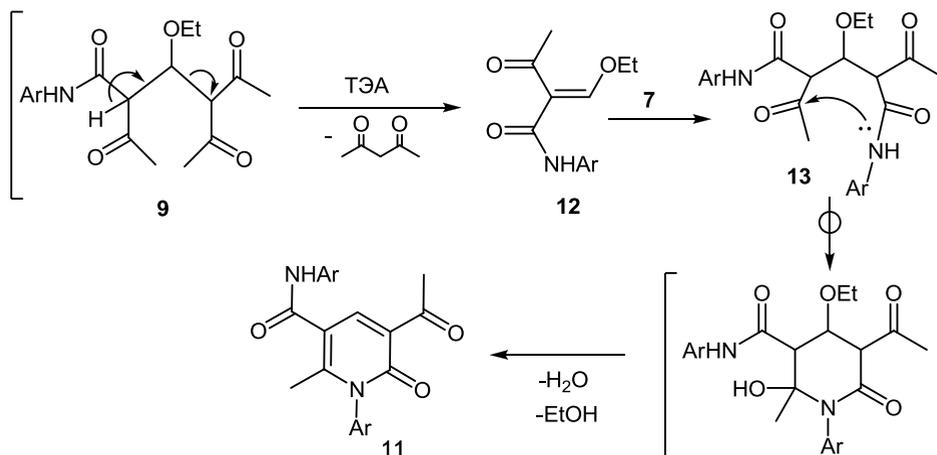
Схема 2



Ar = 2-CH₃Ph (**a**), 3-CH₃Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 4-NO₂Ph (**е**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

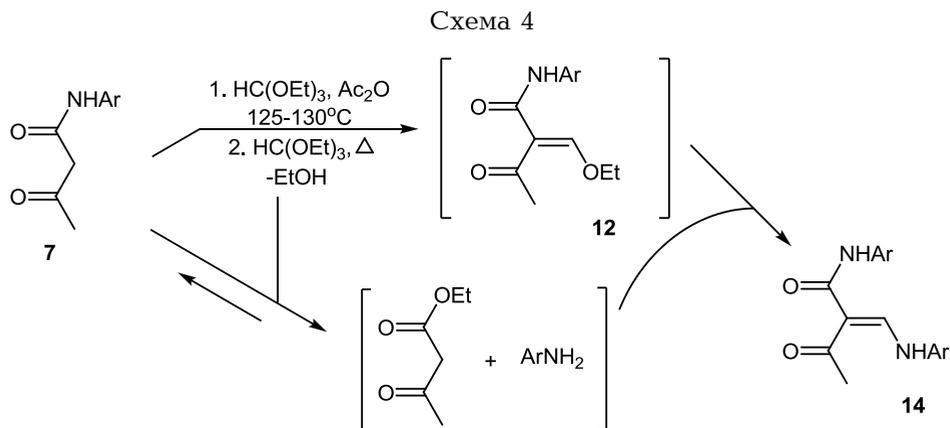
Образование соединений **11** теоретически может происходить следующим образом: промежуточный аддукт **9**, кроме азаиклизации, может подвергнуться ретрореакции Михаэля с образованием нового этоксихалкона **12**, который, реагируя с исходным амидом **7**, превращается в аддукт **13** и далее, аналогично приведенной схеме, превращается в соединение **11** (схема 3).

Схема 3



В пользу возможности образования 2-пиридонов **11** по приведенной схеме, в частности, свидетельствует тот факт, что увеличение количества амида **7** в реакционной смеси приводит к повышению количества

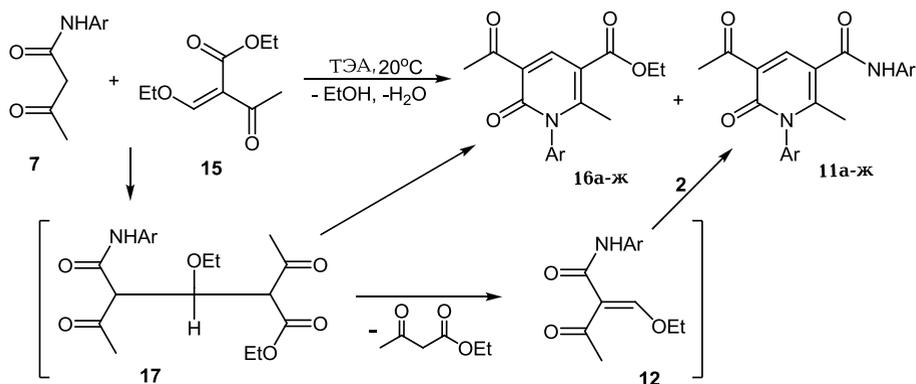
указанного 2-пиридона, а при уменьшении количества амида **7** наблюдается обратная картина. Более веским доказательством для образования пиридонов **11** по приведенной схеме могло бы быть получение отдельным опытом промежуточного этоксихалкона **12** и выяснение его поведения при взаимодействии с амидом **7**. С этой целью было проведено взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **7** с ортоформиатом, приведшее, вопреки ожиданиям, к образованию 3-оксо-N-арил-2-(арил-аминометил)бутанамидов **14** (схема 4).



Следует отметить, что аналогичную реакцию впервые наблюдали Сейдел и сотр. при изучении взаимодействия 2-ацетоацетиламинопиридина с ортоформиатом в присутствии хлористого цинка [6].

В продолжение исследований в области синтеза функционально замещенных 2-пиридонов нами было изучено поведение амидов ацетоуксусной кислоты **7** при взаимодействии с этоксиметилацетоуксусным эфиром (этоксихалкон **15**). Представляло определенный интерес выяснить, во-первых, будет ли подвергаться ретрореакции Михаэля первоначально образующийся промежуточный аддукт реакции и, во-вторых, при внутримолекулярной циклизации этого же аддукта какая из групп (ацетильная или этоксикарбонильная) будет выступать в качестве электрофила. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает также в присутствии триэтиламина при комнатной температуре, приводя, по данным ЯМР ^1H , ^{13}C и ДЕРТ спектров, к образованию производных 2-пиридонов **16** (52-87%) и **11** (до 37%), соответственно (схема 5) [7].

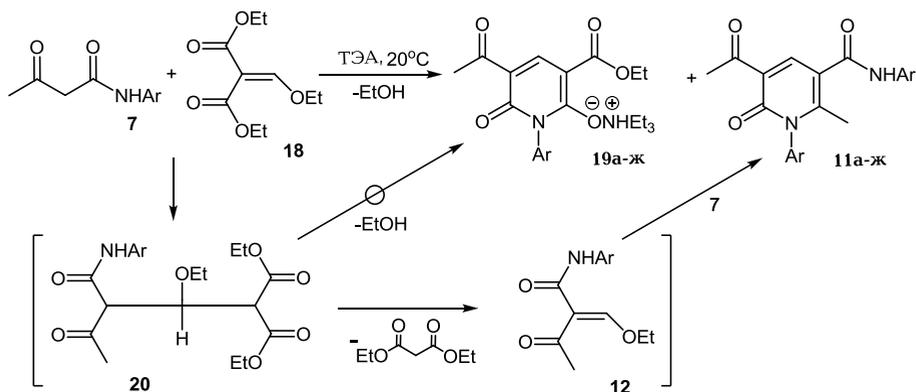
Схема 5



Ar = 2-CH₃Ph (**a**), 3-CH₃Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 4-NO₂Ph (**е**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

Образование замещенных 2-пиридонов **16** свидетельствует о том, что в аддукте **17**, в котором возможны несколько внутримолекулярных циклизаций (аза- и карбоциклизация), происходит азациклизация с участием амидной и ацильной групп. Образование же 2-пиридонов **11** свидетельствует о том, что протекание ретрореакции Михаэля с участием аддуктов **9** и **17** не зависит от фрагмента, который присутствует в этоксикалконе (**8** или **15**). С целью подтверждения такого предположения нами было исследовано взаимодействие амидов ацетоуксусной кислоты **7** с этоксиметиленэтилмалонатами (этоксикалкон **18**). Выяснилось, что указанное взаимодействие, как и в предыдущих случаях, протекает при комнатной температуре в присутствии триэтиламина, приводя к образованию продуктов ретрореакции Михаэля — **11** (55-84%). Одновременно, в зависимости от мольного соотношения исходных соединений и электронной природы заместителя Ar, образуются также триэтиламоний 5-ацетил-1-арил-3-алкоксикарбонил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олаты (**19**, 10-28%, схема 6) [8].

Схема 6

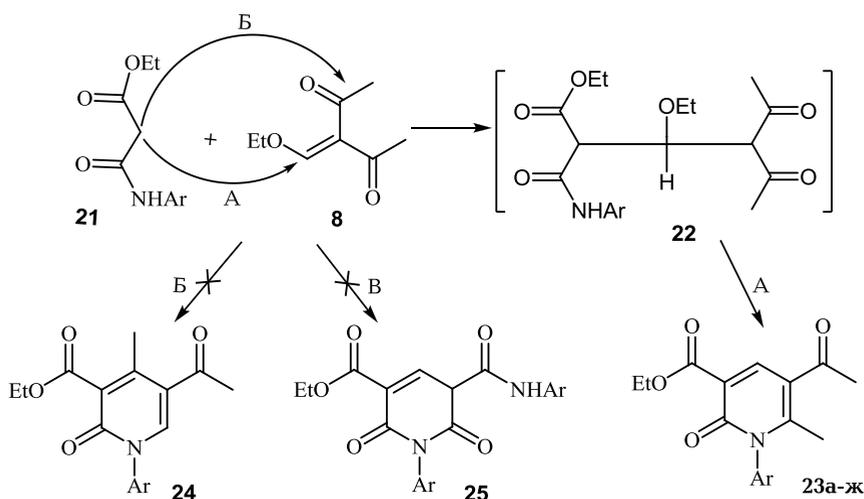


Ar = 2-CH₃Ph (**a**), 3-CH₃Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 4-NO₂Ph (**e**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

Как видно из полученных результатов, в отличие от данных, полученных при взаимодействии амида **7** с этоксиметиленацетилаценом (**8**) или этоксиметиленацетоуксусным эфиром (**15**), когда в основном получают продукты внутримолекулярной азациклизации соответствующих аддуктов, в данном случае доминирующим направлением взаимодействия становится образование продуктов ретрореакции Михаэля. Нетрудно заметить, что в данном случае, в отличие от аддуктов **9** и **17**, направление внутримолекулярной азациклизации не является доминирующим, поскольку этоксикарбонильная группа является более слабым электрофилом, чем ацетильная группа.

Имея в виду тот факт, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты с этоксихалконами **8**, **15** и **18** продукты ретрореакции Михаэля всегда образуются, независимо от природы присутствующих в этих халконах групп, интересно было изменить амидную часть промежуточного аддукта. С этой целью было изучено взаимодействие амидоэфиров малоновой кислоты **21** с этоксихалконами **8**, **15** и **18**. Следует отметить, что исследование взаимодействия амидоэфиров **21** с этоксихалконом **8** могло бы прояснить поведение последнего в условиях нуклеофильного присоединения, т. е. являются ли ожидаемые 2-пиридоны продуктами реакции Михаэля (путь А) или же Кнёвенагеля (путь Б). Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие имеет место в присутствии триэтиламина при 20°C и, согласно данным ЯМР ¹H, ¹³C спектров и РСА, приводит к образованию соединений **23** (33-55%, схема 7) [9,10].

Схема 7

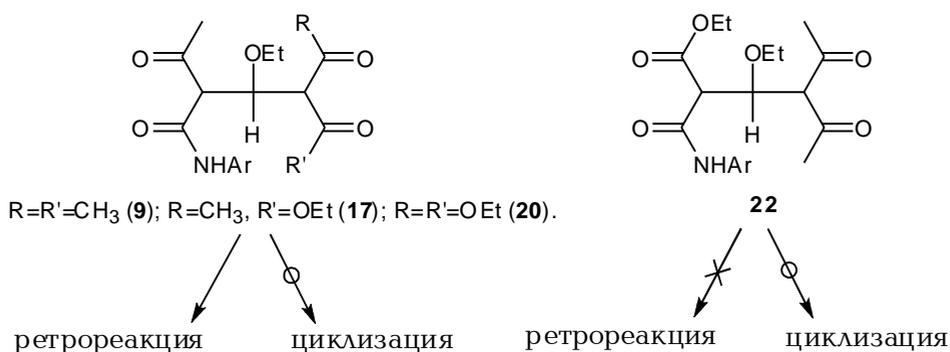


Ar=2-CH₃Ph (**а**), 4-NO₂Ph (**б**), 4-CH₃Ph (**в**), Ph (**г**), 4-CH₃OPh (**д**), 3-CH₃Ph (**е**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**ж**).

Следует отметить, что в случае моноамида **21**, в отличие от амидов **7**, образование конечных продуктов **25**, которые могли бы образоваться ретрореакцией Михаэля (путь В), не наблюдается.

Таким образом, при сравнении данных, полученных при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты **7** с этоксихалконами **8**, **15**, **18**, с данными, полученными при реакции амидоэфиров малоновой кислоты **21** с этоксихалконом **8**, становится ясно, что региохимия превращения промежуточных аддуктов, получающихся при этих взаимодействиях, зависит от природы амидного фрагмента в этих аддуктах (схема 8).

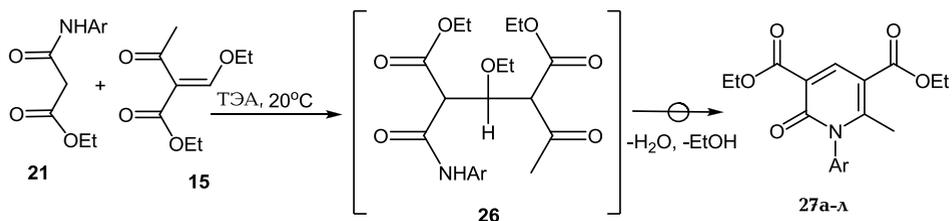
Схема 8



С целью подтверждения этой зависимости, а также для создания нового доступного метода синтеза ранее не известных замещенных 2-пиридонов, нами исследовано взаимодействие ариламидоэфиров **21** с этоксихалконом **15** в присутствии триэтиламина. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает с образованием, по

данным ИК, ЯМР ^1H , и ^{13}C спектров, только продуктов азациклизации аддукта Михаэля – диэтил-6-метил-2-оксо-1-арил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбоксилатов (**27**, 17-65%, схема 9) [11].

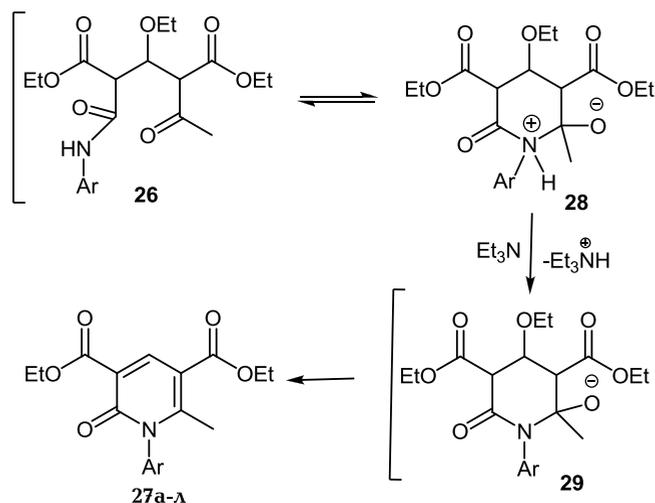
Схема 9



Ar = 4-NO₂Ph (**а**), 2-NO₂,4-ClPh (**б**), 2-NO₂Ph (**в**), 3-NO₂Ph (**г**), 4-NO₂,2-CH₃Ph (**д**), C₃H₂NS (тиазолил) (**е**), 4-CH₃OPh (**ж**), 4-CH₃Ph (**з**), 2-CH₃Ph (**и**), 2,4-(CH₃)₂Ph (**к**), Ph (**л**).

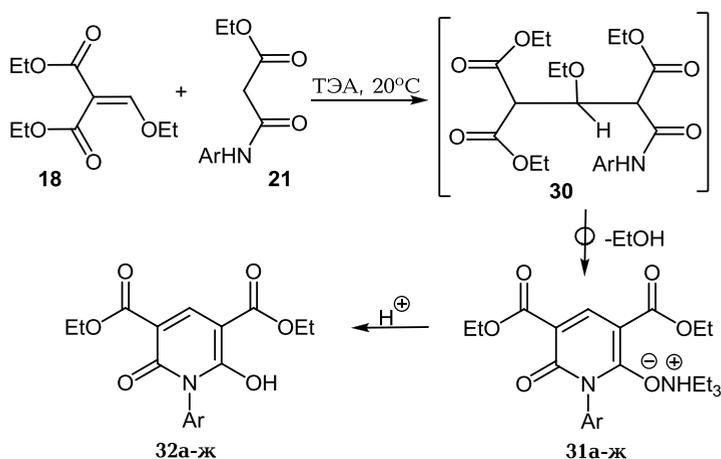
Такой ход взаимодействия свидетельствует о том, что, во-первых, региохимия дальнейшего превращения аддукта Михаэля **26** действительно зависит от природы амидного фрагмента, и, во-вторых, при одинаковых условиях понижение электроноакцепторности ароматического кольца приводит к снижению выходов продуктов циклизации **27а-л**. Такой результат оказался неожиданным с точки зрения донорно-акцепторного взаимодействия между амидной и ацильной группами, поскольку в указанном ряду заместителей Ar (см. схему 9) донорность нуклеофила увеличивается. Если же полученные данные рассмотреть с точки зрения кислотно-основного взаимодействия, то, имея в виду, что кислотность сопряженной кислоты Et₃N⁺H (pKa ≈ 11, [12]) намного больше, чем амидной NH группы (pKa ≈ 17, [13]), указанная реакция не должна иметь место. На наш взгляд, полученные данные можно объяснить, если предположить, что при циклизации лимитирующей стадией является не нуклеофильное присоединение к ацильной группе (**26**→**28**), а отрыв протона от положительно заряженной амидной группы (**28**→**29**), и в этом случае увеличение акцепторности ароматического кольца будет способствовать ускорению процесса (схема 10).

Схема 10



С этой точки зрения интересно было выяснить влияние на направление взаимодействия, если в аддукте **26** ацильную группу заменить этоксикарбонильной группой, т. е. попробовать подавить направление внутримолекулярной азациклизации и тем самым способствовать протеканию ретрореакции Михаэля. С этой целью исследовано взаимодействие амидоэфиров **21** с этоксикарбонил-18. Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие протекает в присутствии ТЭА и приводит к образованию только продуктов азациклизации промежуточного аддукта **30** — триэтиламмоний 3,5-ди-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олатов (**31**, 31-56%, схема 11) [14]. Полученные соли **31** (иногда без выделения) при подкислении превращены в соответствующие 2-пиридоны **32**.

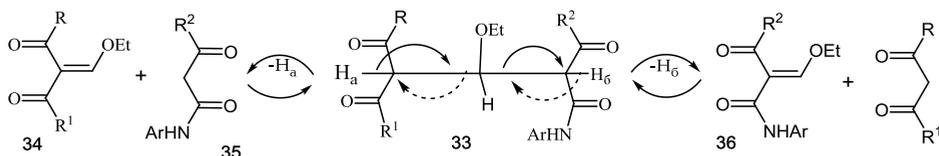
Схема 11



Ar = 4-NO₂Ph (**а**), 2-NO₂-4-ClPh (**б**), 2-CH₃Ph (**в**), 2-NO₂Ph (**г**), 3-NO₂Ph (**д**), 2-CH₃-4-NO₂Ph (**е**), 4-CH₃Ph (**ж**).

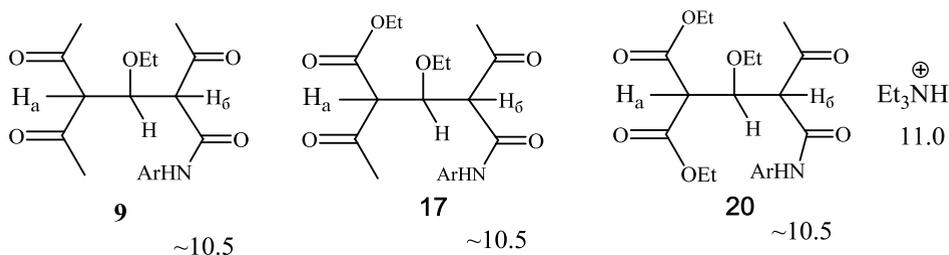
Таким образом, нами разработан еще один новый доступный метод синтеза ранее не известных функционально замещенных 2-пиридонов. Что касается протекания ретрореакции Михаэля, то при взаимодействии амидоэфиров **21** с этоксихалконами **8**, **15** и **18**, в отличие от амидов ацетоуксусной кислоты **7**, независимо от электронной природы функциональных групп в этоксихалконах, она не происходит. Такое различие в поведении амидов **7** и **21** при реакциях с этоксихалконами, по-видимому, связано с разностью кислотностей подвижных атомов водорода в промежуточных аддуктах. Следует отметить, что в аддуктах **33**, как отмечено выше, существуют два варианта протекания ретрореакции Михаэля. Один из них может протекать с отщеплением атома водорода H_a , приводя к образованию исходных соединений **34** и **35**. В принципе этот процесс не должен влиять на протекание второй ретрореакции с отщеплением атома водорода H_b , приводящей к новому этоксихалкону **36** (схема 12).

Схема 12



Протекание ретрореакции с отщеплением атома водорода H_b , в основном, должно зависеть от его кислотности и основности применяемого катализатора. Хотя мы не располагаем конкретными данными о кислотности H_b в аддуктах **9**, **17**, **20**, однако считаем возможным сравнивать кислотности арилами́дов ацетоуксусной кислоты ($pK_a = 10.5$ [15]) и сопряженной кислоты триэтиламина ($pK_a = 11$, схема 13). Из этого сравнения видно, что, поскольку эти величины приблизительно равны, то указанные аддукты, наряду с циклизацией подвергаются также ретрореакции Михаэля, причем, т. к. в аддукте **20** электрофильность этоксикарбонильной группы ниже по сравнению с ацильной группой, то в этом случае доминирующим направлением становится ретрореакция Михаэля.

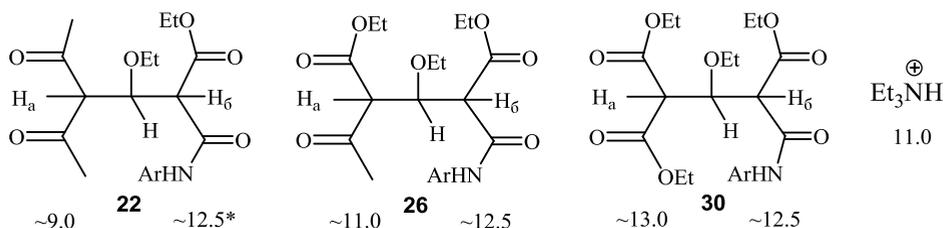
Схема 13



Аналогичное сравнение кислотностей атома водорода H_b в аддуктах **22**, **26**, **30**, полученных при взаимодействии амидоэфиров **21** ($pK_a \approx 12.5^*$),

и сопряженной кислоты триэтиламина показывает, что поскольку кислотность H_6 атома водорода в указанных аддуктах сравнительно меньше, то ретрореакция Михаэля в присутствии ТЭА не происходит.

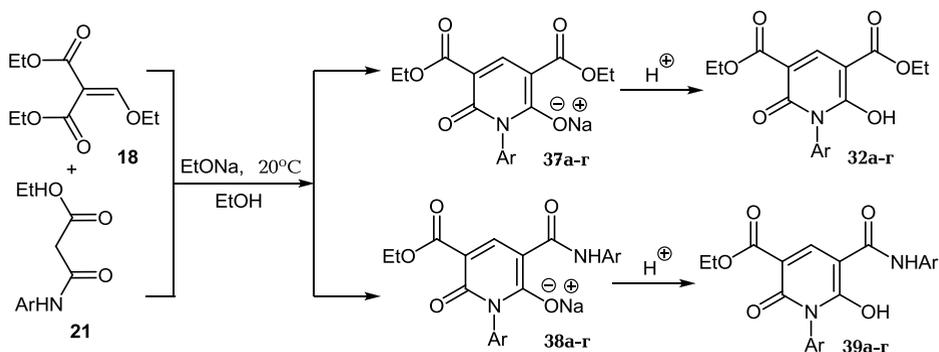
Схема 14



*Значение pK_a амидоэфира **21** в литературе не известно и оно рассчитано исходя из pK_a малового эфира (**13.0**) и разности кислотностей ацетоуксусного эфира (**11.0**) и его амида (**10.5**), которая составляет **0.5** ($13.0 - 0.5 = 12.5$).

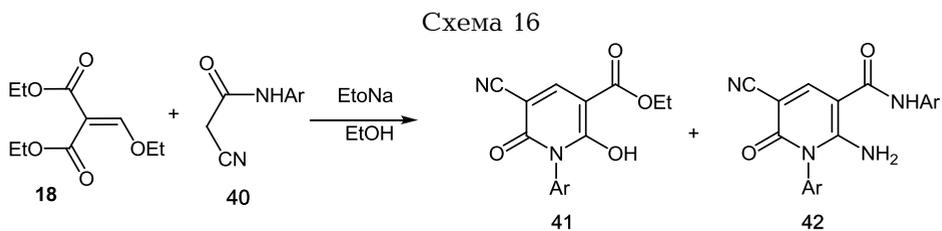
Из вышеизложенного следует, что, если приведенные объяснения соответствуют действительности, то при применении более сильного основания, чем ТЭА, аддукты должны подвергаться ретрореакции с отщеплением атома водорода H_6 . С этой целью изучено взаимодействие ариламидоэфиров **21** с этоксикарбонил-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олами (**18**) в присутствии этилата натрия ($pK_a = 18$). Проведенные опыты показали, что, действительно, в результате проведенного взаимодействия, наряду с натрий 3,5-ди(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-олами (**37**, 25-55%) образуются также продукты ретрореакции Михаэля – натрий 5-(этоксикарбонил)-1-арил-6-оксо-3-(арилкарбамоил)-1,6-дигидропиридин-2-олами (**38**, 26-40%, схема 15) [14].

Схема 15



Следует отметить, что в 2010 г. была опубликована статья [4] под названием "Реакции диэтил 2-(этоксиметил)малоната с 2-цианоацетаниламидами: неожиданный перенос этоксиметиленовой группы", в которой фактически впервые экспериментально выделены продукты рет-

рореакции Михаэля с участием этоксисилконов (42, схема 16), идущие по пути А→Б→В (см. схема 1).



Обобщая имеющиеся данные по ретрореакции аддуктов Михаэля с образованием нового электрофильного алкена, можно заключить, что возможности получения продуктов его дальнейшего превращения зависят как от кислотности атома водорода, находящегося в амидной части аддукта, так и от основности применяемого катализатора.

**1,5-ԴԻԿԱՐԲՈՆԻԼԱՅԻՆ ՄԻԱՅՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐՈՒՄ ՄԻԽԱՅԵԼԻ
ՌԵՏՐՈՌՆԵԱԿՅԻԱՅԻ ԸՆԹԱՆԱԼՈՒ ՆԱԿՐԱՎՈՐՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ՄԱՍԻՆ: ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ ՏԵՂԱԿԱՎԱԿԱԾ
2-ՊԻՐԻԴՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԶ**

**Մ. Ս. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Ս. Ս. ՆԱՅՈՅՅԱՆ, Ա. Ն. ՆԱՍՐԱԹՅԱՆ, Ա. Խ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ,
Ա. Է. ԲԱԴԱՍՅԱՆ, Ա. Ա. ՍԱՐԳՍՅԱՆ և Ս. Գ. ԿՈՆԿՈՎԱ**

Դիտարկվել են ացետոքացախամթիվի արիլամիդների, մալոնամթիվի արիլամիդոէսթերների և ացետիլ- ու կարբէթօքսիլամբավորումների պարունակող էլեկտրոֆիլ էթօքսի- ալկենների փոխազդեցությունը: Քննարկվել են նշված փոխազդեցությունների ընթացքում Միխայելի ռետրոռեակցիայի ընթանալու հնարավորություններին վերաբերվող որոշ հարցեր:

**THE POSSIBILITIES OF THE FLOW OF MICHAEL RETRO REACTIONS
IN THE 1,5-DICARBONYL COMPOUNDS. THE SYNTHESIS
OF FUNCTIONALLY SUBSTITUTED 2-PYRIDONES**

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

The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA
Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Ave., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: mushegh.sargsyan@yahoo.com
Tel.: +37493284843

The possibilities of interaction of arylamides of acetoacetic- and arylamidoesters of malonic acids with electrophilic ethoxyalkenes containing acyclic- and carbethoxy groups were investigated. The possibilities of Michael retro reactions are discussed regarding the stated reactions.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Grob C.A., Bauman W.* // Acta, 1955, v. 38, p. 594.
- [2] *Марч Дж.* Органическая химия. М., Мир, т. 3, 1987, с.200.
- [3] *Dornow, Boberg* // Ann., 1952, v. 578, p. 101.
- [4] *Tkachova V.P., Gorobets N.Yu., Tkachov R.P., Dyachenko O.D., Rusanov E.B., Dyachenko V.D.* // ARKIVOC, 2010, xi, p. 254.
- [5] *Саргсян М.С., Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Паносян Г.А., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2013, т.66, №4, с. 605
- [6] *Seidel M.C., Van Tuyle G.C., Weir W.D.* // J. Org. Chem., 1970, v. 35, p. 1475.
- [7] *Саргсян М.С., Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г.* // Хим. ж. Армении, 2014, т.67, №2-3, с. 262.
- [8] *Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // ХГС, 2015, т.51, №7, с. 682.
- [9] *Айоцян С.С., Асратян А.Г., Конькова С.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Айвазян А.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // ХГС, 2014, №8, с. 1221.
- [10] *Асратян А.Г., Айоцян С.С., Саргсян М.С.* / IV научная конференция Армянского химического общества "Достижения и проблемы". Тез. док., Ереван – Ва-надзор, 2014, с. 158.
- [11] *Айоцян С.С., Асратян А.Г., Саргсян А.А., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Саргсян М.С.* // ЖОрХ, 2016, т. 52, №6, с. 871.
- [12] *Wen D., Olesik S. V.* // Analyt. Chim. Acta, 2001, v. 449 (1-2), p. 211.
- [13] *Homer R.B., Johnson C.D.* The Chemistry of Amides (J. Zabicky), Interscience. New York, 1970, p. 238.
- [14] *Айоцян С.С., Конькова С.Г., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Саргсян А.А., Паносян Г.А., Саргсян М.С.* // ЖОХ, 2016, т. 86, вып. 10, с. 1685.
- [15] *Varsout B.N., Naoum M.M.* // Indion J. Chem., 1986, v. 25 A, p. 398.