ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, Том 55, № 2, с. 321–325

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК: 547.824 + 547.484.34

СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,2-ДИГИДРОПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭТОКСИМЕТИЛИДЕНЦИАНУКСУСНОГО ЭФИРА И АРИЛАМИДОВ АЦЕТОУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. С. С. Айоцян[a, *], А. А. Саргсян[a], С. Г. Конькова[a], А. Х. Хачатрян[a, b], А. Э. Бадасян[a], К. А. Авагян[a], М. С. Саргсян[a]

[a] *Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, Институт органической химии, 0014, Армения, г. Ереван, пр. Азатутян 26*

[b] *Государственная академия кризисного управления, МЧС РА, 0040, Армения, г. Ереван, ул. Ачаряна 1*

**e-mail: shayotsyan@gmail.com*

Поступила в редакцию 20 июня 2018 г.
После доработки 8 июля 2018 г.
Принята к публикации 13 декабря 2018 г.

Установлено, что взаимодействие этоксиметилиденцианукусного эфира с ариламидами ацетоуксусной кислоты проходит в присутствии триэтиламина при нагревании или этилата натрия при комнатной температуре. Согласно данным ЯМР и ИК спектроскопии, образующийся при этом промежуточный аддукт подвергается только азациклизации с участием, в основном, циан группы, образуя этил 5-ацетил-1-арил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты с выходами 30–78%. В качестве минорного продукта, в некоторых случаях, были выделены продукты циклизации с участием карбэтокси-группы – 5-ацетил-1-арил-2-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитриллы (3–12%).

Ключевые слова: азациклизация, 1,2-дигидропиридины, аддукт реакции Михаэля, внутримолекулярная циклизация, иминопиридины.

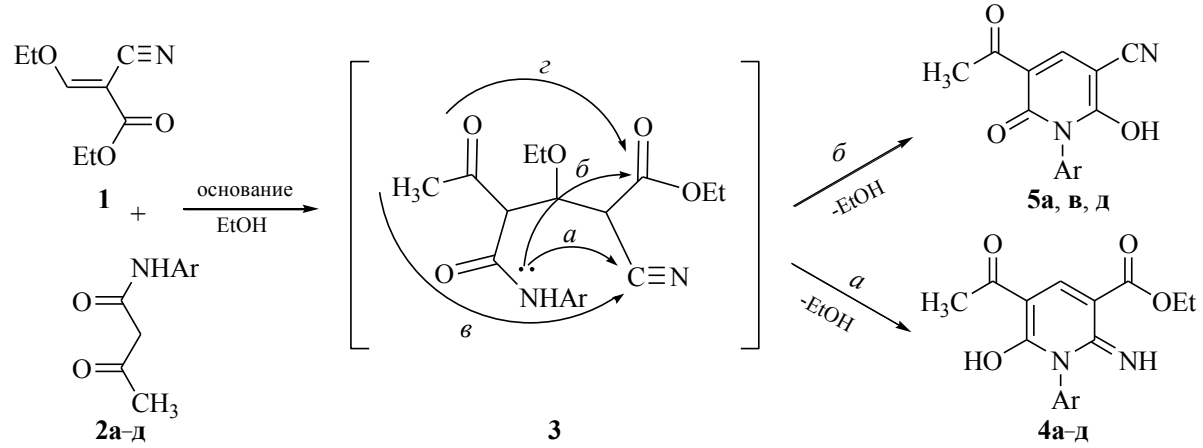
DOI: 10.1134/S051474921902023X

Поиск новых доступных методов синтеза производных азагетероциклов, в частности, 1,2-дигидропиридинов, является актуальной задачей, поскольку они способны проявлять разнообразные биологические активности [1, 2]. Одним из методов их синтеза является [3+3] реакция замещенных акриловых кислот с амидами, содержащими активную α-метиленовую группу, которая включает присоединение по Михаэлю и внутримолекулярную нуклеофильную циклизацию полученных аддуктов Михаэля с участием амидной группы. В качестве электрофильного центра могут служить карбонильная-, карбэтокси-, циано- или тиокарбонильная группы [3, 4].

Наши исследования в данной области показали, что при взаимодействии амидов ацетоуксусной кислоты с этоксиметилиденацетоуксусным эфиром, образующийся аддукт, в котором присутствуют ацетильная- и карбэтокси- группы, подвергается азациклизации с участием только ацетильной группы [5]. В литературе известны работы, где в указанных аддуктах одновременно присутствуют циан и карбэтокси группы и такие промежуточные соединения подвергаются азациклизации с участием только сложноэфирной группировки [6].

В данной работе исследовано взаимодействие этоксиметилиденцианукусного эфира (**1**) с ариламидами ацетоуксусной кислоты (**2**) с целью выявления региоселективности реакции, то есть, какая из функциональных групп, циано- (пути *а* и *в*) или карбэтокси- (пути *б* и *г*) будет участвовать в циклизации соответствующего аддукта в качестве электрофила (схема 1). Следует отметить, что в

Схема 1.



Ar = Ph (**а**), 2-MePh (**б**), 4-MePh (**в**), 2,4-Me_2Ph (**г**), 4-MeOPh (**д**).

зависимости от нуклеофила, возможны две версии циклизации – азациклизация (*а*, *б*) и/или карбоциклизация (*в*, *г*).

Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие происходит в присутствии триэтиламина при нагревании или этилата натрия при комнатной температуре, а образующийся промежуточный аддукт **3**, согласно данным ЯМР и ИК спектроскопии, подвергается только азациклизации (*а*, *б*) с участием, в основном, циано-группы (*а*), образуя этил 5-ацетил-1-арил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты (**4а–д**) с выходами 30–78%. В качестве минорного продукта, в некоторых случаях были выделены 5-ацетил-1-арил-2-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбонитрилы (**5а**, **в**, **д**) с выходами 3–12%.

Такой неожиданный результат можно объяснить тем, что промежуточный аддукт **3** до циклизации, по-видимому, подвергается деалкоголизу с отщеплением атома водорода (H_a и/или H_b) с образованием замещенных олефинов, в основном, *транс*-конфигурации (**6** и/или **6**[1]), из которого (**6**) образуются соединения **4**, а из *цис*-изомера (**7** и/или **7**[1]) – соединения **5** (схема 2).

Схема 2.

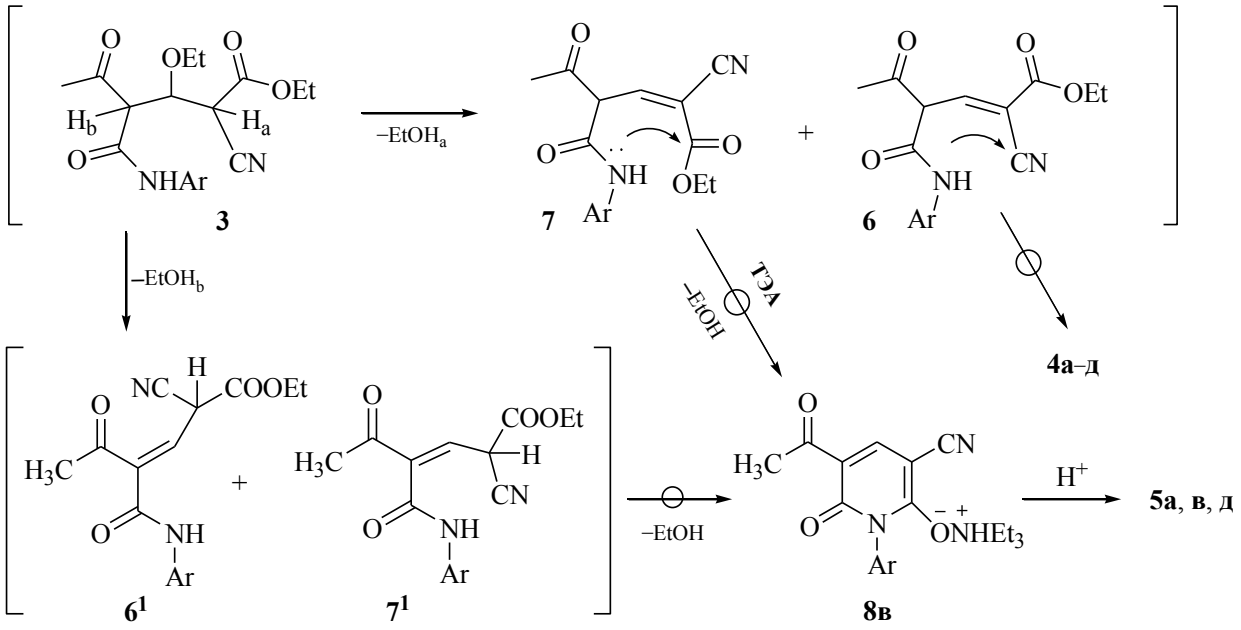
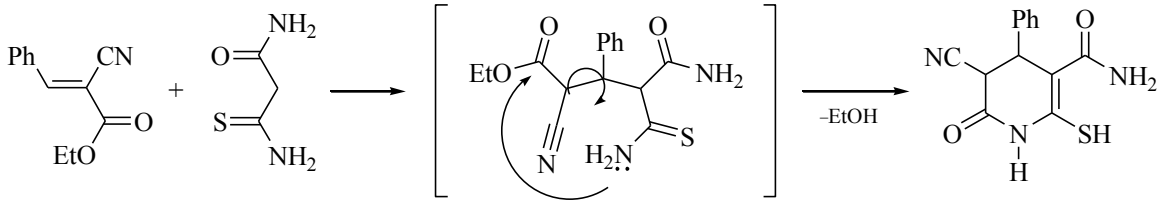


Схема 3.



A

Высказанное предположение подтверждается тем, что если аддукт Михаэля (**A**) не имеет возможности образования двойной связи, то его азациклизация происходит с участием более электрофильной сложноэфирной группы (схема 3) [7].

Таким образом, показано, что при взаимодействии этоксиметилиденциануксусного эфира с ариламидами ацетоуксусной кислоты, получающийся промежуточный аддукт Михаэля подвергается азациклизации с участием, в основном, циан группы с образованием ранее неизвестных этил 5-ацетил-1-арил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатов с выходами 30–78%.

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Nicolet Avatar 330 FT-IR» в вазелиновом масле, спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C – на приборе «Varian Mercury 300VX» с рабочей частотой 300 и 75 МГц, соответственно, в растворе ДМСО-d_6/CCl_4 (1:3), внутренний стандарт – ТМС. Температуры плавления определены на столике «Boetius».

Взаимодействие этоксиметилиденциануксусного эфира (1) с ариламидами ацетоуксусной кислоты (2) в присутствии ТЭА (*а*) или этилата натрия (*б*). *а*. Этанольный раствор эквимольных количеств соединений **1** и **2** и триэтиламина кипятили 5 ч. После отгонки основной части этанола к остатку добавляли воду, осевшие кристаллы отфильт-ровывали, промывали спиртом и получали соединение **4а–д**. Из фильтрата удаляли растворители, а твёрдый остаток растворяли в воде. После подкисления раствора соляной кислотой, осевшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и получали соединения **5а**, **в**, **д** (см. также метод *б*).

б. К этанольному раствору этилата натрия (при комнатной температуре) при перемешивании добавляли эквимольное количество амида **2а–д** и через час прибавляли эквимольное количество соединения **1**, после чего реакционную смесь оставляли при комнатной температуре на сутки. После удаления основной части этанола к остатку добавляли воду, осевшие кристаллы отфильтровывали и получали соединения **4а–д**. Из фильтрата удаляли растворители, а твёрдый остаток растворяли в воде. После подкисления раствора соляной кислотой, осевшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой, высушивали на воздухе и получали соединение **5а**. Из фильтрата, после удаления воды (*а*, *б*), иногда, кроме хлоридов, оставалась вязкая масса, из которой выделить конкретные соединения не удавалось.

Этил 5-ацетил-6-гидрокси-2-имино-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (4а) получали: *а*. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.44 г (2.5 ммоль) соединения **2а** и 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА. Выход 0.4 г (53%), т. пл. 210°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3355 (OH), 3212 (NH), 1705 (COOC), 1675 (CO), 1615, 1600 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.40 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.41 с (3H, $COCH_3$), 4.31 к (2H, CH_2, *J* 7.1), 6.65 уш. с. (1H, NH), 7.21–7.26 м (2H) и 7.52–7.65 м (3H, C_6H_5), 8.65 с (1H, =CH), 8.90 уш. с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 30.0 ($\underline{C}H_3CO$), 59.7 (OCH_2), 89.3, 112.3, 128.4 (2CH, Ph), 128.9 (CH, Ph), 129.7 (2CH, Ph), 134.3, 144.8 (=CH), 157.0, 160.3, 165.9, 192.8. Найдено, %: C 63.61; H 5.01; N 9.52. $C_{16}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C 63.99; H 5.37; N 9.33.

Из фильтрата выделяли **5-ацетил-2-гидрокси-6-оксо-1-фенил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксонитрил (5а)**. Выход 0.05 г (8%), т. пл. 204–205°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2225 (C≡N), 1687 (CO), 1601, 1584 (CON, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.34 с (3H, CH_3), 7.00 ш (1H, OH), 7.06–7.10 м (2H, 2,2^1-HPh), 7.29–7.44 м (3H, 3,3^1 4-HPh), 8.15 с (1H, =CH). Найдено, %: C 65.81; H 4.27; N 11.42 . $C_{14}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: C 66.14; H 3.96; N 11.02.

б. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.44 г (2.5 ммоль) соединения **2а** и 0.17 г (2.5 ммоль) алкоголята. Выход 0.29 г (39%), т. пл. 209–210°С. Из фильтрата выделяли (**5а**). Выход 0.02 г (3%), т. пл. 204°С.

Этил 5-ацетил-6-гидрокси-2-имино-1-*о*-толил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (4б) получали: *а*. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.48 г (2.5 ммоль) соединения **2б** и 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА. Выход 0.48 г (61%), т. пл. 191–192°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3461 (OH), 3279 (NH), 1686 (COOC), 1661 (CO), 1582, 1520 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.42 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.11 с (3H, CH_3-Ar), 2.43 с (3H, $COCH_3$), 4.32 к (2H, CH_2, *J* 7.1), 6.64 уш. с. (1H, NH), 7.10–7.16 м (1H) и 7.38–7.46 м (3H, C_6H_4), 8.68 с (1H, =CH), 8.88 уш.с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 16.6 (CH_3), 30.0 ($\underline{C}H_3CO$), 59.7 (OCH_2), 89.2, 112.3, 127.3 (CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 131.2 (CH, Ar), 133.3, 135.7, 145.0 (=CH), 156.6, 159.7, 165.9, 192.8. Найдено, %: C 64.72; H 5.39; N 8.62. $C_{17}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 64.96; H 5.77; N 8.91.

б. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.48 г (2.5 ммоль) соединения **2б** и 0.17 г (2.5 ммоль) алкоголята. Выход 0.45 г (57%), т. пл. 190–191°С.

Этил 5-ацетил-6-гидрокси-2-имино-1-*п*-толил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (4в) получали: *а*. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.48 г (2.5 ммоль) соединения **2в** и 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА. Выход 0.48 г (61%), т. пл. 225°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3325 (OH), 3186 (NH), 1698 (COOC), 1665 (CO), 1645, 1615, 1582 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.40 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.41 с (3H, $COCH_3$), 2.48 с (3H, CH_3-Ar), 4.31 к (2H, CH_2, *J* 7.1), 6.59 уш. с. (1H, NH), 7.08–7.13 м (2H) и 7.38–7.43 м (2H, C_6H_4), 8.64 с (1H, =CH), 8.89 уш. с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 20.7 (CH_3), 30.0 ($\underline{C}H_3CO$), 59.7 (OCH_2), 89.2, 112.3, 128.1 (2CH, Ar), 130.3 (2CH, Ar), 131.6, 138.5, 144.8 (=CH), 157.1, 160.3, 165.9, 192.8. Найдено, %: C 64.80; H 5.42; N 7.86. $C_{17}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 64.96; H 5.77; N 8.91.

Из фильтрата выделяли **триэтиламмониум 5-ацетил-3-циано-6-оксо-1-*п*-толил-1,6-дигидропиридин-2-олата (8в)**. Выход 0.1 г (11%), т. пл. 143–144°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2225 (C≡N), 1689 (CO), 1625 (CON), 1592 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.21 т (9H, CH_3, *J* 7.3), 2.32 с (3H, CH_3), 2.41 уш (3H, CH_3), 3.10 к (6H, NCH_2, *J* 7.3), 6.89–6.94 м (2H, ArH), 7.16–7.21 м (2H, ArH), 8.08 с (1H, =CH), 8.97 м (1H, N^+H). Найдено, %: C 68.52; H 7.65; N 11.64. $C_{21}H_{27}N_3O_3$. Вычислено, %: C 68.27; H 7.37; N 11.37. Полученную соль **8в** подкисляли и получали соединение **5в**. Выход 0.07 г (10%), т. пл. 189–190°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2225 (C≡N), 1689 (CO), 1625 (CON), 1593 (C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.44 с (3H, CH_3), 2.59 с (3H, CH_3), 7.03–7.07 м (2H, ArH), 7.26–7.31 м (2H, ArH), 8.70 с (1H, =CH). Найдено, %: C 66.82; H 4.22; N 10.20 . $C_{15}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: C 67.16; H 4.51; N 10.44.

б. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.48 г (2.5 ммоль) соединения **2в** и 0.17 г (2.5 ммоль) алкоголята. Выход 0.39 г (50%), т. пл. 224–225°С.

Этил 5-ацетил-1-(2,4-диметил)фенил-6-гидрокси-2-имино-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (4г) получали: *а*. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.51г (2.5 ммоль) соединения **2г** и 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА. Выход 0.55 г (67%), т. пл. 205°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3467 (OH), 3298 (NH), 1693 (COOC), 1665 (CO). 1591, 1567 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.41 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.05 с (3H, CH_3-Ar), 2.42 с (3H, $COCH_3$), 2.44 с (3H, CH_3-Ar), 4.31 к (2H, CH_2, *J* 7.1), 6.59 уш. с. (1H, NH), 6.99 д (1H, 6-HC_6H_3, *J* 7.9), 7.21 д.д (1H, 5-HC_6H_3, *J* 7.9,1.8), 7.25 д (1H, 3-HC_6H_3), 8.66 с (1H, =CH), 8.86 уш. с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 16.5 (CH_3), 20.7 (CH_3), 29.9 ($\underline{C}H_3CO$), 59.7 (OCH_2), 89.1, 112.2, 127.9 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 130.6, 131.8 (CH, Ar), 1.35.3, 138.6, 144.9 (=CH), 156.7, 159.8, 165.9, 192.8. Найдено, %: C 65.49; H 6.49; N 8.09. $C_{18}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.84; H 6.14; N 8.53.

б. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.51 г (2.5 ммоль) соединения **2г** и 0.17 г (2.5 ммоль) алкоголята. Выход 0.64 г (78%), т. пл. 204–205°С.

Этил 5-ацетил--6-гидрокси-2-имино-1-(4-метокси)фенил-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (4д) получали: *а*. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.52 г (1.9 ммоль) соединения **2д** и 0.25 г (2.5 ммоль) ТЭА. Выход 0.42 г (50%), т. пл. 215–216°С. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3346 (OH), 3198 (NH), 1683 (COOC), 1660 (CO), 1644, 1617 (C=N, C=C). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.40 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.41 с (3H, $COCH_3$), 3.89 с (3H, OCH_3), 4.30 к (2H, CH_2, *J* 7.1), 6.70 уш. с. (1H, NH), 7.08–7.15 м (4H, C_6H_4), 8.63 с (1H, =CH), 8.89 уш. с. (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 30.0 ($\underline{C}H_3CO$), 54.9 (OCH_3), 59.7 (OCH_2), 89.2, 112.2, 115.0 (2CH, Ar), 126.5, 129.4 (2CH, Ar), 144.7(=CH), 157.4, 159.5, 160.5, 165.9, 192.9. Найдено, %: C

61.52; H 5.17; N 8.09. $C_{17}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C 61.81; H 5.49; N 8.48.

Из фильтрата выделяли **5-ацетил-2-гидрокси-6-оксо-1-(4-метокси)фенил-1,6-дигидропиридин-3-карбоксонитрил (5д)**. Выход 0.08 г (12%), т. пл. 194–198°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2224 (C≡N), 1687 (CO), 1596 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 2.59 с (3H, CH_3), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.96–7.01 м (2H, 3,3^1-HAr), 7.06–7.11 м (2H, 2,2^1-HAr), 8.69 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.8 (CH_3), 54.7 (OCH_3), 94.9 (<u>C</u>CN), 101.3, 113.8 (3.3^1-CH_3, ArH), 115.1 (C≡N), 125.5, 128.9 (2.2^1-CH, ArH), 147.7 (=CH), 159.1, 159.8, 168.4 (CON), 195.1 (CO). Найдено, %: C 63.01; H 4.40; N 10.02. $C_{15}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: C 63.38; H 4.25; N 9.85.

б. из 0.42 г (2.5 ммоль) соединения **1**, 0.52 г (2.5 ммоль) соединения **2д** и 0.17 г (2.5 ммоль) алкоголята. Выход 0.58 г (70%), т. пл. 215°C.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ismail M.M.F., Noaman E. *Med.Chem.Res*. **2005**, *14*, 382. doi 10.1007/s00044-006-0146-2
2. Li Z., Liu Z., Cho D.W., Zou J., Gong M., Breece R.M., Galkin A., Li L., Zhao H., Maestas G.D., Tierney D.L., Herzberg O., Mariano D.D., Mariano P.S. *J. Inorg. Biochem*. **2011**, *105*, 509. doi 10.1016/j.jinorgbio.2010.12.012
3. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖорХ*. **2003**, *39*, 807. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *J. Org. Chem*. **2003**, *39*, 757.] doi 10.1023/B:RUJO.0000003153.20325.22
4. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. и Битукова О.С *ЖорХ*. **2008**, *44*, 1591. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. and Bitukova O.S. *J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 1565.] doi 10.1134/S1070428008110018
5. Саргсян М.С., Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. *Хим. ж. Арм*. **2014**, *67*, 262.
6. Дяченко А.Д., Десенко С.М., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. *ХГС*. **2000**, 554. [Dyachenko A.D., Desenko S.M., Dyachenko V.D., Litvinov V.P. *Chem. Heterocycl. Comp*. **2000**, *36*, 480.] doi 10.1007/BF02269551
7. Дяченко В.Д., Никишин А.А., Литвинов В.П. *ХГС*. **1997**, 996. [Dyachenko V.D., Nikishin A.A., Litvinov V.P. *Chem. Heterocycl. Comp*. **1997**, 33873.] doi 10.1007/BF02253045

Synthesis of Substituted 1,2-Dihydropyridines by the Interaction of Ethoxymethylidene Cyanoacetic Ester and Arylamides of Acetoacetic Acid

S. S. Hayotsyan[a, *], A. A. Sargsyan[a], S. G. Konkova[a], A. Kh. Khachatryan[a, b], A. E. Badasyan[a], K. A. Avagyan[a], and M. S. Sargsyan[a]

[a] *Scientific-Technological Centre of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, 0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26*

[b] *State Academy of Crisis Management, MES RA, 0040, Armenia, Yerevan, ul. Acharyan 1*

**e-mail: shayotsyan@gmail.com*

Received June 20, 2018
Revised July 8, 2018
Accepted December 13, 2018

It is established, that the interaction of ethoxymethylidene cyanoacetic ester with arylamides of acetoacetic acid proceeds while heating in the presence of troiethylamine or at room temperature at the presence of sodium ethanolate. According to the NMR and IR spectroscopic data, the forming intermediate adduct is undergoing only aza-cyclisation predominantly involving the cyano-group – leading to ethyl 5-acetyl-1-aryl-6-hydroxy-2-imino-1,2-dihydropyridine-3-carboxylates with the yields of 30-78%. As a minor product, in some cases, the products of cyclisation that forms by attack on ethoxycarbonyl group – 5-acetyl-1-aryl-2-hydroxy-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carbonitrilles (3–12%) were isolated.

Keywords: azacyclisation, 1,2-dihydropyridines, Michael adducts, intermolecular cyclisation, iminopyridines