УДК: 547.824 + 547.484.34

СИНТЕЗ ЭТИЛ 5-(АРИЛКАРБАМОИЛ)-6-МЕТИЛ-2-ОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОКСИЛАТОВ

© 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], Г. А. Паносян[a], А. Г. Айвазян[a], М. С. Саргсян[a]

[a] *Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН Республики Армения, 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 1 августа 2018 г.
После доработки 14 августа 2018 г.
Принята к публикации 28 декабря 2018 г.

Разработан одностадийный метод синтеза ранее неизвестных этил 5-(арилкарбамоил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатов, заключающийся во взаимодействии этоксиметилиденциануксусного эфира с ариламидами ацетоуксусной кислоты в присутствии каталитического количества пиперидина в этаноле при комнатной температуре.

Ключевые слова: циклизация, 1,2-дигидропиридин, аддукт реакции Михаэля, внутримолекулярная циклизация, 2-пиридоны.

DOI: 10.1134/S0514749219040098

Исследования в области разработки путей синтеза производных 1,2-дигидропиридина актуальны тем, что это связано с проявлением ими различных видов биологической активности [1]. Основными методами синтеза соединений, содержащих 2-пиридоновое кольцо, является внутримолекулярная циклизация 1,5-дикарбонильных соединений с участием амидной и карбонильной групп. Указанные дикарбонильные соединения часто получаются *in situ* взаимодействием каталитически активированных С-Н нуклеофилов с активированными этоксиалкенами, способными вступать в реакцию присоединения по реакции Михаэля [2, 3]. Эти исследования интересны и тем, что дают возможность исследования региоселективности при внутримолекулярной циклизации, если в аддукте одновременно присутствуют разные электрофильные реакционные центры. Так, ранее нами было показано, что при взаимодействии ариламидов ацетоуксусной кислоты с этоксиметилиденацетоуксусным эфиром, образующийся промежуточный аддукт подвергается циклизации с участием амидной и ацетильной групп (схема 1) [4].

В данной работе исследовано взаимодействие этоксиметилиденциануксусного эфира (**1**) с ариламидами ацетоуксусной кислоты (**2**) с двумя целями – с одной стороны, создать новый способ получения

Схема 1.

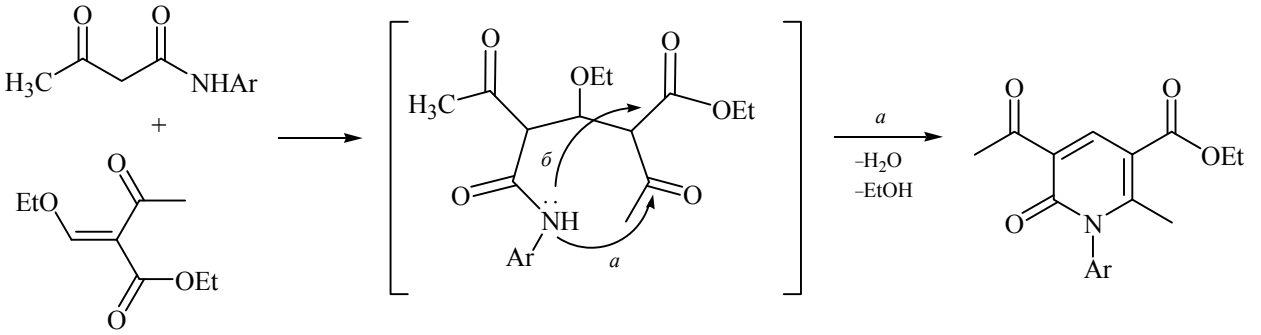
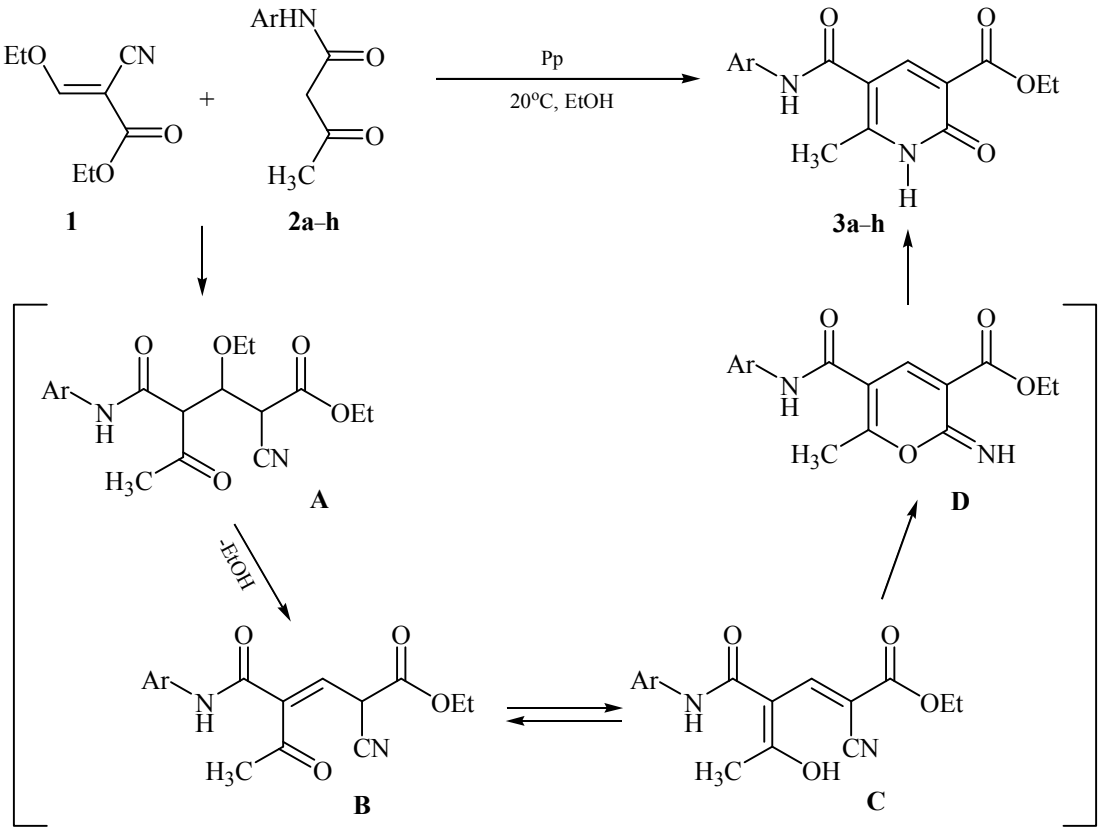


Схема 2.



функциональнозамещенных 1,2-дигидропиридонов, с другой стороны, выяснить какая из групп, циан- или этоксикарбонильная-, будет участвовать при циклизации в качестве электрофила.

Проведенные опыты показали, что указанное взаимодействие в присутствии каталитического количества пиперидина протекает при комнатной температуре в этаноле, образуя этил 5-карбамоил-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты (**3a–h**) с выходами 38–56% (схема 2).

Структура соединений **3a–h** подтверждена данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^{1}H и ^{13}C и рентгеноструктурного анализа монокристалла **3d** (рис. 1).

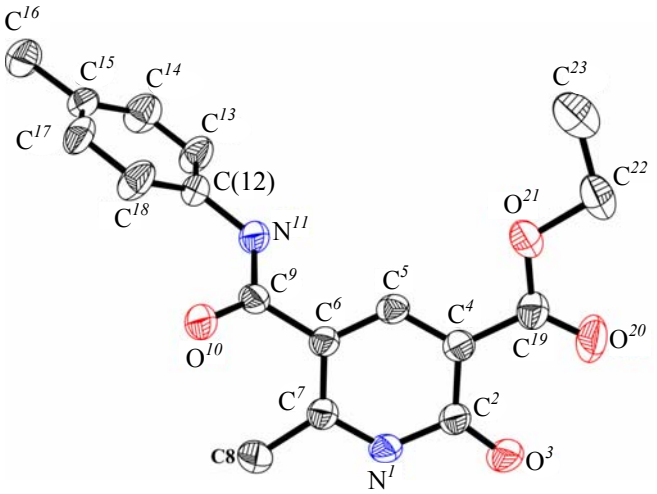


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Для наглядности картины атомы водорода не приведены.

Строение соединений **3a–h** показывает, что при гетероциклизации промежуточного соединения, неожиданно, участвуют циановая и ацетильная группы. Такая циклизация могла произойти только в том случае, если нуклеофильная атака амидной группы на электрофильные центры (C≡N или COOEt) пространственно не доступна. Этот запрет, видимо, обусловлен тем, что на начальной стадии взаимодействия, образующийся аддукт реакции Михаэля A подвергается элиминированию с образованием двойной связи *транс*-конфигурации (B, схема 2). Соединение **B**, в принципе, может трансформироваться в енольную форму (**C**), циклизация которой приводит к образованию промежуточного пиронового производного **D**. Завершается процесс иминолактон-лактамной перегруппировкой [5] с образованием конечных продуктов **3**.

Таким образом, обнаружено новое направление при взаимодействии этоксиметилиденциануксусного эфира с ариламидами ацетоуксусной кислоты в присутствии каталитического количества пиперидина в этаноле, в результате реализации которого, стали доступны ранее неизвестные этил 5-(арилкарбамоил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилаты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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. Элементный анализ выполнен на приборе Коршуна–Климовой для C и H, и методом Дюма–Прегля для N. Температуры плавления определены на столике «Boetius».

Получение этил 5-(арилкарбамоил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилатов (3) (*общая методика*). К раствору 2.5 ммоль соответствующего ариламида ацетоуксусной кислоты **2a–h** и 2.5 ммоль этил 3-циано-2-этоксиакрилата (**1**) в 8 мл абс. этанола добавляют 40 мг (0.5 ммоль) пиперидина. Полученную смесь оставляют при комнатной температуре 3–4 сутки, после чего удаляют основную часть растворителя, к остатку добавляют эфир, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в воздухе до постоянной массы. После удаление из фильтрата растворителей остается вязкая масса, из которого выделить какое-либо соединения не удается.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(фенилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3a). Выход 400 мг (53%), светло-оранжевый порошок, т.пл. 255–256°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3170, 3065 (NH), 1735 (COO), 1698, 1646 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.35 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.49 с (3H, CH_3), 4.27 к (2H, OCH_2, *J* 7.1), 7.00 т.т (1H, *J* 7.4, 1.2, *п*-C_6H_5), 7.21–7.28 м (2H, *м*-C_6H_5), 7.65–7.70 м (2H, *о*-C_6H_5), 8.26 с (1H, =CH), 9.96 уш.с (1H, N<u>H</u>C_6H_5), 12.32 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 17.6 (CH_3), 59.7 (CH_2), 113.0, 115.3, 119.5 (2CH, Ph), 122.7 (CH, Ph), 127.8 (2CH, Ph), 139.1, 144.3 (=CH), 153.6, 159.1, 163.5, 163.9. Найдено, %: C 64.30; H 5.11; N 9.62. $C_{16}H_{16}N_2O_4$. Вычислено, %: C 63.99; H 5.37; N 9.33.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(2-толилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3в). Выход 320 мг (41%), светло-розовый порошок, т.пл. 265–267°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3240 (NH), 1751 (COO), 1643 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.37 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.26 уш.с (3H, CH_3), 2.52 с (3H, CH_3), 4.28 к (2H, OCH_2, *J* 7.1), 7.06–7.20 м (3H) и 7.34 д.д (1H, *J* 7.8, 1.4, C_6H_4), 8.34 с (1H, =CH), 9.50 уш.с (1H, NH), 12.28 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 17.8, 17.9, 59.6 (OCH_2), 112.1, 115.5, 124.9, 125.3, 125.4, 129.8, 132.4, 136.2, 144.5, 153.8, 158.9, 163.6, 163.9. Найдено, %: C 65.31; H 5.46; N 8.59. $C_{17}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 64.96; H 5.77; N 8.91.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(3-толилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3c). Выход 330 мг (42%), светло-розовый порошок, т.пл. 270–271°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3228 (NH), 1700 (COO), 1664, 1642 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.36 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.34 уш.с (3H, C<u>H</u>$_3$C$_6$H$_4$), 2.50 с (3H, CH_3), 4.27 к (2H, OCH_2, *J* 7.1), 6.81 уш.д. (1H, *J* 7.5, C_6H_4), 7.12 д.д (1H, *J* 8.2, 7.5, C_6H_4), 7.43 уш.д (1H, *J* 8.2, C_6H_4), 7.51 т (1H, *J* 1.8, C_6H_4), 8.26 с (1H, =CH), 9.87 уш.с (1H, N<u>H</u>C_6H_4), 12.30 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 17.6 (CH_3), 21.1 (CH_3), 59.7 (OCH_2), 113.1, 115.3, 116.7 (CH, C_6H_4), 120.1 (CH, C_6H_4), 123.5 (CH, C_6H_4), 127.7 (CH, C_6H_4), 137.1, 139.0, 144.3 (=CH), 153.5, 159.1, 163.4, 163.9. Найдено, %: C 64.68; H 5.49; N 8.59. $C_{17}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 64.96; H 5.77; N 8.91.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(4-толилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3d). Выход

400 мг (51%), светло-розовый порошок, т.пл. 272–273°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3198, 3124 (NH), 1688 (COO), 1664, 1654 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.34 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.32 с (3H, $C\underline{H}_3C_6H_4$), 2.49 с (3H, CH_3), 4.25 к (2H, CH_2, *J* 7.1), 7.02–7.07 м (2H, C_6H_4), 7.53–7.58 м (2H, C_6H_4), 8.24 с (1H, =CH), 9.87 с (1H, $N\underline{H}C_6H_4$), 12.32 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 17.6 (CH_3), 20.4 (CH_3), 59.6 (CH_2), 113.1, 115.3, 119.5 (2CH, C_6H_4), 128.3 (2CH, C_6H_4), 131.6, 136.6, 144.3 (=CH), 153.5, 159.1, 163.3, 163.9. Найдено, %: C 65.36; H 5.59; N 8.51. $C_{17}H_{18}N_2O_4$. Вычислено, %: C 64.96; H 5.77; N 8.91.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(2-метоксифенилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3e). Выход 330 мг (38%), светло-розовый порошок, т.пл. 270°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3245 (NH), 1755 (COO), 1630 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.37 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.53 с (3H, CH_3), 3.89 с (3H, OCH_3), 4.27 к (2H, OCH_2, *J* 7.1), 6.88–6.95 м (2H) 7.05 д.д.д (1H, *J* 8.2, 7.3, 1.6) и 8.00 д.д (1H, *J* 7.8, 1.6, C_6H_4), 8.27 с (1H, =CH), 8.80 уш.с (1H, $N\underline{H}C_6H_4$), 12.31 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 17.8 (CH_3), 55.4 (OCH_3), 59.7 (OCH_2), 108.4, 110.6 (CH, C_6H_4), 115.7, 119.9 (CH, C_6H_4), 122.6 (CH, C_6H_4), 124.5 (CH, C_6H_4), 127.0, 144.3 (=CH), 150.1, 158.8, 163.4, 163.7. Найдено, %: C 62.20; H 5.84; N 8.71. $C_{17}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C 61.81; H 5.49; N 8.48.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(4-метоксифенилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3f). Выход 300 мг (36%), светло-розовый порошок, т.пл. 275–276°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3260 (NH), 1740 (COO), 1628 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.35 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.49 с (3H, CH_3), 3.77 с (3H, OCH_3), 4.26 к (2H, OCH_2, *J* 7.1), 6.76–6.81 м (2H, C_6H_4), 7.55–7.60 м (2H, C_6H_4), 8.25 с (1H, =CH), 9.83 уш.с (1H, $N\underline{H}C_6H_4$), 12.28 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0 (CH_3), 17.6 ($\underline{C}H_3$, C_6H_4), 54.6 (OCH_3), 59.6 (OCH_2), 112.8, 113.0 (2CH, C_6H_4), 115.4, 120.9 (2CH, C_6H_4), 132.2, 144.3 (=CH), 153.5, 155.1, 158.9, 163.0, 163.9. Найдено, %: C 61.49; H 5.11; N 8.89. $C_{17}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C 61.81; H 5.49; N 8.48.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(2,4-диметилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3g). Выход 420 мг (51%), светло-розовый порошок, т.пл 265–267°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3246 (NH), 1756 (COO), 1627 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.37 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.21 с (3H, CH_3), 2.31 с (3H, CH_3), 2.52 с (3H, CH_3), 4.28 к (2H, OCH_2, *J* 7.1), 6.87–6.99 м (2H, C_6H_3), 7.20 м (1H, C_6H_3, *J* 7.9), 8.33 с (1H, =CH), 9.38 с (1H, NH), 12.25 уш.с (1H, NH). Найдено, %: C 65.51; H 6.33; N 8.92. $C_{18}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 65.84; H 6.14; N 8.53.

Этил 6-метил-2-оксо-5-(4-нитрофенилкарбамоил)-1,2-дигидропиридин-3-карбоксилат (3h). Выход 430 мг (50%), светло-коричнивый порошок, т.пл. 315°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3196 3154 (NH), 1689 (COO), 1652, 1619 (CON). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.36 т (3H, CH_3, *J* 7.1), 2.53 с (3H, CH_3), 4.28 к (2H, OCH_2, *J* 7.1), 7.92–7.97 м (2H) и 8.13–8.18 м (2H, C_6H_4), 8.33 с (1H, =CH), 10.56 с (1H, NH), 12.44 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.0, 17.8, 59.7, 111.3, 115.6, 119.0, 123.9, 142.2, 144.1, 145.3, 154.9, 158.7, 163.9. Найдено, %: C 55.28; H 4.69; N 12.49. $C_{16}H_{15}N_3O_6$. Вычислено, %: C 55.65; H 4.38; N 12.17.

Рентгеноструктурное исследование соединение 3d. Кристаллы соединения, пригодные для РСА, получены путем медленного испарения элюента (ДМСО) при комнатной температуре. Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор, MoK_α излучение, θ/2θ-сканирование). Параметры моноклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $12.5 < \theta < 14.5$. Структура расшифрована прямыми методами, координаты атомов водорода частично определены из разностных синтезов Фурье. Атомы водорода метильных и этильной групп были определены по геометрическим расчетам и уточнены по модели наездника со следующими условиями: длина связей для метильных групп C–H = 0.96 Å, U_{iso}(H) = 1.5U_{eq}(C) и для этильной группы C-H = 0.97Å, U_{iso}(H) = 1.2U_{eq}(C). Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты были проведены по комплексу программ SHELXTL[6].

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Torres M., Gil S., Parra M. *Curr. Org. Chem*. **2005**, *9*, 1757. doi 10.2174/138527205774610886

2. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. *ЖОрХ*. **2003**, *39*, 807. [Dyachenko V.D., Tkachev R.P. *Russ. J. Org. Chem*. 2003, *39*, 757.] doi: 10.1023/B:RUJO.0000003153.20325.22
3. Айоцян С.С., Асратян А.Г., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г., Паносян Г.А., Саргсян М.С. *ХГС*. 2015, *51*, 682. [Hayotsyan S.S., Hastratyan A.H., Khachatryan A.K. Badasyan A.E., Końkova S.G., Panosyan H.A., Sargsyan M.S. *Chem. Heterocycl. Comp*. **2015**, *51*, 682.] doi 10.1007/s10593-015-1757-7
4. Саргсян М.С., Асратян А.Г., Айоцян С.С., Хачатрян А.Х., Бадасян А.Э., Конькова С.Г. *Хим. Ж. Арм*. 2014, *67*, 262.
5. Каюков Я.С., Бардасов Л.Н., Карпов С.В., Ершов О.В., Насакин О.Е., Каюкова О.В., Тафеенко В.А. *ЖОрХ*. 2012, *48*, 1463. [Kayukov Ya.S., Bardasov L.N., Karpov S.V., Ershov O.V., Nasakin O.E., Kayukova O.V., Tafeenko V.A. *Russ. J. Org. Chem*. 2012, *48*, 1447.] doi: 10.1134/S1070428012110073
6. Sheldrick G.M. *Acta Cryst*. **2015**, *C71*, 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis of Ethyl 5-(arylcarbamoyl)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxylates

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], H. A. Panosyan[a], A. G. Ayvazyan[a], and M. S. Sargsyan[a]

[a] *Scientific-technological centre of organic and pharmaceutical chemistry NAS RA*
0014, Armenia, Yerevan, pr. Azatutyan 26
**e-mail: shayotsyan@gmail.com*

[b] *State academy of crisis management, MES RA, 0040, Armenia, Yerevan, ul. Acharyana 1*

Received August 1, 2018
Revised August 14, 2018
Accepted December 28, 2018

The one step method for the synthesis of new ethyl 5-(arylcarbamoyl)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyri-dine-3-carboxylates was developed, by the interaction of ethoxymethylidene cyanoacetic ester with arylamides of acetoacetic acid, in the presence of catalytic amoutns of piperidine in ethanol solution at room temperature.

Keywords: cyclisation, 1,2-dihydropyridines, Michael adducts, intermolecular cyclisation, 2-pyridones