

Ж. А. Красная

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
3-АЛКОКСИКАРБОНИЛ-5-АЦЕТИЛ(АЛКОКСИКАРБОНИЛ)-6-
МЕТИЛПИРИДИН-2(1Н)-ОНОВ С ПЕРВИЧНЫМИ
АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ И ГИДРАЗИНГИДРАТОМ**

На основе енаминокарбонильных соединений получены 3-алкоксикарбонил-5-ацетил-(алкоксикарбонил)-6-метилпиридин-2(1Н)-оны, изучено их взаимодействие с бензиламином, α -фенетиламином и гидразингидратом, в результате которого синтезирован ряд амидов, гидразидов и гидразонов 2(1Н)-пиридинового ряда.

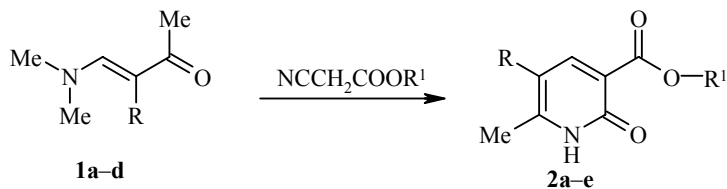
Ключевые слова: амиды, гидразиды, гидразоны, 2(1Н)-пиридоны.

Большое внимание к синтезу и исследованию 2(1Н)-пиридонов связано в первую очередь с широким спектром их биологической активности: среди них высокоэффективные кардиотоники, транквилизаторы, фунгициды, антимикробные препараты и др. [1–4]. Некоторые функционально замещенные пиридоны оказались ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ-1 [5], что открывает новые перспективы их использования.

Существенное влияние на биологическую активность пиридонов оказывает введение в их молекулу таких "фармакофорных" фрагментов, как гидразидная, гидразонная и амидная функции [2, 6]. Так, высокую противотуберкулезную активность проявляют гидразид изоникотиновой кислоты и его производные [6]. Среди гидразонов гетероциклических кетонов обнаружены соединения, обладающие высокой противоопухолевой, антимикробной, противотуберкулезной и другими видами активности [7].

В данной работе изучено взаимодействие 5-функционально замещенных 3-алкоксикарбонил-6-метилпиридин-2(1Н)-онов с ароматическими первичными аминами (бензиламином, α -фенетиламином) и гидразингидратом с целью синтеза новых производных 2(1Н)-пиридинового ряда, представляющих интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Исходные замещенные пиридин-2(1Н)-оны были получены при реакции енаминокарбонильных соединений с циануксусными эфирами. Ранее мы обнаружили, что при взаимодействии кетона **1a** и кетозэфира **1b** с алкилцианоацетатами образуются замещенные пиридоны **2a,b** [8].



1, 2 a R = Me, **b** R = COOEt, **c** R = COOMe, **d** R = COMe;
2 e R = COMe; **2 a,c,d** R¹ = Me, **b,e** R¹ = Et

Используя этот метод, мы получили с высокими выходами в мягких условиях (40 °С, 1 ч) из кетозфира **1c** и метилцианоацетата пиридон **2c**, а из дикетона **1d** и алкилцианоацетатов – пиридоны **2d, e**.

При нагревании (160–165 °С, 30 мин) пиридона **2a** с избытком бензиламина с выходом 80% образуется амид **3a**. В случае пиридонов **2b, c**, содержащих две алкоксикарбонильные группы в положениях 3 и 5, в тех же условиях с бензиламином или α -фенетиламином реагирует только одна группа, находящаяся в положении 3, что приводит к образованию амидов **3b–e**.

Строение продуктов **3a–e** подтверждено результатами элементного анализа (табл. 1) и данными ЯМР ^1H и УФ спектров (табл. 2), а строение амида **3c** – также спектром ЯМР ^{13}C (табл. 2). То, что сложноэфирная группа в положении 5 не участвует в реакции, установлено на примере амида **3c** с помощью эксперимента 2D NOESY $\text{CH}_3/\text{CH}_3\text{O}$.

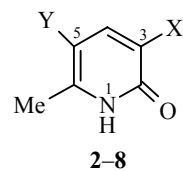
При взаимодействии большого избытка гидразингидрата с пиридонами **2b, c** (80 °С, 30 мин, *i*-PrOH) с выходами 90% образуются моногидразиды **4a, b**. Бисгидразиды не были получены и при более продолжительном нагревании (10 ч) реагентов.

Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2a	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_3$	–	–	–	215–216 [8]	70
2b	$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_5$	–	–	–	185–187 [8]	73
2c	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_5$	<u>53.02</u>	<u>4.78</u>	<u>6.31</u>	199–201	80
		53.33	4.92	6.22		
2d	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_4$	<u>57.27</u>	<u>5.18</u>	<u>6.78</u>	208–209	74
		57.41	5.30	6.70		
2e	$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$	<u>58.84</u>	<u>5.99</u>	<u>6.38</u>	170–171	76
		59.18	5.87	6.28		
3a	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>69.97</u>	<u>6.31</u>	<u>10.86</u>	212–213	81
		70.29	6.29	10.93		
3b	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>63.85</u>	<u>5.14</u>	<u>9.21</u>	258–260	90
		64.00	5.34	9.34		
3c	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>65.30</u>	<u>5.80</u>	<u>8.98</u>	253–255	80
		64.95	5.77	8.91		
3d	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>65.02</u>	<u>5.69</u>	<u>9.01</u>	255–256	89
		64.95	5.77	8.91		
3e	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>65.76</u>	<u>6.13</u>	<u>8.84</u>	198–200	80
		65.84	6.14	8.53		
4a	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>47.77</u>	<u>4.91</u>	<u>19.06</u>	>260	90
		48.00	4.92	18.66		
4b	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>49.82</u>	<u>5.76</u>	<u>17.58</u>	>260	90
		50.20	5.48	17.57		
5a	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	<u>64.58</u>	<u>6.51</u>	<u>8.92</u>	203–204	87
		64.70	6.34	8.89		
5b	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$	<u>65.33</u>	<u>6.70</u>	<u>8.97</u>	169–170	90
		65.44	6.71	8.48		
6	$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	<u>73.78</u>	<u>6.43</u>	<u>11.51</u>	165–166	65
		73.97	6.21	11.25		
7	$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$	<u>51.74</u>	<u>5.32</u>	<u>19.90</u>	246–247	86
		51.67	5.30	20.09		
8	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$	<u>48.64</u>	<u>6.00</u>	<u>31.29</u>	260–261	85
		48.42	5.87	31.38		

Спектральные характеристики синтезированных соединений



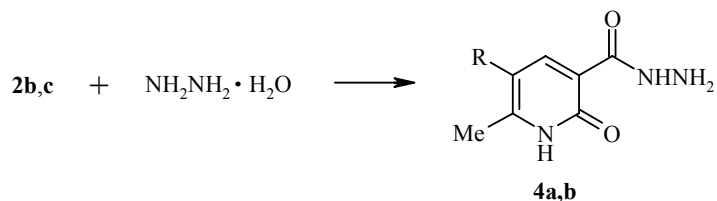
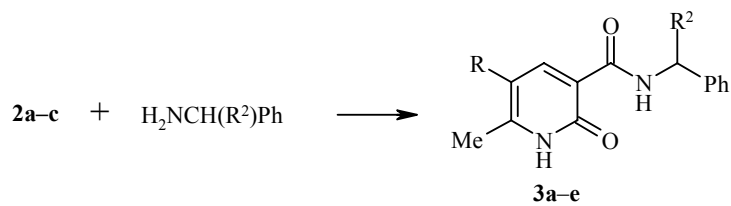
Соединение	УФ спектр (EtOH), λ_{max} , нм (ϵ)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.*				
		H-1 (1H, уш. с)	H-4 (1H, с)	6-CH ₃ (3H, с)	X	Y
2a	208 (9300), 243 (7760) 345 (9100)	13.40	8.10	2.55	3.90 (3H, с, CH ₃)	2.15 (3H, с, CH ₃)
2b	210 (15200), 263 (16700), 330 (8450)	13.05	8.80	2.82	4.38 (2H, к, CH ₂); 1.40 (3H, т, CH ₃)	4.38 (2H, к, CH ₂); 1.40 (3H, т, CH ₃)
2c	210 (14050), 263 (16850), 330 (8450)	12.50	8.50	2.60	3.78 (3H, с, CH ₃)	3.80 (3H, с, CH ₃)
2d	212 (18200), 280 (21800), 335 (11800)	12.95	8.75	2.85	3.95 (3H, с, CH ₃)	2.55 (3H, с, CH ₃)
2e	212 (18500), 283 (21400), 338 (11900)	13.10	8.70	2.85	4.40 (2H, к, CH ₂); 1.40 (3H, т, CH ₃)	2.55 (3H, с, CH ₃)
3a	208 (21800), 240 (12800), 335 (16800)	12.10	8.20	2.30	10.20 (1H, т, NH); 4.55 (2H, д, CH ₂); 7.20–7.40 (5H, м, C ₆ H ₅)	2.10 (3H, с, CH ₃)
3b	208 (29400), 260 (16200), 325 (11100)	12.70	8.76	2.68	9.73 (1H, т, NH); 4.55 (2H, д, CH ₂); 7.20–7.40 (5H, м, C ₆ H ₅)	3.85 (3H, с, CH ₃)

3c**	210 (33000), 263 (16000), 328 (12950)	12.65	8.70	2.65	9.80 (1H, д, NH); 5.10 (1H, м, CH); 1.45 (3H, д, CH ₃); 7.20–7.40 (5H, м, C ₆ H ₅)	3.80 (3H, с, CH ₃)
3d	210 (28600), 260 (18900), 324 (12800)	12.75	8.75	2.65	9.75 (1H, т, NH); 4.52 (2H, д, CH ₂); 7.20–7.40 (5H, м, C ₆ H ₅)	4.28 (2H, к, CH ₂); 1.30 (3H, т, CH ₃)
3e	210 (33200), 262 (19300), 325 (13100)	12.75	8.70	2.65	9.80 (1H, д, NH); 5.15 (1H, м, CH); 1.50 (3H, д, CH ₃); 7.20–7.40 (5H, м, C ₆ H ₅)	4.25 (2H, к, CH ₂); 1.30 (3H, т, CH ₃)
4a	210 (17300), 263 (14100), 325 (10000)		8.68	2.62	10.15 (1H, с, NH)	3.80 (3H, с, CH ₃)
4b	210 (21800), 260 (17900), 325 (12800)		8.70	2.65		4.25 (2H, к, CH ₂); 1.30 (3H, т, CH ₃)
5a	210 (18900), 275 (20200), 330 (10750)		8.48	2.58	3.80 (3H, с, CH ₃)	2.45 (3H, с, CH ₃); 3.75 (2H, с, CH ₂); 7.10–7.30 (5H, м, C ₆ H ₅)
5b	210 (18800), 275 (20700), 328 (11300)		8.45	2.60	4.22 (2H, м, CH ₂); 1.25 (3H, д, CH ₃)	2.35 (3H, с, CH ₃); 3.75 (2H, с, CH ₂); 7.10–7.40 (5H, м, C ₆ H ₅)
6	210 (82000), 255 (41000), 335 (36000)	12.45	8.40	2.50	10.00 (1H, уш. с, NH); 7.10–7.40 (10H, м, 2 C ₆ H ₅)***; 4.55 (2H, д, CH ₂)	4.60 (2H, с, CH ₂); 2.25 (3H, с, CH ₃)
7	210 (17200), 270 (16200), 325 (11300)		8.70	2.6	10.20 (1H, уш. с, NHNH ₂)	2.45 (3H, с, CH ₃)
8	208 (11400), 255 (13400), 340 (8950)	12.10	8.17	2.30	5.70 (2H, уш. с, NH ₂); 10.40 (1H, уш. с, NHNH ₂)	1.95 (3H, с, CH ₃); 4.80 (2H, уш. с, NH ₂)

* Спектры снимали в CDCl₃ (соединений **2a,b,d,e**) и DMCO-d₆ (соединений **2c, 3a–e, 4a,b, 5a,b, 6–8**). Во всех случаях, когда сигнал имеет форму д, т, к, $J = \sim 7$ Гц.

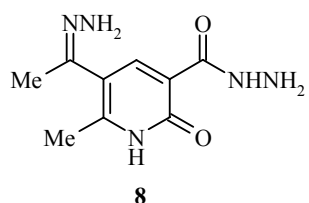
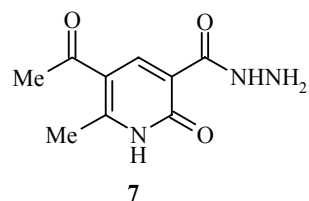
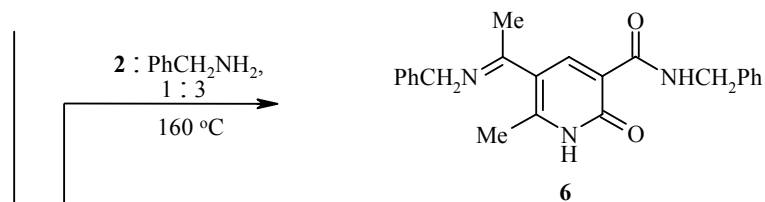
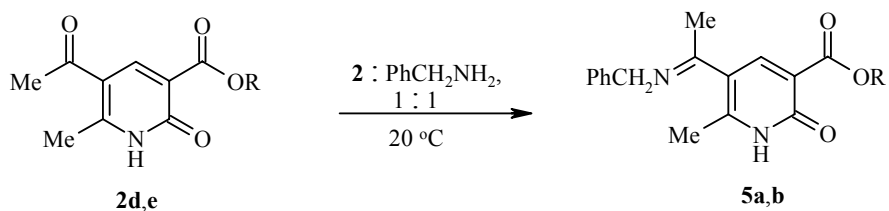
** Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆): 18.80 (C_{CH₃-C₆); 22.57 (C_{CH₃-CH); 48.11 (C_{CH-NH); 51.80 (CH₃); 107.64 (C₍₅₎); 116.81 (C₍₃₎); 125.84 (o-C_{Ph}); 126.84 (p-C_{Ph}); 128.43 (m-C_{Ph}); 143.94 (C₆H₅); 144.04 (C₍₄₎); 156.82 (C₍₆₎); 161.62 (CONH); 162.55 (C₍₂₎); 164.33 (COCH₃).}}}

*** Сигналы протонов групп C₆H₅ в заместителях X и Y накладываются, образуя общий мультиплет.



3 a R = Me, R² = H, **b** R = COOMe, R² = H, **c** R = COOMe, R² = Me,
d R = COOEt, R² = H, **e** R = COOEt, R² = Me, **4 a** R = COOMe, **b** R = COOEt

Мы обнаружили, что строение продуктов взаимодействия бензиламина и гидразингидрата с пиридонами **2d,e**, содержащими в положении 5 ацетильную группу, зависит от условий реакции при взаимодействии эквимолярных количеств пиридонов **2d,e** и бензиламина. При 20 °С с выходами 87–90% образуются азометины **5a,b**.



5 a R = Me, **b** R = Et

При нагревании пиридона **2d** с избытком бензиламина (160 °С, 20 мин) реакция проходит как по ацетильной, так и по сложноэфирной группе и приводит к амиду **6** с выходом 65%. Из эквимольных количеств гидразингидрата и пиридона **2d** или **2e** при кипячении в растворе *i*-PrOH (1 ч) с выходом 86% образуется гидразид **7**. В тех же условиях, но при использовании большого избытка гидразингидрата из пиридонов **2d** или **2e** с выходом 85% получается гидразидогидразон **8**.

Строение продуктов **5–8** подтверждено данными элементного анализа (табл. 1) и ЯМР ¹H и УФ спектров (табл. 2).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на приборе Bruker WM-250 (250 МГц), спектр ЯМР ¹³C (62 МГц) и эксперимент 2D NOESY – на приборе Bruker DRX-500, УФ спектры – на приборе Specord UV-vis в этаноле.

Эфиры **2a,b** получены по известной методике [8].

3,5-Диметоксикарбонил-6-метилпиридин-2(1H)-он (2c). Смесь 10 г (5.9 ммоль) метилового эфира 2-ацето-3-диметиламиноакриловой кислоты (**1c**) и 5.8 г (5.9 ммоль) метилцианоацетата выдерживают 1 ч 30 мин при 40 °С и 1 сут при комнатной температуре. Далее к обильному желтоватому осадку добавляют сухой эфир, осадок отфильтровывают, промывают эфиром и перекристаллизовывают из метанола. Получают 10.5 г продукта **2c**.

5-Ацетил-6-метил-3-метоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (2d). Смесь 3 г (2 ммоль) 3-(диметиламинометил)дион-2,4-пентана (**1d**), 2.8 г (2.8 ммоль) метилцианоацетата и 7 мл абсолютного метанола выдерживают 1 ч при 40 °С. Затем 1 сут при комнатной температуре и отфильтровывают 3.5 г ярко-желтого осадка, который промывают метанолом и перекристаллизовывают из метанола. Получают 3.1 г продукта **2d** в виде белоснежного осадка.

5-Ацетил-6-метил-3-этоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (2e) получают аналогично пи-ридону **2d** из 2 г (1.3 ммоль) дикетона **1d**, 2 г (1.8 ммоль) этилцианоацетата и 5 мл абсолютного этанола. Соединение **2e** перекристаллизовывают из этанола.

3-Бензилкарбамоил-6-метил-5-этоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (3d). Смесь 1 г (4 ммоль) пиридона **2b** и 1.3 г (12 ммоль) бензиламина нагревают на масляной бане. При 130–140 °С реакционная масса становится гомогенной, ее нагревают до 160–170 °С и выдерживают при этой температуре 15 мин. К образовавшемуся обильному бесцветному осадку после охлаждения добавляют абсолютный эфир, осадок отфильтровывают, тщательно промывают абсолютным эфиром и метанолом. Получают 1.1 г амида **3d**.

3-Бензилкарбамоил-6-метил-5-метоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (3b) получают аналогично амиду **3d** из 0.9 г (4 ммоль) диэфира **2c** и 1.3 г (12 ммоль) бензиламина с выходом 1.05 г.

3-Бензилкарбамоил-5,6-диметилпиридин-2(1H)-он (3a) получают аналогично соединениям **3b,d** из 0.3 г (1.7 ммоль) пиридона **2a** и 0.27 г (2.5 ммоль) бензиламина с выходом 0.34 г.

6-Метил-5-метоксикарбонил-3-(1-фенетил)карбамоилпиридин-2(1H)-он (3c). Смесь 3 г (12 ммоль) пиридона **2c** и 4.4 г (36 ммоль) α-фенетиламина выдерживают 20 мин при 160–165 °С. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают эфиром, добавляют к нему метанол, смесь кипятят 5–10 мин и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом и сухим эфиром, получают 3 г амида **3c**.

6-Метил-3-(1-фенетил)карбамоил-5-этоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (3e). Смесь 1 г (4 ммоль) пиридона **2b** и 1.5 г (12 ммоль) α-фенилэтиламина выдерживают 35 мин при 160–165 °С, затем охлаждают, добавляют абсолютный эфир и отделяют осадок. К осадку добавляют абсолютный этанол и смесь кипятят 5–10 мин. Осадок отделяют, промывают абсолютным эфиром, получают 1.05 г амида **3e**.

3-Гидразинокарбонил-6-метил-5-метоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (4a). Смесь 0.9 г (4 ммоль) диэфира **2c**, 3 мл гидразингидрата и 5 мл 2-пропанола кипятят 30 мин. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают метанолом и эфиром. Получают 0.8 г продукта **4a**.

3-Гидразинокарбонил-6-метил-5-этоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (4b) получают аналогично пиридоны **4a** из диэфира **2b**.

5-(1-Бензилиминоэтил)-6-метил-3-метоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (5a). Смесь 0.21 г (1 ммоль) пиридона **2d** и 0.11 г (1 ммоль) бензиламина энергично перемешивают при комнатной температуре и выдерживают при той же температуре 1 сут. Затем добавляют абсолютный эфир, осадок отфильтровывают и промывают абсолютным эфиром. Получают 0.26 г азометина **5a** в виде гидрата.

5-(1-Бензилиминоэтил)-6-метил-3-этоксикарбонилпиридин-2(1H)-он (5b) получают аналогично азометину **5a** из пиридона **2e** в виде гидрата.

3-Бензилкарбамоил-5-(1-бензилиминоэтил)-6-метилпиридин-2(1H)-он (6). Смесь 0.63 г (3 ммоль) эфира **2d** и 1.0 г (9 ммоль) бензиламина выдерживают 20 мин при 160 °С. Жидкую реакционную массу упаривают в вакууме, добавляют к ней эфир, осадок отфильтровывают и кипятят в ацетоне 5–10 мин. После охлаждения осадок отфильтровывают, промывают ацетоном и получают 0.72 г продукта **6**.

5-Ацетил-3-карбазоил-6-метилпиридин-2(1H)-он (7). Смесь 0.21 г (1 ммоль) пиридона **2d** и 0.05 г (1 ммоль) гидразингидрата в 0.85 мл 2-пропанола кипятят 1 ч. Затем охлаждают осадок, отфильтровывают, промывают метанолом, эфиром и кипятят 5–10 мин в ацетоне. Далее осадок отфильтровывают, промывают ацетоном, эфиром и получают 0.18 г гидразида **7**. Тот же гидразид **7** получают аналогично из пиридона **2e**.

5-(1-Гидразиноэтил)-3-карбазоил-6-метилпиридин-2(1H)-он (8). Смесь 0.21 г (1 ммоль) пиридона **2d**, 1 мл (17 ммоль) гидразингидрата и 1.5 мл 2-пропанола кипятят 1 ч, охлаждают, отделяют слегка желтоватый осадок, который тщательно промывают абсолютным метанолом и абсолютным эфиром. Получают 0.19 г соединения **8**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. П. Литвинов, С. Г. Кривоколыско, В. Д. Дяченко, *ХГС*, 579 (1999).
2. Л. А. Родиновская, В. К. Промоненков, Ю. А. Шаранин, В. П. Литвинов, А. М. Шестопалов, в сб. *Итоги науки и техники, Органическая химия*, **17**, ВИНТИ, Москва, 1983, 54.
3. L. Mosti, P. Schenone, M. Iester, P. Dorigo, R. M. Gaion, D. Fraccarollo, *Eur. J. Med. Chem.*, **28**, 853 (1993).
4. L. Mosti, R. Boggia, P. Fossa, *Farmaco*, **52**, 331 (1997).
5. W. S. Saari, J. M. Hoffman, J. S. Wai, T. E. Fisher, C. S. Rooney, A. M. Smith, C. M. Thomas, M. E. Goldmann, J. A. O'Brien, J. H. Nunberg, J. C. Quintero, W. A. Schleit, E. A. Emini, A. M. Stern, P. S. Anderson, *J. Med. Chem.*, **34**, 2922 (1992).
6. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Медицина, Москва, 1993, **2**, 366.
7. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974, 381.
8. Ж. А. Красная, Т. С. Стыценко, Е. П. Прокофьев, В. Ф. Кучеров, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2543, 1973.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН, Москва 117913
e-mail: kra@sacr.ioc.ru

Поступило в редакцию 16.01.2002