

УДК 547.831.7

ИЗОДЕГИДРАЦЕТОВА КИСЛОТА ТА ЇЇ ЕСТЕРИ В РЕАКЦІЇ МЕЄРВЕЙНА

А. Нецадін¹, Х. Піткович¹, І. Максимович², О. Мотовильський³,
І. Ляшецький³, Ю. Лень², Т. Ярощук², Р. Литвин¹

¹Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: jczrom@gmail.com

²НДЕКЦ при Головному управлінні МВС України у Львівській області,
вул. Конюшинна, 24, 79040 Львів, Україна

³НДЕКЦ при Управлінні МВС України у Рівненській області,
вул. Гагаріна, 39, 33003 Рівне, Україна

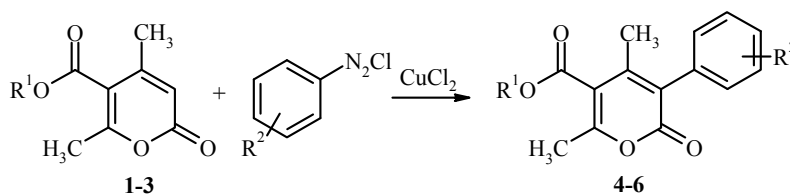
Досліджено купрокаталітичну взаємодію ізодегідрецетової кислоти та її метилового і етилового естерів з арендіазонієвими солями та з'ясовано, що в цьому разі відбувається арилювання в положення 3 піронового циклу. Доведено, що під час взаємодії синтезованих естерів 3-арилізодегідрецетової кислоти з ацетатом амонію в середовищі оцтової кислоти формується піридоновий цикл.

Ключові слова: пірони, ізодегідрецетова кислота, арилювання, піридини.

Однією з важливих проблем сучасної органічної хімії є розробка нових конвергентних схем синтезу складних за будовою, практично корисних органічних сполук. Актуальне завдання такої проблеми – розробка зручних та ефективних реакцій крос-сполучення, які ґрунтуються на застосуванні дешевих та доступних вихідних реагентів [1]. До таких реакцій належить купрокаталітична взаємодія арендіазонієвих солей з гетероароматичними субстратами (реакція Меєрвейна). Серед гетероциклічних субстратів у цій реакції добре вивчені похідні фурану [2] та кумарину [3–4] і менше – тіофени [5] та піроли [6]. Інші гетероцикли в таких реакціях практично не досліджували. Зокрема, арилювання заміщеного α -пірону описано лише на одному прикладі. Автори дослідили купрокаталітичну взаємодію 6-метил-4-гідроксипірону з фенілдіазоній хлоридом і отримали продукт арилювання з виходом лише 10 % [7]. Пізніше цю, безумовно, цікаву реакцію не досліджували. Це, напевне, пов'язано з низьким виходом і складністю експериментальної процедури, описаної у праці [7].

З іншого боку, серед похідних 2-пірону є багато практично корисних речовин [8]. Крім того, ядро α -пірону входить до складу багатьох природних сполук [9]. Проте в літературі не описано жодного загального методу синтезу 3-арилпіронів. З огляду на це розробка зручного та ефективного методу синтезу 3-арилпіронів є актуальним завданням.

З цією метою ми досліджували арилювання ізодегірацетової (4,6-диметил-5-піронкарбонової) кислоти **1** та її метилового **2** і етилового естерів **3** ароматичними солями діазонію. Як з'ясувалося, ізодегірацетова кислота **1** зазнає арилювання ароматичними солями діазонію в водно-ацетоновому середовищі за наявності каталітичної кількості хлориду міді (II). Виходи одержаних продуктів арилювання **4a–c** невисокі (до 20 %), проте вихідними реагентами є дешеві та легкодоступні вихідні речовини – ароматичні аміни й ізодегірацетова кислота або її естери. Розроблені умови арилювання кислоти **1** підійшли і для арилювання метилового та етилового естерів **2** та **3**. З'ясовано, зокрема, що арендіазоній хлориди взаємодіють з естерами **2, 3** за наявності CuCl_2 , що дало змогу одержати 3-арилпірони **5, 6** з дещо вищими виходами – 20–30 %.



- 1,4:** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = 3\text{-NO}_2$ (**a**), 4-NO_2 (**b**), $2,4\text{-Cl}_2$ (**c**)
2,5: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R} = 4\text{-Br}$ (**a**), 2-NO_2 (**b**), 3-NO_2 (**c**), 4-NO_2 (**d**), 4-COCH_3 (**e**)
3,6: $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R} = 4\text{-Br}$ (**a**), 2-NO_2 (**b**), 3-NO_2 (**c**), 4-NO_2 (**d**)

У спектрах ^1H ЯМР як кислот **4**, так і естерів **5-6** (табл. 1) спостерігали синглети двох метильних груп піронового ядра при 2,00–2,09 м.ч. та 2,39–2,44 м.ч., протони метильної групи естерної групи сполук **5** резонують при 3,89–3,92 м.ч., а для сполук **6** – 1,37–1,40 м.ч. і 4,36–4,39 м.ч. Хімічні зміщення ароматичних протонів виявляються в межах 7,00–8,00 м.ч. Протони групи COOH в спектрах не дають сигналу через швидкий протонний обмін з розчинником. Спектри ЯМР ^{13}C також відповідають наведеним структурам.

Таблиця 1

Дані спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C синтезованих сполук **4-7**

Сполука	Хімічне зміщення, δ , м.ч.
4a	^1H ЯМР: 2,02 (3H, с, CH_3); 2,39 (3H, с, CH_3); 7,72–7,76 (2H, м, C_6H_4); 8,16 (1H, с, C_6H_4); 8,24 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, C_6H_4). ^{13}C ЯМР: 19,6; 19,8; 115,9; 122,2; 123,9; 126,0; 130,8; 132,9; 138,0; 148,7; 150,9; 160,9; 162,0; 167,8
4b	^1H ЯМР: 2,01 (3H, с, CH_3); 2,28 (3H, с, CH_3); 7,57 (2H, д, $J = 8,2$ Гц, C_6H_4); 8,25 (2H, д, $J = 8,2$ Гц, C_6H_4). ^{13}C ЯМР: 19,7; 19,9; 115,9; 122,5; 124,3(2с); 132,7(2с); 142,1; 148,0; 150,9; 160,7; 162,3; 167,8
4c	^1H ЯМР: 1,92 (3H, с, CH_3); 2,40 (3H, с, CH_3); 7,37 (1H, д, $J = 7,4$ Гц, C_6H_3); 7,50 (1H, д, $J = 7,4$ Гц, C_6H_3); 7,72 (1H, с, C_6H_3). ^{13}C ЯМР: 19,3; 19,9; 52,0; 115,4; 121,1; 128,7; 130,0; 133,0; 134,3; 135,0; 135,4; 152,0; 160,0; 162,8; 167,6
5a	^1H ЯМР: 2,04 (3H, с, CH_3); 2,40 (3H, с, CH_3); 3,90 (3H, с, OCH_3); 7,14 (2H, д, $J = 8,6$ Гц, C_6H_4); 7,56 (2H, д, $J = 8,6$ Гц, C_6H_4). ^{13}C ЯМР: 18,3; 18,6; 52,0; 113,5; 121,7; 122,3; 128,7; 131,0(2с); 131,1(2с); 132,0; 159,9; 161,2; 165,5
5b	^1H ЯМР: 2,00 (3H, с, CH_3); 2,43 (3H, с, CH_3); 3,91 (3H, с, OCH_3); 7,31 (1H, д, $J = 7,4$ Гц, C_6H_4); 7,59 (1H, т, $J = 7,4$ Гц, C_6H_4); 7,71 (1H, т, $J = 7,4$ Гц, C_6H_4); 8,18 (1H, д, $J = 7,8$ Гц, C_6H_4). ^{13}C ЯМР: 18,7; 19,3; 52,5; 113,7; 121,9; 125,1; 129,6; 132,4; 133,7; 148,5; 148,7; 159,7; 162,5; 166,0

Закінчення табл. 1

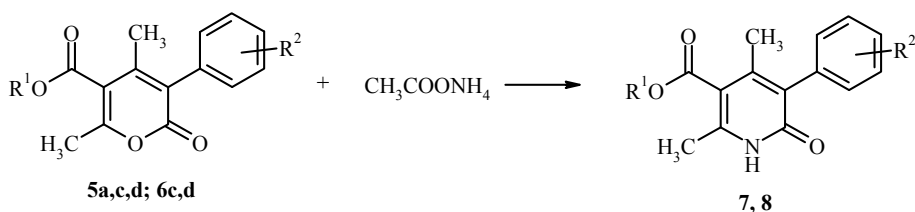
5c	¹ H ЯМР: 2,08 (3H, с, CH ₃); 2,43 (3H, с, CH ₃); 3,92 (3H, с, OCH ₃); 7,62–7,67 (2H, м, C ₆ H ₄); 8,15 (1H, с, C ₆ H ₄); 8,24 (1H, д, J = 7,0 Гц, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР: 18,9; 19,3; 52,6; 114,0; 121,9; 123,1; 125,2; 129,5; 135,2; 136,3; 148,2; 150,3; 160,3; 162,7; 165,9
5d	¹ H ЯМР: 2,04 (3H, с, CH ₃); 2,40 (3H, с, CH ₃); 3,89 (3H, с, OCH ₃); 7,44 (2H, д, J = 8,6 Гц, C ₆ H ₄); 8,27 (2H, д, J = 8,6 Гц, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР: 18,9; 19,3; 52,6; 114,1; 122,1; 123,6; 131,2(2с); 140,4; 147,5; 150,1; 160,1; 162,7; 165,9
6a	¹ H ЯМР: 1,37 (3H, т, J = 7,0 Гц, CH ₃ CH ₂); 2,04 (3H, с, CH ₃); 2,39 (3H, с, CH ₃); 4,36 (2H, кв, J = 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃); 7,12 (2H, д, J = 8,2 Гц, C ₆ H ₄); 7,55 (2H, д, J = 7,8 Гц, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР: 14,1; 18,8; 19,1; 61,8; 114,4; 122,4; 123,1; 131,6 (2C); 131,7 (2C); 132,4; 149,3; 160,7; 161,5; 165,8
6b	¹ H ЯМР: 1,38 (3H, т, J = 7,0 Гц, CH ₃ CH ₂); 2,00 (3H, с, CH ₃); 2,43 (3H, с, CH ₃); 4,37 (2H, кв, J = 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃); 7,31 (1H, д, J = 7,4 Гц, C ₆ H ₄); 7,58 (1H, т, J = 7,4 Гц, C ₆ H ₄); 7,70 (1H, т, J = 7,4 Гц, C ₆ H ₄); 8,19 (1H, д, J = 7,8 Гц, C ₆ H ₄). ¹³ C ЯМР: 14,1; 18,7; 19,3; 61,9; 114,0; 121,9; 125,1; 129,2; 129,7; 132,5; 133,7; 148,6; 148,7; 159,8; 162,2; 165,6
6c	¹ H ЯМР: 1,40 (3H, т, J = 7,3 Гц, CH ₃ CH ₂); 2,09 (3H, с, CH ₃); 2,44 (3H, с, CH ₃); 4,39 (2H, кв, J = 7,3 Гц, CH ₂ CH ₃); 7,61–7,65 (2H, м, C ₆ H ₄); 8,14–8,16 (1H, м, C ₆ H ₄); 8,22–8,28 (1H, м, C ₆ H ₄)
6d	¹ H ЯМР: 1,40 (3H, т, J = 7,3 Гц, CH ₃ CH ₂); 2,08 (3H, с, CH ₃); 2,43 (3H, с, CH ₃); 4,39 (2H, кв, J = 7,0 Гц, CH ₂ CH ₃); 7,46 (2H, д, J = 8,9 Гц, C ₆ H ₄); 8,30 (2H, д, J = 8,9 Гц, C ₆ H ₄)
7a	¹ H ЯМР: 1,96 (3H, с, CH ₃); 2,28 (3H, с, CH ₃); 3,80 (3H, с, OCH ₃); 7,69–7,43 (2H, м, C ₆ H ₄); 8,05 (1H, с, C ₆ H ₄); 8,19 (1H, д, J = 8,0 Гц, C ₆ H ₄); 12,11 (1H, с, NH)
7b	¹ H ЯМР: 1,93 (3H, с, CH ₃); 2,26 (3H, с, CH ₃); 3,79 (3H, с, OCH ₃); 7,15 (2H, д, J = 8,2 Гц, C ₆ H ₄); 7,58 (2H, д, J = 8,2 Гц, C ₆ H ₄); 11,99 (1H, с, NH)
7c	¹ H ЯМР: 1,95 (3H, с, CH ₃); 2,28 (3H, с, CH ₃); 3,80 (3H, с, OCH ₃); 7,51 (2H, д, J = 9,0 Гц, C ₆ H ₄); 8,25 (2H, д, J = 9,0 Гц, C ₆ H ₄); 11,11(1H, с, NH)

Таблиця 2

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу сполук 4–8

Номер сполуки	Вихід, %	T _{пл.} , °C	Знайдено, %			Формула	Обчислено, %		
			C	H	N		C	H	N
4a	18	183–184	58,01	3,80	4,76	C ₁₄ H ₁₁ NO ₆	58,14	3,83	4,84
4b	15	247–248	58,36	3,98	4,93	C ₁₄ H ₁₁ NO ₆	58,14	3,83	4,84
4c	20	170–171	53,64	3,06	–	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ O ₄	53,70	3,22	–
5a	26	135–136	53,57	3,74	–	C ₁₅ H ₁₃ BrO ₄	53,43	3,89	–
5b	16	153–154	59,26	4,44	4,75	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆	59,41	4,32	4,62
5c	30	143–144	59,32	4,27	4,45	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆	59,41	4,32	4,62
5d	20	165–166	59,60	4,46	4,70	C ₁₅ H ₁₃ NO ₆	59,41	4,32	4,62
5e	21	147–148	68,08	5,40	–	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	67,99	5,37	–
6a	28	118–119	54,92	4,17	–	C ₁₆ H ₁₅ BrO ₄	54,72	4,31	–
6b	23	123–124	60,77	4,65	4,56	C ₁₆ H ₁₅ NO ₆	60,57	4,77	4,41
6c	27	113–114	60,81	4,93	4,23	C ₁₆ H ₁₅ NO ₆	60,57	4,77	4,41
6d	25	130–131	60,40	4,89	4,61	C ₁₆ H ₁₅ NO ₆	60,57	4,77	4,41
7a	78	256–257	53,67	4,35	4,26	C ₁₅ H ₁₄ BrNO ₃	53,59	4,20	4,17
7b	82	>250	59,76	4,48	9,34	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅	59,60	4,67	9,27
7c	72	>250	59,35	4,59	9,41	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₅	59,60	4,67	9,27
8a	67	субл.>220	60,68	5,03	8,78	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅	60,76	5,10	8,86
8b	79	205–206	60,70	5,12	8,92	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₅	60,76	5,10	8,86

Ми дослідили можливість застосування одержаних естерів **5** та **6** для синтезу 3-арилпіридонів. Це було б можливим у разі заміщення атома кисню у сполуках **5** на атом нітрогену. У подібних реакціях використовують ацетат амонію. З'ясовано, що під час кип'ятіння протягом 4–5 год естерів **5** з ацетатом амонію в середовищі оцтової кислоти така реакція відбувається і утворюються заміщені 2-пірони **7**, **8**. Виходи цих сполук становлять 70–80 %. Зазначимо, що багато похідних піридону виявляють біологічну активність широкого спектра дії та мають інші практично корисні властивості [10].



7: R = 4-Br (**a**), 3-NO₂ (**b**), 4-NO₂ (**c**); 8: R = 3-NO₂ (**a**), 4-NO₂ (**b**).

Отже, унаслідок проведеної роботи розроблено зручний одностадійний метод синтезу 3-арилізодегідрацетових кислот та їхніх естерів.

Експериментальна частина. Спектри ЯМР ¹H записували на приладі Varian Mercury 400 (400 МГц), розчинник ДМСО-d₆. Хімічне зміщення (δ, м. ч.) наведено стосовно сигналу ДМСО (2,50 м. ч.). Результати хромато-мас-спектрометричного аналізу синтезованих сполук (прилад GC/MS Agilent Technologies 6890N/5975B) підтверджують їхню будову. Одержані спектри розглядали на підставі загальних закономірностей фрагментації молекул органічних сполук під дією електронного удару. Кількісний вміст речовин розраховували за співвідношенням площі піків компонентів до суми площ усіх піків на хроматограмі.

Загальна методика синтезу сполук 4–6. Діазотували 0,02 моль відповідного аміну в 15 мл 20 % хлоридної кислоти при перемішуванні і охолодженні розчином 1,4 г NaNO₂ в 5 мл H₂O. Після закінчення реакції розчин арендіазонієвої солі фільтрували. У тришийкову колбу з мішалкою, крапельною лійкою і лічильником бульбашок газу вносили 0,02 моль 4,6-диметил-5-піронкарбонової кислоти чи її відповідного естеру, 0,2 г CuCl₂ · 2H₂O і 10 мл ацетону. До одержаного розчину за інтенсивного перемішування поступово додавали розчин солі арендіазонію. Температуру реакційної суміші підтримували в межах 20–40 °С. Після закінчення виділення азоту (1–2 год) реакційну суміш розводили водою (30–40 мл), продукти відфільтровували і перекристалізували зі спирту. Сполуку **4c** перекристалізували з бензолу, сполуки **4b**, **5d** і **6d** – з суміші спирт–диметилформамід.

Метил(Етил) 4,6-диметил-3-арил-2-оксо-1,2-дигідро-5-піридин-карбоксилати (7, 8). Розчин 2,5 ммоль похідної пірону **14a,c,d**, 0,97 г (5-разовий надлишок) ацетату амонію в 7 мл крижаної оцтової кислоти кип'ятили протягом 4–5 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 25 мл води, отриманий осад відфільтровували і перекристалізували з суміші спирт–ДМФА.

Роботу виконано за підтримки Державного фонду фундаментальних досліджень України (проект № Ф54.3/004).

1. *Sainsbury M.* Modern methods of aryl-aryl bond formation // *Tetrahedron* 1980. Vol. 36. P. 3327–3359.
2. *Обушак М.Д., Горак Ю.І., Литвин Р.З.* та ін. Арилювання похідних фурану ароматичними солями діазонію // *Праці НТШ. Сер. хем. і біохем.* 2007. Т. 18. С. 69–86.
3. *Meerwein H., Büchner E., van Emster K.* Über die Einwirkung aromatischer Diazoverbindungen auf α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen // *J. Prakt. Chem.* 1939. Bd. 152. N 2. S. 237–266.
4. *Taunk P.C., Jain S.K., Mital R.L.* Synthesis of some 3-arylcoumarins by Meerwein arylation reaction // *Ann. Soc. Sci. Bruxelles.* 1970. Bd. 1. N 3. S. 383–388.
5. *Обушак Н.Д., Матійчук В.С., Литвын Р.З.* Синтез и реакции 5-арил-2-тиофенкарбальдегидов // *Химия гетероцикл. соединений.* 2008. №8. С. 1166–1171.
6. Пат. 41525 Україна, МПК C07D 207/00. Спосіб одержання естерів 1-метил-5-арил-2-піролкарбонових кислот / Р.З. Литвин, М.Д. Обушак, В.С. Матійчук, Ю.І. Горак, заявник та патентовласник Львівський національний ун-т ім. І. Франка. – № U200814911; заявл. 24.12.2008; Опубл. 25.05.2009, Бюл. № 10.
7. *Boltze K.H., Heidebluth K.* Zur synthese 3-substituierter 4-hydroxypyronone-(2) // *Chem. Ber.* 1959. Bd. 92. S. 982–986
8. *Otogwo K., Kuno F., Omura S.* Arisugacins, Selective Acetylcholinesterase Inhibitors of Microbial Origin // *Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 76. N 1–3. P. 45–54.
9. *Hsung R.P., Zifcsak C.A., Wei L.* et al. Rare Acid-Promoted Elimination of *O*-Methyl Oximes: A Practical Synthesis of 3-Cyano-4-benzopyrones // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64. P. 8736–8740.
10. *Groutas W.C., Stanga M.A., Brubaker M.J.* et al. Substituted 2-Pyrones, 2-Pyridones, and Other Congeners of Elasnin as Potential Agents for the Treatment of Chronic Obstructive Lung Diseases // *J. Med. Chem.* 1985. Vol. 28. P. 1106–1109.

ISODEHYDRACETIC ACID AND ITS ESTERS IN MEERVEIN REACTION

**A. Neshchadin¹, Ch. Pitkovych¹, I. Maksymovych², O. Motovytsky³,
I. Lyashecky³, Yu. Len², T. Yaroshchuk², R. Lytvyn¹**

¹*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: jczrom@gmail.com*

²*Expert center of scientific researches Ministry of
Internal Affairs of Ukraine in Lviv region,
Konyushynna Str., 24, 79007 Lviv, Ukraine*

³*Expert center of scientific researches Ministry of
Internal Affairs of Ukraine in Rivne region,
Gagarina Str., 39, 33003 Rivne, Ukraine*

Cuprocatalytic arylation of isodehydracetic (4,6-dimethyl-2-oxo-2H-5-pyrancarboxylic) acid and its methyl or ethyl esters with arenediazonium salts was investigated. It was found that arylation

occurs at position 3 of pyrone cycle and derivatives of 4,6-dimethyl-2-oxo-3-aryl-2H-5-pyranocarboxylic acids were formed. It is shown that the interaction of the synthesized esters of 3-arylisodehydracetic acid with ammonium acetate in acetic acid medium methyl or ethyl 4,6-dimethyl-2-oxo-3-aryl-1,2-dihydro-5-pyridinecarboxylates were formed.

Key words: pyrones, isodehydracetic acid, arylation, pyridone.

ИЗОДЕГИДРАЦЕТОВАЯ КИСЛОТА И ЕЁ ЭФИРЫ В РЕАКЦИИ МЕЕРВЕЙНА

А. Нецадин¹, Х. Питкович¹, И. Максимович², О. Мотовыльский³,
И. Ляшецкий³, Ю. Лень², Т. Ярошук², Р. Лытвын¹

¹Львовский национальный университет имени Ивана Франко,
ул. Кирилла и Мефодия, 6, 79005 Львов, Украина,
e-mail: jczrom@gmail.com

²НИЭКЦ при Главном управлении МВД Украины во Львовской области,
ул. Конюшинная, 24, 79040 Львов, Украина

³НИЭКЦ при Управлении МВД Украины в Ровенской области,
ул. Гагарина, 39, 33003 Ровно, Украина

Исследовано купрокаталитическое взаимодействие изодегидрацетовой кислоты и ее метилового и этилового эфиров с арендиазониевыми солями и установлено, что при этом происходит арилирование в положение 3 пиринового цикла. Показано, что при взаимодействии синтезированных эфиров 3-арилизодегидрацетовой кислоты с ацетатом аммония в среде уксусной кислоты формируется пиридоновый цикл.

Ключевые слова: пироны, изодегидрацетовая кислота, арилирование, пиридоны.

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2013

Прийнята до друку 19.12.2013