

В. И. Теренин, О. А. Малошицкая

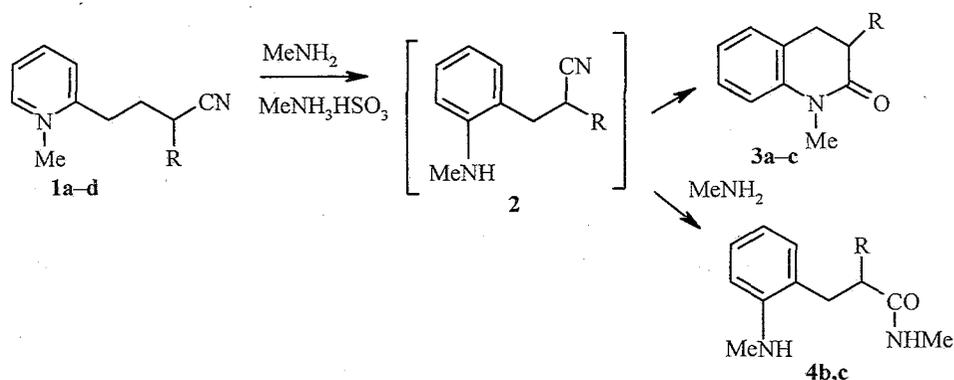
НУКЛЕОФИЛЬНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ 2-ЭТИЛПИРИДИНОВ*

Изучена нуклеофильная перегруппировка 2'-замещенных 2-этилпиридинов под действием метиламина. Показано, что при наличии в боковой цепи нитрильной группы перегруппировка сопровождается ее внутри- и межмолекулярным аммонолизом, что приводит к образованию, соответственно, циклического и линейного амидов. При наличии в боковой цепи пиридина индольного заместителя перегруппировка протекает по классической схеме.

Ключевые слова: аммонолиз нитрилов, нуклеофильная перегруппировка пиридинов.

Функционально замещенные по положению 2 этильной группы 2-этилпиридины, легко получаемые реакцией пиридилэтилирования [1], являются интересными объектами для изучения нуклеофильной перегруппировки. В данной работе впервые были изучены перегруппировки метилиодидов некоторых таких пиридинов, в частности содержащих нитрильную группу в боковой цепи. Они представляют особый интерес, так как в этом случае перегруппировка может сопровождаться вторичными реакциями, связанными с нитрильной группой, и приводить не только к N-метиланилинам, но и к другим классам органических соединений.

Реакцией пиридилэтилирования был синтезирован ряд 3'-замещенных 2-(3-циано)пропилпиридинов. Их соли **1a-d** получены обработкой соответствующих оснований иодистым метилом.



1-4 a R = H, b R = Ph, c R = *n*-Pr, d R = COOEt

* Памяти профессора А. Н. Коста посвящается.

Можно было ожидать, что продуктами перегруппировки будут 2-(2-цианоэтил)-N-метиланилины **2**, которые, однако, обнаружены не были. Единственный продукт перегруппировки соединения **1a**, согласно данным спектров ИК и ЯМР ^{13}C (табл. 1), содержит карбонильную функцию и не содержит цианогруппы. Его молекулярная масса M^+ 161, по данным масс-спектра, табл. 2. На основании спектральных данных этому соединению приписана структура N-метил-3,4-дигидрохинолона-2 (**3a**), образование которого можно объяснить, если предположить, что сначала образуется анилин **2**, который внутримолекулярно циклизуется в результате атаки метиламиногруппы на нитрильную. Последующий гидролиз промежуточно образующегося 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинимина приводит к дигидрохинолону **3a**.

Аналогичные дигидрохинолоны **3b** и **3c** получены в результате перегруппировки соединений **1b** и **1c** соответственно. Кроме того, в каждом случае был выделен второй продукт реакции. Образование его можно объяснить, предположив, как и в первом случае, что сначала образуется анилин **2**, но его цианогруппа подвергается не внутримолекулярной, а межмолекулярной атаке метиламином, присутствующим в растворе в избытке. В результате образуется амидин, гидролиз которого приводит к N-метиламиду 2-замещенной 3-(2-метиламинофенил)пропионовой кислоты **4**. Действительно, согласно спектрам ИК и ЯМР ^{13}C , второе вещество, как и первое, не содержит цианогруппы, а содержит карбонильную. Спектральные данные подтверждают образование N-метиламида **4** (табл. 3, 4). Образование N-метиламидов из нитрилов под действием водного раствора метиламина при 150 °C известно [2].

Интересно отметить, что в спектре ЯМР ^1H сигнал одной из метильных групп является дублетом в результате расщепления на атоме водорода аминогруппы с константой 4.7-5 Гц (табл. 4). Поскольку в спектрах N-метиланилинов сигнал анилиновой метиламиногруппы — это синглет [3], следовательно, в соединениях **4b,c** дублет — это сигнал амидной метильной группы.

Продукт пиридилэтилирования цианоуксусного эфира **1d** имеет еще один центр, по которому может происходить нуклеофильная атака после перегруппировки — атом углерода сложноэфирной группы. Поэтому вторичные процессы могли бы быть связаны с внутри- и межмолекулярной атакой нуклеофила на каждый из электронодефицитных атомов углерода — цианогруппы и сложноэфирной группы. Единственный продукт перегруппировки соединения **1d**, по данным спектров ЯМР и масс-спектров, оказался идентичным соединению **3a**. Таким образом, в условиях реакции происходит гидролиз и декарбоксилирование сложноэфирной группы и внутримолекулярный аммонолиз цианогруппы.

При понижении температуры до 100 °C взаимодействие нитрилов с аминами в водной среде может приводить к амидам, не замещенным по атому азота [2]. В данном случае это не было обнаружено. Продукты реакций, проведенных при 100 и 160 °C, оказались одинаковыми — менялось лишь их соотношение, а общий выход реакции снижался (табл. 5).

Спектры ЯМР ^{13}C 3,4-дигидрохинолонов-2 3а-с

Соединение	$\text{C}_{(4)}$	$\text{C}_{(3)}$	N-CH_3	$\text{C}_{(8)}$	$\text{C}_{(6)}$	$\text{C}_{(4a)}$	$\text{C}_{(7)}$	$\text{C}_{(5)}$	$\text{C}_{(8a)}$	CO	Другие C
3а	25.27	29.35	31.50	114.40	122.62	126.04	127.26	127.53	140.45	170.29	—
3б	29.93	32.87	46.85	114.54	122.87	125.25	126-128, 7 ат. C		140.18	170.76	138.50 ($1'-\text{C}$), 7C, аром. C
3с	30.34	31.58	40.20	114.13	122.46	125.26	127.13	127.80	140.06	172.55	13.18 (CH_3), 20.03 (CH_2CH_3), 29.50 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

Таблица 2

Физико-химические характеристики полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °C	Масс-спектр, m/z (I, %)*
		C	H	N		
3а	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_8$ * ²	<u>49.18</u> 49.23	<u>3.27</u> 3.58	<u>14.53</u> 14.36	117	M^+ 161(88), 132(13), 119(12), 118(100), 117(12), 91(14)
3б	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}$	<u>81.13</u> 81.01	<u>6.26</u> 6.33	<u>5.74</u> 5.91	92	M^+ 237(100), 235(22), 234(20), 208(14), 194(50), 179(13), 132(27), 118(40), 91(19)
3с	$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$	<u>76.94</u> 76.85	<u>7.61</u> 6.89	—	Масло	M^+ 203(13), 161(36), 160(100), 118(11)
4б	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ * ³	<u>73.88</u> 73.55	<u>7.15</u> 7.08	<u>8.80</u> 9.03	142	M^+ 310(7), 237(24), 236(26), 234(38), 210(38), 207(22), 162(38), 132(18), 120(100), 119(32), 91(58), 77(22), 58(20)
4с	$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}^*$ ⁴	Найдено: m/z 234.1738 Вычислено: M^+ 234.1732			Масло	M^+ 310(7), 237(24), 236(26), 234(38), 210(38), 207(22), 162(38), 132(18), 120(100), 119(32), 91(58), 77(22), 58(20)
4е	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2$	<u>81.46</u> 81.35	<u>7.11</u> 6.78	<u>11.41</u> 11.86	112	M^+ 236(100), 235(45), 221(50), 219(15), 204(15), 144(15), 130(50), 120(20), 119(20), 118(100), 117(50), 91(30), 70(40)
4ф	$\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2$	<u>84.82</u> 84.61	<u>6.39</u> 6.41	<u>8.78</u> 8.97	155	M^+ 312(74), 297(24), 235(13), 206(30), 205(12), 204(33), 194(28), 193(100), 120(38), 119(47), 118(51), 91(32), 77(32), 51(25)

* Пики интенсивностью менее 10% не указаны.

² Пикрат. Приведен масс-спектр незамещенного соединения 3а.³ Ацетильное производное.⁴ Масс-спектр высокого разрешения.

Спектры ЯМР ^1H N-метил-3,4-дигидрохинолонов-2 3а-с

Соединение	3-Н	4-Н	N-CH ₃	8-Н	6-Н	5-Н	7-Н	Другие протоны
3а	2.64 (2H, д, д, $J_{34a} = 7.0$, $J_{34b} = 5.4$)	2.88 (2H, д, д, $J_{43a} = 7.9$, $J_{43b} = 6.9$)	3.35 (3H, с)	6.97 (1H, д, $J_{87} = 8.4$)	7.03 (1H, д, д, $J_{67} = 7.4$, $J_{65} = 8.4$, $J_{68} = 1.0$)	7.16 (1H, д, д, $J_{56} = 8.4$, $J_{57} = 1.1$)	7.25 (д, д, д, $J_{76} = 7.4$, $J_{78} = 8.2$, $J_{75} = 1.0$)	
3б	3.84 (1H, т, $J_{34} = 7.7$)	3.20 (1H, д, $J_{43} = 7.6$)	3.40 (3H, с)	7.0 (2H, м)			Ароматические протоны 7.12–7.30, м	
3с	2.53 (1H, м)	2.67 (1H, д, д, $J_{34a} = 8.9$, $J_{4a4b} = 15.3$, 4 _a -H), 2.97 (1H, д, д, $J_{34b} = 5.2$, $J_{4a4b} = 15.3$, 4 _b -H)	3.34 (3H, с)	6.94 (1H, д, $J_{78} = 7.8$)	6.90 (1H, д, д, $J_{67} = 7.8$, $J_{65} = 7.5$)	7.14 (1H, д, $J_{56} = 7.2$)	7.23 (1H, д, д, $J_{78} = 7.8$, = 7.5)	0.90 (3H, т, $J_{3'2'} = 6.9$, CH ₃), 1.36 (2H, м, CH ₂ CH ₃), 1.46 (1H, м, 1a'-H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 1.76 (1H, м, 1'b-CH ₂)

Таблица 4

Спектры ЯМР ^1H N-1-метил-3[2-(метиламино)фенил]пропиоамидов 4б,с

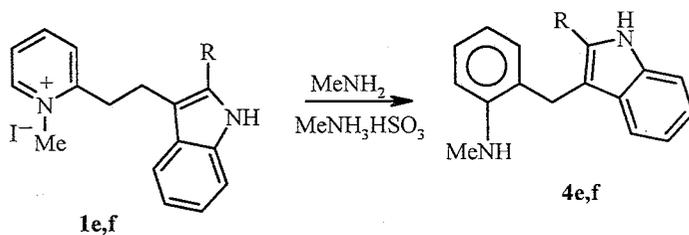
Соединение	2-Н	3-Н	CH ₃ NHCO	CH ₃ NH ₂	3'-Н	5'-Н	6'-Н	4'-Н	Другие протоны
4с	2.3 (1H, м)	2.53 (1H, м, 1a-H), 2.82 (1H, м, 1b-H)	2.62 (3H, д, $J_{\text{CH}_3\text{NH}} = 4.7$)	2.80 (с)	6.58 (1H, д, $J_{34} = 8.4$)	6.63 (1H, д, д, $J_{54} = 8.4$, $J_{56} = 8.4$, $J_{53} = 1.3$)	6.96 (1H, д, д, $J_{64} = 1.7$, $J_{65} = 8.4$)	7.12 (1H, д, д, д, $J_{43} = 8.4$, $J_{45} = 8.4$, $J_{46} = 1.7$)	0.90 (3H, м, $J = 7.3$, CH ₃), 1.30 (2H, м, CH ₂ CH ₃), 1.43 (1H, м, 3a-H, CH ₂ CH ₃ CH ₃), 1.70 (м, 3b-H, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
4б	3.48–3.60 (3H, м)		2.64 (3H, д, $J_{\text{CH}_3\text{NH}} = 5.0$)	2.80 (3H, с)	6.56–6.60 (2H, м)		6.87 (1H, д, д, $J_{65} = 7.5$, $J_{64} = 1.3$)	7.11 (1H, д, д, д, $J_{43} = 8.0$, $J_{54} = 8.0$, $J_{46} = 1.4$)	7.35 (5H, с)

Выход продуктов реакции, %

Соединение	160 °С				100 °С, вода	
	вода		вода + спирт		анилин	дигидрохинолон
	анилин	дигидрохинолон	анилин	дигидрохинолон		
1a	—	40	—	50	Следы	24
1b	15	20	8	10	14	16
1c	18	39	12	23	24	12
1d	Следы	16	Следы	13	Следы	11
1e	72	—	40	—	—	—

Была предпринята попытка рециклизации 2-(2-цианоэтил)пиридина, содержащего на одну метиленовую группу меньше, чем 2-(2-циано)пропилпиридин **1a**. По аналогии с образованием соединения **3a** из соли **1a** можно было ожидать образования 1-метил-2-индолилимина и, после гидролиза, 1-метилиндолона-2. Однако известно [4], что оба эти соединения легко окисляются и, следовательно, в условиях перегруппировки не будут устойчивы. Действительно, продуктов перегруппировки 2-(2-циано)этилпиридина выделено не было.

Реакцией пиридинэтилирования получены 3[2-(2-пиридил)этил]индол и 2-фенил-3[2-(2-пиридил)этил]индол, а затем их метилиодиды **1e,f**. Перегруппировка этих соединений происходит по классической схеме и приводит к 3-замещенным индолам **4e,f**. Никаких побочных процессов, связанных с индольными заместителями, не происходит.



1e R = H, 1f R = Ph; 4e R = H, 4f R = Ph

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР синтезированных соединений записаны на спектрометре фирмы Varian VXR-400 в CDCl_3 , внутренний стандарт TMC. Масс-спектры получены на приборе MS Kratos, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Масс-спектр высокого разрешения записан на приборе VG ZabSpec с использованием перфторкеросина в качестве стандарта. ИК спектры записаны на приборе UR-20 для суспензий в вазелиновом масле.

Нуклеофильная перегруппировка 2'-замещенных 2-этилпиридинов. (Общая методика). А. К 4 ммоль соли **1** добавляют 5 мл 25% водного раствора CH_3NH_2 и 5 мл того же раствора, насыщенного SO_2 при 0 °С.

Б. К 4 ммоль соли **1** добавляют 5 мл 38% этанольного раствора CH_3NH_2 и 5 мл водного 25% раствора CH_3NH_2 , насыщенного SO_2 при 0 °С. В обоих вариантах смеси нагревают в запаянной ампуле 20 ч при 160 °С или 40 ч при 100 °С. Охлаждают, экстрагируют эфиром. Экстракт сушат Na_2SO_4 , упаривают, разделяют на колонке (носитель — силикагель 100-160, элюент — этилацетат–гексан, градиентное элюирование).

Спектры и физико-химические характеристики полученных соединений представлены в табл. 1, 2, 3, 4, выходы — в табл. 5.

3-[2-Метиламинофенил]метил-1H-индол (4e). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.85 (3H, с, N- CH_3); 4.07 (2H, с, CH_2); 6.77 (2H, м, 3'-H, 2-H); 6.85 (1H, д. д. д, $J_{5'4'}=7.2$, $J_{6'5'}=7.3$, $J_{3'5'}=1.0$, 5'-H); 7.2-7.4 (5H, м, 4'-, 4-, 5-, 6-, 7-H); 7.7 (1H, д. д, $J_{6'5'}=7.5$, 6'-H); 7.9 (1H, уш. с, NH).

3-[2-Метиламинофенил]метил-2-фенил-1H-индол (4f). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.80 (3H, с, N- CH_3); 3.70 (1H, уш. с, NH); 3.96 (2H, с, CH_2); 6.62 (2H, м, 3'-, 5'-H (анилин)); 6.96-7.46 (11H, м, $\text{H}_{\text{аром}}$); 8.10 (1H, уш. с, NH).

N-Метил-2-[2-(метиламино)бензил]пентанамид (4c). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.87 (CH_3), 20.60 (CH_2CH_3), 25.94 (CH_3 -амид), 30.65 (CH_3 -анилин), 34.34 (CH_2 -бензил), 35.14 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 48.05 (CH), 110.01(3'-C), 116.80 (5'-C), 124.30 (1'-C), 127.5 (4'-C), 130.04(6'-C), 147.15(2'-C), 176.50(CO). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1660 (CO).

N-Метил-3-[2-(метиламино)фенил]-2-фенилпропанамид (4b). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1660 (CO)

N-Метил-3,4-дигидрохинолон-2 (3a). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 1680 (CO).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Артамонов, Б. А. Розенберг, А. К. Шейнкман, в кн. *Реакции и методы исследования органических соединений*, кн. 14, Химия, Ленинград, 1964.
2. Н. Зильберман, *Химия нитрилов*, Химия, Москва, 1972.
3. A. N. Kost, S. P. Gromov, R. S. Sagitullin, *Tetrahedron*, **37**, 3423 (1981).
4. R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*, Acad. Press., New York, 1970.

Московский государственный университет,
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия
e-mail: vter@org.chem.msu.ru

Поступило в редакцию 07.07.2000