

Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян

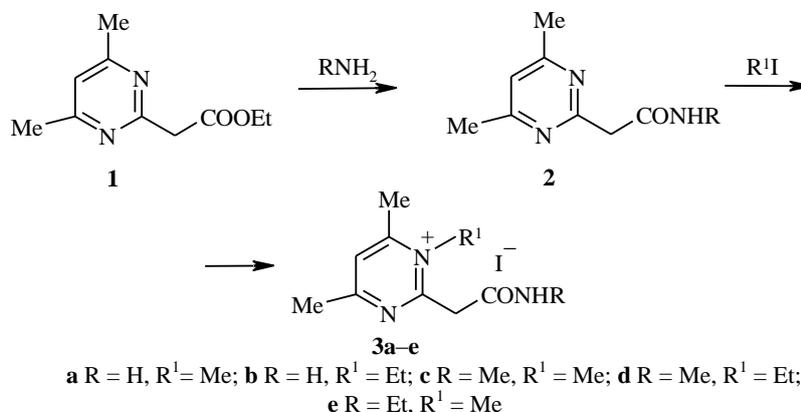
**О ПЕРЕГРУППИРОВКЕ КОСТА–САГИТУЛЛИНА
В РЯДУ ИОДИДОВ
1-АЛКИЛ-2-(КАРБАМОИЛМЕТИЛ)-4,6-ДИМЕТИЛПИРИМИДИНИЯ**

Изучена перегруппировка иодидов 1-алкил-2-(карбамоилметил)пиримидиния в замещенные 2-алкиламиноникотинамиды, протекающая в спиртовых растворах аминов. Показано, что в присутствии воды перегруппировка иодида 2-(карбамоилметил)-1,4,6-триметилпиримидиния сопровождается образованием производного 1,2-дигидро-2-оксоникотиновой кислоты, а под действием этиламина происходит "перегруппировка с переаминированием", приводящая к получению 4,6-диметил-2-этиламиноникотинамида.

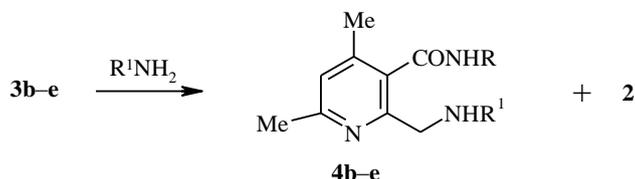
Ключевые слова: 2-алкиламиноникотинамид, алкиламины, нуклеофилы, пиримидиниевая соль, перегруппировка Коста–Сагитуллина.

Недавно мы описали перегруппировку иодметилата 2-(карбамоилметил)-4,6-диметилпиримидина в 4,6-диметил-2-метиламиноникотинамид [1]. Настоящее сообщение продолжает это исследование и также посвящено изучению перегруппировки Коста–Сагитуллина в ряду иодидов 1-алкил-2-(карбамоилметил)-4,6-диметилпиримидиния, т. е. пиримидиниевых солей, содержащих в положении 2 гетероцикла фрагмент амида (алкиламида) уксусной кислоты. В ранее опубликованной серии работ по рециклизациям пиримидиниевых солей в производные 2-алкиламинопиридина [2–6] исследовано влияние отдельных аминных реагентов, а также некоторых заместителей в пиримидиновом кольце на возможность и направление превращения. В данном сообщении изучено влияние амидной группы в боковой цепи гетероцикла на ход трансформации.

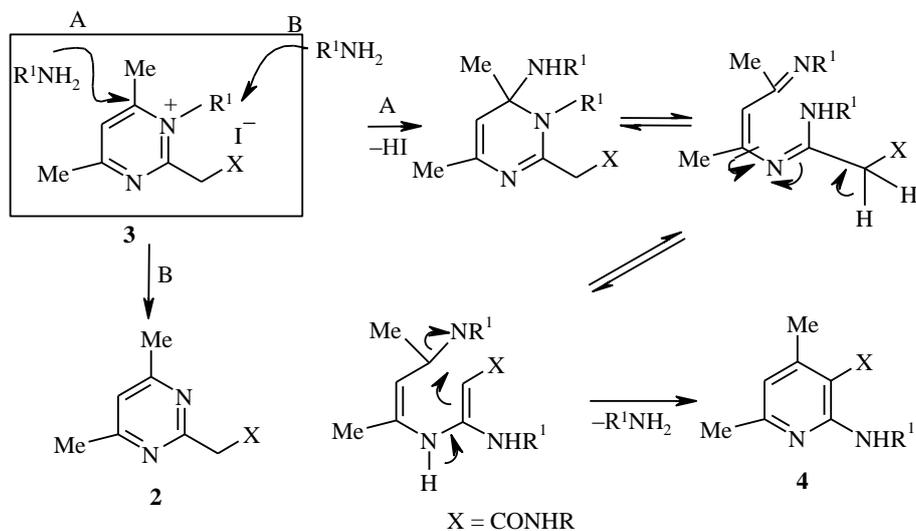
Модели для перегруппировки – соли **3a–e** – синтезированы реакцией 4,6-диметил-2-(этоксикарбонилметил)пиримидина с аммиаком или алкиламинами и последующей кватернизацией полученных 2-(карбамоилметил)-4,6-диметилпиримидинов **2** алкилиодидами.



При нагревании иодидов **3b-e** в запаянной стеклянной ампуле со спиртовыми растворами алкиламинов были выделены продукты перегруппировки – 2-алкиламиноникотинамиды **4** и дезалкилирования – пиримидины **2**, причем во всех превращениях основным продуктом реакции был соответствующий никотинамид **4**.

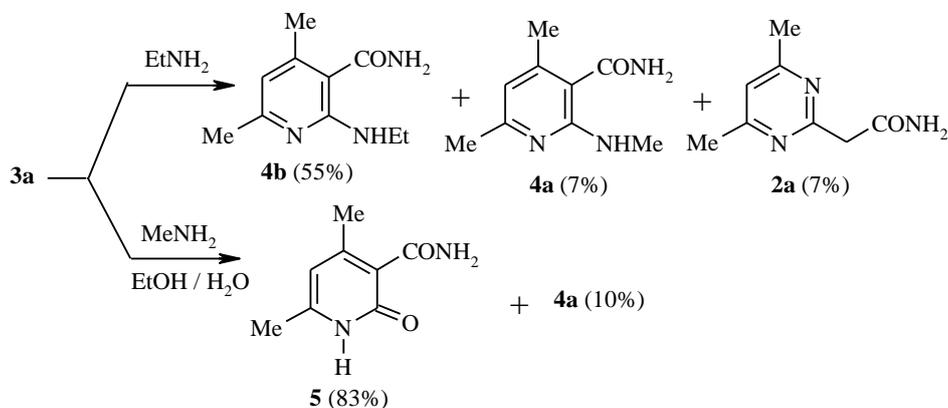


Предполагается, что перегруппировка, начинающаяся с атаки амина по положению 6 пиримидинового ядра иодида **4** (на схеме путь А), приводит к раскрытию связи C₍₆₎-N₍₁₎ кольца и последующей рециклизации полученного ациклического интермедиата за счет замыкания новой связи С-С. Следует заметить, что перегруппировка может быть представлена и с атакой по положению 2 гетероцикла, что, однако, требует отдельного обсуждения. Альтернативное направление атаки нуклеофила по алкильной группе, находящейся у кватернизованного атома азота (путь В), приводит к продукту дезалкилирования **2**, хотя и в этом случае нельзя исключить иные схемы протекания реакции.

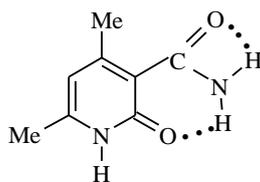


В реакции иодида **3a**, содержащего метильную группу у кватернизованного атома азота, со спиртовым раствором этиламина можно было ожидать протекания "перегруппировки с переаминированием", подобно описанным нами ранее превращениям в ряду иодалкилатов эфира 4,6-диметилпиримидинуксусной кислоты [5, 6]. Действительно, оказалось, что и здесь основным продуктом реакции было вещество, полученное за счет

включения фрагмента аминного реагента (этиламина) в конечную структуру, а именно 4,6-диметил-2-этиламиноникотинамид (**4b**), хотя частично рециклизация сопровождалась также образованием продуктов нормальной перегруппировки **4a** и деметилирования (пиримидин **2**).



В присутствии воды перегруппировка того же иодида **3a** с метиламином приводила с выходом 83% к 1,2-дигидро-2-оксо-4,6-диметилникотинамиду (**5**) и, частично, к получению пиридина **4a**. Отметим, что образование производного пиридона (аналогичного по строению соединению **5**) мы ранее наблюдали при перегруппировке иодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонилметил)пиримидиния в водно-спиртовых растворах аминов [7], что свидетельствует о закономерности таких превращений и их общем характере. В ИК спектре соединения **5** замечено поглощение в области 3580 см⁻¹, соответствующее внутримолекулярным водородным связям. Это, возможно, объясняет факт проявления в спектре ЯМР ¹H протонов амидной группы в виде двух отдельных (в разных областях спектра) уширенных сигналов.



Строение подтверждено методом ЯМР ¹H спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹H всех продуктов рециклизации присутствуют сигналы протонов метильных групп 4- и 6-СН₃, алкиламинного и амидного фрагментов, а также сигналы протонов 5-Н. Примечательно, что сигнал последнего проявляется в существенно более сильном поле (6.09–6.26 м. д.), чем сигналы протонов 5-Н пиримидиниевых солей (7.98–8.15 м. д.) или даже соответствующих пиримидинов **2** (6.9–7.0 м. д.), что позволяет, основываясь на спектрах ЯМР, однозначно констатировать образование продукта перегруппировки. Добавим, что качественным признаком, характерным для всех продуктов рециклизации, в том числе и описанным в ранее опубли-

**Характеристики иодидов
1-алкил-2-(карбамоилметил)-4,6-диметилпиримидиния 3b–e***

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Спектр ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м. д. (J, Гц)	Выход, %
		С	Н			
3b	C ₈ H ₁₁ N ₃ O·C ₂ H ₅ I	<u>37.11</u> 37.40	<u>4.72</u> 5.02	172–173	1.55 (3H, т, J = 8.2, CH ₂ CH ₃); 2.73 (3H, с, 4(6)-CH ₃); 2.97 (3H, с, 6(4)-CH ₃); 4.31 (2H, с, CH ₂ CONH ₂); 4.63 (2H, к, J = 8.2, CH ₂ CH ₃); 7.3 (1H, уш. с, NH); 7.8 (1H, уш. с, NH); 8.15 (1H, с, 5-H)	40
3c	C ₉ H ₁₃ N ₃ O·CH ₃ I	<u>37.14</u> 37.40	<u>4.73</u> 5.02	158–160	2.67 (3H, с, 4-CH ₃); 2.85 (3H, с, 6-CH ₃); 2.90 (3H, д, J = 4.8, NHCH ₃); 4.05 (3H, с, 1-CH ₃); 4.3 (2H, с, CH ₂); 7.35 (1H, уш. с, NH); 8.01 (1H, с, 5-H)	83
3d	C ₉ H ₁₃ N ₃ O·C ₂ H ₅ I	<u>39.56</u> 39.42	<u>5.16</u> 5.41		1.53 (3H, т, J = 7.1, 1-CH ₂ CH ₃); 2.7 (3H, с, 4-CH ₃); 2.85 (3H, с, 6-CH ₃); 2.95 (3H, д, J = 4.8, NHCH ₃); 4.35 (2H, к, J = 7.1, 1-CH ₂ CH ₃); 4.41 (2H, с, CH ₂); 7.81 (1H, уш. с, NHCH ₃); 8.09 (1H, с, 5-H)	70
3e	C ₁₀ H ₁₅ N ₃ O·CH ₃ I	<u>39.22</u> 39.42	<u>5.12</u> 5.41	161–162	1.17 (3H, т, J = 7.1, CH ₂ CH ₃); 2.75 (3H, с, 4-CH ₃); 2.9 (3H, с, 6-CH ₃); 3.19 (3H, д, J = 7.1, CH ₂ CH ₃); 4.13 (3H, с, N-CH ₃); 4.35 (2H, с, CH ₂); 8.07 (1H, с, 5-H); 8.33 (1H, уш. с, NH)	74

* Данные об иоиде **3a** приведены в работе [1].

кованных работах [1–7], является также появление белого пятна при опрыскивании хроматограммы реактивом Эрлиха. Это дает возможность контролировать процесс образования продукта рециклизации хроматографически.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР получены на спектрометре Varian Mercury 300 (300 МГц) в Центре исследования строения молекул Национальной академии наук Армении (программа US CRDF RESC 17-5).

Для хроматографии в тонком слое (с целью определения *R_f*) использовали пластинки Silufol UV-254, проявляли парами иода и реактивом Эрлиха. Препаративное деление проводили колоночной хроматографией на силикагеле (Silica gel L 5/40 Мк).

4,6-Диметил-2-(алкилкарбамоилметил)пиримидин (2). Раствор 1 г (5 ммоль) эфира 2-пиримидинуксусной кислоты **1** в 10 мл 13% спиртового раствора алкиламина нагревают при 90–100 °С в запаянной ампуле в течение 20 ч. Отгоняют растворитель, приливают гексан и отфильтровывают выпавшие кристаллы, которые далее промывают гексаном и сушат. Получают соединения **2b,с**.

4,6-Диметил-2-(метилкарбамоилметил)пиримидин (2b). Выход 0.8 г (88%), т. пл. 106–107 °С, *R_f* 0.17 (ацетон). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.46 (6H, с, 4- и 6-CH₃); 2.83 (3H, д, J = 3, NHCH₃); 3.85 (2H, с, CH₂); 6.94 (1H, с, 5-H); 7.5 (1H, уш. с, NHCH₃). Найдено, %: С 59.94; Н 6.97; N 23.69. C₉H₁₃N₃O. Вычислено, %: С 60.31; Н 7.31; N 23.45.

4,6-Диметил-2-(этилкарбамоилметил)пиримидин (2с). Выход 0.85 г (89%), т. пл. 90–91 °С, R_f 0.16 (ацетон). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.44 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 2.78 (3H, д, к, $J_1 = 3$, $J_2 = 7.2$, NHCH_2CH_3); 3.84 (2H, с, CH_2); 6.98 (1H, с, 5-H); 7.25 (1H, уш. с, NHCH_2CH_3). Найдено, %: С 61.79; Н 8.07, N 21.57. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 62.15; Н 7.82; N 21.74.

Синтез соединения **2а** описан ранее [1].

Иодиды 1-алкил-2-(карбамоилметил)-4,6-диметилпиримидиния (3а–е). Общая методика. В запаянной стеклянной ампуле нагревают в кипящей водяной бане 10 ммоль соответствующего пиримидина **2** и 10 мл алкилиодида. Через 10 ч выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством гексана и сушат на воздухе (таблица).

Амид 4,6-диметил-2-этиламиноникотиновой кислоты (4b). А. Смешивают 0.75 г (2.4 ммоль) иодида **3а** с 8 мл 13% спиртового раствора этиламина и нагревают в запаянной стеклянной ампуле при температуре 95–100 °С в течение 35 ч. По окончании отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают их холодным гексаном и сушат. К кристаллам приливают 3 мл воды, подщелачивают разбавленным раствором КОН, экстрагируют хлороформом и сушат сульфатом магния. После отгонки растворителя остаток хроматографируют на колонке (Silica gel L 5/40, элюент ацетон). Получают 0.25 г (55%) пиридина **4b**, т. пл. 161–162 °С, R_f 0.7 (бензол–ацетон, 1:3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.2$, NHCH_2CH_3); 1.61 (1H, уш. с, NH); 2.35 (3H, с, 4(6)- CH_3); 2.38 (3H, с, 6(4)- CH_3); 3.45 (2H, д, к, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 5.0$, NHCH_2CH_3); 5.75 (1H, уш. с, NH); 5.94 (1H, уш. с, NH); 6.25 (1H, с, 5-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 (8), 193 $[\text{M}]^+$ (65), 178 (13), 176 (35), 175 (13), 165 (14), 161 (82), 149 (14), 148 (47), 147 (100), 134 (47), 133 (12), 122 (20), 121 (12), 119 (8), 108 (11), 107 (61), 106 (46). Найдено, %: С 62.34; Н 7.59; N 21.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 62.15; Н 7.82; N 21.74.

Препаративным делением на колонке было выделено также 0.03 г (7%) амида **4а** и 0.03 г (7%) продукта деметилирования – пиримидина **2**, по т. пл. и ТСХ идентичных заводским образцам [1].

Б. Аналогично, по общей методике взаимодействия иодидов 1-алкилпиримидиния со спиртовыми растворами алкиламинов, реакцией 0.6 г (1.8 ммоль) иодида **3b** с 10 мл 13% этанольного раствора этиламина получают 0.2 г (58%) никотинамида **4b** [т. пл. 161–162 °С, R_f 0.7 (бензол–ацетон, 1:3)] и 0.06 г (19%) амида **2а** [т. пл. 126–127 °С, R_f 0.16 (бензол–ацетон, 1:3)].

Метиламид 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты (4с). В запаянной ампуле нагревают при 90–100 °С в течение 15 ч смесь 0.65 г (2 ммоль) иодида **3с** и 10 мл 15% этанольного раствора метиламина. Далее удаляют растворитель и остаток промывают бензолом. После выпаривания растворителя из бензольной вытяжки оставшуюся массу делят препаративно на колонке силикагеля (элюент ацетон–бензол, 2:1). Получают 0.15 г (40%) никотинамида **4с**, т. пл. 128–130 °С, R_f 0.75 (ацетон) или R_f 0.66 (бензол–ацетон, 1:2) и 0.04 г (10%) **2** ($\text{R} = \text{Me}$), который по т. пл. и ТСХ идентичен заводскому образцу. Спектр ЯМР ^1H соединения **4с** (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, 4(6)- CH_3); 2.35 (3H, с, 6(4)- CH_3); 2.94 (3H, д, $J = 4.8$, NHMe); 2.98 (3H, д, $J = 5.1$, NHCH_3); 5.61 (1H, уш. с, NH); 5.76 (1H, уш. с, NH); 6.23 (1H, 5-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 194 (7), 193 (54), 178 (19), 163 (27), 150 (9), 136 (19), 119 (8), 108 (17), 107 (100), 106 (19), 79 (11), 77 (13). Найдено, %: С 61.94; Н 7.56; N 21.51. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 62.15; Н 7.82; N 21.74.

Метиламид 4,6-диметил-2-этиламиноникотиновой кислоты (4d). Раствор 0.5 г (1.5 ммоль) иодида **3d** в 8 мл 13% спиртового раствора этиламина нагревают в запаянной ампуле при 90–100 °С в течение 25 ч. Далее отгоняют досуха растворитель, а остаток пропускают через колонку из силикагеля (L 5/40), элюируя смесью бензол–ацетон, 2:1. Получают 0.14 г (45%) продукта перегруппировки – пиридина **4d** и 0.03 г (10%) пиримидина **2** ($\text{R} = \text{Me}$).

Соединение **4d**: т. пл. 104–105 °С, R_f 0.66 (бензол–ацетон, 1:2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.2$, NHCH_2CH_3); 2.23 (3H, с, 4(6)- CH_3); 2.33 (3H, с, 6(4)- CH_3); 3.0 (3H, д, $J = 5.1$, NHCH_3); 3.2 (2H, д, к, $J = 7.2$, NHCH_2CH_3); 5.54 (1H, уш. с, NH); 5.69 (1H, уш. с, NH); 6.23 (1H, с, 5-H). Найдено, %: С 63.88; Н 8.51; N 20.08. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 63.74; Н 8.27; N 20.27.

Этиламин 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты (4е). По общей методике перегруппировок взаимодействием 1 г (3 ммоль) иодида 1,4,6-триметил-2-(этилкарбамоилметил)пиримидиния **3е** с 15 мл 15% спиртового раствора метиламина (20 ч, 90–100 °С) и последующим делением на колонке (элюент бензол–ацетон, 2:1) получают 0.2 г (35%) пиридина **4е** и 0.06 г (10%) пиридина **2** (R = Et). Последний по т. пл. (172–173 °С) и ТСХ идентичен с заводским образцом.

Соединение **4е**: масло, R_f 0.5 (ацетон). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, т, $J = 7.2$, NHCH_2CN); 2.37 (3H, с, 4(6)- CH_3); 2.65 (3H, с, 6(4)- CH_3); 3.43 (2H, д, к, $J_1 = 7.2$, $J_2 = 5.1$, NHCH_2CN); 3.58 (3H, д, $J = 5.0$, NHCH_3); 5.63 (1H, уш. с, NH); 6.09 (1H, с, 5-H); 9.58 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 63.94; H 8.47; N 20.02. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 63.74; H 8.27; N 20.27.

Превращение иодида 2-(карбамоилметил)-1,4,6-триметилпиримидиния (3а) в водно-спиртовом растворе метиламина. К раствору 0.4 г (1.3 ммоль) иодида **3а** в 10 мл 15% спиртового метиламина приливают 2 мл воды и нагревают в запаянной ампуле в течение 20 ч при 90–100 °С. По окончании, при пониженном давлении, отгоняют досуха растворитель, к остатку приливают гексан. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают горячим гексаном, а затем несколькими каплями воды и сушат. Получают 0.18 г (83%) 1,2-дигидро-4,6-диметил-3-карбамоил-2-пиридона (**5**), т. пл. 214–215 °С, R_f 0.3 (ацетон). Из гексанового раствора отгоняют растворитель и получают 20 мг (10%) никотинамида **4а**, который по спектру ЯМР ^1H , ТСХ и т. пл. соответствует заводскому образцу. Спектр ЯМР ^1H соединения **5** (CDCl_3), δ , м. д.: 2.35 (3H, с, 4(6)- CH_3); 2.70 (3H, с, 6(4)- CH_3); 5.95 (1H, уш. с, NH); 6.1 (1H, с, 5-H), 9.35 (1H, уш. с, NH); 12.6 (1H, уш. с, NH). Найдено, %: C 58.09; H 6.21; N 16.71. $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 57.82; H 6.07; N 16.86.

Работа была выполнена в рамках научной темы 00-405b Министерства науки и образования Республики Армения, а также совместного с проф. А. Р. Катрицким (Университет Флориды) гранта № ACH-006 98 / ACI-955 Национального фонда науки и передовых технологий Армении (NFSAT) и Фонда гражданских исследований и развития США (US CRDF).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, *Хим. журн. Армении*, **53**, 62 (2000).
2. G. G. Danagulyan, L. G. Sahakyan, A. R. Katritzky, S. N. Denisenko, *Heterocycles*, **53**, 419 (2000).
3. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 698 (2000).
4. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 351 (2001).
5. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 1434 (1999).
6. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *Хим. журн. Армении*, **53**, 147 (2000).
7. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, А. Р. Катрицкий, С. Н. Денисенко, *ХГС*, 1572 (1999).

Институт органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375094
e-mail: gdanag@email.com

Поступило в редакцию 28.08.2001