

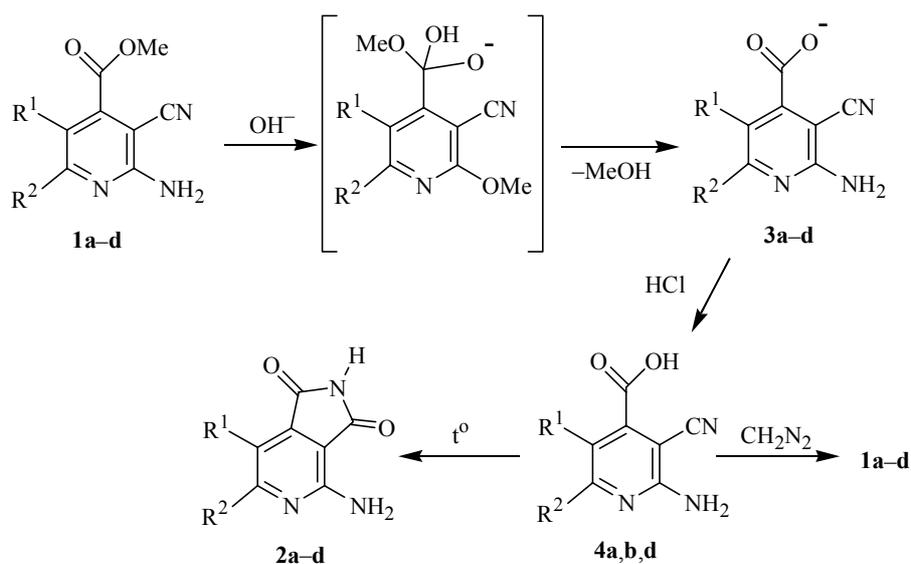
А. Н. Васильев, Я. С. Каюков, А. Н. Лыщиков,
О. Е. Насакин, О. В. Каюкова

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
АЛКИЛ-5,6-ДИАЛКИЛ-2-АМИНО-3-ЦИАНОПИРИДИН-4-
КАРБОКСИЛАТОВ С О-НУКЛЕОФИЛАМИ.
СИНТЕЗ 6,7-ДИАЛКИЛ-4-АМИНО-2,3-ДИГИДРО-1Н-ПИРРОЛО-
[3,4-*c*]ПИРИДИН-1,3-ДИОНОВ

Исследованы реакции алкил-5,6-диалкил-2-амино-3-цианопиридин-4-карбоксилатов с некоторыми О-нуклеофилами, в результате которых синтезированы 6,7-диалкил-4-амино-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионы.

Ключевые слова: амид, аминопиридины, енамины, изоникотиновая кислота, имид, нитрилы, нуклеофилы, пиридины, гидролиз.

Ранее мы сообщали о получении алкил-5,6-диалкил-2-амино-3-цианопиридин-4-карбоксилатов **1a–d** [1]. Наличие в этих соединениях различных функциональных групп предполагает широкие возможности их модификации. Нами был исследован гидролиз пиридинов **1a–d** в различных условиях. Было найдено, что в разбавленных минеральных кислотах гидролиз не протекает даже при длительном кипячении, что, очевидно, связано со стерическими препятствиями, создаваемыми *орто*-заместителями у сложноэфирной и нитрильной групп. Однако при действии концентрированной серной кислоты с последующей нейтрализацией насыщенным раствором соды (условия для протекания гидролиза по механизму $A_{ac}1$ [2]) гидролиз протекает уже при слабом нагревании и приводит к образованию 6,7-диалкил-4-амино-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионов **2a–d** практически с количественными выходами (табл. 1). Строение соединений **2a–d** доказано данными ИК, масс- и ЯМР спектроскопии. В ИК спектре (табл. 2) пирроло[3,4-*c*]пиридинов **2a–d** присутствуют полосы поглощения, относящиеся к валентным колебаниям связи NH в амидном фрагменте в области 3450–3460 см^{-1} . Полосы поглощения в области 1705–1738 и 1686–1696 см^{-1} отвечают колебаниям карбонильной группы и деформационным колебаниям аминогруппы, соответственно, а валентные колебания аминогруппы проявляются в виде полос средней интенсивности в области 3180–3315 см^{-1} . По-видимому, гидроксид-ион менее восприимчив к влиянию стерических затруднений, вследствие чего гидролиз соединений **1a–d** в присутствии гидроксида натрия протекает уже при обычной температуре.



При этом первоначально гидролизу подвергается только сложноэфирная группа, что приводит к образованию 5,6-диалкил-2-амино-3-цианопиридин-4-карбоксилатов натрия **3a-d**, которые можно выделить осторожным упариванием раствора при условии эквимольного количества реагентов.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **2a-d**, **3a-d**, **4a,b,d**

Соединение	Брутто-формула	Найдено %, Вычислено, %			Т. пл., С°	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>60.85</u>	<u>5.05</u>	<u>19.36</u>	223	99
		60.83	5.07	19.35		
2b	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂	<u>59.14</u>	<u>4.44</u>	<u>20.70</u>	235	98
		59.11	4.43	20.69		
2c	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂	<u>56.53</u>	<u>4.72</u>	<u>22.01</u>	269	96
		56.54	4.71	21.99		
2d	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	<u>54.25</u>	<u>3.93</u>	<u>23.72</u>	235	98
		54.23	3.92	23.71		
3a	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ NaO ₂	<u>55.21</u>	<u>4.22</u>	<u>17.58</u>	295	84
		55.23	4.21	17.57		
3b	C ₁₀ H ₈ N ₃ NaO ₂	<u>53.35</u>	<u>3.57</u>	<u>18.65</u>	296	92
		53.34	3.58	18.66		
3c	C ₉ H ₈ N ₃ NaO ₂	<u>50.69</u>	<u>3.77</u>	<u>19.69</u>	240	79
		50.71	3.78	19.71		
3d	C ₈ H ₆ N ₃ NaO ₂	<u>48.24</u>	<u>3.05</u>	<u>21.11</u>	260	96
		48.25	3.04	21.10		
4a	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>60.82</u>	<u>5.05</u>	<u>19.37</u>	250	87
		60.83	5.07	19.35		
4b	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₂	<u>59.13</u>	<u>4.41</u>	<u>20.71</u>	290	84
		59.11	4.43	20.69		
4d	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	<u>54.20</u>	<u>3.95</u>	<u>23.74</u>	160	78
		54.23	3.92	23.71		

Структура солей **3a–d** была предложена на основании данных ИК спектроскопии и элементного анализа. ИК спектры соединений **3a–d** (табл. 2) характеризуются наличием полосы поглощения высокой интенсивности сопряженной цианогруппы в области 2210–2230 cm^{-1} . Интенсивные полосы поглощения в области 3315–3500 cm^{-1} относятся к асимметрическому и симметрическому валентным колебаниям аминогруппы, а полосы поглощения в области 1580–1605 и 1620–1640 cm^{-1} отвечают колебаниям карбоксилат-иона и деформационным колебаниям аминогруппы соответственно. Кроме того, найдено, что при осторожной нейтрализации растворов солей **3a,b,d** образуются 5,6-диалкил-2-амино-3-цианоникотиновые кислоты **4a,b,d**. Строение кислот **4a,b,d** предполагается на основании анализа данных ИК, ЯМР спектроскопии и элементного анализа. В ИК спектрах (табл. 2) соединений **4a,b,d** присутствует полоса поглощения высокой интенсивности в области 2223–2242 cm^{-1} , свидетельствующая о наличии в полученных соединениях сопряженной цианогруппы. Полосы поглощения в области 1683–1692 и 1650–1670 cm^{-1} отвечают колебаниям карбонильной группы и деформационным колебаниям аминогруппы соответственно. Валентные колебания, характерные для аминогруппы, проявляются в области 3320–3390 cm^{-1} . Структура кислот **4a,b,d** также подтверждается превращением их в исходные сложные эфиры **1a–d** при действии диазометана.

Соединения **3** и **4** неустойчивы в растворе и при нагревании или при длительном хранении внутримолекулярно циклизуются в пирроло[3,4-*c*]-пиридин-1,3-дионы **2a–d**.

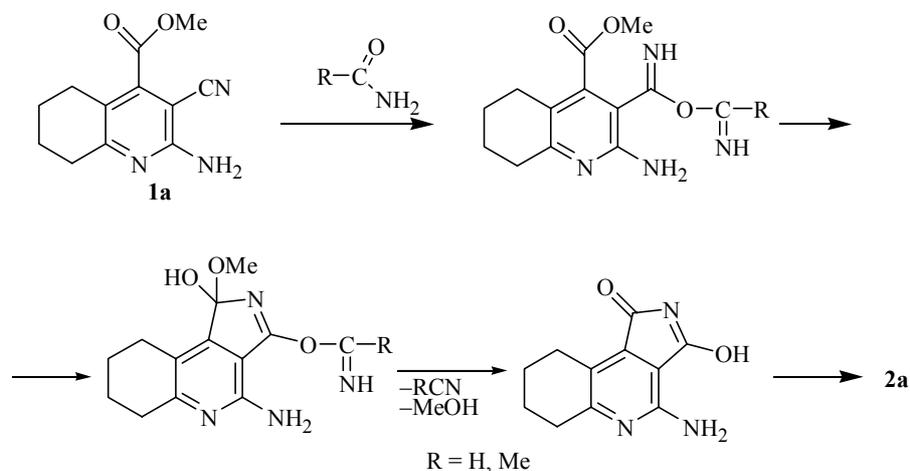
Для соединений, имеющих *o*-енаминитрильный фрагмент, широко известны реакции с бифункциональными соединениями, такими как формамид, приводящие к образованию соответствующих производных пиридо[2,3-*b*]пиримидина [3]. Неожиданно мы нашли, что продуктами реакций пиридинов **1** с формамидом являются пирроло[3,4-*c*]пиридины **2**.

Т а б л и ц а 2

ИК спектры соединений **2a–d**, **3a–d**, **4a,b,d**

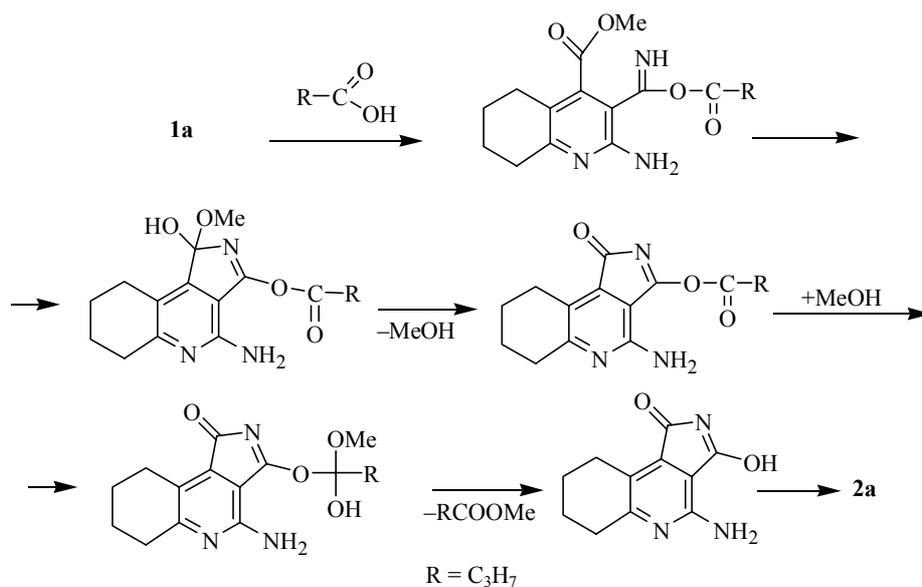
Соединение	ИК спектр, cm^{-1}				
	ν_{NH}	δ_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$[\text{RCO}_2]^-$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$
2a	3455, 3307, 3185	1686	1705, 1726	–	–
2b	3455, 3311, 3182	1696	1720, 1738	–	–
2c	3460, 3310, 3180	1685	1705, 1727	–	–
2d	3450, 3315, 3190	1686	1702, 1720	–	–
3a	3300, 3450	1620	–	1595	2230
3b	3315, 3445	1630	–	1590	2225
3c	3315, 3420	1640	–	1580	2225
3d	3500, 3460	1620	–	1605	2210
4a	3372, 3320	1660	1683	–	2235
4b	3390, 3320	1670	1692	–	2223
4d	3335, 3360	1650	1690	–	2242

Пирроло[3,4-*c*]пиридины **2** образуются также и при реакции пиридинов **1** с гомологами формамида. В связи с этим мы предположили следующую схему протекания реакции:



Согласно этой схеме амиды выступают в качестве *O*-нуклеофилов, которые первоначально, вероятно, присоединяются по цианогруппе. Далее происходит внутримолекулярная циклизация с последующим элиминированием молекулы метанола и молекулы соответствующего нитрила. На справедливость описанной выше схемы взаимодействия пиридинов **1** с амидами указывает то, что из реакционной массы в случае ацетамида был идентифицирован методом ГЖХ выделившийся ацетонитрил.

Вероятно, по аналогичной схеме пиридины **1** взаимодействуют с органическими кислотами. Поскольку возможно проведение этих реакций при полном отсутствии воды (например, с масляной кислотой в среде масляного ангидрида), было предположено, что карбоновые кислоты вступают в реакцию также в качестве *O*-нуклеофилов. В связи с этим мы предполагаем следующую схему:



После присоединения карбоновой кислоты по цианогруппе и последующей внутримолекулярной циклизации с формированием пиррольного цикла происходит расщепление сложноэфирной группы с выбросом молекулы кислоты в виде метилового эфира.

Подтверждением этого механизма может быть то, что при использовании масляной кислоты среди продуктов реакции был выделен и идентифицирован методом ГЖХ образующийся метилбутират.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках типа Silufol UV-254, проявитель УФ облучение и пары иода. ИК спектры получены в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле) на приборе UR-20. Спектры ЯМР регистрировались на приборах Bruker WM-250 (250 МГц) и AM-300 (300 МГц), растворитель ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры высокого и низкого разрешения получены на приборе Varian MAT-212 при энергии ионизации 70 эВ. Хроматографические исследования выполнены на хроматографе ЛХМ-8МД, детектор по теплопроводности, колонка (3000 \times 3 мм) заполнена хроматоном N-AW-DMCS, зернение 0.250–0.315, жидкая фаза ХЕ-60, 5%; температура колонки 120 °С, газ-носитель гелий, 40 мл/мин, ток детектора 140 мкА, чувствительность 30, объем пробы 1 мкл, скорость ленты 240 мм/ч.

5,6-Диалкил-2-амино-3-цианопиридин-4-карбоксилаты натрия (3a–d). Растворяют 0.01 моль пиридина **1a–d** в смеси 0.4 г (0.01 моль) NaOH в 1 мл воды при 60 °С. Затем из полученного раствора осторожно упаривают часть растворителя на водяной бане. Охлаждают до комнатной температуры. Полученную суспензию отфильтровывают. Промывают 2 мл 2-пропанола, затем 5 мл диэтилового эфира. Сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ до постоянной массы. Масс-спектр соединения **3d**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 177 (9), 45 (100), 44 (32) (приведены 3 имеющих пика осколочных ионов).

5,6-Диалкил-2-амино-3-цианопиридин-4-карбоновые кислоты (4a,b,d). Растворяют 0.01 моль пиридина **1a,b,d** в смеси 0.4 г (0.01 моль) NaOH в 1 мл воды при слабом нагревании. К полученному раствору по каплям добавляют 5% раствор соляной кислоты до pH 4 по лакмусу. Через некоторое время наблюдают помутнение реакционной массы. Выкристаллизовывается осадок белого цвета. Полученный осадок отфильтровывают, промывают 5 мл воды. Перекристаллизовывают из воды. Сушат в эксикаторе под вакуумом над P₂O₅ до постоянной массы. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: **4a** – 1.72 (4H, м, CH₂CH₂CH₂CH₂); 2.60 (2H, т, CH₂); 2.70 (2H, т, CH₂); 6.45 (2H, с, NH₂); **4b** – 2.02 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.85 (2H, т, CH₂); 2.97 (2H, т, CH₂); 6.50 (2H, с, NH₂); **4d** – 2.40 (3H, с, CH₃); 6.59 (2H, с, NH₂); 6.83 (1H, с, CH).

6,7-Диалкил-4-амино-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионы (2a–d). Растворяют 0.01 моль пиридина **1a–d** в 2 мл концентрированной серной кислоты при комнатной температуре. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры. Затем нейтрализуют концентрированным раствором гидрокарбоната натрия по лакмусу. В ходе нейтрализации выкристаллизовывается осадок желтого цвета. Осадок отфильтровывают. Промывают 5 мл 2-пропанола. Перекристаллизовывают из ДМФА. Сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ до постоянной массы. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: **2a** – 1.77 (4H, м, CH₂CH₂CH₂CH₂); 2.77 (2H, т, CH₂); 2.90 (2H, т, CH₂); 6.53 (2H, с, NH₂); 10.95 (1H, с, NH); **2b** – 2.16 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.86 (2H, т, CH₂); 3.00 (2H, т, CH₂); 6.53 (2H, с, NH₂); 10.85 (1H, с, NH); **2c** – 2.43 (3H, с, CH₃); 2.45 (3H, с, CH₃); 6.38 (2H, с, NH₂); 10.85 (1H, с, NH); **2d** – 2.50 (3H, с, CH₃); 5.17 (2H, с, NH₂); 6.86 (1H, с, CH); 11.15 (1H, с, NH). Масс-спектр соединения **2a**, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217 (100), 202 (23), 189 (15), 161 (11), 171 (16), 118 (11), 91 (39), 63 (22), 77 (37), 44 (47) (приведены пик молекулярного иона и 9 интенсивных пиков осколочных ионов).

4-Амино-6,7-тетраметилен-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дион (2a). А. Суспендируют 0.231 г (1 ммоль) пиридина **1a** в 2 мл формамида. Полученную суспензию запаивают в ампулу. Нагревают при 130 °С в течение 12 ч. Ампулу осторожно

вскрывают. Содержимое разбавляют 2 мл 1,4-диоксана. Кристаллический осадок желтого цвета отфильтровывают. Промывают 2 мл 1,4-диоксана. Перекристаллизовывают из ДМФА. Сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ до постоянной массы. Получают 0.117 г (54%) соединения **2a** с т. пл. 223 °С. Найдено, %: С 60.84; Н 5.07; N 19.36. С₁₁H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 60.83; Н 5.07; N 19.35.

Б. В условиях, аналогичных методу А, при взаимодействии 0.231 г (1 ммоль) пиридина **1a** с 0.0886 г (1.5 ммоль) ацетамида получают 0.097 г (45%) соединения **2a** с т. пл. 223 °С. Найдено, %: С 60.82; Н 5.05; N 19.34. С₁₁H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 60.83; Н 5.07; N 19.35.

Для доказательства образования ацетонитрила в реакции из фильтрата отгоняют фракцию с температурой кипения 76–85 °С. Наличие в этой смеси ацетонитрила доказывают методом ГЖХ.

В. Суспендируют 0.231 г (1 ммоль) пиридина **1a** в 2 мл свежеперегнанной масляной кислоты. Полученную суспензию запаивают в ампулу. Нагревают при 130 °С в течение 12 ч. Ампулу осторожно вскрывают. Содержимое ампулы разбавляют 2 мл 2-пропанола, кристаллический осадок желтого цвета отфильтровывают. Перекристаллизовывают из ДМФА. Промывают 2-пропанолом. Сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ до постоянной массы. Получают 0.137 г (63%) соединения **2a** с т. пл. 223 °С. Найдено, %: С 60.81; Н 5.05; N 19.37. С₁₁H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 60.83; Н 5.07; N 19.35.

Для доказательства образования метилбутирата в реакции из фильтрата отгоняют фракцию с температурой кипения 95–110 °С. Наличие в этой смеси метилбутирата доказывают методом ГЖХ.

Взаимодействие 2-амино-5,6-тетраметил-3-цианоизоникотиновой кислоты 3a с диазометаном. Растворяют 0.217 г (1 ммоль) кислоты **3a** в 20 мл диоксана. Через полученный раствор пропускают ток диазометана до исчезновения в реакционной смеси исходного соединения. Растворитель отгоняют, полученный осадок метил-2-амино-5,6-тетраметил-3-цианопиридин-4-карбоксилата **1a** отфильтровывают. Перекристаллизовывают из этилацетата, сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅ до постоянной массы. Получают 0.215 г (93%) соединения **1a** с т. пл. 195 °С. Найдено, %: С 62.31; Н 5.72; N 18.14. С₁₁H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 62.33; Н 5.66; N 18.17 [1].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Васильев, Я. С. Каюков, О. Е. Насакин, А. Н. Лыщиков, В. Н. Нестеров, О. В. Каюкова, О. В. Пульхеровская, *ХТС*, 338 (2001).
2. Дж. Марч, *Органическая химия*, Мир, Москва, 1987, **2**, 109.
3. А. Abd El-Hamid, А. Essawy, А. М. Amer, in *Abstracts 4-th Ibn Sina Int. Symp Pure and Appl. Heterocycl. Chem.*, Cairo, 1992, 17.

Чувашский государственный университет,
Чебоксары 428015, Россия
e-mail: caesar7@mail.ru

Поступило в редакцию 10.05.2001