

Е. Ю. Нестерова, А. С. Пугачева, М. В. Воевудский*

ЗАМЕЩЁННЫЕ МОЧЕВИНЫ НА ОСНОВЕ АЗИДОВ 2,6-ДИМЕТИЛ-3,5-ПИРИДИНДИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Азиды 2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбонической кислоты в условиях перегруппировки Курциуса образуют соответствующие изоцианаты, которые реагируют *in situ* с аммиаком, первичными и вторичными аминами с образованием моно-, ди- и тризамещённых мочевинов. Реакция азидов 2,6-диметил-5-этоксикарбонилникотиновой кислоты с имидазолом в данных условиях протекает с образованием симметричной *N,N*-бис[5-(этоксикарбонил)-2,6-диметилпиридин-3-ил]мочевины.

Ключевые слова: амины, ацилазиды, мочевины, перегруппировка Курциуса.

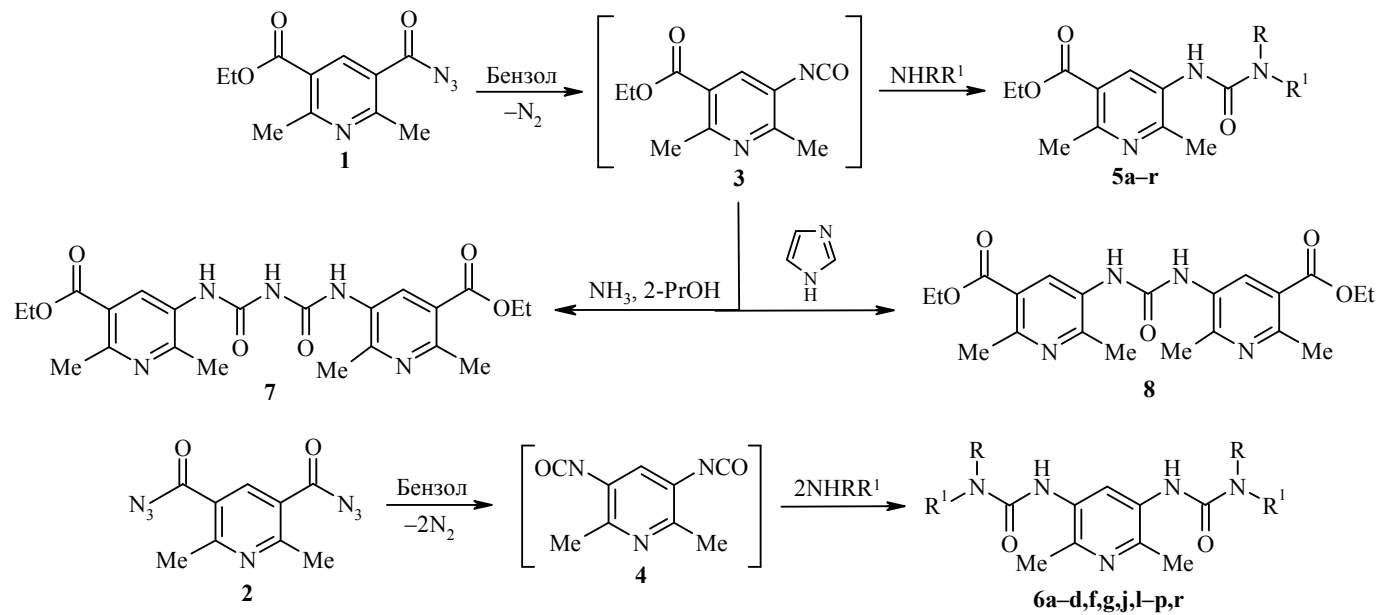
Мочевины, содержащие пиридиновый фрагмент, обладают различной фармакологической активностью [1–5], в том числе и противораковой [1].

Нами изучено образование мочевинов пиридинового ряда в реакции азидов 2,6-диметил-5-этоксикарбонилникотиновой кислоты (**1**) и диазида 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбонической кислоты (**2**) с различными аминами.

При нагревании в сухом инертном растворителе (бензол, толуол) азиды **1**, **2** претерпевают перегруппировку Курциуса с образованием соответствующих изоцианатов **3**, **4**, которые количественно реагируют *in situ* с первичными и вторичными аминами с образованием соответствующих мочевинов **5a–r**, **6a–d**, **6f,g,j,l–p,r**. Следует отметить, что продукты взаимодействия с первичными аминами **5a–o**, **6a–d,f,g,j,l–o** имеют низкую растворимость в большинстве органических растворителей, тогда как тризамещённые мочевины **5p–r**, **6p,r**, полученные из вторичных аминов, хорошо растворимы в полярных и неполярных органических растворителях (гексан, бензол, толуол, низшие спирты), что осложняет их полное выделение и очистку.

В зависимости от количества аммиака, взаимодействующего с изоцианатами **3**, **4**, наблюдается образование различных продуктов реакции. Так, 20–30-кратный избыток водного аммиака приводит к мочевинам **5a**, **6a**, которые дают положительную качественную реакцию с *p*-*N,N*-диметиламинобензальдегидом на незамещённую мочевиновую группу [6]. А при действии небольшого избытка аммиака в присутствии 2-пропанола в качестве основного продукта реакции образуется биурет **7** или высокоплавкое вещество, по видимому, полимерного строения. Следует отметить, что при взаимодействии азидов **1** с имидазолом нам не удалось получить мочевину, содержащую имидазольный фрагмент. Полученное соединение было охарактеризовано как мочевина **8**, образование которой в качестве основного продукта реакции также наблюдалось нами при взаимодействии азидов **1** с *трет*-бутанолом [7].

Для полученных соединений **5a–r**, **6a–d,f,g,j,l–p,r** с увеличением степени замещения у атомов азота наблюдается (табл. 1) понижение температуры плавления. Так, мономочевины **5b–o** являются высокоплавкими веществами (т. пл. 170–220 °С) в отличие от мочевинов **5p–r**, полученных на основе вторичных аминов (т. пл. < 150 °С). Димочевины **6b,c,f,g,j,l–o**, содержащие первичные амины, разлагаются при температурах 280–320 °С, тогда как димочевины **6p,r**, содержащие фрагменты диэтиламина и морфолина, имеют т. пл. < 200 °С.



a-o R = H, **a** R¹ = H, **b** R¹ = Ph, **c** R¹ = 1-нафтил, **d** R¹ = 2-MeC₆H₄, **e** R¹ = 3-MeC₆H₄,
f R¹ = 4-MeC₆H₄, **g** R¹ = 2-MeOC₆H₄, **h** R¹ = 3-MeOC₆H₄, **i** R¹ = 4-EtOC₆H₄, **j** R¹ = 4-HOC₆H₄,
k R¹ = 4-HO-2,6-Me₂C₆H₂, **l** R¹ = 4-BrC₆H₄, **m** R¹ = Bn, **n** R¹ = *c*-Hex, **o** R¹ = 2-Py;
p R = R¹ = Et, **q** R+R¹ = (CH₂)₅, **r** R+R¹ = (CH₂)₂O(CH₂)₂

Таблица 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		Вычислено, %				
		С	Н	Н		
5a	C ₁₁ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>55.75</u>	<u>6.48</u>	<u>17.85</u>	145–147	55
		55.69	6.37	17.71		
5b	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>65.25</u>	<u>6.28</u>	<u>13.35</u>	185–186	99
		65.16	6.11	13.41		
5c	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>69.75</u>	<u>5.68</u>	<u>11.65</u>	180–182	70
		69.41	5.82	11.56		
5d	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>66.15</u>	<u>6.58</u>	<u>12.75</u>	220–221	93
		66.04	6.47	12.84		
5e	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>66.11</u>	<u>6.38</u>	<u>12.95</u>	175–177	95
		66.04	6.47	12.84		
5f	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>66.19</u>	<u>6.61</u>	<u>12.95</u>	178–180	94
		66.04	6.47	12.84		
5g	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>62.75</u>	<u>6.28</u>	<u>12.35</u>	173–175	92
		62.96	6.16	12.24		
5h	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>62.83</u>	<u>6.03</u>	<u>12.13</u>	160–162	96
		62.96	6.16	12.24		
5i	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄	<u>63.97</u>	<u>6.56</u>	<u>11.85</u>	198–200	98
		63.85	6.49	11.76		
5j	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>62.09</u>	<u>5.68</u>	<u>12.84</u>	272–275 (с разл.)	96
		62.00	5.81	12.76		
5k	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₄	<u>63.75</u>	<u>6.57</u>	<u>11.89</u>	203–205	85
		63.85	6.49	11.76		
5l	C ₁₇ H ₁₈ BrN ₃ O ₃	<u>52.21</u>	<u>4.48</u>	<u>10.56</u>	215–216	87
		52.06	4.63	10.71		
5m	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₃	<u>66.15</u>	<u>6.32</u>	<u>12.93</u>	180–182	90
		66.04	6.47	12.84		
5n	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>64.07</u>	<u>7.68</u>	<u>13.31</u>	195–197	88
		63.93	7.89	13.16		
5o	C ₁₆ H ₁₈ N ₄ O ₃	<u>61.26</u>	<u>5.48</u>	<u>17.65</u>	193–194	99
		61.14	5.77	17.82		
5p	C ₁₅ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>61.65</u>	<u>7.78</u>	<u>14.16</u>	128–130	77
		61.41	7.90	14.32		
5q	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃	<u>62.77</u>	<u>7.48</u>	<u>13.59</u>	118–119	67
		62.93	7.59	13.76		
5r	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₄	<u>58.74</u>	<u>6.67</u>	<u>13.82</u>	110–112	45
		58.62	6.89	13.67		
6a	C ₉ H ₁₃ N ₅ O ₂	<u>48.65</u>	<u>5.94</u>	<u>31.23</u>	250 (возг.)	60
		48.42	5.87	31.37		
6b	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂	<u>67.31</u>	<u>5.49</u>	<u>18.53</u>	300–305 (с разл.)	95
		67.18	5.64	18.65		
6c	C ₂₉ H ₂₅ N ₅ O ₂	<u>73.41</u>	<u>5.45</u>	<u>14.59</u>	295–300 (с разл.)	88
		73.25	5.30	14.73		
6d	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂	<u>68.63</u>	<u>6.13</u>	<u>17.41</u>	320–325 (с разл.)	90
		68.47	6.25	17.36		
6f	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂	<u>68.65</u>	<u>6.38</u>	<u>17.21</u>	280–282	93
		68.47	6.25	17.36		
6g	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₄	<u>63.58</u>	<u>5.87</u>	<u>15.87</u>	315–320 (с разл.)	85
		63.44	5.79	16.08		
6j	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₄	<u>62.03</u>	<u>5.35</u>	<u>17.04</u>	310–315 (с разл.)	70
		61.91	5.20	17.19		
6l	C ₂₁ H ₁₉ Br ₂ N ₅ O ₂	<u>47.21</u>	<u>3.72</u>	<u>12.97</u>	275–280 (с разл.)	77
		47.30	3.59	13.13		
6m	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂	<u>68.34</u>	<u>6.39</u>	<u>17.49</u>	315–320 (с разл.)	80
		68.47	6.25	17.36		
6n	C ₂₁ H ₃₃ N ₅ O ₂	<u>65.19</u>	<u>8.35</u>	<u>18.21</u>	280–282	83
		65.09	8.58	18.07		
6o	C ₁₉ H ₁₉ N ₇ O ₂	<u>60.32</u>	<u>5.16</u>	<u>26.06</u>	289–291	91
		60.47	5.07	25.98		
6p	C ₁₇ H ₂₉ N ₅ O ₂	<u>60.99</u>	<u>8.63</u>	<u>20.68</u>	198–200	65
		60.87	8.71	20.88		
6r	C ₁₇ H ₂₅ N ₅ O ₄	<u>56.32</u>	<u>7.05</u>	<u>19.12</u>	205–207	67
		56.19	6.93	19.27		

В высокочастотной области ИК спектров мочевины **5a–r**, **6a–d,f,g,j,l–p,r** присутствуют полосы валентных колебаний NH-групп в области 3350–3270 см^{-1} (табл. 2, 3). Валентные колебания NH_2 -группы при 3450–3400 см^{-1} обнаруживаются в спектрах мочевины **5a** и **6a**. Наличие сложноэфирной и мочевиной групп в соединениях **5a–r** подтверждается присутствием в спектрах интенсивной полосы поглощения в области 1760–1720 (этоксикарбонильный фрагмент) и 1690–1635 см^{-1} (I амидная полоса). В спектрах димочевины **6a–d,f,g,j,l–p,r** наблюдается только I амидная полоса в области 1700–1640 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H (табл. 2, 3) мочевины **5a–r** присутствуют сигналы протонов неэквивалентных метильных групп в положениях 2 и 6 пиридинового кольца с химическим сдвигом 2.36–2.56 и 2.50–2.71 м. д. соответственно. Положение сигнала H-γ пиридинового кольца (синглет в области 7.91–8.80 м. д.) зависит от электронного влияния заместителей в β-положении (табл. 1). В спектрах мочевины **5b–j,l–o**, содержащих арильный заместитель у атома азота, данный сигнал претерпевает сдвиг в слабое поле на 0.6–0.8 м. д. по сравнению с положением сигнала γ-протона в спектре монозамещённой мочевины **5a**. В спектрах мочевины **5k,p–r** этот сигнал смещён в сильное поле на 0.6–0.7 м. д. что, вероятно, связано с увеличением электронной плотности на пиридиновом кольце за счёт электронодонорных заместителей в мочевином фрагменте. В спектрах *N,N'*-дизамещённых мочевины, содержащих ароматический и пиридиновый фрагменты, сигналы протонов NH-групп проявляются в виде двух синглетов в области 7.29–9.64 м. д., что согласуется с литературными данными [3, 8, 9]. Для *N,N,N'*-тризамещённых мочевины **5p–r** сигнал NH-протона проявляется в области 7.65–8.25 м. д., что позволяет отнести более сильнополюсный сигнал NH-протона в спектрах *N,N'*-дизамещённых мочевины к NH-группе, связанной с пиридиновым кольцом (табл. 2).

Замена сложноэфирной группы на мочевиновую в соединениях **6a–d,f,g,j,l–p,r** приводит к смещению сигналов протонов метильных групп в положениях 2 и 6 пиридинового кольца на 0.09–0.16 м. д. в сильное поле; значение сдвига сигнала H-γ пиридинового кольца в сильное поле составляет 0.1–0.3 м. д. в присутствии арильных заместителей для спектров соединений **6a–d,f,g,j,l** и 0.4–0.6 м. д. – для спектров соединений **6p,r**, содержащих фрагмент диэтиламина и морфолина соответственно. Сигналы протонов NH-групп также смещаются на 0.1–0.4 м. д. в сильное поле по сравнению с положением этих же протонов в спектрах соответствующих мономочевины **5a–d,f,g,j,l–p,r**.

Следует отметить, что в соединениях **5o**, **6o**, полученных с использованием 2-аминопиридина, сигнал протона одной из NH-групп мочевинового фрагмента сильно сдвинут в слабое поле и проявляется при 11.10 и 10.89 м. д. соответственно. Это может быть связано с образованием внутримолекулярной водородной связи между атомом азота пиридинового кольца заместителя и протоном NH-группы мочевинового фрагмента аналогично образованию водородной связи в *N,N'*-дипиридилмочевины [2], которое приводит к существенному слабополюсному сдвигу сигнала одной из NH-групп.

Мочевины с различной степенью замещения у атома азота существенно отличаются по характеру распада молекул под действием электронного удара [10]. Для *N,N'*-дизамещённых арилсодержащих мочевины наиболее характерным является образование фрагментов соответствующих изоцианатов и

Спектральные характеристики соединений 5a–г

Соединение	ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1}			Спектр ЯМР ^1H (ДМСO- d_6 +CCl $_4$), δ , м. д. (J , Гц)							
	ν_{NH}	$\nu_{\text{C=O}}$	$\nu_{\text{NHC=O}}$	COOEt		2,6-CH $_3$ (3H, c) и (3H, c)	H-4 (1H, c)	NH (1H, c)	NH (1H, c)	Другие протоны	
				CH $_3$ (3H, т)	CH $_2$ (2H, к)						
5a	3400*, 3280	1760	1690	1.33	4.31	2.54	2.71	8.06	9.64	–	4.55 (2H, c, NH $_2$)
				$(J = 7.2)$							
5b	3300	1750	1660	1.39	4.32	2.45	2.61	7.91	8.66	8.79	6.89 (1H, т, $J = 7.2$, H-4'); 7.21 (2H, т, $J = 7.2$, H-3',5'); 7.43 (2H, д, $J = 7.2$, H-2',6')
				$(J = 7.1)$							
5c	3300	1755	1660	1.32	4.30	2.56	2.64	8.75	8.59	9.22	7.47–7.69 (4H, м, H-5',6',7',8'); 7.95 (1H, д, $J = 8.0$, H-4'); 7.99 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 8.17 (1H, д, $J = 8.0$, H-2')
				$(J = 6.9)$							
5d	3290	1745	1660	1.32	4.30	2.47	2.62	8.65	8.07	8.22	2.27 (3H, c, ArCH $_3$); 6.87 (1H, т, $J = 7.2$, H-5'); 7.04–7.10 (2H, м, H-3',4'); 7.82 (1H, д, $J = 7.2$, H-6')
				$(J = 7.0)$							
5e	3300	1750	1660	1.38	4.32	2.48	2.61	8.68	7.97	8.82	2.30 (3H, c, ArCH $_3$); 6.70 (1H, д, $J = 6.4$, H-4'); 7.05 (1H, т, $J = 6.4$, H-5'); 7.15 (1H, д, $J = 6.4$, H-6'); 7.32 (1H, c, H-2')
				$(J = 7.1)$							
5f	3320, 3270	1750	1660	1.38	4.33	2.47	2.62	8.67	7.87	8.72	2.27 (3H, c, ArCH $_3$); 6.98 (2H, д, $J = 6.7$, H-3',5'); 7.28 (2H, д, $J = 6.7$, H-2',6')
				$(J = 7.1)$							
5g	3260	1750	1660	1.38	4.31	2.49	2.62	8.65	8.58	8.59	3.94 (3H, c, OCH $_3$); 6.76–6.87 (3H, м, H-3',4',5'); 8.15 (1H, д, $J = 7.1$, H-6')
				$(J = 6.9)$							
5h**	3290	1755	1650	1.41	4.36	2.50	2.63	8.68	7.88	8.78	3.78 (3H, c, OCH $_3$); 6.44 (1H, д, $J = 6.4$, H-6'); 6.84 (1H, д, $J = 6.4$, H-4'); 7.07 (1H, т, $J = 6.4$, H-5'); 7.20 (1H, c, H-2')
				$(J = 6.8)$							

5i	3310	1750	1660	1.38 4.32 ($J = 6.7$)	2.47	2.62	8.69	7.79	8.58	1.42 (3H, т, $J = 7.0$, 4'-CH ₂ CH ₃); 3.96 (2H, к, $J = 7.0$, 4'-CH ₂ CH ₃); 6.73 (2H, д, $J = 8.0$, H-3',5'); 7.29 (2H, д, $J = 8.0$, H-2',6')
5j	3390*** 3300	1720	1650	1.31 4.29 ($J = 6.9$)	2.50	2.61	8.67	8.08	9.11	6.70 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar) 7.23 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.83 (1H, с, OH)
5k	3280	1755	1650	1.30 4.27 ($J = 6.6$)	2.46	2.61	7.91	8.21	8.65	2.12 (6H, с, 2',6'-CH ₃); 6.48 (2H, с, H-3',5'); 9.18 (1H, с, OH)
5l	3330	1740	1660	1.32 4.31 ($J = 6.9$)	2.48	2.62	8.64	8.31	9.37	7.46 (4H, с, H Ar)
5m**	3330	1720	1640	1.37 4.25–4.36* ⁴ ($J = 7.0$)	2.40	2.60	8.66	6.94* ⁵	7.81	4.25–4.36 (2H, м, CH ₂ Ph); 7.18–7.25 (1H, м, H Ph); 7.28–7.35 (4H, м, H Ph);
5n	3310	1745	1650	1.39 4.29 ($J = 6.8$)	2.40	2.60	8.68	6.20–6.28* ⁴	7.48	1.10–1.29 (4H, м, 2CH ₂ циклогексил); 1.55–1.82 (6H, м, 3CH ₂ циклогексил); 3.48–3.56 (1H, м, 1-CH циклогексил)
5o**	3225	1720	1690	1.39 4.33 ($J = 7.6$)	2.49	2.50	8.80	9.82	11.10	6.92–6.98 (1H, м, H-5'); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.64–7.72 (1H, м, H-4'); 8.23 (1H, д, $J = 4.8$, H-6')
5p**	3250	1720	1635	1.37 4.29 ($J = 7.4$)	2.38	2.67	7.95	7.84	–	1.16 (6H, т, $J = 6.8$, 2CH ₃); 3.32 (4H, к, $J = 6.8$, 2CH ₂)
5q	3250	1740	1650	1.31 4.28 ($J = 6.6$)	2.36	2.64	7.95	8.25	–	1.43–1.65 (6H, м) и 3.37–3.46 (4H, м, (CH ₂) ₅)
5r	3240	1725	1645	1.39 4.32 ($J = 6.7$)	2.38	2.67	7.98	8.05	–	3.38–3.46 (4H, м) и 3.59–3.66 (4H, м, 4CH ₂ морфолин)

* ν_{NH_2} .
** Растворитель ДМСО-d₆.
*** ν_{OH} .
⁴ Мультиплет.
⁵ Уширенный синглет.

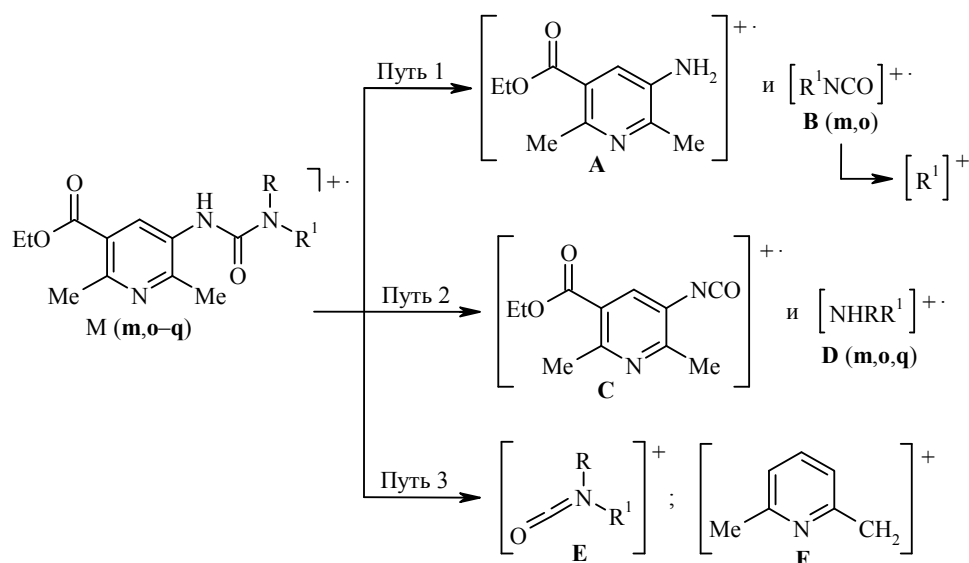
Спектральные характеристики соединений ба–d,f,g,j,l–p,r

Соединение	ИК спектр (КВт), ν , см^{-1}		Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)				
	ν_{NH}	$\nu_{\text{NH-C=O}}$	2,6-CH ₃ (6H, c)	H-4 (1H, c)	2NH (2H, c)	2NH (2H, c)	Другие протоны
ба*	3450** 3320	1700	2.25	8.26	7.71	–	5.95 (4H, c, 2NH ₂)
бб	3290	1655	2.35	8.50	7.77	8.66	6.87 (2H, т, $J = 6.7$, 2H-4'); 7.19 (4H, т, $J = 6.7$, 2H-3',5'); 7.41 (4H, д, $J = 6.7$, 2H-2',6')
бс	3305	1650	2.46	8.74	8.22	9.12	7.47–7.63 (8H, м, 2H-5',6',7',8'); 7.96 (2H, д, $J = 8.1$, 2H-4'); 8.01 (2H, д, $J = 8.1$, 2H-3'); 8.20 (2H, д, $J = 8.1$, 2H-2')
бд	3280	1655	2.37	8.37	7.92	8.15	2.29 (6H, c, 2ArCH ₃); 6.83–6.89 (2H, м, 2H-5'); 7.00–7.12 (4H, м, 2H-3',4'); 7.82 (2H, д, $J = 6.6$, 2H-6')
бф	3290	1660	2.32	8.47	7.52	8.52	2.25 (6H, c, 2ArCH ₃); 6.97 (4H, д, $J = 6.8$, 2H-3',5'); 7.28 (4H, д, $J = 6.8$, 2H-2',6')
бг	3350 3280	1665	2.37	8.38	8.16	8.42	3.91 (6H, c, 2OCH ₃); 6.80–6.95 (6H, м, 2H-3',4',5'); 8.13 (2H, д, $J = 7.6$, 2H-6')
бж	3300	1660	2.34	8.58	7.85	8.66	6.68 (4H, д, $J = 9.0$, H Ar); 7.23 (4H, д, $J = 9.0$, H Ar); 9.07 (2H, c, 2OH)
бл	3280	1655	2.36	8.57	8.08	9.16	7.45 (8H, c, H Ar)
бм	3310	1650	2.31	8.36	6.61	7.49	4.32 (4H, c, 2CH ₂ Ph); 7.12–7.25 (2H, м, H Ph); 7.27–7.35 (8H, м, H Ph)
бн	3300	1655	2.24	8.39	6.25***	7.43	1.05–1.90 (20H, м) и 3.35–3.50 (2H, м, 2C ₆ H ₁₁)
бо	3225	1695	2.46	8.93	9.83	10.89	7.0–7.06 (2H, м, 2H-5'); 7.32 (2H, д, $J = 8.4$, 2H-3'); 7.68–7.83 (2H, м, 2H-4'); 8.28 (2H, д, $J = 6.2$, 2H-6')
бр	3340	1660	2.31	7.61	7.35	–	1.05–1.25 (12H, м, 4CH ₂ CH ₃); 3.31–3.39 (8H, м, 4CH ₂ CH ₃)
бр	3245	1640	2.30	7.41	7.95	–	3.41–3.43 (8H, м) и 3.55–3.67 (8H, м, 8CH ₂ морфолин)

* Растворитель ДМСО-d₆.** ν_{NH_2} .

*** Уширенный синглет.

аминов, способных образовывать данную мочевины (пути 1, 2). В *N,N,N'*-тризамещённых мочевинах распад протекает с образованием преимущественно фрагментов *N,N*-дизамещённых изоцианатов (путь 3).



В масс-спектрах *N,N'*-дизамещённых мочевин **5m,o**, **8** (табл. 4) присутствуют пики молекулярных ионов с интенсивностью 12–15%, фрагментация которых связана с распадом мочевинового фрагмента (путь 1, 2) в соответствии с [10, 11]. Основным направлением распада в случае соединений **5m** и **8** является образование иона этилового эфира 2,6-диметил-5-аминоникотиновой кислоты (**A**, m/z 194), пик которого в спектрах этих соединений является максимальным, тогда как в спектре соединения **5o** максимальной интенсивностью обладает пик иона 2-аминопиридина (**D**_o, m/z 94, путь 2). По-видимому, это связано с локализацией заряда иона на атоме азота аминогруппы, который в α -положении пиридинового ядра более резонансно стабилизирован, чем в β -положении. Пики ионов бензилизотиоцианата (**B**_m, m/z 133) и 2-пиридилизотиоцианата (**B**_o, m/z 120) присутствуют в спектрах этих соединений с интенсивностью 29 и 23% соответственно. В спектре соединения **5m**, вероятно, последующая фрагментация иона **B**_m приводит к появлению интенсивного пика резонансно стабилизированного бензильного иона **R**_m¹ (m/z 91, 70%). В спектре соединения **5o** интенсивность пика катиона пиридиния **R**_o¹ (m/z 78, 33%) практически в два раза меньше (табл. 4).

Таблица 4

Масс-спектры мочевин **5m,o-q** и **8**

Соединение	[M] ⁺	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)						
		A 194	B	R ¹	C 220	D	E	F 106
5m	327 (15)	(100)	133 (29)	91 (70)	(19)	107 (26)	–	(40)
5o	314 (15)	(32)	120 (23)	78 (32)	(4)	94 (100)	–	–
5p	293 (7)	–	–	–	–	–	100 (100)	(26)
5q	305 (20)	–	–	–	(12)	84 (16)	112 (100)	–
8	414 (12)	(100)	–	–	(30)	194 (100)	–	(12)

В масс-спектрах N,N,N' -тризамещённых мочеви́н **5p,q** присутствуют пики молекулярных ионов интенсивностью 7 и 20% соответственно, фрагментация которых с наибольшей вероятностью протекает с отщеплением ионов диза́мещённых изоцианатов **E(p,q)** (путь 3), проявляющихся в спектре в виде пиков **E_p** (m/z 100) и **E_q** (m/z 112) с интенсивностью 100% (табл. 4). 2,6-Диметилпиридиновый фрагмент **F** (m/z 106) присутствует в спектрах мочеви́н **5m,p, 8** в виде пика средней и низкой интенсивности.

Таким образом, азиды 2,6-диметил-3,5-пиридиндикарбоновой кислоты и её моноэтилового эфи́ра в условиях перегруппировки Курциуса реагируют с первичными, вторичными аминами и аммиаком с образованием соответствующих мочеви́н, распад которых под действием ЭУ согласуется с общепринятой схемой распада данного класса соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Specord 75IR в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Varian VXR-300 (300 МГц) в $\text{DMSO-}d_6\text{-CCl}_4$, 4:1, внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры записаны на газовом хроматографе с масс-спектрометрическим детектором Varian 1200L (колонка 0.25 мм \times 50 м, неподвижная фаза SE-30 (полиметилсиликон + 5% фенилсиликона), газ-носитель – гелий, температура испарителя 300 °С, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ проведён на приборе Vario EL III (Elementar). Температуры плавления определены визуально в открытом капилляре в приборе для определения температуры плавления (ПТП). Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ–АФ–А, проявитель – пары иода.

Азид 2,6-диметил-5-этоксикарбонил-3-пиридиндикарбоновой кислоты (**1**) синтезирован по методике [12], диазид 2,6-диметилпиридин-3,5-дикарбоновой кислоты (**2**) – согласно методике [7].

Этиловый эфир 5-[(аминокарбонил)амино]-2,6-диметилникотиновой кислоты (5a). К 1.5 г (6 ммоль) моноазида **1** добавляют 15 мл 35% водного раствора аммиака и кипятят в течение 30 мин. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством воды, кристаллизуют из 2-PrOH.

Мочевины 5b–r (общая методика). Смесь 1.99 г (8 ммоль) моноазида **1** и 9 ммоль соответствующего амина в 10 мл сухого бензола кипятят в течение 1 ч. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 2-PrOH. Соединения **5p–r** выделяют путём отгонки бензола из реакционной смеси в вакууме с последующей перекристаллизацией остатка из 2-PrOH.

Димочевины 6a–d,f,g,j,l–p,r (общая методика). Смесь 1.96 г (8 ммоль) диазида **2** и 18 ммоль соответствующего амина в 10 мл сухого бензола кипятят в течение 1 ч. Раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из EtOH. Соединения **6p,r** выделяют путём отгонки из реакционной смеси бензола в вакууме с последующей перекристаллизацией остатка из 2-PrOH.

Этиловый эфир 5-({(2,6-диметил-5-(этоксикарбонил)пиридин-3-ил}амино)-карбонил)амино}карбонил)амино)-2,6-диметилникотиновой кислоты (7). К 5.0 г (20 ммоль) моноазида **1** добавляют 50 мл сухого бензола и раствор 2.5 мл 35% водного раствора аммиака в 12 мл 2-PrOH. Полученную смесь кипятят в течение 1 ч, выпавший осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из 2-PrOH. Выход 3.0 г (65%), т. пл. 197–199 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3310, 3140 (ν_{NH}), 1740 (ν_{CO}); 1635 (ν_{NHCO}); 1550 (δ_{NH}); 1455 (δ_{CCH}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (6H, т, $J = 6.9$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.43 (6H, с, 2,2'- CH_3); 2.61 (6H, с, 6,6'- CH_3); 4.35 (4H, к, $J = 6.9$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8.60 (2H, с, H-4,4'); 8.72 (2H, с, 2NH); 9.13 (1H, с, NH). Найдено, %: C 57.91; H 6.08; N 15.18. $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, %: C 57.76; H 5.95; N 15.31.

Этиловый эфир 5-[(2,6-диметил-5-(этоксикарбонил)пиридин-3-ил]амино}-карбонил)амино]-2,6-диметилникотиновой кислоты (8). К 3 г (12 ммоль) моноазида **1** добавляют 25 мл бензола, 0.83 г (12 ммоль) имидазола и кипятят в течение 1 ч. Полученный раствор упаривают, образовавшуюся смесь промывают водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, кристаллизуют из 2-PrOH. Выход 0.97 г (39%), т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (ν_{NH}); 1710 (ν_{CO}); 1550 (δ_{NH}); 1455 (δ_{CCH}). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.0$, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.52 (6H, с, 2,2'- CH_3); 2.70 (6H, с, 6,6'- CH_3); 4.08–4.76 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 8.64 (2H, с, H-4,4'); 9.26 (2H, с, 2NH). Найдено, %: С 61.01; Н 6.43; N 13.44. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 60.86; Н 6.32; N 13.52.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. T. Honma, K. Hayashi, T. Aoyama, N. Hashimoto, T. Machida, K. Fukasawa, T. Iwama, Ch. Ikeura, M. Ikuta, I. Suzuki-Takahashi, Y. Iwasawa, T. Hayama, S. Nishimura, H. Morishima, *J. Med. Chem.*, **44**, 4615 (2001).
2. Ch.-H. Chien, M. Leung, J.-K. Su, G.-H. Li, Y.-H. Liu, Y. Wang, *J. Org. Chem.*, **69**, 1866 (2004).
3. N. Mibu, K. Yokomizo, T. Miyata, K. Sumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **55**, 1406 (2007).
4. W. A. Bolhofer, E. J. Cragoe, J. M. Hoffman, US Pat. Appl. 4203988.
5. G. J. Durant, C. R. Ganellin, US Pat. Appl. 4215125.
6. С. Т. Байбаева, Л. А. Миркин, Л. П. Крылова, Э. А. Навяжская, А. С. Салова, *Методы анализа лакокрасочных материалов*, Химия, Москва, 1974, с. 182.
7. Е. Ю. Нестерова, А. С. Пугачева, М. В. Воевудский, *Вопр. химии и хим. технол.*, **2**, 13 (2009).
8. M. R. Pavia, S. J. Lobbestael, Ch. P. Taylor, F. M. Hershenson, D. L. Miskell, *J. Med. Chem.*, **33**, 854 (1990).
9. F. Otón, A. Tarraga, A. Espinosa, M. D. Velasco, P. Molina, *J. Org. Chem.*, **71**, 4590 (2006).
10. Н. С. Вульфсон, В. Г. Заикин, А. И. Микая, *Масс-спектрометрия органических соединений*, Химия, Москва, 1986, с. 258, 263.
11. А. Н. Федотов, Е. В. Трофимова, В. А. Романов, С. С. Мочалов, Ю. С. Шабаров, Н. С. Зефиоров, *ХГС*, 115 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 96 (2008).]
12. Е. Ю. Нестерова, А. С. Пугачева, М. В. Воевудский, О. Ю. Глазырина, Е. С. Косицина, *Вестн. ДНУ*, вып. 12, 86 (2006).

^a Днепропетровский национальный университет им. О. Гончара,
пр. Гагарина, 72, Днепропетровск 49010, Украина
e-mail: kafedra_yma@mail.ru
e-mail: anni83@bk.ru

Поступило 23.06.2011
После обработки 10.09.2012

^b Украинский государственный химико-технологический университет,
пр. Гагарина, 8, Днепропетровск 49005, Украина
e-mail: voevudsky@ukr.net