

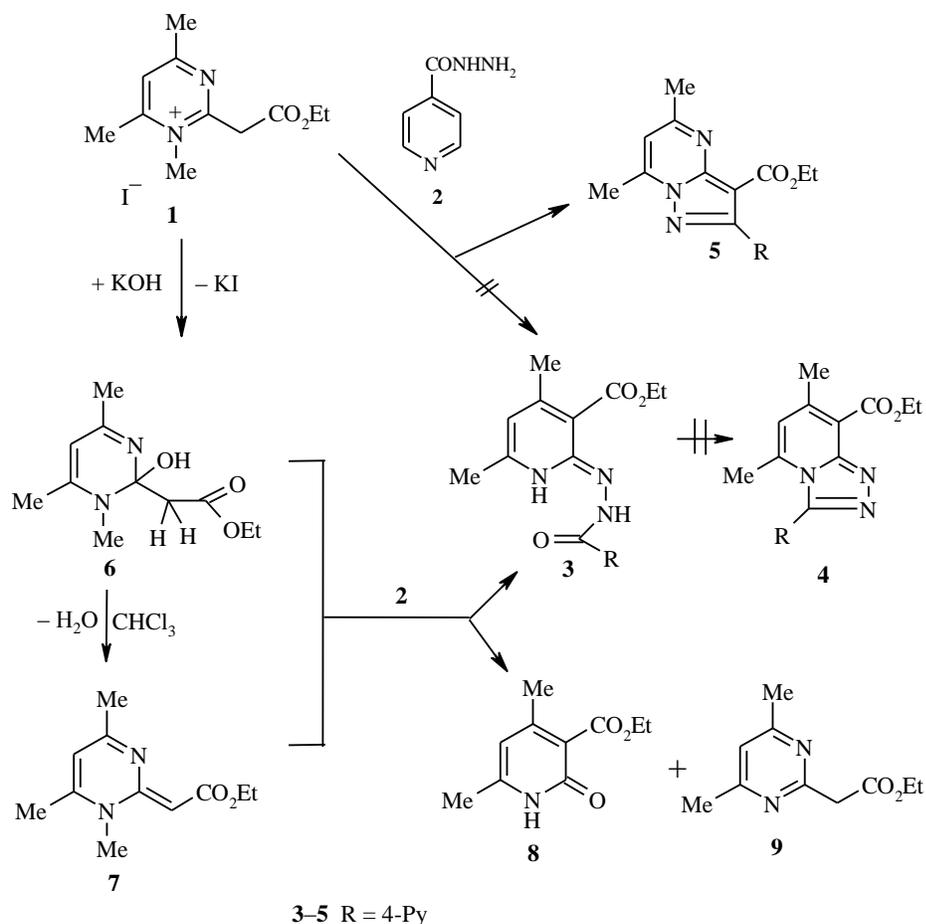
РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ИНТЕРМЕДИАТОВ

ЕНАМИНОВОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ПИРИМИДИНИЕВОЙ СОЛИ

ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИЗОНИАЗИДА

Ключевые слова: 2-гидразинопиридин, изониазид, иодид пиридиния, интермедиаты перегруппировки, перегруппировка Коста–Сагитуллина.

В работе, посвященной изучению взаимодействия иодида этилового эфира 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонилметил)пиридиния (**1**) с гидразидами карбоновых кислот, мы сообщали о получении производных 1,2,4-триазоло[4,3-*a*]пиридина [1]. В частности, в этой статье было высказано предположение, что при действии на соль **1** гидразида изоникотиновой кислоты **2** (изониазид), через стадию образования промежуточного 2-гидразидопиридина **3** (продукта перегруппировки Коста–Сагитуллина), происходит циклизация в триазолопиридин **4**. Однако, как показали проведенные позднее рентгеноструктурные исследования, в процессе реакции получают не триазоло[4,3-*a*]пиридин **4**, а их изомеры – производные пиразоло[1,5-*a*]пиридина **5** [2].



При исследовании взаимодействия интермедиатов рециклизации **6** и **7** с изониазидом **2** мы

получили соединение, структура которого совпадает с изначально предполагаемой структурой промежуточного продукта "перегруппировки с переаминированием" (соединения **3**). По-видимому, псевдо-основание **6** в процессе реакции, отщепляя молекулу воды, переходит в ангидрооснование **7**, которое и подвергается отмеченной трансформации. При рециклизации соединений **6** и **7** образуются пиридон **8**, а также незначительное количество продукта деметилирования **9**.

Таким образом, впервые отмечена перегруппировка Коста–Сагитуллина с внедрением в молекулу продукта реакции фрагмента гидразида карбоновой кислоты.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C получены на спектрометре Varian Mercury-300 (300 и 76 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС, масс-спектры зарегистрированы на спектрометре МК-1321 с прямым введением образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ.

1,4,6-Триметил-2-(этоксикарбонил)метилден-1,2-дигидропиридин (7). Нагревают 1.5 г (6.6 ммоль) псевдооснования **6** в 10 мл CHCl_3 в течение 5 мин, отгоняют растворитель и получают 1.43 г (96%) ангидрооснования **7**, R_f 0.62 (*i*-PrOH–аммиак, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.22 (3H, с, 4- CH_3), 2.30 (3H, с, 6- CH_3), 3.19 (3H, с, 1- CH_3), 4.16 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3), 4.46 (1H, с, Н-2'), 5.76 (1H, с, Н-5). Найдено: С 63.56; Н 7.35; N 13.78. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено: С 63.44; Н 7.74; N 13.45.

Взаимодействие псевдооснования 6 с изониазидом 2. Смесь 0.9 г (4 ммоль) соединения **6** и 1.1 г (8 ммоль) гидразида **2** нагревают в 10 мл абсолютного этанола 35 ч, отгоняют растворитель и препаративным делением на колонке (толуол–ацетон, 3 : 1) получают 0.21 г (17%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-(пиридин-4-карбонил)гидразино-1,2-дигидропиридина (**3**), т. пл. 86–87 °С, R_f 0.64 (Silufol, толуол–ацетон, 1:2), 0.35 г (45%) пиридона **8** и 0.06 г (8%) соединения **9**. Спектр ЯМР ^1H соединения **3** (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.34 (3H, с, 4- CH_3); 2.45 (3H, с, 6- CH_3); 4.37 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2); 6.50 (H, с, Н-5); 7.82 (2H, д, $J = 6.8$, Н-2' и -6'); 8.67 (2H, д, $J = 6.8$, Н-3' и -5'); 9.27 (H, с, NH); 10.64 (H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м. д.: 13.87 (CH_2CH_3); 22.08 (4- CH_3); 23.87 (6- CH_3); 60.47 (CH_2); 106.06 ($\text{C}_{(3)}$); 117.36 ($\text{C}_{(5)}$); 121.21 ($\text{C}_{(3)}$ и $\text{C}_{(5)}$); 139.69 ($\text{C}_{(4)}$); 149.65 ($\text{C}_{(2)}$ и $\text{C}_{(6)}$); 150.13 ($\text{C}_{(4)}$); 157.47 ($\text{C}_{(6)}$); 159.38 ($\text{C}_{(2)}$); 162.92 ($\text{NH}=\text{O}$); 167.02 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 314 (33), 296 (9), 252 (10), 204 (9), 187 (9), 153 (13), 135 (10), 107 (100), 79 (30), 68 (10), 52 (20). Найдено: С 61.43; Н 5.29; N 18.19. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено: С 61.13; Н 5.77; N 17.82.

Взаимодействие ангидрооснования 7 с изониазидом 2. Аналогично выше приведенной методике из 0.62 г (3 ммоль) ангидрооснования **7** и 0.82 г (6 ммоль) изониазид **2** получают 0.38 г (40%) соединения **3**, 0.07 г (12%) пиридона **8** и 0.03 г (5%) соединения **9**.

Синтез соединения **6** [R_f 0.63 (*i*-PrOH–аммиак, 1:1)] описан в работе [3] и оно по температуре плавления и спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C , как и соединения **8** [R_f 0.52 (толуол–ацетон, 1:2)] и **9** [R_f 0.67 (толуол–ацетон, 1:1)] [4,5], идентично заведомому образцу.

Работа выполнена при поддержке Фонда гражданских исследований и развития США (грант US CRDF ARB2-2640-YE-05) и в рамках темы 0543 Министерства образования и науки Армении.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Д. А. Тадевосян, *ХГС*, 305 (2003).
2. Г. Г. Данагулян, Д. А. Тадевосян, Р. А. Тамазян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 262 (2006).
3. Г. Г. Данагулян, Ф. С. Киноян, Д. А. Тадевосян, *ХГС*, 303 (2003).
4. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, А. Р. Катрицкий, С. Н. Денисенко, *ХГС*, 1572 (1999).
5. R. S. Sagitullin, A. N. Kost, G. G. Danagulyan, *Tetrahedron Lett*, 4135 (1978).

Г. Г. Данагулян, Д. А. Тадевосян

Поступило в редакцию 10.02.2006

Институт органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375091
e-mail: gdanag@email.com