

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
МЕТИЛ-5,6-ДИАЛКИЛ-2-АМИНО-3-ЦИАНОПИРИДИН-
4-КАРБОКСИЛАТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ АМИНАМИ

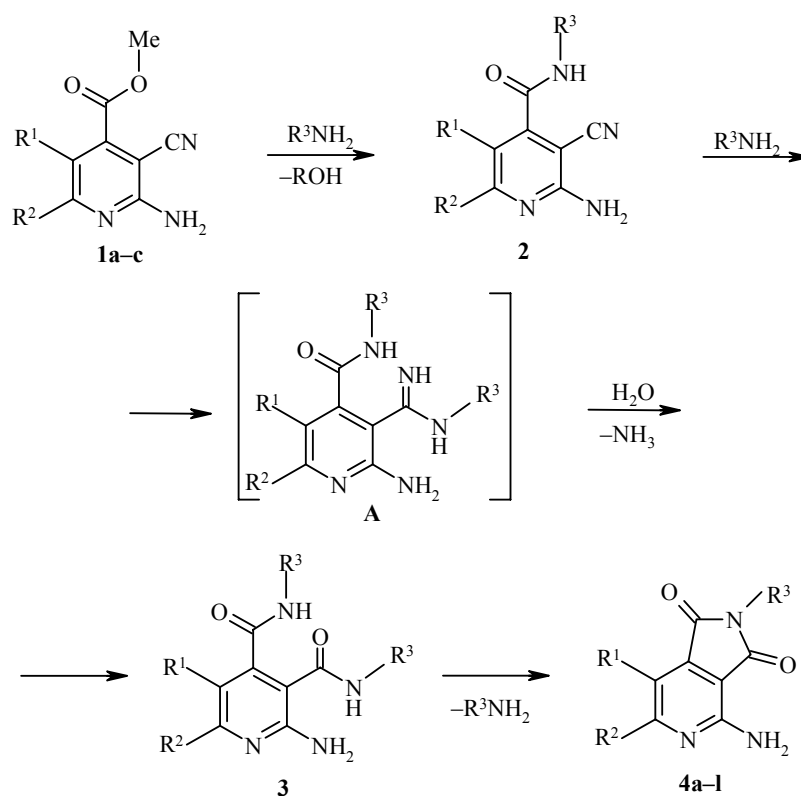
Найдено необычное направление взаимодействия алкил-5,6-диалкил-2-амино-3-циано-пиридин-4-карбоксилатов с первичными аминами, приводящее к образованию 2,6,7-триалкил-4-амино-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионон.

Ключевые слова: амид, амины, аминопиримидины, 1,3-диононы, енамины, карбоксамиды, нуклеофилы, пиридины.

Синтезированные ранее алкил-5,6-диалкил-2-амино-3-циано-пиридин-4-карбоксилаты **1a–c**, являющиеся структурными аналогами изоникотиновой кислоты, представляют особый интерес для их дальнейшей модификации [1]. Наличие различных по своей природе функциональных групп – сложноэфирной и цианогруппы обуславливает возможность изучения взаимодействия пиридинов **1a–c** с различными нуклеофилами. Ранее было отмечено, что взаимодействие соединений **1** с амидами и органическими кислотами, выступающими как О-нуклеофилы, приводит к образованию соответствующих 6,7-диалкил-4-амино-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионон **4j–l** [1]. Необычное протекание реакции с О-нуклеофилами предполагает необходимость изучения взаимодействия таких пиридинов с N-нуклеофилами. Так, было обнаружено, что взаимодействие пиридинов **1a–c** со спиртовым раствором аммиака приводит к образованию пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионон **4j–l**, как и в случае взаимодействия с О-нуклеофилами, но в более мягких условиях. Доказательством этого факта является абсолютная идентичность ИК (табл. 1), масс- и ЯМР H^1 спектров. Взаимодействие пиридинов **1a–c** с первичными алифатическими аминами в запаянной ампуле в абсолютной среде при нагревании приводит к образованию соответствующих 2-алкилзамещенных аналогов **4a–i**, представляющих собой желтые кристаллические вещества, с ярко выраженной желто-зеленой флуоресценцией в растворе. В ИК спектрах полученных пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионон **4a–i** (табл. 1) наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 3280–3450 асимметрических и симметрических валентных колебаний аминогруппы, а полосы средней интенсивности в области 1675–1740 и 1630–1645 cm^{-1} отвечают валентным колебаниям карбонильной группы и деформационным колебаниям аминогруппы соответственно. Молекулярные массы пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионон **4**, найденные с помощью масс-спектров высокого разрешения, соответствуют рассчитанным. Кроме того, было обнаружено, что проведение реакции пиридина **1a** с бензиламином в

более короткие промежутки времени позволяет получить в индивидуаль-

ном состоянии N-бензил-2-амино-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-4-карбоксамид (**2**) и N_{(3),N(4)}-дибензил-2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3,4-дикарбоксамид (**3**). В ИК спектре 3-цианотетрагидрохиолинамида **2**, как и в спектре исходных соединений **1**, присутствует интенсивная полоса поглощения сопряженной цианогруппы при 2215, а интенсивные полосы в области 3425–3285 и 1615 см⁻¹ свидетельствуют о наличии валентных и деформационных колебаний аминогруппы. Полосы поглощения в области 1640 и 1570 см⁻¹, представляющие собой полосы амид I и амид II, свидетельствуют об ассоциированной форме соединения **2**. Основные характеристические полосы поглощения в ИК спектре дикарбоксамиды **3** аналогичны таковым для моноамида **2**, за исключением отсутствия полосы поглощения цианогруппы. Попытки выделить аналогичные соединения при взаимодействии с другими аминами не дали положительного результата. Мы установили, что дальнейшее нагревание карбоксамиды **2** и дикарбоксамиды **3** в бензилаmine приводит к их превращению в конечное



1 a R¹ + R² = (CH₂)₄, **b** R¹ = R² = Me, **c** R² = Me, R¹ = H; **2, 3** R¹ + R² = (CH₂)₄, R³ = CH₂Ph;
4 a R¹ + R² = (CH₂)₄, R³ = Me, **b** R¹ = R² = R³ = Me, **c** R¹ = H, R² = R³ = Me, **d** R¹ + R² = (CH₂)₄,
R³ = C₅H₁₁, **e** R¹ = R² = Me, R³ = C₅H₁₁, **f** R¹ = H, R² = Me, R³ = C₅H₁₁, **g** R¹ + R² = (CH₂)₄,
R³ = CH₂Ph, **h** R¹ = R² = Me, R³ = CH₂Ph, **i** R¹ = H, R² = Me, R³ = CH₂Ph, **j** R¹ + R² = (CH₂)₄,
R³ = H, **k** R¹ = R² = Me, R³ = H, **l** R¹ = R³ = H, R² = Me

Таблица 1

ИК спектры соединений 2, 3, 4a–l

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹				Амид I, II (ассоциированная форма)
	ν_{NH}	δ_{NH}	$\nu_{C=O}$	ν_{CN}	
2	3400, 3425, 3285	1615	–	2215	1640, 1570
3	3430, 3300, 3255	1620, 1640	–	–	1645, 1575
4a	3450, 3300	1630	1737, 1680	–	–
4b	3445, 3300	1645	1700, 1738	–	–
4c	3400, 3280	1650	1715, 1675	–	–
4d	3450, 3285	1625	1730, 1675	–	–
4e	3450, 3300	1635	1740, 1680	–	–
4f	3400, 3280	1635	1710, 1675	–	–
4g	3455, 3285	1635	1740, 1700	–	–
4h	3445, 3285	1645	1745, 1695	–	–
4i	3410, 3285	1630	1740, 1710	–	–
4j	3307, 3185	1686	1705, 1726	–	–
4k	3310, 3180	1685	1705, 1727	–	–
4l	3315, 3190	1686	1702, 1720	–	–

соединение **4g**. К такому же результату приводит длительное выдерживание или нагревание раствора дикарбоксиамида **3**. Эти дополнительные данные позволили нам предположить следующую схему протекания реакции исследуемых пиридинов **1** с первичными алифатическими аминами и аммиаком.

Вероятно, первоначально происходит образование соответствующих N-алкил-5,6-диалкил-2-амино-3-цианоизоникотинамидов **2**, которые затем присоединяют по нитрильной группе вторую молекулу амина с образованием соответствующего интермедиата **A**. Последний в условиях реакции легко гидролизует в 5,6-дизамещенные N₍₃₎,N₍₄₎-диалкил-2-аминопиридин-3,4-дикарбоксиамиды **3**. Их дальнейшее нагревание приводит к внутримолекулярной циклизации вицинальных карбоксамидных групп в имидный фрагмент соединений **4**. Необходимо отметить, что для образования соединений **3** требуется участие в реакции воды. Так как эти реакции проводились в абсолютной среде, вероятно, что в условиях проведения процессов происходит алкилирование амина выделяющимся метиловым спиртом с выделением воды, которая и участвует в гидролизе. В этом случае в качестве побочных веществ в реакционной смеси должны образовываться метилалкиламин и диметилалкиламин, которые были нами идентифицированы методом ГЖХ в случае реакции с бензиламином. Ароматические (анилин) и вторичные амины (диэтиламин) в эту реакцию не вступают, что, по-видимому, связано с их низкой нуклеофильностью и стерическими затруднениями.

Т а б л и ц а 2

Характеристики соединений 2, 3, 4a–l

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O	70.22	7.73	17.90	254	98
		70.57	5.92	18.29		
3	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂	72.42	6.30	13.54	236	76
		72.44	6.32	13.52		
4a	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₂	62.31	5.65	18.16	224	94
		62.33	5.67	18.17		
4b	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂	58.55	5.39	20.47	186	87
		58.53	5.40	20.48		
4c	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂	56.52	4.78	21.97	192	91
		56.54	4.74	21.98		
4d	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂	66.85	7.35	14.60	125	78
		66.88	7.37	14.62		
4e	C ₁₄ H ₁₉ N ₃ O ₂	64.33	7.31	16.10	112	84
		64.35	7.33	16.08		
4f	C ₁₃ H ₁₇ N ₃ O ₂	63.12	6.95	16.97	185	76
		63.14	6.93	16.99		
4g	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	70.37	5.55	13.65	172	85
		70.34	5.57	13.67		
4h	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₂	68.29	5.38	14.96	187	92
		68.31	5.37	14.94		
4i	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	67.42	4.92	15.70	201	87
		67.41	4.90	15.72		
4j	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₂	60.85	5.05	19.36	223	99
		60.83	5.07	19.35		
4k	C ₉ H ₉ N ₃ O ₂	56.53	4.72	22.01	269	96
		56.54	4.71	21.99		
4l	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂	54.25	3.93	23.72	235	98
		54.23	3.92	23.71		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках типа Silufol UV-254, проявитель УФ облучение (365 нм) и пары йода. ИК спектры получены в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле) на приборе UR-20. Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker WM-250 (250 МГц) и AM-300 (300 МГц). Растворитель ДМСО-d₆, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). 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 × 3 мм) заполнена хроматоном N-AW-DMCS, зернение 0.250–0.315, жидкая фаза SP-2100, 5%; температура колонки 115 °С, газ-носитель гелий, 40 мл/мин, ток детектора 140 мкА, чувствительность 10, объем пробы 0.5 мкл, скорость ленты 240 мм/ч. Используемые в работе реактивы и растворители очищали стандартными методами [2].

N-Бензил-2-амино-3-циано-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-4-карбоксамид (2). Суспендируют 0.231 г (1 ммоль) пиридина **1a** в 3 мл (27 ммоль) бензиламина при комнатной температуре. Полученную суспензию помещают в ампулу и запаивают. Нагревают при 130 °С в течение 12 ч. Окончание реакции определяют методом ТСХ (*R_f* 0.35, элюент этилацетат, фиолетовая флуоресценция при УФ облучении). После охлаждения ампулу осторожно вскрывают. Содержимое разбавляют 5 мл 1,4-диоксана, осадок белого цвета отфильтровывают, промывают 10 мл 1,4-диоксана, перекристаллизовывают из 2-пропанола, сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Получают 0.306 г (98%) вещества. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.65 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.72 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.43 (2H, т, CH₂CH₂); 2.62 (2H, т, CH₂CH₂); 4.00 (2H, с, CH₂-NHC(O)); 5.97 (2H, с, NH₂); 7.45 (5H, м, C₆H₅); 8.39 (1H, с, NH-CH₂).

N₍₃₎,N₍₄₎-Дибензил-2-амино-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3,4-дикарбоксамид (3) (табл. 2) синтезируют аналогично нагреванием 0.231 г (1 ммоль) пиридина **1a** в 3 мл (27 ммоль) бензиламина в течение 18 ч. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.67 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.76 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.43 (2H, т, CH₂CH₂); 2.62 (2H, т, CH₂CH₂); 4.20 (2H, д, CH₂-NHC(O)); 4.28 (2H, д, CH₂-NHC(O)); 5.85 (2H, с, NH₂); 7.25 (5H, м, Ph); 7.30 (5H, м, Ph); 7.81 (1H, с, NH-CH₂); 8.74 (1H, с, NH-CH₂).

6,7-Диалкил-4-амино-2-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионы (4a-с) (табл. 2). Суспензию 1 ммоль пиридина **1a-с** в 5 мл насыщенного раствора метиламина в диоксане нагревают при 130 °С в запаянной ампуле 48 ч. Окончание реакции определяют методом ТСХ (элюент этилацетат, флуоресцирует желто-зеленым цветом при УФ облучении). После охлаждения до -10 °С ампулу осторожно вскрывают. Содержимое разбавляют 5 мл 1,4-диоксана, осадок желтого цвета отфильтровывают, промывают 10 мл 1,4-диоксана и очищают возгонкой в вакууме или перекристаллизацией из ДМФА. Сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: **4a** – 1.78 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.85 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.75 (2H, т, CH₂CH₂); 2.93 (2H, т, CH₂CH₂); 2.97 (3H, с, CH₃); 6.50 (2H, с, NH₂); **4b** – 2.48 (3H, с, CH₃); 2.49 (3H, с, CH₃); 2.95 (3H, с, CH₃); 6.50 (2H, с, NH₂); **4c** – 2.4 (3H, с, CH₃); 2.95 (3H, с, CH₃); 6.83 (1H, с, CH); 6.59 (2H, с, NH₂).

6,7-Диалкил-4-амино-2-пентил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионы (4d-f) синтезируют аналогично нагреванием 1 ммоль пиридинов **1a-с** в 0.5 мл пентиламина при 130 °С в течение 36 ч. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: **4e** – 0.79 (3H, т, CH₂CH₂); 1.25 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.34 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.58 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.42 (3H, с, CH₃); 2.43 (3H, с, CH₃); 3.50 (2H, т, CH₂CH₂); 6.50 (2H, с, NH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): **4d** – 287 (100), 269 (10), 258 (7), 230 (67), 216 (28), 202 (14), 174 (6), 145 (20), 84 (5), 41 (14) (приведены молекулярный ион и 9 интенсивных пиков осколочных ионов); **4f** – 247 (77), 230 (14), 218 (100), 190 (46), 177 (46), 160 (58), 92 (21), 66 (17), 42 (25) (приведены молекулярный ион и 8 интенсивных пиков осколочных ионов).

6,7-Диалкил-4-амино-2-бензил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионы (4g-i) синтезируют аналогично нагреванием 1 ммоль пиридинов **1a-с** в 0.6 мл (5.7 ммоль) бензиламина при 160 °С в течение 36 ч. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: **4g** – 1.78 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 1.85 (2H, м, CH₂CH₂CH₂); 2.78 (2H, т, CH₂CH₂); 2.95 (2H, т, CH₂CH₂); 4.69 (2H, с, CH₂); 6.55 (2H, с, NH₂); 7.28 (5H, м, Ph); **4h** – 2.43 (3H, с, CH₃); 2.44 (3H, с, CH₃); 4.69 (2H, с, CH₂); 6.57 (2H, с, NH₂); 7.30 (5H, м, Ph); **4i** – 2.48 (3H, с, CH₃); 6.87 (1H, с, CH); 4.70 (2H, с, CH₂); 4.88 (2H, с, NH₂); 7.31 (5H, м, Ph).

Соединение 4g в аналогичных условиях получают нагреванием 0.306 г (1 ммоль) амида **2** или 0.400 г (1 ммоль) амида **3** с 0.6 мл (5.7 ммоль) бензиламина при 160 °С в течение 36 ч. Для доказательства образования в реакции метилбензиламина и диметилбензиламина из фильтра отгоняют фракцию с температурой кипения 75–85 °С (12 мм рт. ст.). Наличие в этой смеси аминов доказывают методом ГЖХ.

6,7-Диалкил-4-амино-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-дионы (4j-l) получают аналогично нагреванием 1 ммоль пиридина **1a-с** с 10 мл насыщенного при комнатной температуре раствора аммиака в абсолютном 2-пропанолу при 50 °С в течение 12 ч.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Васильев, Я. С. Каюков, О. Е. Насакин, А. Н. Лыщиков, В. Н. Нестеров, О. В. Каюкова, О. В. Пульхеровская, *ХГС*, 338 (2001).
2. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 434.

Чувашский государственный университет
им. И. Н. Ульянова, кафедра органической
химии, Чебоксары 428015, Россия
e-mail: caesar7@mail.ru

Поступило в редакцию: 06.01.2002
После доработки 26.08.2002