

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 63, №1-2, 2000 Химический журнал Армении

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 547.853. 822.7

ПЕРЕГРУППИРОВКА ИОДМЕТИЛАТА АМИДА
4,6-ДИМЕТИЛ-2-ПИРИМИДИНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ В АМИД
ЗАМЕЩЕННОЙ 2-МЕТИЛАМИНОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ

Г. Г. ДАНАГУЛЯН, Л. Г. СААКЯН и Г. А. ПАНОСЯН

Ереванский государственный институт народного хозяйства,
Центр исследования структуры молекул НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 22 XII 1999

Реакцией эфира 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты с аммиаком и последующим алкилированием метилиодидом синтезирован иодметилат амида 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (I). Взаимодействием иодметилата I со спиртовым раствором метиламина с выходом 50% получен амид 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой кислоты. Реакция идет по схеме енаминовой перегруппировки Коста-Сагитуллина через раскрытие пиримидинового кольца по связи $N_{(1)}-C_{(6)}$ и последующее закрытие пиридинового цикла с образованием связи C-C.

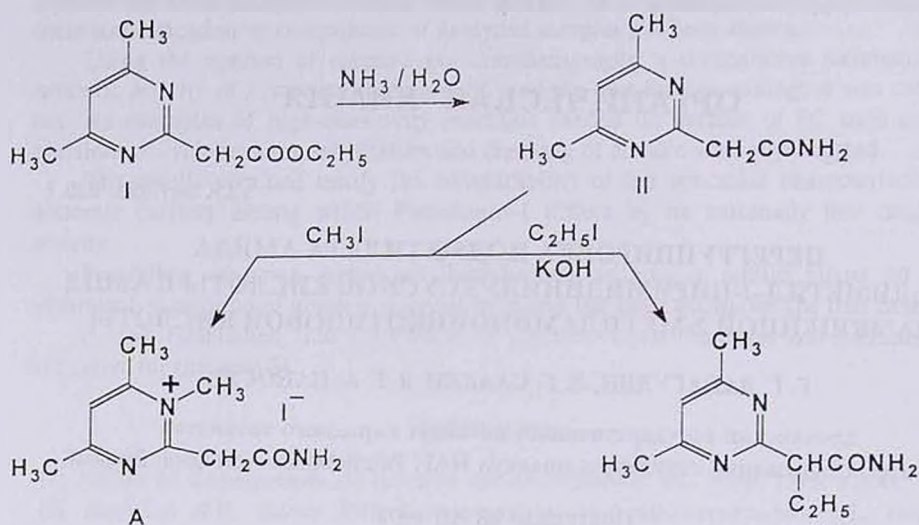
Библ. ссылок 7.

Недавно нами была описана перегруппировка некоторых иодалкилатов этилового эфира 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты в эфиры различных 2-алкиламино-4,6-диметилникотиновых кислот [1], протекающая по типу енаминовой перегруппировки Коста-Сагитуллина [2-4]. Отмеченное превращение открывает путь получения труднодоступных иными способами полизамещенных производных никотиновой кислоты.

В продолжение этих работ мы изучили возможность аналогичного превращения иодметилата амида 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (A). Это важно, поскольку осуществление такого превращения позволило бы непосредственно получать замещенные в пиридиновом ядре аналоги биогенного никотинамида

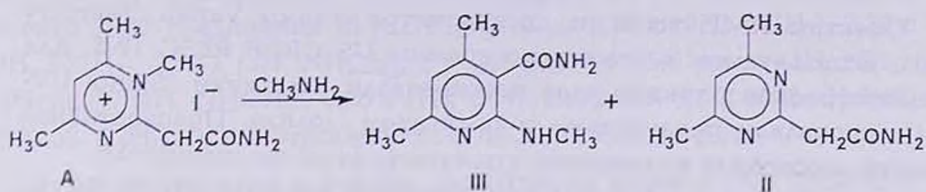
[5], и в то же время интересно с точки зрения влияния амидного фрагмента на ход трансформации.

Синтез иодметилата А был проведен превращением эфира 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты в соответствующий амид с последующим алкилированием избытком иодистого метила.



Известно, что алкилирование 2-метиленипроизводных пиримидина не всегда протекает однозначно. Так, в работе [6] отмечено, что направление алкилирования 2-фенацилпиримидинов может зависеть от условий реакции и природы алкилирующего агента. В частности, 2-фенацил-4,6-дифенилпиримидин в ДМФА алкилируется метилиодидом по метиленовой группе боковой цепи (С-алкилирование). Тот же пиримидин при взаимодействии с метиловым эфиром пара-толуолсульфокислоты в ДМФА дает продукт О-алкилирования, а в сульфолане образует продукт N-алкилирования, т.е. реакция идет по атому азота пиримидинового ядра. В нашем случае, на основании спектра ПМР однозначно показано, что алкилирование протекает лишь с образованием соли А. Об этом говорит наличие в спектре ПМР четырех синглетов трех метильных и одной метиленовой групп. Отметим, что продукт С-алкилирования нами был выделен при проведении реакции амида II с этилиодидом в двухфазной системе (25% водный раствор едкого кали — ацетон).

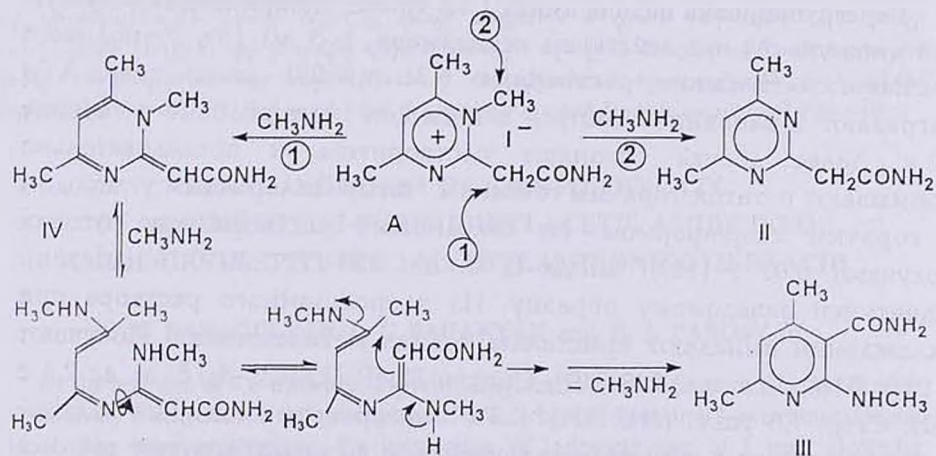
Нагреванием в запаянной ампуле соли А со спиртовым раствором метиламина в течение 20 ч и последующим хроматографическим делением смеси были выделены с выходом 50% амид 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой кислоты (III) и продукт деметилирования исходной соли А — пиримидин II (37%).



В спектре ПМР никотинамида III характеристичными являются дублет протонов метильной группы при 2,98 м.д. и уширенный сигнал аминного протона (6,05 м.д.). Важно также, что в спектре отсутствует синглет протонов метиленовой группы исходной соли A, на который происходит рециклизация.

Возможно, первым этапом перегруппировки является образование ангидрооснования IV за счет потери протона метиленовой группы боковой цепи. Это подтверждается выделением из реакционной смеси иодида метиламмония ($\text{CH}_3\text{NH}_3^+ \text{I}^-$) V. Далее происходит изомеризация в аминопиридин III, по-видимому, за счет повторной атаки молекулы метиламина по положению 6 пиримидинового ядра, раскрытия цикла и рециклизации по боковой, активированной карбонилем метиновой группе.

Образование продукта деметилирования может быть объяснено альтернативно идущей прямой атакой нуклеофила по метильной группе кватернизованного атома азота, хотя и следует заметить, что это утверждение требует более подробного исследования.



Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на спектрометре фирмы Varian "Mercury 300", используемом в рамках программы US CRDF RESC 17-5. Для хроматографии в тонком слое использовали пластинки "Silufol UV-254", проявляли парами иода и реактивом Фриша. Препаративное деление проводили колоночной хроматографией на силикагеле.

Амид 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (II). К 15 мл 25% водного раствора аммиака добавляют 3 г (0,0155 моля) этилового эфира 4,6-диметил-2-пиримидинилуксусной кислоты [7] и перемешивают при комнатной температуре 2-3 дня. Далее при пониженном давлении отгоняют досуха растворитель, остаток кристаллизуется. Промывают 2 мл холодного гексана. Получают 2,5 г (98%) амида II, т. пл. 126-127°, R_f 0,16 (ацетон). Спектр ПМР (CDCl_3) δ , м. д.: 2,45 с (6H, 4- CH_3 и 6- CH_3), 3,85 с (2H, CH_2), 5,9-6,25 уш.с. (1H, NH), 6,93 с (1H, 5-H), 7,58 уш.с. (1H, NH). Найдено, %: C 57,89; H 6,65; N 25,59. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 58,17; H 6,71; N 25,44.

Иодид амида 1,4,6-триметил-2-пиримидинилуксусной кислоты (A). В 10 мл метилиодида растворяют 1 г (0,006 моля) амида II и нагревают в запаянной ампуле в кипящей водяной бане в течение 20 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном и сушат. Получают 1,82 г (98%) соли A, т. пл. 245-247°. Спектр ПМР (DMCO-d_6) δ , м. д.: 2,65 с (3H, 4- CH_3), 2,83 с (3H, 6- CH_3), 4,07 с (3H, NCH_3), 4,3 с (2H, CH_2), 7,47 уш.с. (1H, NH), 7,84 уш.с. (1H, NH), 7,98 с (1H, 5-H). Найдено, %: C 35,01; H 4,34; N 13,49. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OI}$. Вычислено, %: C 35,20; H 4,59; N 13,68.

Перегруппировка иодида амида 1,4,6-триметилпиримидинил-2-уксусной кислоты (A) под действием метиламина. В 5 мл 15% этанольного раствора метиламина растворяют 0,3 г (0,001 моля) соли A и нагревают в запаянной ампуле в кипящей водяной бане в течение 20 ч. Далее досуха отгоняют растворитель и последовательно промывают остаток горячим гексаном, четыреххлористым углеродом и горячим хлороформом. Из гексанового раствора при отгонке получают 0,02 г (12%) амида II, т. пл. 126-127°, R_f 0,16 (ацетон). Идентичен заведомому образцу. Из хлороформного раствора при охлаждении выпадают кристаллы иодида метиламмония. Получают 0,13 г (81%) V, т. пл. 248-249°. Спектр ПМР (DMCO-d_6) δ , м. д.: 2,4 с (3H, CH_3), 7,6 уш.с. (3H, NH_3^+). По температуре плавления идентичен с заведомым образцом, полученным встречным путем взаимодействием спиртового раствора метиламина с иодистоводородной кислотой.

Вытяжку раствора CCl_4 концентрируют и делят на колонке (Silica gel L 5/40, фирмы Chemapol), элюент — ацетон. Получают

0,09 г (50%) никотинамида III, т. пл. 153-154°, R_f 0,5 (ацетон — бензол 3:1) или R_f 0,66 (ацетон). Получают также 0,04 г (25%) амида II. Спектр ПМР соединения III ($CDCl_3$) δ , м. д.: 2,35 с (3H, 4- CH_3), 2,38 с (3H, 6- CH_3), 2,98 д (3H, $NHCH_3$, $J = 4,8$ Гц), 5,6 - 6,0 уш. с. (2H, NH_2), 6,05 уш. с. (1H, $NHCH_3$), 6,26 с (1H, 5-H). Найдено, %: С 60,05; Н 7,17; N 23,59. $C_9H_{13}N_3O$. Вычислено, %: С 60,32; Н 7,31; N 23,45.

Работа выполнена в рамках совместного проекта при финансовой поддержке Национального фонда науки и передовых технологий Армении и Фонда гражданских исследований и развития США (NFSAT RA — US CRDF, грант АСН 006-98/AC1 — 955), а также гранта 96-559 Государственного централизованного финансирования Республики Армения.

Авторы благодарят проф. Алана Р. Катрицкого (Университет Флориды, США) за поддержку и полезное обсуждение результатов.

4,6-ԴԻՄԵԹԻԼ-2-ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻԼՔԱՅԱԽԱԹԹՎԻ ԱՄԻԴԻ ՎԵՐԱԽՍԵՐԱՎՈՐՈՒՄԸ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ 2-ՄԵԹԻԼԱՄԻՆԱՆԻԿՈՏԻՆԱԹԹՎԻ ԱՄԻԴԻ

Գ. Գ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ, Լ. Գ. ՍԱՀԱԿՅԱՆ և Հ. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ

4,6-Դիմեթիլ-2-պիրիմիդինիլքացախաթթվի էսթերի և ամոնյակի փոխադրեցումը ստացված ամիդը մեթիլյոդիդով արկիլացնելով սինթեզվել է 4,6-դիմեթիլ-2-պիրիմիդինիլքացախաթթվի ամիդի յոդմեթիլատը: Վերջինս մեթիլամինի սպիրտային լուծույթի հետ տաքացնելիս 50% ելքով առաջանում է 2-մեթիլամինա-4,6-դիմեթիլնիկոտինաթթվի ամիդ: Փոխարկման արգասիքը ստացվում է ռեագենտները 20 ժամվա ընթացքում տաքացնելով փակ փորձանոթում և հետագա բրոմատոգրաֆիական լատանումով: Ռեակցիան ընթանում է Կոստ-Սագիտուլլինի վերախմբավորման սխեմայով պիրիմիդինային օղակի $N_{(1)}-C_{(6)}$ կապի ճեղքման և դրան հաջորդող C-C կապի առաջացման հաշվին, որի շնորհիվ պիրիմիդինային օղակը փոխարկվում է պիրիդինային օղակի: Փոխարկման այլ ուղղություներ է հանդիսանում ելանյութային աղի դեմեթիլացումը, որը 37% ելքով տալիս է 4,6-դիմեթիլ-2-պիրիմիդինիլքացախաթթվի ամիդ:

REARRANGEMENT OF IDOMETHYLATE OF 4,6-DIMETHYL-2-PYRIMIDINYLAACETIC AMIDE INTO AMIDE OF SUBSTITUTED 2-METHYLAMINONICOTINIC ACID

G. G. DANAGULYAN, L. G. SAHAKYAN and H. A. PANOSYAN

By the reaction of 4,6-dimethyl-2-pyrimidinylacetic ester with ammonia and further alkylation by methyl iodide idomethylate of amide of 4,6-dimethyl-2-pyrimidinylacetic acid (I) has been synthesized. By interaction of idomethylate of I with alcoholic solution of methylamine amide of 2-methylamino-4,6-dimethylnicotinic acid has been obtained in 50% yield. The product of transformation was obtained by heating the reagents in a sealed tube for 20 hours and further chromatographic separation. The reaction proceeds according to the Kost-Sagitullin enamine rearrangement reaction pyrimidine ring opening at $N_{(1)}-C_{(6)}$ bond and subsequent closing of pyridine cycle with

formation of C-C bond. The other route of pyrimidinium salt transformation appeared to be its demethylation resulting in the formation of 4,6-dimethyl-2-pyrimidinylacetic acid amide in 37% yield.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Катрицкий А.Р., Денисенко С.Н. // ХГС, 1999, №11, с.1572.
- [2] Сагитуллин Р.С., Мельникова Т.В., Кост А.Н. // ХГС, 1977, №10, с.1436.
- [3] Sagitullin R.S., Kost A.N., Danagulyan G.G. // Tetrah. Lett., 1978, №43, p.1435.
- [4] Кост А.Н., Сагитуллин Р.С., Данагулян Г.Г. // ХГС, 1978, № 10, с.1400.
- [5] Страйер Л. // Биохимия, М., Мир, 1985, т.2, с.14.
- [6] Загуляева О.А., Мамаев В.П. // Изв.СО АН СССР (сер. хим.), 1967, №12, вып.5, с.55.
- [7] Мамаев В.П., Загуляева О.А. // ХГС, 1967, сб.1, с.354.