

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 58, №4, 2005 Химический журнал Армении

УДК 547.853.822.7

ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ С
ФАРМАКОФОРНЫМИ ГРУППАМИ ВО ВТОРОМ ПОЛОЖЕНИИ

Д. А. ТАДЕВОСЯН

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

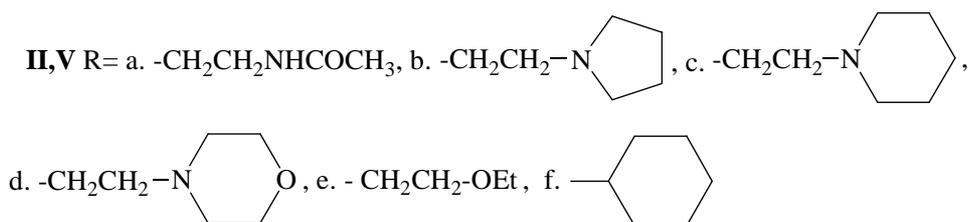
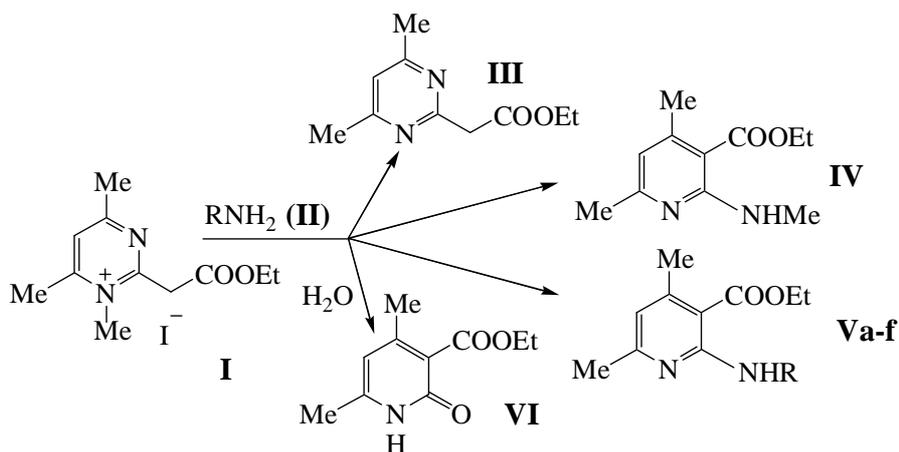
Поступило 15 VIII 2005

На модели йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния изучена перегруппировка Коста-Сагитуллина под действием различных производных этиламина. Синтезированы новые производные 2-замещенной никотиновой кислоты. Показано, что при проведении реакций в избытке амина и без растворителя продукты "перегруппировки с переаминированием" выделяются с большими выходами. При взаимодействии исследуемой соли с триэтиламиноом с почти количественным выходом получен продукт нормальной перегруппировки Коста-Сагитуллина.

Табл. 2, библиограф. ссылок 12.

Ранее сообщалось о возможности двух альтернативных направлений рециклизации йодидов 1,2-диалкилпиримидиния в процессе перегруппировки Коста-Сагитуллина. Эти превращения могут приводить к продукту нормальной перегруппировки, а именно, производным 2-метиламинопиридина [1,2] и продуктам "перегруппировки с переаминированием", включающим в положении 2 образующегося производного пиридина фрагмент аминного реагента [3,4].

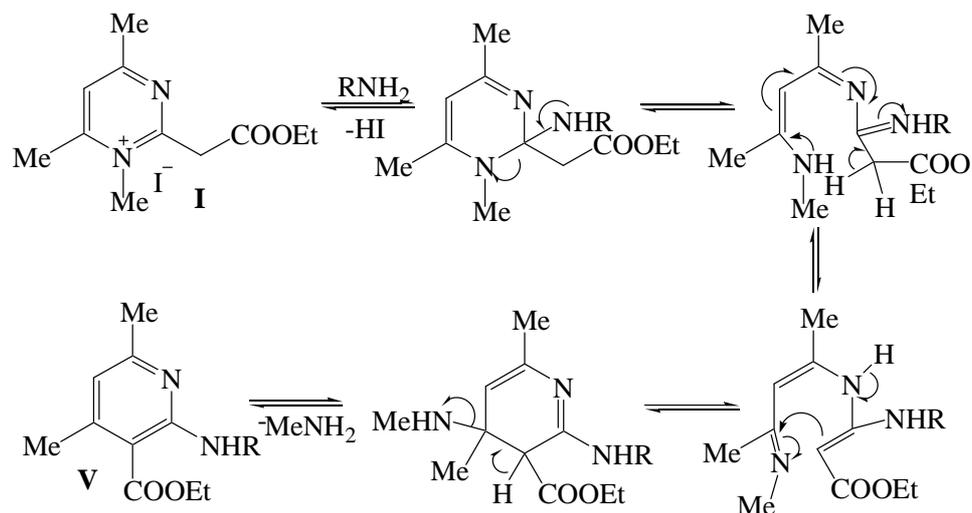
Поскольку известно, что некоторые производные 2-аминоникотиновой кислоты обладают противопеллагрической активностью [5], а также являются регуляторами роста растений [6], представлялось целесообразным изучить возможность синтеза новых труднодоступных полизамещенных производных этих систем перегруппировкой йодидов 1,2-диалкилпиримидиния под действием различных аминов. Поэтому в продолжение исследований енаминовой перегруппировки Коста-Сагитуллина в ряду пиримидина нами изучено действие некоторых производных этиламина, содержащих фармакофорные фрагменты, на йодид 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (I).



Выяснилось, что проведение реакций при температуре 90°C без растворителя в избытке соответствующего амина приводит к значительному повышению выходов продуктов переаминирования **Va-f** и уменьшению выхода продукта нормальной перегруппировки **IV**. Аналогичное повышение выходов продуктов переаминирования отмечено при взаимодействии без растворителя йодида **I** с моноацетилендиамином **IIa** и циклогексиламином **IIf**. Так, если в этаноле выход соединений **Va** и **Vf** составляет всего 31 и 24%, то проведение тех же реакций без растворителя в избытке амина повышает выходы продуктов переаминирования до 66 и 55%, соответственно.

Таким образом, можно сделать вывод, что для препаративного получения 2-аминозамещенных производных никотиновой кислоты реакцию (по мере возможности) следует проводить без растворителя. Это исключает и получение пиридона **VI**, который образуется при наличии даже следовых количеств воды в реакционной среде [7].

Возможная схема образования продукта перегруппировки с переаминированием приведена ниже. Протекание реакции через стадию первичной атаки по положению 2 пиридина ранее обсуждалось и было подтверждено на основании спектральных исследований выделенного промежуточного продукта превращения [8].



□

2-Метиламинопроизводное эфира замещенной никотиновой кислоты (соединение **IV**) с высоким выходом синтезировано взаимодействием соли **I** с триэтиламином в ацетонитриле.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены на спектрометре фирмы “Varian Mercury 300” (300 МГц), используемом в рамках программы US CRDF RESC 17-5. ТСХ проводили на пластинках “Silufol UV-254”, проявляли парами йода и реактивом Эрлиха. Препаративное деление осуществляли колоночной хроматографией на силикагеле (Silica gel L ^{5/40} Мк). Соединения **III** (R_f 0,67 (толуол:ацетон, 1:1)), **IV** (R_f 0,62 (толуол:ацетон, 4:1)) и **VI** (R_f 0,52 (толуол:ацетон, 1:2)) идентичны заведомым образцам [2,7,9] по хроматографической подвижности и спектрам ЯМР. Характеристики и данные спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений **Va-f** приведены в табл. 1 и 2. Амин **IIa** получен по методу [7].

Общая методика получения аминов Пб-d. К 0,2 моля циклического амина в 60 мл толуола прибавляют 1 г ТЕБАХ, 0,4 моля NaOH и перемешивают в течение 30 мин при 60 °С. К 0,1 моля гидрохлорида 2-хлорэтиламина в 50 мл толуола прибавляют 39 г K₂CO₃ и 20 мл воды, декантируют толуольный раствор и прикапывают в течение 3 ч к образовавшейся натриевой соли циклического амина. Далее охлаждают, фильтруют образовавшуюся соль, из фильтрата отгоняют растворитель и перегонкой в вакууме получают амины **Пб-d** с выходами 60-70%, т. кип. соответственно 166-168, 186-188 и 204-206°С, лит. данные [8].

Получение этоксиэтиламина Пе. Получают аналогично методике получения аминов **Пб-d**, однако нейтрализованный гидрохлорид 2-хлорэтиламина прикапывают к раствору алкоголята в толуоле, приготовленного из 4,6 г Na и 11,6 мл этанола. В результате получают 5,8 г (65%) амина **Пе**, т. кип. 205 °С соответствует лит. данным [9].

Взаимодействие соли I с моноацетилэтилендиамином IIa в абсолютном этаноле. Смесь 5,1 г (0,015 моля) соли I и 3,06 г (0,03 моля) амина IIa нагревают в колбе с обратным холодильником на водяной бане 18 ч в 15 мл абс. этанола. Далее отгоняют растворитель, остаток растворяют в 20 мл воды и экстрагируют толуолом (4x20 мл). Толуольный раствор сушат MgSO₄ при пониженном давлении отгоняют растворитель, а остаток промывают 60 мл горячего гексана, из которого по охлаждению выпадают кристаллы, которые отфильтровывают и, повторно перекристаллизовав из гексана, получают 1,27 г (31%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-(β-N-ацетиламиноэтил)аминопиридина (Va). Из гексанового раствора препаративным делением на колонке (толуол-ацетон, 3:1) получают 0,6 г (21%) соединения III и 0,43 г (14%) соединения IV, а из водного – делением на колонке (толуол-ацетон, 1:1) 0,26 г (9%) соединения VI.

Спектр ЯМР ¹³C соединения Va (DMSO-d₆), δ, м.д.: 13,83 (OCH₂CH₃); 22,17 (4-CH₃); 22,58 (6-CH₃); 23,78 (COCH₃); 38,76 (CH₂NHCO); 40,07 (NHCH₂); 59,78 (OCH₂); 104,15 (C₍₅₎); 114,11 (C₍₃₎) 150,06(C₍₄₎); 157,65 (C₍₆₎); 158,86(C₍₂₎); 167,34 (CO); 168,60 (COO).

Взаимодействие соли I с моноацетилэтилендиамином IIa без растворителя. Смесь 0,67 г (0,002 моля) соли I и 1,02 г (0,01 моля) амина IIa нагревают в колбе с обратным холодильником на водяной бане 12 ч. Далее при пониженном давлении отгоняют избыток амина, остаток промывают горячим гексаном, из которого при охлаждении выпадает осадок 0,37 г (66%) соединения Va. Из гексанового раствора удаляют растворитель и препаративным делением на колонке (толуол-ацетон, 1:3) получают 0,05 г (12%) соединения III и 0,03 г (7%) соединения IV.

Взаимодействие соли I с 1-(2-аминоэтил)пирролидином (IIb). Растворяют 2 г (0,006 моля) соли I в 3 мл (0,024 моля) амина IIb и нагревают 10 ч при 90°C. По окончании реакцию смесь растворяют в 10 мл воды и экстрагируют толуолом (3x20мл). Толуольный раствор сушат MgSO₄, далее при пониженном давлении отгоняют растворитель, остаток делят препаративно на колонке (толуол-ацетон, 4:1) и получают 1,04 г (61%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-(β-N-пирролидиноэтил)аминопиридина (Vb), 0,18 г (14%) соединения IV и 0,08 г (7%) соединения III.

Взаимодействие соли I с 1-(2-аминоэтил)пиперидином (IIc). 2 г (0,006 моля) соли I растворяют в 3,4 мл (0,024 моля) амина IIc, нагревают в течение 12 ч при 90°C, растворяют в 15 мл воды и экстрагируют эфиром (2x30мл), отгоняют растворитель, остаток делят препаративно на колонке (толуол-ацетон, 6:1) и получают 0,95 г (54%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-((-N-пиперидиноэтил)аминопиридина (Vc), 0,12 г (10%) соединения IV и 0,08 г (7%) соединения III.

Данные элементного анализа, т.пл. и значения R_f соединений Va-f

| Соединение | Брутто-формула | Найдено, % Вычислено, % | | | R _f (элюент, толуол: ацетон) | Т. пл., °С |
|------------|---|----------------------------|---------------------|-----------------------|---|---------------------------|
| | | С | Н | N | | |
| Va | C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₃ | <u>60,28</u> 60,20 | <u>7,53</u> 7,58 | <u>14,98</u> 15,04 | 0,59 (3:1) | 79-80 |
| Vb | C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₂ | <u>65,91</u> 65,95 | <u>8,69</u> 8,65 | <u>14,33</u> 14,42 | 0,68 (7:1) * | желтая жидкость |
| Vc | C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ | <u>67,03</u> 66,85 | <u>8,88</u> 8,91 | <u>13,83</u> 13,76 | 0,71 (7:1)* | темно-желтая жидкость |
| Vd | C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₃ | <u>62,69</u> 62,52 | <u>8,17</u> 8,20 | <u>13,63</u> 13,67 | 0,54 (1:1) | желтая жидкость |
| Ve | C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₃ | <u>63,05</u> 63,14 | <u>8,10</u> 8,33 | <u>10,57</u> 10,52 | 0,53 (3:1) | светло-желтая жидкость |
| Vf | C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₂ | <u>69,25</u> 69,56 | <u>8,72</u> 8,69 | <u>10,22</u> 10,14 | 0,63 (5:1) | 44-45 |

— элюент – изопропанол : аммиак

Взаимодействие соли I с 4-(2-аминоэтил)морфолином (IId). 2 г (0,006 моля) соли I растворяют в 3,15 мл (0,024 моля) амина IId, нагревают 15 ч при 90°C. Далее обрабатывают аналогично методике взаимодействия соединений I и IId и получают 1,17 г (65%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-((-N-морфолиноэтил)амино)пиридина (Vd), 0,16 г (13%) соединения IV и 0,1 г (9%) соединения III.

Взаимодействие соли I с этоксиэтиламином IИe. Смесь 2 г (0,006 моля) соли I и 1,9 г (0,024 моля) амина IИe нагревают в колбе с обратным холодильником на водяной бане в течение 10 ч. Далее при низком давлении отгоняют избыток амина, остаток промывают горячим толуолом, отгоняют растворитель и препаративным делением на колонке (толуол-ацетон, 3:1) получают 0,83 г (52%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-(этоксиэтил)амино)пиридина (Ve), 0,22 г (22%) соединения IV и 0,07 г (6%) соединения III.

Взаимодействие соли I с циклогексиламином IИf в абсолютном этаноле. К 1,34 г (0,004 моля) соли I в 15 мл абсолютного этанола добавляют 2 мл (0,023 моля) амина IИf и оставляют на 3 дня, отгоняют избыток амина и растворителя, делят на колонке (толуол-гексан, 1:2). Получают 0,27 г (24%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-циклогексиламино)пиридина (Vf), 0,13 г (16%) соединения IV и 0,13 г (17%) соединения III.

Взаимодействие соли I с циклогексиламином II_f без растворителя. К 1,34 г (0,004 моля) соли I добавляют 4 мл (0,046 моля) амина II_f и нагревают в течение 10 ч при 90°C, отгоняют избыток амина и препаративным делением на колонке (толуол-гексан, 1:2) получают 0,61 г (55%) соединения V_f, 0,06 г (7%) соединения IV и 0,09 г (12%) соединения III.

Таблица 2

Спектральные данные ЯМР ¹H соединений Va-f.

| Соединение | Спектры ЯМР ¹ H (CDCl ₃), δ, м.д., КССВ (J, Гц) |
|------------|---|
| Va* | 1,38 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 1,82 с (3H, OCH ₃); 2,31 с (3H, 4-CH ₃); 2,38 с (3H, 6-CH ₃); 3,27 к (2H, J=5,9, CH ₂ NHCO); 3,53 к (2H, J=5,7, NHCH ₂); 4,32 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 6,23 с (H, 5-H); 7,66 уш с (NH, NHCO); 7,76 уш с (NH, 2-NH). |
| Vb | 1,38 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 1,79 м (4H, β-CH ₂ , протоны пирдолидина); 2,33 с (3H, 4-CH ₃); 2,41 с (3H, 6-CH ₃); 2,59 м (4H, α-CH ₂ , протоны пирдолидина); 2,72 т (2H, J=6,7, NH CH ₂ CH ₂); 3,63 т д (2H, J=6,7 и 5,0, NHCH ₂); 4,33 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 6,23 с (H, 5-H); 7,80 уш с (NH, J=5,0, 2-NH). |
| Vc | 1,39 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 1,45 м (2H, γ-CH ₂ , протоны пиперидина); 1,56-1,64 м (4H, β-CH ₂ , протоны пиперидина); 2,33 с (3H, 4-CH ₃); 2,40 с (3H, 6-CH ₃); 2,45 м (4H, α-CH ₂ , протоны пиперидина); 2,56 т (2H, J=6,6, NHCH ₂ CH ₂); 3,59 т д (2H, J=6,6 и 4,9, NHCH ₂); 4,35 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 6,23 с (H, 5-H); 7,75 уш т (NH, J=4,9, 2-NH). |
| Vd | 1,39 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 2,33 с (3H, 4-CH ₃); 2,41 с (3H, 6-CH ₃); 2,52 м (4H, α-CH ₂ , протоны морфолина); 2,61 т (2H, J=6,5, NHCH ₂ CH ₂); 3,60 т д (2H, J=6,5 и 4,9, NHCH ₂); 3,74 д д (4H, J=6,0 и 3,5, β-CH ₂ , протоны морфолина); 4,35 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 6,24 с (H, 5-H); 7,85 уш т (NH, J=4,9, 2-NH). |
| Ve | 1,23 т (3H, J=7,0, OCH ₂ CH ₃); 1,38 т (3H, J=7,1, COOCH ₂ CH ₃); 2,32 с (3H, 4-CH ₃); 2,41 с (3H, 6-CH ₃); 3,55 к (2H, J=7,0, OCH ₂ CH ₃); 3,63 м (2H, CH ₂ O); 3,70 м (2H, NHCH ₂); 4,34 к (2H, J=7,1, COOCH ₂); 6,23 с (H, 5-H); 7,86 уш т (NH, J=4,8, 2-NH). |
| Vf | 1,21-1,52; 1,57-1,66; 1,68-1,78 и 2,02 м (10H, 2'-6'-CH ₂); 1,39 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 2,33 с (3H, 4-CH ₃); 2,42 с (3H, 6-CH ₃); 4,11 уш с (H, 1'-H); 4,34 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 6,20 с (H, 5-H); 7,80 уш т (NH, J=4,8, 2-NH). |

* — ЯМР ¹H спектр снят в DMSO-d₆.

Взаимодействие соли I с триэтиламином в ацетонитриле. К 2 г (0,006 моля) соли I в 25 мл ацетонитрила прикапывают 0,75 мл триэтиламина и оставляют на 5 ч. Удаляют избыток амина и растворитель, остаток промывают горячим гексаном. из которого препаративным делением на колонке (толуол-ацетон, 1:2) получают 1,1 г (88%) 4,6-диметил-3-этоксикарбонил-2-метиламинопиридина (IV).

Работа выполнена при финансовой поддержке Национального фонда науки и передовых технологий Армении и Фонда гражданских исследований и развития США (NFSAT RA –US CRDF, грант N CH 090-02 / 12040), а также в рамках научной темы 0543 Министерства науки и образования Республики Армения. Автор благодарит руководителя темы Г. Г. Данагуляна за помощь и создание необходимых условий для осуществления работы.

ԵՐԿՐՈՐԴ ԴԻՐՔՈՒՄ ՖԱՐՄԱԿՈՖՈՐ ԽՄԲԵՐ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՆԻԿՈՏԻՆԱԹՎԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄ

Դ. Ա. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Մոդելային հանդիսացող 1,4,6-տրիմեթիլ-2-(էթօքսիկարբոնիլ)պիրիմիդինիումի յոդիդի օրինակի վրա ուսումնասիրվել է Կոստ-Սագիտուլլինի վերախմբավորումը էթիլամինի տարբեր ածանցյալների ազդեցությամբ: Մինթեզվել են 2-տեղակալված նիկոտինաթվի նոր ածանցյալներ: Ցույց է տրվել, որ երբ ռեակցիան իրականացվում է ամինի ավելցուկի և առանց լուծիչի, «վերամինացումով վերախմբավորված» արգասիքների էլքերը մեծանում են: Կոստ-Սագիտուլլինի նորմալ վերախմբավորված արգասիքը գրեթե քանակական էլքով ստացվել է հետազոտվող աղի փոխազդեցությամբ տրիէթիլամինի հետ:

OBTAINING OF NEW NICOTINIC ACID DERIVATIVES WITH PHARMACOPHORE GROUPS IN THE SECOND POSITION

D. A. TADEVOSYAN

On the model of 1,4,6-trimethyl-2-(ethoxycarbonyl)methylpyrimidinium iodide the Kost-Sagitullin rearrangement under the action of various ethylamine derivatives has been studied. New derivatives of 2-substituted nicotinic acid have been synthesized. It was shown that while carrying out the reaction in excess of amine and without a solvent the products of “rearrangement with amination” are isolated in high yields. The interaction of the salt being investigated with triethylamine afforded almost in quantitative amount the product of the normal Kost-Sagitullin rearrangement.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Sagitullin R.S., Kost A.N., Danagulyan G.G.* // Tetrah. Lett., 1978, p.4135.
- [2] *Кост А.Н., Сагитуллин Р.С., Данагулян Г.Г.* // ХГС, 1978, №10, с.1400.
- [3] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katrytzky A.R., Denisenko S.N.* // Heterocycles, 2000, v. 53, №2, p.419.
- [4] *Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г.* // ХГС, 1999, №10, с.1434.
- [5] *Badgett C.O., Provost R.C., Ogg C.L., Woodward C.F.* // J. Am. Chem. Soc, 1945, v. 67, p. 1135.
- [6] *Мельников Н.Н.* Пестициды. Химия, технология и применение, М., Химия, 1987, с. 512.
- [7] *Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Катрицкий А.Р., Денисенко С.Н.* // ХГС, 1999, №11, с. 1572.

- [8] *Данагулян Г.Г., Киноян Ф.С., Тадевосян Д.А.* // ХГС, 2003, №3, с. 303.
- [9] *Мамаев В.П., Загуляева О.А.* // ХГС, 1967, №1, с. 354.
- [10] *Aspinalli R.* // J. Am. Chem. Soc., 1941, v. 63, p. 852.
- [11] *Cornet F., Fontani F., Lisso C.* // Boll. Chim. Farmac., 1964, v. 103, p. 268.
- [12] *Rigler N.E., Henzel H.R.* // J. Am. Chem. Soc., 1936, v. 58, p. 474.