

ПЕРЕГРУППИРОВКА ЙОДИДА 1,4,6-ТРИМЕТИЛ-2-
ЭТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛПИРИМИДИНИЯ
В АМИНОКИСЛОТНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

Г. Г. ДАНАГУЛЯН и Д. А. ТАДЕВОСЯН

Институт органической химии НАН Республики Армения, Ереван

Поступило 25 XII 2005

В рамках исследования перегруппировки Коста-Сагитуллина рециклизацией йодида 1,4,6-триметил-2-этоксикарбонилметилпиримидиния под действием различных аминокислот получены производные замещенной никотиновой кислоты, содержащие в положении 2 пиридинового кольца фрагменты соответствующих аминокислот. При действии на ту же соль в разных растворителях глицином или его этиловым эфиром перегруппировка не сопровождается переаминированием.

Табл. 3, библиограф. ссылок 13.

Основные исследования перегруппировки Коста-Сагитуллина проведены на примерах пиридинового [1,2] и пиримидинового ядер [3,4], их конденсированных аналогов [5-7]. Почти во всех случаях в качестве нуклеофила, раскрывающего гетероароматическое кольцо, использованы либо гидроксиды щелочных металлов [3,5-7], либо алкиламины [1,3,4]. При осуществлении рециклизации амином, содержащим иной радикал, чем у кватернизованного атома азота ядра, наряду с продуктом нормальной перегруппировки были выделены также продукты перегруппировки с переаминированием [2,8,10].

Позднее в развитие исследований перегруппировки Коста-Сагитуллина было изучено действие на йодиды 1,4,6-триметил-2-этоксикарбонилметилпиримидиния (I) и соответствующих амида и нитрила этиловых эфиров глицина и α-аланина [11, 12]. При действии эфира глицина (IIb) на соль I были получены продукты деметилирования IIIa, нормальной перегруппировки IV и пиридон V, в то время как в случае эфира α-аланина был выделен и продукт "перегруппировки с переаминированием", в котором в условиях реакции гидролизовалась эфирная группа аминокислотного фрагмента.

В продолжение исследований этой перегруппировки в разных условиях изучено действие производных различных аминокислот на соль I. В случае глицина и его этилового эфира при проведении реакции в ампуле в спиртовом растворе были получены соединения IIIa и IV, тогда как в изобутаноле был выделен и продукт перегруппировки IIIb. При проведении реакции в ДМФА и ДМСО основным стал продукт деметилирования IIIa, а в водной среде – пиридон V (табл. 1).

По-видимому, соседство аминогруппы в молекулах глицина и его этилового эфира с карбонильной группой ослабляет нуклеофильные свойства амина и препятствует или не способствует протеканию перегруппировки с переаминированием.

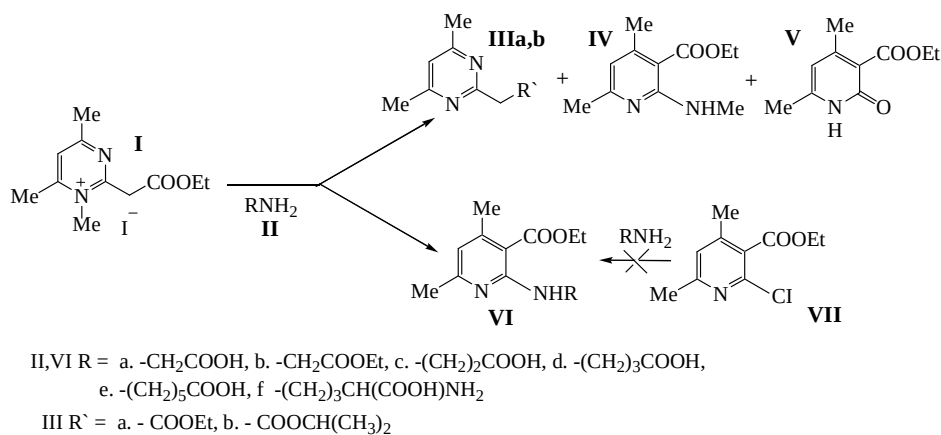


Таблица 1

Данные по взаимодействию соли I с аминокислотами IIa-e

Амин	Время, ч	Выходы соединений, %				Растворитель
		IIIa	IV	V	VI	
IIa	18	17	35	10	—	этанол *
	25	43	10	14	—	ДМФА
	25	49	8	9	—	ДМСО
	15	16	—	55	—	вода
	20	14(19**)	28	—	—	изобутанол*
IIb	20	12	41	—	—	этанол*
	15	32	6	12	—	ДМСО
IIc	40	15	24	12	12	этанол
IId	35	18	20	8	22	этанол
IIe	20	10	13	20	25	этанол

* Реакцию проводили в ампуле. ** Выход соединения IIIb.

В отличие от производных α-аминокислот при взаимодействии соли I с аминокислотами, в которых аминная группа удалена от электроноакцепторной карбоксильной группы несколькими метиленовыми группами, были получены

продукты "перегруппировки с переаминированием". Нами были предприняты попытки синтеза этих соединений встречным путем из 4,6-диметил-2-хлор-3-этоксикарбонилпиридина (VII). Однако опыты по взаимодействию соединения VII с глицином IIa, γ -аминомасляной кислотой (IId) и орнитином (IIe) в различных растворителях (этанол, вода и ДМСО) не привели к ожидаемым результатам.

Хотя выходы переаминированных продуктов перегруппировки VIc-e, полученных из соли I, невысокие (табл. 1), этим методом можно синтезировать вышеуказанные полизамещенные и труднодоступные соединения, сочетающие два важных фармакофорных фрагмента – производное никотиновой кислоты и различные аминокислоты.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получены на спектрометре фирмы "Varian Mercury 300" (300 МГц), используемом в рамках программы US CRDF RESC 17-5. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре "МК-1321" с прямым введением образца в ионный источник при энергии ионизации 70 eV. ТСХ проведено на пластинках "Silufol UV-254"2, проявление – парами йода и реактивом Эрлиха. Препаративное деление осуществлено колоночной хроматографией на силикагеле (Silica gel L ^{5/40} Мк). Соединения IIIa (R_f 0,67 (толуол:ацетон, 1:1)), IV (R_f 0,62 (толуол:ацетон, 4:1)) и V (R_f 0,52 (толуол:ацетон, 1:2)) по т.пл. и спектрам ЯМР ¹H идентичны заведомо известным образцам [3,9,13]. Выходы синтезированных продуктов приведены в табл. 1. Характеристики и данные спектров ЯМР ¹H синтезированных соединений IIIb и VIc-e приведены в табл. 2 и 3.

Методика взаимодействия соли I с аминокислотой и ее этиловым эфиром в абсолютном этаноле, изобутаноле, ДМФА, ДМСО и воде. Смесь 1,34 г (0,004 моля) соли I и 0,006 моля глицина или его этилового эфира кипятят в 10-15 мл соответствующего растворителя (в случае этанола реакцию проводят в ампуле) 15-25 ч, отгоняют растворитель и остаток делят на колонке (гексан-ацетон, 3:1) (табл. 1). При проведении реакции в изобутаноле при препаративном делении в качестве элюента используют гексан-толуол, 1:1.

Взаимодействие соли I в абсолютном этаноле с (-аминопропановой кислотой (IIc). Смесь 2 г (0,006 моля) соли I и 1,07 г (0,012 моля) аминокислоты IIc нагревают в 15 мл абсолютного этанола 40 ч, отгоняют растворитель, остаток растворяют в 20 мл воды, экстрагируют толуолом (3x15 мл) и толуольный раствор сушат над MgSO₄. Отгоняют растворитель, остаток делят на колонке (толуол-ацетон, 3:1) и получают 0,19 г (12%) N-[(4,6-диметил-3-этоксикарбонил)пиридил-2]-(-аминопропановой кислоты (VIc), 0,18 г (15%) соединения IIIa и 0,3 г (24%) соединения IV. Из водного раствора после отгона растворителя препаративным делением на колонке (толуол-ацетон, 1:2) получают 0,14 г (12%) соединения V.

Таблица 2

Данные элементного анализа, т.пл. и значения R_f соединений III и VIc-e

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			R _f (элюент, толуол: ацетон)	Т. пл., °С
		С	Н	N		
III	C ₁₂ H ₁₈ N ₂ O ₂	64,89 64,84	8,28 8,16	12,61 12,60	0,77 (2:3)	светло-желтая жидкость 90-92
VIc	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₄	58,88 58,63	6,68 6,81	10,58 10,52	0,64 (1:1)	
VIId	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	60,08 59,99	7,18 7,19	10,02 9,99	0,67 (2:1)	
VIe	C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₄	62,28 62,32	7,79 7,84	9,18 9,08	0,78 (2:3)	желтая жидкость

Таблица 3

Спектры ЯМР ¹H соединений IIIb и VI c-e

Соединение	Спектры ЯМР ¹ H (DMSO-d ₆), δ, м.д., КССВ (J, Гц)
IIIb*	0,90 д (6H, J=6,7, CH(CH ₃) ₂); 1,93 н (H, J=6,7, CH); 2,47 с (6H, 4- и 6-CH ₃); 3,92 д (2H, J=6,6, OCH ₂); 3,96 с (2H, 2-CH ₂); 6,92 с (H, 5-H)
VIc	1,38 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 2,32 с (3H, 4-CH ₃); 2,38 с (3H, 6-CH ₃); 2,51 т (2H, J=7,2, CH ₂ COOH); 3,67 т д (2H, J=7,2 и 5,3, NHCH ₂); 4,36 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 6,19 с (H, 5-H); 7,79 уш т (NH, J=5,3, 2-NH); 11,7 уш с (H, COOH)
VIId	1,38 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 1,85 т т (2H, J=7,4 и 6,8, NHCH ₂ CH ₂); 2,27 т (2H, J=7,4, CH ₂ COOH); 2,29 с (3H, 4-CH ₃); 2,38 с (3H, 6-CH ₃); 3,49 т д (2H, J=6,8 и 5,3, NHCH ₂); 4,30 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 6,20 с (H, 5-H); 7,86 уш т (NH, J=5,3, 2-NH); 11,4 уш с (H, COOH)
VIe	1,39 т (3H, J=7,1, OCH ₂ CH ₃); 1,44-1,52 м (2H, 3'-CH ₂); 1,62-1,76 м (4H, 2'- и 4'-CH ₂); 2,37 с (3H, 4-CH ₃); 2,38 т (2H, J=7,4, CH ₂ COOH); 2,43 с (3H, 6-CH ₃); 3,53 уш т (2H, J=7,0 и 5,3, NHCH ₂); 4,34 к (2H, J=7,1, OCH ₂); 5,95 уш с (H, COOH); 6,24 с (H, 5-H); 7,91 уш т (NH, J=5,3, 2-NH)

* Спектр ЯМР ¹H получен в CDCl₃.

Взаимодействие соли I с (-аминомасляной кислотой IIId в абсолютном этаноле. К раствору этилата натрия, приготовленному из 0,184 г (0,008 моля) натрия и 8 мл абсолютного этанола, прибавляют 1,3 г (0,008 моля) аминокислоты IIId и 1,34 г (0,004 моля) соли I, нагревают 35 ч. Растворитель отгоняют, остаток обрабатывают аналогично методике взаимодействия соединений I и IIc и получают 0,27 г (22%) N-[(4,6-диметил-3-этоксикарбонил)пиридил-2]-γ-аминомасляной кислоты (VIId), 0,14 г (18%) пиримидина IIIa, 0,17 г (20%) пиридина IV и 0,06 г (8%) пиридоны V. Масс-спектр соединения VIId, m/z (100%): 280 (M⁺, 30), 221 (84), 194 (17), 175 (100), 151 (14), 134 (33), 106 (26), 79(14), 53 (12).

Взаимодействие соли I с ω-аминокапроновой кислотой IIe в абсолютном этаноле. Смесь 1 г (0,003 моля) соли I и 0,79 г (0,06 моля) аминокислоты IIe

нагревают в 12 мл абсолютного этанола в течение 20 ч, отгоняют растворитель и остаток промывают хлороформом. Из хлороформной вытяжки удаляют растворитель, а остаток делят на колонке (гексан-ацетон, 6:1). Получают 0,23 г (25%) N-[(4,6-диметил-3-этоксикарбонил)пиридил-2]-ω-аминокапроновой кислоты (VIe), 0,06 г (10%) пиридина IIIa, 0,08 г (13%) пиридина IV и 0,12 г (20%) пиридола V

.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

1,4,6-ՏՐԻՄԵԹԻԼ-2-ԷԹՕՔՍԻԿԱՐԲՈՆԻԼՍԵԹԻԼՊԻՐԻԴԻՆԻՅԱՆ ՑՈՂԻՂԻ ՎԵՐԱՆԱԽԱՎՈՐՈՒՄԸ ՊԻՐԻԴԻՆԻ ԱՄԻՆԱԹԹՎԱՅԻՆ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ

Գ. Հ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ և Դ. Հ. ԹԱԴԵՎՈՍՅԱՆ

Կոստ-Սագիտուլլինի վերախմբավորման ուսումնասիրման շրջանակներում 1,4,6-տրիմեթիլ-2-էթօքսիկարբոնիլմեթիլպիրիմինիում յոդիդի փոխազդեցությամբ տարբեր ամինաթթուների հետ ստացվել են պիրիդինային օղակի 2-րդ դիրքում համապատասխան ամինաթթվային բեկորներ պարունակող տեղակալված նիկոտինաթթվի ածանցյալներ: Նույն աղի փոխազդեցությունը գլիցինի և նրա էթիլ էսթերի հետ տարբեր լուծիչներում չի հանգեցնում “վերաամինացմամբ ընթացող վերախմբավորման” արգասիքի առաջացմանը, սակայն արձանագրվել է Կոստ-Սագիտուլլինի վերախմբավորման ընթացքը:

REARRANGEMENT OF 1,4,6-TRIMETHYL-2-ETHOXYCARBONYLMETHYLPYRIMIDINIUM IODIDE INTO AMINOACID PYRIDINE DERIVATIVES

G.G. DANAGULYAN and D.A. TADEVOSYAN

Within the framework of the Kost-Sagitullin rearrangement investigation, by recyclization of 1,4,6-trimethyl-2-ethoxycarbonylmethylpyrimidinium iodide under the action of various aminoacids were obtained derivatives of substituted nicotinic acid containing in position 2 of a pyridine ring fragments of the corresponding aminoacids. When the same salt was subjected to the action of glycine or its ethyl ester in various solvents the rearrangement was not accompanied by amine exchange.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Сагитуллин Р.С., Громов С.П., Кост А.Н. // ДАН СССР, 1977, т. 236, №3, с. 634.
- [2] Sagitullin R.S., Gromov S.P., Kost A.N. // Tetrahedron, 1978, v. 34, p. 2213.
- [3] Sagitullin R.S., Kost A.N., Danagulyan G.G. // Tetrahedron Lett., 1978, №43, p. 4135.
- [4] Кост А.Н., Сагитуллин Р.С., Данагулян Г.Г. // ХГС, 1978, №10, с. 1400.
- [5] Кост А.Н., Сагитуллин Р.С., Громов А.Н. // ДАН СССР, 1976, т. 230, №5, с. 1106.
- [6] Кост А.Н., Сагитуллин Р.С., Данагулян Г.Г. // ХГС, 1977, №4, с. 558.

- [7] *Данагулян Г.Г., Бояхчян А.П., Сафарян А.А.* // ХГС, 1995, №11, с. 1577.
- [8] *Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katrytzky A.R., Denisenko S.N.* // Heterocycles, 2000, v. 53, №2, p. 419.
- [9] *Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Катрицкий А.Р., Денисенко С.Н.* // ХГС, 1999, №11, с. 1572.
- [10] *Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Паносян Г.А.* // ХГС, 2001, №3, с. 351.
- [11] *Данагулян Г.Г.* // Автореф. дисс. "Исследования в области химии моно- и бициклических пиримидинов" докт. хим. наук. Ереван, 2000.
- [12] *Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Тадевосян Д.А.* // ХГС, 2004, №4, с. 560.
- [13] *Мамаев В.П., Загуляева О.А.* // ХГС, 1967, №1, с. 354.