

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ
ԱԶԳԱՅԻՆ ԱԿԱԴԵՄԻԱ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ
АРМЕНИЯ

Հայաստանի քիմիական հանդես 66, №2, 2013 Химический журнал Армении

УДК 547.853. 822.7

НОВЫЕ ПРИМЕРЫ ЕНАМИНОВОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ СОЛЕЙ ПИ-
РИМИДИНИЯ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИНА

Г. Г. ДАНАГУЛЯН^{1,2} и А. К. ТУМАНЯН^{1,2}

¹Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии
НАН Республики Армения

Институт органической химии
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

² Российско-Армянский (Славянский) университет
0051, Ереван, ул. О. Эмина, 123
E-mail: gdanag@email.com

Поступило 26 III 2013

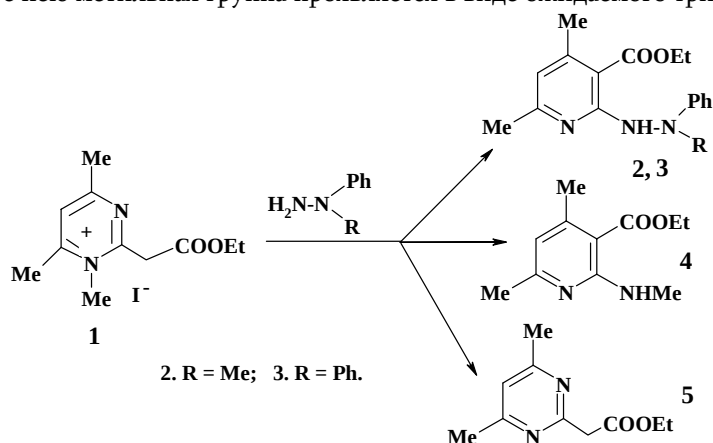
Изучены рециклизации йодида этилового эфира 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпи-
римидиния под действием 1-метил-1-фенил- и 1,1-дифенилгидразина, а также
1-(3-аминопропил)имидазола. Показано, что во всех случаях, наряду с продуктом деметилирования
исходной соли и продуктом классической енаминовой перегруппировки – эфира 4,6-диметил-2-ме-
тиламиноникотиновой кислоты, образуются продукты перегруппировки с переаминированием, а
именно, этиловые эфиры соответствующих 2-(1,1-дизамещенных гидразин-2-ил)- и 2-[3-(1*H*-ими-
дазол-1-ил)пропиламино]-4,6-диметилникотиновых кислот.

Библ. ссылок 8.

Нуклеофильные рециклизации азинов, протекающие по схеме енаминовой
перегруппировки (“перегруппировки Коста-Сагитуллина”), приводят к межк-
лассовым переходам в иные гетероциклы [1-4]. Ранее нами была изучена моди-
фикация енаминовой перегруппировки солей пиридиния, протекающая под
действием различных первичных аминов, сопровождающаяся включением
фрагмента аминного реагента в образующиеся производные пиридина [5]. Позд-
нее на ряде примеров нами же была обнаружена и другая перегруппировка со-
лей пиридиния, но в производные не пиридина, а пиразоло[1,5-*a*]пириди-
на, реализующаяся при взаимодействии с гидразидами карбоновых кислот, ко-
торая также сопровождалась рециклизацией пиридинового кольца и включе-
нием реагента в образующееся бициклическое соединение [6].

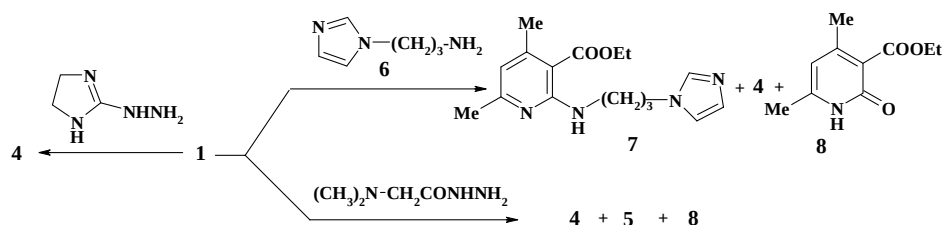
В продолжение этих работ мы изучили превращения йодида этилового эфира 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (соль **1**) под действием 1,1-дизамещенных гидразинов. Оказалось, что при взаимодействии соли **1** в запаянной ампуле с 1-метил-1-фенил- и 1,1-дифенилгидразинами образуются этиловые эфиры 4,6-диметилникотиновой кислоты (**2** и **3**), содержащие в положении 2 пиридина соответствующие гидразинные фрагменты. Из реакционных смесей были также выделены этиловые эфиры 2-метиламино-4,6-диметилникотиновой (**4**) и (4,6-диметилпиримидин-2-ил)уксусной кислот (**5**). Полученные данные свидетельствуют о том, что наряду с рециклизацией, протекающей с включением в продукт реакции фрагмента нуклеофила, конкурентно осуществляется также изомеризационная рециклизация без включения реагента (производное пиридина **4**), а также образуется продукт деметилирования исходной соли **1** (соединение **5**).

Строение пиридинов **2** и **3** подтверждено масс-спектрометрически и спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H присутствуют сигналы протонов 5-Н пиридина, метильных и фенильных групп и фрагмента сложного эфира. Интересно, что сигналы двух геминальных протонов метиленовой группы в соединении **3** проявляются изолированно в виде двух дублетов квартетов в области 3.81 и 3.95 м. д., соответственно, со значениями спин-спинового взаимодействия 7.1 и 10.8 Гц, хотя метильная группа того же этильного фрагмента проявляется в виде классического триплета (1.0 м. д., $J = 7.1$ Гц). Необычное проявление протонов метиленовой группы в спектре ЯМР объясняется, по-видимому, заторможенностью вращения сложноэфирной группы вследствие наличия в молекуле трех объемных заместителей (двух фенильных и пиридинового колец). В монофенилпроизводном **3** протоны сложноэфирной метиленовой группы также проявляются необычно (в этом случае в виде широкого сигнала), хотя и здесь связанная с нею метильная группа проявляется в виде ожидаемого триплета.



В реакции соли **1** с гидразидом 3-(диметиламино)пропановой кислоты нам не удалось выделить продукт рециклизации с включением. Из реакционной смеси были выделены производные пиридина **4**, пиримидина **5** и пиридона **8**. Аналогично под действием 2-гидразино-4,5-дигидроимидазола также превращение пошло в направлении рециклизации по пути классической енаминовой перегруппировки.

Перегруппировка с включением реагента в конечный продукт реакции была отмечена при взаимодействии соли **1** с 1-(3-аминопропил)имидазолом (**6**). В результате были выделены этиловый эфир 2-[3-(1*H*-имидазол-1-ил)пропиламино]-4,6-диметилникотиновой кислоты (**7**), а также производные пиридина **4** и пиридона **8**, образующиеся в процессе рециклизации и гидролиза аминной группы.



Предполагаемая схема рециклизации йодида пиримидиния в производные никотиновой кислоты приводилась в ранее опубликованных работах [4, 5].

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР были получены в Центре исследования строения молекул Национальной Академии наук Армении (программа US CRDF RESC 17-5) на приборе "Varian Mercury 300" с резонансной частотой 300.077 МГц для ^1H и 75.46 МГц для ^{13}C . Температура образцов – 303 К. В качестве растворителя использован DMCO-d_6 , стандарт – ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре "МК-1321" с прямым введением образца в ионный источник и при энергии ионизации 70 эВ. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254", проявляли парами йода и реактивом Эрлиха.

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния с 1-метил-1-фенилгидразином. К раствору 1.5 г (0.0045 моля) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола приливают 1.2 г (0.01 моля) 1-метил-1-фенилгидразина и нагревают в запаянной ампуле при температуре 90–100°C 30 ч. По окончании из реакционной смеси отгоняют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Получают 0.27 г (20%) этилового эфира 2-(2-метил-2-фенилгидразинил)-4,6-диметилникотиновой кислоты (соединение **2**), т. пл. 90–93°C, *R_f* 0.4 (бензол-ацетон, 2:1), а также 0.29 г (31%) этилового эфира

4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты (соединение **4**) и 0.2 г (23%) продукта деметилирования – этилового эфира 4,6-диметилпиримидин-2-илуксусной кислоты (**5**). Спектр ЯМР ^1H соединения **2** (δ , м. д., Гц): 1.07 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 2.23 (3H, с, CH_3); 2.28 (3H, с, CH_3); 3.06 (3H, с, NCH_3), 3.90 (2H, уш. с, OCH_2); 6.39 (1H, с, 5-H), 6.69-6.75 (1H, м, C_6H_5), 6.82-6.87 (2H, м, C_6H_5), 7.10-7.16 (2H, м, C_6H_5), 8.24 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **2**, δ , м. д.: 13.4 (CH_2CH_2); 19.6 (CH_3); 23.5 (CH_3); 40.2 (NCH_3); 59.6 (CH_2); 112.8 (C_6H_5); 115.3 (C_6H_5); 115.4 (C_6H_5); 118.1 (C_6H_5); 127.9 (C_6H_5); 147.1 (C_3); 150.1 (C_5); 156.4 (C_4); 157.4 (C_6); 157.8 (C_2); 166.8 (COO). Масс-спектр (m/z , $I_{\text{отн.}}$, %): 299 [M^+] (29), 225 (12), 196 (11), 195 (81), 150 (15), 149 (62), 123 (100), 108 (16), 106 (10), 78 (31). Найдено, %: 68.35; H 7.19; N 13.85. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 68.20; H 7.07; N 14.04.

Соединения **4** и **5** по хроматографической подвижности, температуре плавления (соответственно 39-40 и 65-66°C) и спектрам ЯМР ^1H идентичны образцам, полученным ранее [5, 8].

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (1) с 1,1-дифенилгидразином. К раствору 2.0 г (0.006 моля) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола приливают 2.8 г (0.015 моля) 1,1-дифенилгидразина и нагревают в запаянной ампуле при температуре 90-100°C 30 ч. Далее из реакционной смеси удаляют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают несколько раз горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем марки "L 100/250". Получают 0.39 г (18%) этилового эфира 2-(2,2-дифенилгидразинил)-4,6-диметилникотиновой кислоты (соединение **3**), т. пл. 137-139°C, R_f 0.6 (бензол-ацетон, 2:1), 0.31 г (25%) пиридина **4** и 0.38 г (33%) продукта деметилирования **5**. Спектр ЯМР ^1H , соединения **3** (δ , м. д., Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 2.41 (3H, с, CH_3); 2.44 (3H, с, CH_3); 3.81 (1H, д.к, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 7.1$, OCH_2); 3.95 (1H, д.к, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 7.1$, OCH_2), 5.41 (1H, с, 5-H); 6.69-6.81 и 7.14-7.31 (10H, м, C_6H_5), 8.41 (1H, уш, NH). Масс-спектр (m/z , $I_{\text{отн.}}$, %): 361 [M^+] (85), 316 (27), 315 (100), 186 (9), 181 (55), 123 (17), 110 (17). Найдено, %: C 73.34; H 6.54; N 11.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.11; H 6.41; N 11.63.

Соединения **4** и **5** идентичны образцам, описанным ранее [5, 8].

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (1) с 1-(3-аминопропил)имидазолом. К раствору 1.5 г (0.0045 моля) йодида **1** в 10 мл абсолютного этанола приливают 1.25 г (0.01 моля) 1-(3-аминопропил)имидазола (**6**) и нагревают в запаянной ампуле при температуре 90-100°C 28 ч. По окончании из реакционной смеси удаляют спирт, оставшуюся маслянистую массу обрабатывают горячим гексаном. После удаления гексана остаток хроматографируют на колонке с силикагелем. Получают 0.45 г (34%) этилового эфира 2-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропиламино]-4,6-диметилникотиновой кислоты (соединение **7**), т. пл. 98-100°C, R_f 0.6 (бензол-ацетон, 2:1), 0.14 г (15%) соеди

нения **4** и 0.26 г (30%) этилового эфира 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (**8**). Спектр ЯМР ^1H соединения **7** (δ , м. д., Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.89-1.99 (2H, м, NHCH_2CH_2); 2.10 (3H, с, 4- CH_3); 2.17 (3H, с, 6- CH_3); 2.68 (2H, т, $J = 6.8$, NHCH_2); 4.08 (2H, т, $J = 6.8$, NCH_2); 4.23 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 5.75 (1H, с, 5-H), 6.83 (1H, д, $J = 3.1$, 5 1 -H), 7.00 (1H, д, $J = 3.1$, 4 1 -H), 7.49 (1H, с, 2 1 -H), 8.01 (1H, уш, NH). Найдено, %: C 63.31; H 7.39; N 18.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 63.55; H 7.33; N 18.53.

Соединения **4** и **8** по своей хроматографической подвижности, спектрам ЯМР ^1H и температуре плавления (соответственно 39-40 и 134-135°C) идентичны заведомым образцам: т. пл. 39-40°C [5] и 134-135°C [7].

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (1) с гидразином 2-(диметиламино)уксусной кислоты. Смесь 1.68 г (0.005 моля) йодида **1** и 1.17 г (0.01 моля) гидразида 3-(диметиламино)уксусной кислоты кипятят 25 ч в 15 мл абсолютного этанола. Удаляют растворитель, остаток экстрагируют горячим гексаном. Из гексанового раствора удаляют растворитель и препаративным делением на колонке (бензол-ацетон, 10:1) получают 0.46 г (44%) соединения **4**, 0.16 г (16%) продукта деметилирования **5** и 0.18 г (19%) замещенного пиридона **8**, которые по хроматографической подвижности соответствуют заведомым образцам.

Взаимодействие йодида 1,4,6-триметил-2-(этоксикарбонил)метилпиримидиния (1) с 2-гидразином-4,5-дигидроимидазолом. Аналогично предыдущему взаимодействию 1.68 г (0.005 моля) йодида **1** с 1.0 г (0.01 моля) 2-гидразином-4,5-дигидроимидазолом, полученным предварительно реакцией в спирте 2.3 г (0.01 моля) соответствующего гидройодида с 0.45 г (0.011 моля) едкого натра и последующим фильтрованием выпавшего NaI, было выделено 0.43 г (41%) производного пиридина **4**, идентичного заведомо синтезированному образцу.

ՀԻՂԱԶԻՆԻ ԱԾԱՆՑՑԱԼՆԵՐԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՄԲ ՊԻՐԻՄԻԴԻՆԻՈՒՄԱՅԻՆ ԱՂԻ ԵՆԱՄԻՆԱՅԻՆ ՎԵՐԱԽԱՐԱՎՈՐՄԱՆ ՆՈՐ ՕՐԻՆԱԿՆԵՐ

Գ. Հ. ԴԱՆԱԳՈՒԼՅԱՆ և Ա. Կ. ԹՈՒՄԱՆՅԱՆ

Հետազոտվել է 1,4,6-տրիմեթիլ-2-(էթօքսիկարբոնիլ)մեթիլպիրիմիդինիումի յոդիդի ռեցիկլումը 1-մեթիլ-1-ֆենիլ- և 1,1-դիֆենիլհիդրազինի, ինչպես նաև 1-(3-ամինոպրոպիլ)իմիդազոլի ազդեցությամբ: Պարզվել է, որ բոլոր դեպքերում, բացի էլային աղի դեմեթիլացման արգասիքից և դասական ենամինային վերախմբավորման արգասիք հանդիսացող 4,6-դիմեթիլ-2-մեթիլամինանիկոտինաթթվի էսթերից, առաջանում են նաև վերաամինացմամբ ընթացող վերախմբավորման արգասիքներ՝ համապատասխան 1,1-դիտեղակալված հիդրազին-2-իլ- և 2-[3-(1H-իմիդազոլ-1-իլ)պրոպիլամինա]-4,6-դիմեթիլնիկոտինաթթուների էթիլ էսթերներ:

NEW EXAMPLES OF ENAMINE REARRANGEMENT OF PYRIMIDINIUM SALTS UNDER THE ACTION OF HYDRAZINE DERIVATIVES

G. G. DANAGULYAN^{1, 2} and A. K. TUMANYAN^{1,2}

¹ The Scientific Technological Centre of Organic
and Pharmaceutical Chemistry NAS RA

Institute of Organic Chemistry
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

² Russian-Armenian (Slavonic) University
123, H. Emin Str., Yerevan, 0051, Armenia

E-mail: gdanag@email.com

Recyclizations of ethyl-1,4,6-trimethyl-2-(ethoxycarbonyl)-methylpyrimidinium ester iodide under the action of 1-methyl-1-phenyl- and 1,1-diphenylhydrazine, as well as 1-(3-amino-propyl)imidazole were studied. It was shown that all cases, including the product of the initial salt demethylation and the product of classic enamine rearrangement – 4,6-dimethyl-2-methylaminonicotinic ester, resulted in rearrangement products with exchange amination, namely, ethyl esters of the corresponding 2-(1,1-disubstituted hydrazin-2-yl) and 2-[3[(1H-imidazol-1-yl)propylamino]-4,6-dimethyl-nicotinic acids.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Kost A.N., Sagitullin R.S., Gromov S.P. // *Heterocycles*, 1977, №7, p. 997.
- [2] Shkil G.P., Lusi V., Muceniece D., Sagitullin R.S. // *Tetrahedron*, 1995, v. 51, №31, p. 8599.
- [3] Теренин В.И., Иванов А.С. // ХГС, 2005, №11, с. 1701. [Chem. Heterocycl. Comp., 2005, v. 41, p. 1701].
- [4] Данагулян Г.Г. // ХГС, 2005, №10, с. 1445. [Chem. Heterocycl. Comp., 2005, v. 41, p. 1205].
- [5] Danagulyan G.G., Sahakyan L.G., Katritzky A.R., Denisenko S.N. // *Heterocycles*, 2000, v. 53, №2, с. 419.
- [6] Данагулян Г.Г., Тадевосян Д.А., Тамазян Р.А., Паносян Г.А. // ХГС, 2006, №2, с. 262. [Chem. Heterocycl. Comp., 2006, v. 42, p. 233].
- [7] Данагулян Г.Г., Саакян Л.Г., Катрицкий А.Р., Денисенко С.Н. // ХГС, 1999, №11, с.1572. [Chem. Heterocycl. Comp., 1999, v. 35, p. 1572].
- [8] Sagitullin R.S., Kost A.N., Danagulyan G.G. // *Tetrahedron Letters*, 1978, v. 43, p. 4135.