

А. И. Михалев, С. В. Ухов, М. Е. Коншин

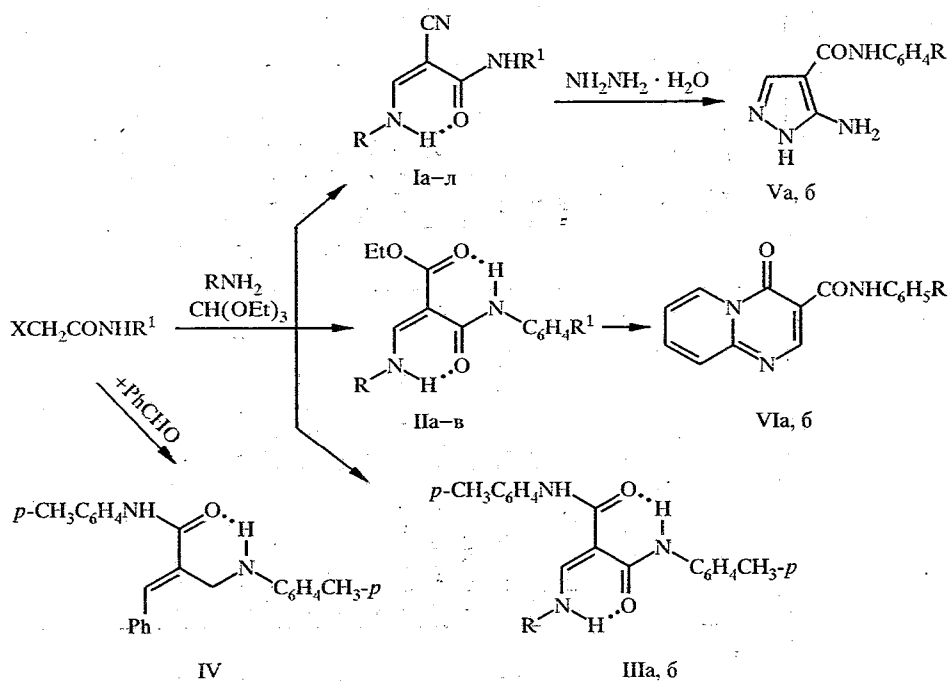
### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АМИДОВ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ 3-АРИЛ(ПИРИДИЛ)АМИНОАКРИЛОВЫХ КИСЛОТ

Реакцией арил- или пиридиламинов с этилортоформиатом и производными малонаминовой кислоты получены амиды 2-(N-арилкарбамоил)-, 2-циан-, 2-этоксикарбонил-3-арил(пиридил)аминоакриловых кислот. Данные ИК и ГМР спектров свидетельствуют о существовании этих соединений в енаминной форме с сильными внутримолекулярными водородными связями хелатного типа. Амиды 3-(2-пиридиламино)-2-этоксикарбонилакриловой кислоты циклизуются в амиды пиридо-[1,2-а]пиримидин-3-карбоновой кислоты, которые при взаимодействии с гидразингидратом превращаются в амиды 3-аминопирозол-4-карбоновой кислоты.

Енаминокарбонильные соединения, в том числе енаминоамиды находят применение в синтезе гетероциклических соединений [1], а также служат моделями для изучения таутомерных превращений [2]. В работе [3] были получены 3-(2-пиридиламино)-2-цианакрилонитрилы и установлено, что для них свойственна кольчато-цепная таутомерия.

Нами был осуществлен синтез не известных ранее амидов I—III 2-замещенных 3-арил(пиридил)аминоакриловых кислот и изучена возможность превращения их в амидные производные пирозолов и пиридопиримидинов.

Соединения I—III были получены при нагревании эквимольных количеств арил(пиридил)аминов, этилортоформиата и этиловых эфиров и ариламинов малонаниловых или амидов циануксусной кислоты. При этом получают с хорошими выходами амиды 2-циан- (Ia—л, табл. 1), 2-этоксикарбонил- (IIa—в) и 2-(N-*l*-толилкарбамоил)-3-арил(пиридил)-аминоакриловых кислот (IIIa—б).



Характеристики синтезированных соединений

Соединение	R	R <sup>1</sup>	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> , °C	Параметры спектров ПМР, δ, м.д.					Выход, %
					ArH, м	-CH=C= д	1H, с, NH (амид)	1H, д, ·NH (хелат)	другие протоны	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ia	2-Пиридил	H	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O	234...235	7,50	8,63	9,47	11,77	5,2 (с, NH <sub>2</sub> )	87
Iб	4-Пиридил	CH <sub>3</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	208...210	7,61	8,60	9,55	11,63	2,73 (с, CH <sub>3</sub> )	84
Iв	4-Пиридил	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	131...133	7,40	8,40	9,60	11,55	—	80
Iг	2-Пиридил	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O	191...192	7,44	8,46	9,28	11,02	—	81
Id	2-Пиридил	<i>o</i> -ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>4</sub> O	163...164	7,40	8,50	9,30	11,40	—	88
Ie	4-Пиридил	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O	195...197	7,44	8,60	9,89	11,43	2,55 (с, CH <sub>3</sub> )	85
Iж	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O	143...145	7,35	8,40	9,30	11,45	—	72
Iз	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	140...142	7,30	8,33	9,27	11,35	—	74
Iи	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	152...153	7,36	8,46	9,48	11,60	2,4 (с, CH <sub>3</sub> )	75
Iк	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O	121...123	7,26	8,48	9,20	11,43	2,3 (с, CH <sub>3</sub> )	77
Iл	<i>m</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<i>m</i> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	153...155	7,35	8,50	9,35	11,20	3,35 (к, CH <sub>2</sub> ), 1,2 (т, CH <sub>3</sub> )	70
IIa	2-Пиридил	H	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	103...104	7,76	9,17	—	10,87 с, 12,10	1,27 (т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO), 4,27 (к, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO)	75
IIб	2-Пиридил	<i>p</i> -Br	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	134...135	7,75	9,17	—	10,80 с, 12,00	1,27 (т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO), 4,23 (к, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO)	78

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
IIв	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	168...170	7,75	8,53	—	10,85 с, 12,20	1,27 (т, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO), 4,20 (к, CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OCO)	62
IIIа	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	—	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	203...205	7,43	8,33	9,87	11,4, 11,8	2,2 (с, CH <sub>3</sub> )	85
IIIб	2-Пиридил	—	C <sub>23</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	193...195	7,53	8,77	9,85	11,17, 11,83	2,2 (с, CH <sub>3</sub> )	87
IVа	H	—	C <sub>24</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	170...172	7,47	8,10	9,87	11,20	2,2 (с, CH <sub>3</sub> )	82

Таблица 2

## Характеристики соединений Va,б и VIа,б

Соединение	R	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> , °C	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>				Спектр ПМР, δ, м.д.				Выход, %
				CO	NH (пирозол)	NH (амид)	NH <sub>2</sub>	ArH, м	NH, с, (пирозол)	NH, с, (амид)	другие протоны	
Vа	2-Пиридил	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>4</sub> O	195..197	1670	3110	3200	3270, 3300	7,40	8,55	9,15	3,9 (NH <sub>2</sub> )	56
Vб	4-Пиридил	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	153..155	1680	3120	3220	3260, 3310	7,53	8,60	9,20	4,1 (с, NH <sub>2</sub> ) 3,4 (к, CH <sub>2</sub> ) 1,2 (т, CH <sub>3</sub> )	70
VIа	2-Пиридил	C <sub>15</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	248...250	1670	—	3200	—	7,55	—	9,1	—	88*
VIб	4-Пиридил	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O	278...280	1680	—	3180	—	7,5	—	9,15	—	83*

\* Выходы при циклизации в уксусной кислоте.

Для сравнения свойств амидов I—III получен ди-*n*-толуидид бензилиденмалоновой кислоты (IV) конденсацией ди-*n*-толуида малоновой кислоты с бензальдегидом.

Наличие в спектрах ПМР амидов Ia—л сигналов в области 8,33...8,63 (—CH=C=) и 11,02...11,77 м. д. (NH) позволяет заключить, что эти соединения, как и подобные им [2], существуют в енаминной форме в виде *Z*-изомера с сильной внутримолекулярной водородной связью. В спектрах ПМР соединений Ia—л присутствуют сигналы протонов амидной группы в области 9,20...9,89 м. д. В то же время значения химических сдвигов протонов обоих атомов азота соединений IIa—в больше 10 м. д. Это свидетельствует о том, что атомы водорода амина- и амидной групп вовлечены во внутримолекулярную водородную связь хелатного типа, а соединения IIa—в имеют *E*-конфигурацию. Данное предположение подтверждается также ИК спектрами, в которых валентные колебания групп СО сложнотримерного фрагмента смещены против обычного в сторону меньших частот до 1670...1680 см<sup>-1</sup>.

В соединениях IIIa,б атомы водорода аминной и амидной групп также вовлечены во внутримолекулярную водородную связь и их сигналы в спектрах ПМР расположены в слабом поле в области 10,87...12,1 м. д. Кроме того, в спектрах ПМР соединений IIIa,б имеется синглет протонов свободной амидной группы в области 9,85...9,87 м. д. Способность диамидов к образованию внутримолекулярной водородной связи подтверждается спектром ПМР соединения IV, в котором наблюдаются сигналы хелатного протона при 11,2 и протона свободной амидной группы при 9,87 м. д.

Для соединений Ia—л можно ожидать по аналогии с 3-(2-пиридиламино)-2-цианакрилонитрилами [3] кольчато-цепную таутомерию. Однако в УФ спектре раствора амида Ig в этаноле характерный для кольчатой формы максимум при 390 нм отсутствует, что свидетельствует о его существовании в этих условиях в виде цепного таутомера.

Известно, что взаимодействие енаминонитрилов с гидразингидратом приводит к 3-аминопиразолам [4]. Реакции между гидразингидратом и енаминонитрилами Ia—л, содержащими наряду с группой CN карбамоильный остаток, не изучались. Нами показано, что соединения Ik,л при кипячении с гидразингидратом в диоксане превращаются в замещенные амиды 3-аминопиразол-4-карбоновой кислоты (Va, б, табл.2). При этом амидная группа гидразинолизу не подвергается. По-видимому, первоначально происходит взаимодействие гидразингидрата с енаминным фрагментом соединений Ik,л, при этом образуется промежуточный амид 3-гидразино-2-цианакриловой кислоты, который в дальнейшем циклизуется.

Амиды 2-карбэтокси-3-(2-пиридиламино)акриловой кислоты (IIa,б) при нагревании в этиленгликоле, а также под действием полифосфорной кислоты или концентрированной уксусной кислоты циклизуются в амиды 4-оксопиридо[1,2-*a*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (VIa,б, табл. 2).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР зарегистрированы на приборе РЯ-2310 (60 МГц), внутренний стандарт ГМДС, растворитель ДМСО-*d*<sub>6</sub>. УФ спектр получен на приборе СФ-16. Характеристики полученных соединений представлены в таблицах.

Данные элементного анализа на С, Н, и N соответствуют вычисленным.

Амиды 2-циан- (Ia—л) и 2-этоксикарбонил-3-арил(пиридил)аминоакриловых кислот (IIa—в). Раствор 0,01 моль арил- или пиридиламина, 0,01 моль соответствующего амида цианакриловой или этилового эфира малонаниловой кислот в 20 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят 6 ч, охлаждают, осадок фильтруют и кристаллизуют из этанола. ИК спектры соединений Ia—л: 1635...1680 (СО), 2205...2220 (СN), 3120...3220, 3340...3380

(NH) см<sup>-1</sup>. ИК спектры Па—в: 1635...1640 (CO), 1670...1680 (CO сл. эф.), 3190...3220, 3300...3380 (NH) см<sup>-1</sup>. УФ спектр соединения Гг,  $\lambda_{\max}$  (lgε): 278 (4,1), 334 нм (4,57).

*п*-Толуидиды 2-(*п*-толилкарбаонил)-3-фенил (или 2-пиридил)аминоакриловых кислот (Ша,б). Раствор 0,01 моль анилина или 2-аминопиридина, 0,01 моль ди-*п*-толуидидамалоновой кислоты в 20 мл этилового эфира ортомуравьиной кислоты кипятят 8 ч, охлаждают, выпавший осадок кристаллизуют из диоксана.

Ди-*п*-толуидид 3-бензилденмалоновой кислоты (IV). Нагревают 2,82 г (0,01 моль) ди-*п*-толуидида малоновой кислоты, 1,6 г (0,015 моль) бензальдегида в 20 мл *о*-ксилола при 180 °С 6 ч, охлаждают, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диоксана.

Ариламида 3-аминопиразол-4-карбоновой кислоты (Va,б). Раствор 0,01 моль соответствующего амида Кк, л, 0,015 моль 85% гидразингидрата в 10 мл диоксана кипятят 4 ч, охлаждают, выпавший осадок кристаллизуют из этанола.

Ариламида 4-оксопиридо[1,2-*а*]пиримидин-3-карбоновой кислоты (VIa,б). А. Раствор 0,01 моль соответствующего амида 2-этокси-3-(2-пиридиламино)акриловой кислоты (Па,б) в 10 мл концентрированной уксусной кислоты кипятят в течение 12 ч, охлаждают, разбавляют водой, нейтрализуют 10% раствором гидроксида натрия, выпавший осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диоксана.

Б. Нагревают смесь 3,11 г (0,01 моль) Па и 1 г полифосфорной кислоты при 150 °С 6 ч, охлаждают, разбавляют водой, нейтрализуют 10% раствором гидроксида натрия, осадок отфильтровывают и кристаллизуют. Получают 2,0 г (75%) соединения VIa.

В. Нагревают 3,11 г (0,01 моль) соединения Па в 15 мл этиленгликоля при 180 °С в течение 5 ч, охлаждают, разбавляют водой, получают 2,12 г (80%) соединения VIa. Температура плавления образцов, полученных в опытах А, Б и В, тождественна. ИК спектр соединений Va,б: 1645...1660, 1670...1680 (CO), 3200...3300 (NH) см<sup>-1</sup>.

Этиловый эфир *п*-броммалонаниловой кислоты. Нагревают 17,2 г (0,1 моль) *п*-броманилина, 24 г (0,15 моль) малонового эфира при 130 °С в течение 3 ч. Реакционную массу разбавляют 50 мл горячего этанола, отфильтровывают осадок. Фильтрат разбавляют водой, выпавший осадок отделяют и кристаллизуют из бензола. Выход 14,3 г (50%),  $T_{\text{пл}}$  95 °С.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Граник В. Г. // Усп. химии. — 1984. — Т. 43. — С. 651.
2. Якимович С. И., Зерова И. В. // Вопросы физической органической химии. Конфигурационная и конформационная изомерия  $\alpha$ -аминокарбонильных соединений. — Л.: Изд-во ЛГУ, 1980. — № 1. — С. 45—72.
3. Podanyi V., Hermez J., Horvath A. // J. Org. Chem. — 1986. — Vol. 51. — P. 2988.
4. Зильберман Е. Н. // Реакции нитрилов. — М.: Химия, 1979. — С. 172.

Пермский фармацевтический институт,  
Пермь 614000

Поступило в редакцию 08.02.94