

Е. М. Игумнова, С. И. Селиванов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов*

**РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ 3,3-ДИАМИНОАКРИЛОВОЙ
КИСЛОТЫ С *o*-ГАЛОГЕНАРЕНКАРБОНИТРИЛАМИ.
СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ АЗИНОВ**

Взаимодействие этилового эфира или пирролидида 3,3-диаминоакриловой кислоты с ароматическими и гетероароматическими нитрилами, содержащими в *орто*-положении подвижный атом галогена, приводит к образованию продуктов его замещения α -углеродным атомом производного диаминоакриловой кислоты. Полученные соединения гладко циклизируются в конденсированные диаминоазины.

Ключевые слова: *o*-галогенаренкарбонитрилы, конденсированные диаминоазины, производные 3,3-диаминоакриловой кислоты.

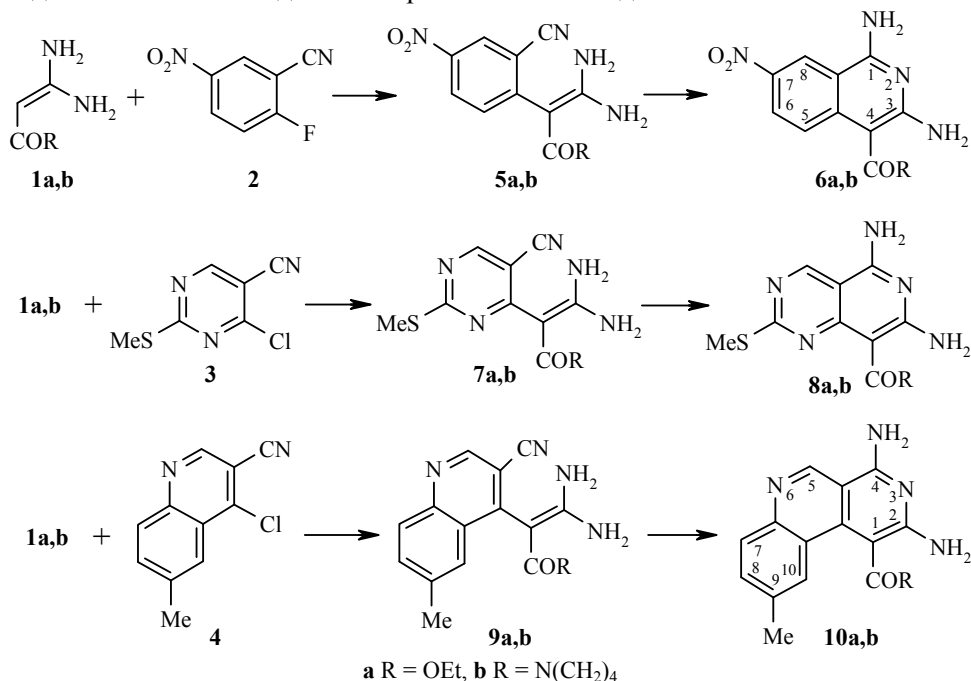
Ранее нами было показано, что α -ацилацетамидины, существующие в форме ендиаминов, в реакциях с ароматическими альдегидами, сложными эфирами, нитросоединениями, содержащими в *орто*-положении подвижный атом галогена, образуют конденсированные азины [1–4]. Мы также сообщали о единственном успешном примере использования в этой реакции ароматического нитрила [5]. Недавно были описаны реакции *орто*-галогенсодержащих аренкарбонитрилов с циклическими аналогами ацилацетамидинов [6–8]. Интерес к продуктам подобных реакций обусловлен их потенциальной биологической активностью [9, 10]. Настоящая статья посвящена систематическому исследованию реакции *орто*-галогенаренкарбонитрилов с ендиаминами.

Этиловый эфир **1a** и пирролидид **1b** 3,3-диаминоакриловой кислоты реагируют с галогенаренкарбонитрилами **2–4** уже при комнатной температуре при простом смешении реагентов, образуя в мягких условиях продукты замещения атома галогена α -углеродным атомом производного 3,3-диаминоакриловой кислоты. Вывод о том, что ендиамин реагирует именно как C-нуклеофил, подтверждает исчезновение сигнала протона при винильном фрагменте и сохранение сигналов протонов двух NH₂ групп в спектрах ЯМР ¹H промежуточных продуктов **5a**, **7a,b** и **9a**.

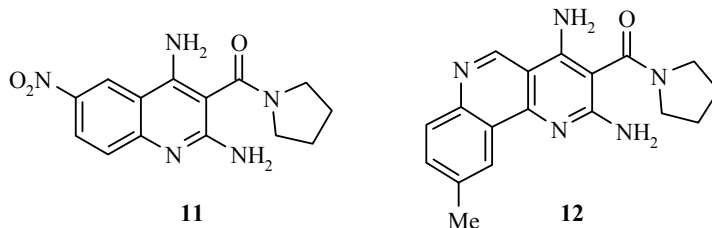
Соединения **5a**, **7a,b** и **9a** стабильны при комнатной температуре, циклизация их в конденсированные азины происходит при нагревании до 200–270 °С. В отличие от них, производные **5b** и **9b** уже при комнатной температуре превращаются в конденсированные азины **6b** и **10b**. Хотя мы не выделили промежуточные соединения **5b** и **9b**, можно с достаточной уверенностью предполагать, что, в действительности, они образуются в ходе реакции. То, что на первой стадии процесса происходит атака аминогруппы по связи C \equiv N, представляется маловероятным, в то же время относительная лёгкость этой реакции во внутримолекулярном варианте вполне объяснима.

Наилучшие выходы азинов **6b**, **8b** и **10b**, содержащих амидную группу, достигаются при проведении синтеза в присутствии основания и без выделения промежуточных продуктов замещения. Все реакции удобны тем, что в

них не образуется нерастворимых в воде примесей, и продукты могут быть выделены в чистом виде после промывания их водой.



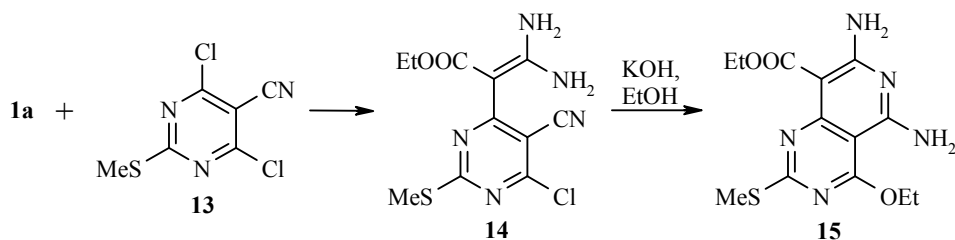
Для азинов **6b** и **10b**, получающихся в одну стадию, нельзя было исключить образование альтернативных структур **11** и **12** соответственно.



Убедительным доказательством того, что мы получили именно соединения **6b** и **10b** служат их спектры NOESY, в которых отчетливо видны кросс-пики между сигналами протонов пирролидинового кольца и протонов H-5 (соединение **6b**) и H-10 (соединение **10b**), что свидетельствует об их относительно близком расположении, которое реализуется в структурах **6b** и **10b**, но не в структурах **11** и **12**.

Амид 3,3-диаминоакриловой кислоты **1b** реагирует значительно быстрее, чем сложный эфир **1a** как на стадии замещения галогена, так и при последующей циклизации. Это, по нашему мнению, связано с более слабыми электроакцепторными свойствами аминокарбонильного заместителя по сравнению с этоксикарбонильным, что приводит к увеличению нуклеофильности обоих нуклеофильных центров. Такое различие в реакционной способности этих соединений наблюдалось нами и ранее [3]. Хиолинкарбонитрил **4** реагирует значительно медленнее, чем бензонитрил **2** и пиримидинкарбонитрил **3**.

Нитрил **13**, имеющий в кольце два эквивалентных атома хлора, также легко реагирует с этиловым эфиром 3,3-диаминоакриловой кислоты (**1a**), образуя продукт замещения одного атома хлора **14**. Дальнейшая попытка термической



циклизации соединения **14** не привела к образованию циклического продукта: в результате нагревания оно полностью осмолилось. Такое же осмоление соединения, содержащего второй активный атом хлора, наблюдалось нами и ранее [5]. Мы предположили, что циклизацию удастся осуществить после замены атома хлора на другой заместитель, например этокси группу. Так, при обработке соединения **14** спиртовым раствором гидроксида калия в результате замещения атома хлора и последующей циклизации был получен пиридопиримидин **15**. Причины неудач циклизации соединения **14** и ранее описанного аналога [5], имеющих два атома хлора в молекуле, остаются непонятными.

Таким образом, изученные нами *орто*-галогенаренкарбонитрилы вступают в реакцию с ендиаминами, давая конденсированные диаминоазины. При этом первоначально образуются продукты замещения ароматического галогена

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений 5–10, 14, 15

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
5a	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>52.14</u>	<u>4.47</u>	<u>19.98</u>	177–178	71
		52.17	4.38	20.28		
6a	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₄	<u>51.79</u>	<u>4.38</u>	<u>19.89</u>	293–294	100
		52.17	4.38	20.28		
6b	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>55.54</u>	<u>5.05</u>	<u>22.95</u>	282–283	28 (А), 92 (Б)
		55.81	5.02	23.24		
7a	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	<u>47.53</u>	<u>4.64</u>	<u>24.97</u>	177–179	93
		47.30	4.69	25.07		
7b	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ OS	<u>51.51</u>	<u>5.28</u>	<u>27.12</u>	–*	53
		51.30	5.30	27.61		
8a	C ₁₁ H ₁₃ N ₅ O ₂ S	<u>47.29</u>	<u>4.73</u>	<u>25.36</u>	285–286	100
		47.30	4.69	25.07		
8b	C ₁₃ H ₁₆ N ₆ OS	<u>51.32</u>	<u>5.39</u>	<u>27.46</u>	303–305	80 (Б)
		51.30	5.30	27.61		
9a	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.49</u>	<u>5.29</u>	<u>18.43</u>	257–258	90
		64.85	5.44	18.91		
10a	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O ₂	<u>64.60</u>	<u>5.24</u>	<u>18.62</u>	283–285	100
		64.85	5.44	18.91		
10b	C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O	<u>67.02</u>	<u>6.12</u>	<u>21.44</u>	261–263	50 (А), 68 (Б)
		67.27	5.96	21.79		
14	C ₁₁ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S	<u>41.83</u>	<u>3.72</u>	<u>21.96</u>	195–198	93
		42.11	3.85	22.32		
15	C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	<u>48.08</u>	<u>5.19</u>	<u>21.54</u>	173–175	84
		48.29	5.30	21.66		

* Соединение циклизуется при температуре ниже температуры плавления.

α -углеродным атомом ендиамина. Циклизация этих промежуточных продуктов, протекающая путём присоединения аминогруппы к нитрильной группе, происходит достаточно гладко.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц) в ДМСО- d_6 , в качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы растворителя (2.50 и 39.7 м. д. соответственно). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе HP-185B. Контроль за ходом реакций осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, элюент гексан–этилацетат, 5:1).

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1–3.

Этиловый эфир 3,3-диамино-2-(4-нитро-2-цианофенил)акриловой кислоты (5a). Раствор 0.50 г (3.0 ммоль) нитрила **2** и 0.47 г (3.6 ммоль) эфира 3,3-диаминоакриловой кислоты **1a** в 5 мл абс. диметилацетамида (ДМАА) перемешивают при комнатной температуре 4 ч. Реакционную смесь выливают в воду, выпавший оранжевый осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H соединений **5–10, 14, 15**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
5a	1.05 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.92 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.70 (4H, уш. с, 2NH_2); 7.57 (1H, д, $J = 8.8$, H-6); 8.32 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.6$, H-5); 8.58 (1H, д, $J = 2.6$, H-3)
6a	1.35 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.32 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.84 (4H, уш. с, 2NH_2); 8.18 (1H, д, д, $J = 9.6$, $J = 2.2$, H-6); 8.56 (1H, д, $J = 9.6$, H-5); 9.04 (1H, д, $J = 2.2$, H-8)
6b	1.68–1.94 (4H, м, CH_2CH_2); 2.95–3.27 (2H, м, NCH_2); 3.43–3.65 (2H, м, NCH_2); 6.27 (2H, уш. с, NH_2); 7.20 (1H, д, $J = 9.4$, H-5); 7.41 (2H, уш. с, NH_2); 8.06 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 2.0$, H-6); 9.06 (1H, д, $J = 2.0$, H-8)
7a	1.15 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.50 (3H, с, SCH_3); 4.04 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.57 (4H, уш. с, 2NH_2); 8.63 (1H, с, H Ar)
7b	1.65–1.95 (4H, м, CH_2CH_2); 2.44 (3H, с, SCH_3); 3.00–3.50 (4H, м, 2NCH_2); 7.61 (4H, уш. с, 2NH_2); 8.22 (1H, с, H Ar)
8a	1.30 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.57 (3H, с, SCH_3); 4.25 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.70 (4H, уш. с, 2NH_2); 9.03 (1H, с, H Ar)
8b	1.65–2.00 (4H, м, CH_2CH_2); 2.43 (3H, с, SCH_3); 2.97–3.12 (2H, м, NCH_2); 3.35–3.62 (2H, м, NCH_2); 6.45 (2H, уш. с, NH_2); 7.40 (2H, уш. с, NH_2); 8.99 (1H, с, H Ar)
9a	0.91 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.49 (3H, с, CH_3 Ar); 3.85 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 5.73 (2H, уш. с, NH_2); 7.49 (2H, уш. с, NH_2); 7.68 (1H, с, H-5); 7.69 (1H, д, $J = 8.2$, H-7); 7.96 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 8.95 (1H, с, H-2)
10a	1.08 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.44 (3H, с, 6- CH_3); 4.20 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 6.84 (2H, уш. с, NH_2); 7.51 (2H, уш. с, NH_2); 7.51 (1H, с, H-10); 7.54 (1H, д, $J = 8.7$, H-8); 7.80 (1H, д, $J = 8.7$, H-7); 9.22 (1H, с, H-5)
10b	1.48–2.00 (4H, м, CH_2CH_2); 2.41 (3H, с, CH_3); 2.65–3.13 (2H, м, NCH_2); 3.40–3.74 (2H, м, NCH_2); 6.05 (2H, уш. с, NH_2); 7.11 (2H, уш. с, NH_2); 7.51 (1H, д, $J = 8.3$, H-8); 7.77 (1H, д, $J = 8.3$, H-7); 7.81 (1H, с, H-10); 9.17 (1H, с, H-5)
14	1.16 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.52 (3H, с, SCH_3); 4.05 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.60 (4H, уш. с, 2NH_2)
15	1.28 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 1.38 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 2.54 (3H, с, SCH_3); 4.31 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2); 4.41 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2); 7.32 (4H, уш. с, 2NH_2)

Спектры ЯМР ^{13}C соединений 5–10, 14, 15

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.
5a	15.4 (CH ₃); 58.5 (CH ₂); 76.2 (<u>C</u> CO ₂ Et); 117.6, 118.4, 127.8, 128.7, 135.9, 145.4, 150.5 (C Ar, CN); 161.7 (C(NH ₂) ₂), 167.5 (CO)
6a	15.2 (CH ₃); 60.7 (CH ₂); 87.7, 112.6, 122.6, 125.4, 125.6, 140.9, 143.7, 161.2, 162.5 (C Ar); 168.5 (CO)
6b	25.0 (CH ₂); 26.3 (CH ₂); 46.2 (NCH ₂); 47.7 (NCH ₂); 98.1, 109.7, 123.0, 123.8, 124.9, 139.9, 140.7, 156.3, 160.2 (C Ar); 167.0 (CO)
7a	14.6 (SCH ₃); 14.9 (CCH ₃); 59.4 (CH ₂); 79.3 (<u>C</u> CO ₂ Et); 118.1 (CN); 103.3, 160.6, 162.3, 173.4 (C Ar); 167.1 (C(NH ₂) ₂); 168.8 (CO)
7b	14.5 (SCH ₃); 25.0 (CH ₂); 26.2 (CH ₂); 45.6 (NCH ₂); 48.1 (NCH ₂); 87.1 (<u>C</u> CO ₂ Et); 118.2 (CN); 92.8, 159.2, 161.0, 172.4 (C Ar); 161.7 (C(NH ₂) ₂); 167.2 (CO)
8a	14.4 (SCH ₃); 15.4 (CH ₃); 60.4 (CH ₂); 87.7, 103.2, 155.6, 157.3, 160.6, 164.7, 173.0 (C Ar); 169.1 (CO)
8b	14.1 (SCH ₃); 25.1 (CH ₂); 26.4 (CH ₂); 46.3 (NCH ₂); 47.7 (NCH ₂); 95.4, 101.0, 153.7, 155.7, 159.7, 160.9, 172.2 (C Ar); 166.8 (CO)
9a	15.5(CH ₂ <u>C</u> H ₃); 22.2 (9-CH ₃); 58.2 (CH ₂); 71.6 (<u>C</u> CO ₂ Et); 119.0 (CN); 111.6, 126.4, 129.0, 130.1, 134.6, 137.7, 148.3, 150.5, 151.4 (C Ar); 161.5 (C(NH ₂) ₂); 167.7 (CO)
10a	14.6 (CH ₂ <u>C</u> H ₃); 22.1 (9-CH ₃); 61.0 (CH ₂); 89.5, 105.2, 122.3, 127.8, 129.5, 132.4, 134.4, 141.7, 146.6, 147.3, 160.2, 160.6 (C Ar); 170.5 (CO)
10b	21.8 (CH ₃); 24.5 (CH ₂); 25.6 (CH ₂); 46.0 (NCH ₂); 46.9 (NCH ₂); 97.5, 102.4, 121.8, 124.6, 129.2, 131.5, 134.9, 136.8, 145.2, 147.9, 156.5, 159.0 (C Ar); 168.7 (CO)
14	14.1 (SCH ₃); 14.1 (C <u>C</u> H ₃); 58.9 (CH ₂); 79.7 (<u>C</u> CO ₂ Et); 115.7 (CN); 100.8, 160.4, 161.6, 172.6 (C Ar); 167.9 (C(NH ₂) ₂); 168.1 (CO)
15	14.3 (SCH ₃); 15.0 (C <u>C</u> H ₃); 15.3 (C <u>C</u> H ₃); 60.3 (CH ₂); 64.2 (CH ₂); 89.6, 91.0, 159.1, 159.9, 163.1, 166.2, 169.1, 171.5 (C Ar, CO)

Этиловый эфир 3,3-диамино-2-(2-метилсульфанил-5-цианопиримидин-4-ил)-акриловой кислоты (**7a**), пирролидид 3,3-диамино-2-(2-метилсульфанил-5-цианопиримидин-4-ил)акриловой кислоты (**7b**), этиловый эфир 3,3-диамино-2-(6-метил-3-цианохинолин-4-ил)акриловой кислоты (**9a**) получают аналогично соединению **5a**. Образование соединения **7a** завершается за 4 ч (используют 4.5 ммоль эфира **1a**). Синтез соединения **7b** заканчивается за 1 ч, соединения **9a** – за 21 сут.

Этиловый эфир 1,3-диамино-7-нитроизохинолин-4-карбоновой кислоты (**6a**). Расплавляют 100 мг соединения **5a** и нагревают его до 200 °С, через несколько минут расплав затвердевает.

Этиловый эфир 5,7-диамино-2-метилсульфанилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбоновой кислоты (**8a**) и этиловый эфир 2,4-диамино-9-метилбензо[*c*][2,7]нафтиридин-1-карбоновой кислоты (**10a**) получают аналогично соединению **6a** из соединений **7a** (при нагревании до 200 °С) и **9a** (при нагревании до 270 °С) соответственно.

Пирролидид 1,3-диамино-7-нитроизохинолин-4-карбоновой кислоты (**6b**). А. Раствор 0.20 г (1.2 ммоль) нитрила **2** и 0.23 г (1.45 ммоль) амида **1b** в 2 мл абс. ДМАА выдерживают при комнатной температуре 1 ч, затем реакционную смесь выливают в воду, выпавший оранжевый осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Б. Раствор 0.30 г (1.8 ммоль) нитрила **2**, 0.34 г (2.2 ммоль) амида **1b** и 0.46 г (3.6 ммоль) (*i*-Pr)₂NEt в 3 мл абс. ДМАА выдерживают при комнатной температуре 4 ч, после этого реакционную смесь выливают в воду, выпавший оранжевый осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Пирролидид 5,7-диамино-2-метилсульфанилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбоновой кислоты (**8b**) получают аналогично соединению **6b** по методу Б.

Пирролидид 2,4-диамино-9-метилбензо[с][2,7]нафтиридин-1-карбоновой кислоты (10b). А. Раствор 0.20 г (1 ммоль) нитрила **4** и 0.34 г (2.2 ммоль) амида **1b** в 2 мл абс. ДМАА выдерживают при комнатной температуре 7 сут, затем реакционную смесь выливают в воду, выпавший серый осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Б. Раствор 0.51 г (2.5 ммоль) нитрила **4**, 0.47 г (3 ммоль) амида **1b** и 0.65 г (5 ммоль) (*i*-Pr)₂NEt в 5 мл абс. ДМАА выдерживают при комнатной температуре 7 сут, затем реакционную смесь выливают в воду, выпавший серый осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Этиловый эфир 3,3-диамино-2-(2-метилсульфанил-6-хлор-5-цианопиримидин-4-ил)акриловой кислоты (14). Раствор 0.51 г (2.3 ммоль) нитрила **13** и 0.65 г (5 ммоль) эфира **1a** в 5 мл абс. ДМАА выдерживают при комнатной температуре 2 ч, после этого реакционную смесь выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Этиловый эфир 5,7-диамино-2-метилсульфанил-4-этоксипиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбоновой кислоты (15). К раствору 0.06 г (1.1 ммоль) КОН в 4 мл абс. EtOH при перемешивании прибавляют 0.23 г (0.73 ммоль) соединения **14** и выдерживают при комнатной температуре 2 ч. Растворитель упаривают в вакууме, остаток тщательно промывают водой, осадок отфильтровывают и высушивают на воздухе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 1036 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 888 (2004).]
2. С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Журн. орган. химии*, **44**, 292 (2008).
3. Д. В. Дарьин, С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 589 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 461 (2008).]
4. А. В. Выползов, С. Ф. Ян, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *ХГС*, 789 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 634 (2010).]
5. С. Ф. Ян, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 585 (2008). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **44**, 457 (2008).]
6. S.-J. Yan, C. Huang, X.-H. Zeng, R. Huang, J. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 48 (2010).
7. S.-J. Yan, C. Huang, C. Su, J. Lin, *J. Comb. Chem.*, **12**, 91 (2010).
8. M. Abdel-Megid, *ХГС*, 405 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 316 (2010).]
9. M.-Y. Jang, S. De Jonghe, L.-J. Gao, J. Rozenski, P. Herdewijn, *Eur. J. Org. Chem.*, 4257 (2006).
10. A. M. Thompson, D. K. Murray, W. L. Elliott, D. W. Fry, J. A. Nelson, H. D. H. Showalter, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **40**, 3915 (1997).

Санкт-Петербургский
государственный университет,
Университетский пр., 26,
Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: pslob@mail.ru

Поступило 8.03.2011