

Памяти проф. Э. Лукевица

П. Арсенян\*, А. Петренко, С. Беляков

**ВИНИЛИРОВАНИЕ ПИРИДИЛКАРБОКСАМИДОВ  
ВИНИЛТРИМЕТОКСИСИЛАНОМ**

Разработан удобный метод прямого *N*-винилирования пиридилкарбоксамидов винилтриметоксисиланом в присутствии ацетата меди(II) и фторида тетрабутиламмония. Выход *N*-виниламидов зависит от природы исходного амида и растворителя. Молекулярная структура продуктов подтверждена методом РСА.

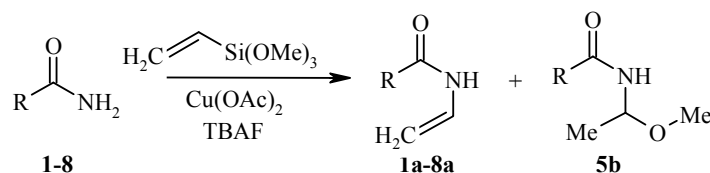
**Ключевые слова:** амид, ацетат меди(II), виниламид, винилтриметоксисилан, силан, катализ, РСА.

В последние годы разработка новых методов синтеза соединений со связью азот–углерод вызывает повышенный интерес [1]. Использование солей меди в роли катализатора для образования связи С–N в реакциях амидов с металлоорганическими соединениями дало новый импульс в исследованиях [2–5]. Эти методы признаны синтетически удобными в получении важных субстратов в химии материалов и фармацевтической химии. П. Лам с сотрудниками представил метод арилирования в мягких условиях гетероарилкарбоксамидов с помощью (триметокси)фенилсилана и (трибутил)фенилстаннана [6, 7]. Данный метод основан на эффекте активации атома азота в  $\alpha$ -положении с помощью ацетата меди(II). Для винилирования амидов используются различные замещённые винилбромиды и иодиды в присутствии комплекса иодида меди(I) с *N,N'*-диметилэтилен-1,2-диамином [8]. Также замещённые виниламиды были получены в реакции амидов с алкенилтрифторборатами калия в присутствии ацетата меди(II) [9]. Известно лишь несколько методов одностадийного синтеза незамещённых винилкарбоксамидов. *N*-Винилбензамид получен в результате реакции винилизоцианата с фенилмагнийбромидом [10], пиролизом *N,N'*-этилиденбисбензамида при 250 °С [11] или 4-метил-2-фенил-4*H*-оксазол-5-она при 550 °С [12] и пониженном давлении. Также, *N*-винилбензамид синтезирован в реакции *S*-фенил-*N*-бензоилтиоэтанолamina с *O*-мезитиленсульфонилгидроксиламином [13].

Ранее нами был предложен удобный метод синтеза *N*-виниламидов в мягких условиях с использованием винилтриметоксисилана как источника винильной группы [14]. Показано, что выход *N*-виниламидов в значительной мере обусловлен природой исходного арил(гетарил)карбоксамидов и растворителя. В данной работе представляем синтез *N*-винил-3-арил(гетарил)-акриламидов с использованием доступных и нетоксичных реагентов.

Винилирование бензамида **1** винилтриметоксисиланом в присутствии ацетата меди(II) и фторида тетрабутиламмония в ДМФА, диоксане и метиленхлориде приводит к образованию *N*-винилбензамида **1a** с удовлетворительными выходами (36–51%, табл. 1) [14]. С целью исследования влияния бензольного кольца на характер протекания реакции нами была

введена двойная С=С связь между бензольным кольцом и карбоксамидным фрагментом. Циннамиламид **2** реагирует с винилтриметоксисиланом в присутствии ацетата меди(II) и фторида тетрабутиламмония в ДМФА с образованием *N*-винилциннамиламида **2a** с выходом 36%. Альтернативным, описанным в литературе, методом получения виниламида **2a** является нагревание циннамиламида с винилиодидом в ТГФ в присутствии иодида меди(I), *N*-метил-2-(метиламино)этиламина и карбоната цезия в течение 17 ч при 50 °С [15]. При исследовании реакционной способности пиридилкарбоксамидов обнаружено, что из 2-пиридилкарбоксиамида **3** требуемое *N*-винилпроизводное **3a** образуется с выходом 64% при проведении реакции в ДМФА. Нам не удалось получить *N*-винил-2-пиридилкарбоксамид (**3a**) в метиленхлориде и диоксане, поскольку ацетат меди(II) образует нерастворимый в данных растворителях комплекс с исходным 2-пиридилкарбоксамидом **3**. *N*-Винил-(*E*)-3-(2-пиридил)акриламид (**4a**) получен с несколько более низким выходом (44%) в ДМФА из (*E*)-3-(2-пиридил)акриламида (**4**). *N*-Винил-3-пиридилкарбоксамид (**5a**) получен с выходом 44% из 3-пиридилкарбоксиамида **5** в ДМФА. Однако, заменив растворитель на метиленхлорид, *N*-винилпроизводное **5a** удалось выделить из реакционной смеси с более высоким выходом (60%) в смеси с *N*-(1-метоксиэтил)-3-пиридилкарбоксамидом (**5b**) (21%). Использование диоксана в качестве растворителя снижает выходы обоих продуктов реакции (**5a** – 41%, **5b** – 4%).



**1** R = Ph; **2** R = PhCH=CH; **3** R = 2-Py; **4** R = 2-PyCH=CH; **5** R = 3-Py;  
**6** R = 3-PyCH=CH; **7** R = 4-Py; **8** R = 4-PyCH=CH

Т а б л и ц а 1

Условия *N*-винилирования амидов **1–8** винилтриметоксисиланом

Виниламид	Растворитель	Время, ч	Выход виниламида, %	Выход (1-метоксиметил)-амида, %
<b>1a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	51	–
	ДМФА	5	36	–
	Диоксан*	2	47	–
<b>2a</b>	ДМФА	2	36	–
<b>3a</b>	ДМФА	10	64**	–
<b>4a</b>	ДМФА	10	44	–
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	60**	<b>5b</b> , 21
	ДМФА	2	44**	–
<b>5a</b>	Диоксан*	2	41**	<b>5b</b> , 4
	ДМФА	10	64	–
	Диоксан*	10	43	–
<b>7a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	57**	следы
	ДМФА	4	10**	–
<b>8a</b>	ДМФА	10	48	–

\* Реакцию проводят при 50 °С.

\*\* Данные работы [14].

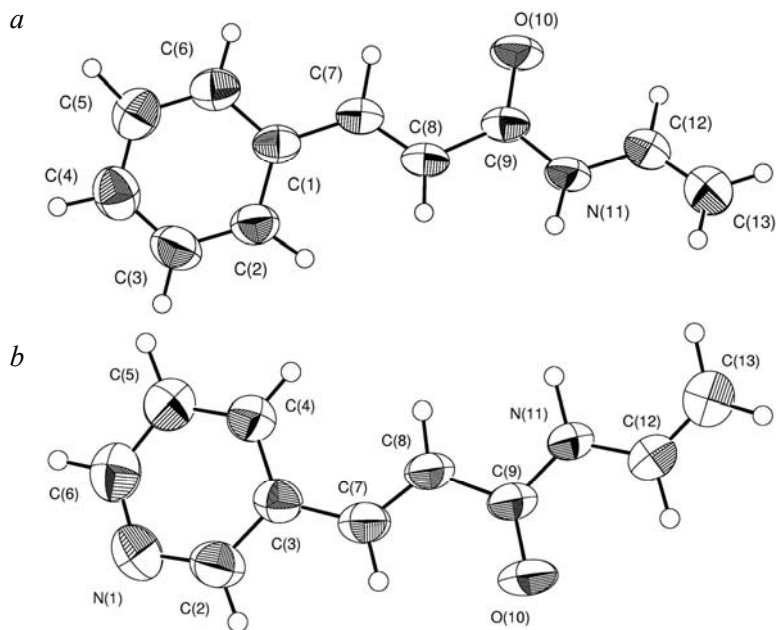


Рис. 1. Пространственные модели молекул **2a** (a) и **6a** (b) с обозначениями атомов и эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Внедрение двойной С=С связи между пиридиновым кольцом и карбоксамидным фрагментом приводит к образованию *N*-винилпроизводного **6a**, как единственного продукта реакции, с выходом 64% в ДМФА и 43% в диоксане. Согласно экспериментальным данным 4-пиридилкарбоксамид **7** вступает в реакцию с винилтриметоксисилоном в присутствии ацетата меди(II) и фторида тетрабутиламмония в ДМФА и метиленхлориде с образованием *N*-винил-4-пиридилкарбоксамид (**7a**) с выходом 57% в метиленхлориде и 10% в ДМФА. В свою очередь *N*-винил-3-(4-пиридил)акрил-амид (**8a**) получен из соответствующего амида **8** с удовлетворительным выходом (48%) при проведении реакции в ДМФА.

Для производных **2a** и **6a** были проведены рентгеноструктурные исследования их кристаллов, выращенных из смеси растворителей петролейный эфир – EtOAc. На рис. 1 приведены пространственные модели молекул **2a** и **6a** с обозначением атомов. Обе молекулы характеризуются плоской конформацией *N*-винилакриламидных фрагментов, которые вытягиваются в цепи. Кристаллические структуры **2a** и **6a** изоморфны; в обоих кристаллах обнаружена межмолекулярная водородная связь, относящаяся к типу NH...O. В *N*-винил-(*E*)-3-(3-пиридил)акриламиде (**6a**) эта связь является более сильной, и длина её составляет 2.841(3) Å (H...O 1.79 Å, N–H...O 173°). Для виниламида **2a** параметры водородной связи следующие: 2.966(3), H...O 2.08 Å, N–H...O 171°. Посредством этих связей молекулы в кристаллах **2a** и **6a** объединяются в цепи, которые вытянуты вдоль кристаллографической оси *b*. На рис. 2 представлен фрагмент упаковки молекул **6a** в кристаллической решётке.

Таким образом, нами разработан удобный метод прямого *N*-винилирования арил и гетарил карбоксамидов винилтриметоксисилоном в присутствии ацетата меди(II) и фторида тетрабутиламмония. Выходы продуктов в большой мере зависят от природы растворителя.

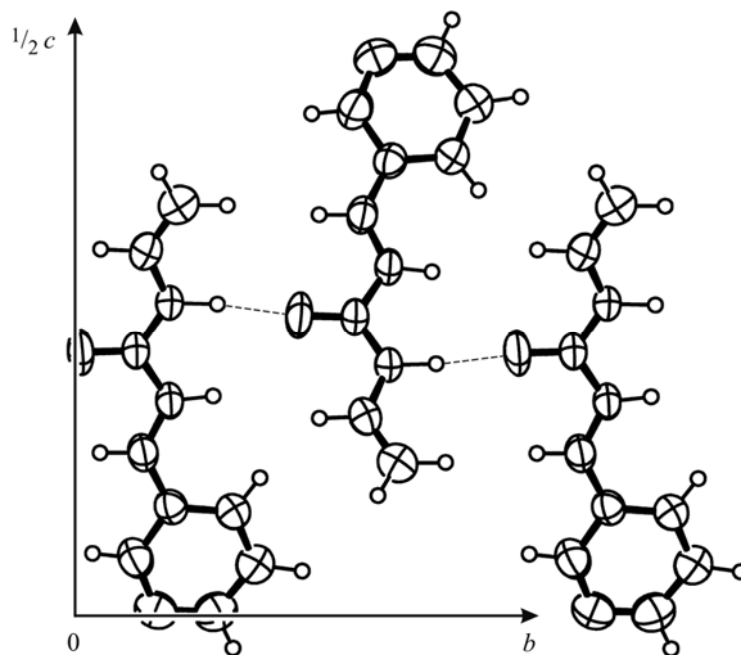


Рис. 2. Фрагмент кристаллической структуры молекулы **6a** в проекции на плоскость (1 0 0)

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Varian Mercury 400 (400 и 100 МГц соответственно), растворитель  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMCO-d}_6$ , внутренний стандарт ГМДСО ( $\delta$  0.055 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Температуры плавления определены на приборе Optimelt и не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой продукта осуществляли методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете. Для колоночной хроматографии использовали силикагель Kieselgel (60–200 мкм), элюент  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ –EtOH, 15:1.

Для рентгеноструктурного анализа дифракционная картина с монокристаллов соединений **2a** и **6a** отснята при температуре  $-100^\circ\text{C}$  на автоматическом дифрактометре Bruker-Nonius КаппаССD до  $2\theta_{\text{max}} = 55^\circ$  ( $\lambda_{\text{Mo}} = 0.71073 \text{ \AA}$ ). Основные кристаллографические характеристики соединений **2a** и **6a**, а также параметры уточнения кристаллической структуры представлены в табл. 2 [16, 17]. Полный набор рентгеноструктурных данных виниламидов **2a** и **6a** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 762230, 762231).

**Винилирование амидов 1–8** [14] (общая методика). К раствору 1 ммоль арил-(гетарил)карбоксамиды, 1 ммоль ацетата меди(II) и 2 ммоль винилтриметоксисилана в соответствующем растворителе добавляют 2 мл (2 ммоль) 1М раствора ТБАФ в диоксане. Реакционную смесь перемешивают при  $20$ – $25^\circ\text{C}$ . После упаривания растворителя в вакууме чистое соединение получают при помощи колоночной хроматографии.

Спектроскопические данные для *N*-виниламида коричной кислоты (**2a**) совпадают с данными [15].

***N*-Винил-3-(2-пиридил)акриламид (4a)**. Т. пл.  $98$ – $100^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.39 (1H, д,  $J = 8.2$ ,  $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 4.58 (1H, д,  $J = 16.0$ ,  $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 6.96 (1H, д,  $J = 16.0$ ,  $\text{Py}-\text{CH}=\text{CH}$ ); 7.00–7.09 (1H, м,  $\text{N}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ); 7.14–7.18 (1H, м, H-5); 7.27 (1H, д,  $J = 16.0$ ,  $\text{Py}-\text{CH}=\text{CH}$ ); 7.59–7.63 (2H, м, H-4,6); 7.78 (1H, уш. с, NH); 8.51 (1H, д,  $J = 3.6$ , H-2). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 96.3; 123.9; 124.1; 124.9; 128.8; 136.9; 141.0; 150.0; 152.9; 162.8. Найдено, %: C 68.81; H 5.91; N 15.94.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 68.95; H 5.79; N 16.08.

Основные параметры рентгенодифракционного анализа  
и кристаллоструктурные характеристики виниламидов 2а и 6а

Параметры	2а	6а
Брутто-формула	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> NO	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> N <sub>2</sub> O
Молекулярная масса, <i>M</i>	173.22	174.20
Кристаллическая сингония	орторомбическая	орторомбическая
Параметры элементарной ячейки:		
<i>a</i> , Å	7.1988(2)	8.0051(2)
<i>b</i> , Å	9.7049(2)	9.5476(3)
<i>c</i> , Å	27.6220(7)	24.6814(10)
β, град	90.00	90.00
Объём элементарной ячейки, <i>V</i> , Å <sup>3</sup>	1929.77(8)	1886.4(1)
Пространственная группа	<i>P cab</i>	<i>P cab</i>
Число молекул в элементарной ячейке, <i>Z</i>	8	8
Коэффициент поглощения μ, мм <sup>-1</sup>	0.077	0.082
Плотность кристаллов, <i>d</i> , г/см <sup>3</sup>	1.192	1.227
2θ <sub>max</sub> , град.	58.0	55.0
Число независимых рефлексов	2570 ( <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.027)	2152 ( <i>R</i> <sub>int</sub> = 0.058)
Число рефлексов с <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )	1378 ( <i>n</i> = 3)	1063 ( <i>n</i> = 2)
Окончательный фактор расходимости, <i>R</i>	0.056	0.052
Температура, К	293	293

***N*-Винил-3-пиридилкарбоксамид (5а).** Т. пл. 80–81 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.55 (1H, д, *J* = 8.4, N–CH=CH<sub>2</sub>); 4.82 (1H, д, *J* = 16.0, N–CH=CH<sub>2</sub>); 7.11–7.20 (1H, м, N–CH=CH<sub>2</sub>); 7.38 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 7.7, H-5); 8.15 (1H, д, т, *J* = 2.2, *J* = 7.7, H-4); 8.67 (1H, уш. с, NH); 8.70 (1H, д, *J* = 2.2, *J* = 5.0, H-6); 9.01 (1H, д, *J* = 2.2, H-2). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 97.4; 123.6; 128.7; 129.5; 135.5; 147.9; 152.4; 163.0. Найдено, %: С 64.76; Н 5.48; N 18.80. С<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, С 64.85; Н 5.44; N 18.91.

***N*-(1-Метоксиэтил)-3-пиридилкарбоксамид (5b).** Масло. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.44 (3H, д, *J* = 5.6, CH<sub>3</sub>); 3.39 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 5.23 (1H, к, *J* = 5.6, CHOCN<sub>3</sub>); 5.33–5.50 (1H, уш. д, *J* = 9.2, NH); 7.33 (1H, м, H-5); 8.11–8.15 (1H, м, H-4); 8.66 (1H, д, *J* = 2.1, *J* = 5.0, H-6); 9.01–9.04 (1H, м, H-2).

***N*-Винил-3-(3-пиридил)акриламид (6а).** Т. пл. 142–144 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.40 (1H, д, *J* = 8.8, N–CH=CH<sub>2</sub>); 4.74 (1H, д, *J* = 16.0, N–CH=CH<sub>2</sub>); 6.74 (1H, д, *J* = 16.0, Py–CH=CH); 6.92–7.01 (1H, м, N–CH=CH<sub>2</sub>); 7.43–7.47 (1H, м, H-5); 7.58 (1H, д, *J* = 16.0, Py–CH=CH); 7.99–8.02 (1H, м, H-4); 8.56–8.58 (1H, д, *J* = 2.1, *J* = 4.9, H-6); 8.78 (1H, д, *J* = 2.1, H-2); 10.25 (1H, уш. д, *J* = 8.8, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 95.8; 122.9; 123.9; 130.3; 134.0; 137.1; 149.2; 150.4; 162.1. Найдено, %: С 68.91; Н 5.88; N 16.02. С<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, С 68.95; Н 5.79; N 16.08.

***N*-Винил-4-пиридилкарбоксамид (7а).** Т. пл. 76–79 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.54 (1H, д, *J* = 8.8, N–CH=CH<sub>2</sub>); 4.98 (1H, д, *J* = 16.0, N–CH=CH<sub>2</sub>); 6.99–7.06 (1H, м, N–CH=CH<sub>2</sub>); 7.81 (2H, д, *J* = 9.2, H-3,5); 8.76 (2H, д, *J* = 9.2, H-2,6); 10.62 (1H, уш. д, *J* = 8.8, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 97.7; 121.3; 129.3; 140.3; 150.2; 162.5. Найдено, %: С 64.72; Н 5.51; N 18.74. С<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 64.85; Н 5.44; N 18.91.

***N*-Винил-3-(4-пиридил)акриламид (8а).** Т. пл. 132–134 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 4.44 (1H, д, *J* = 8.8, N–CH=CH<sub>2</sub>); 4.65 (1H, д, *J* = 15.6, N–CH=CH<sub>2</sub>); 6.96 (1H, д, *J* = 16.1, Py–CH=CH); 6.98–7.08 (1H, м, N–CH=CH<sub>2</sub>); 7.24–7.26 (2H, м, H-3,5); 7.55 (1H, д, *J* = 16.1, Py–CH=CH); 7.62 (1H, уш. с, NH); 8.54 (2H, д, *J* = 9.0, H-2,6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 96.8; 121.7; 124.1; 128.6; 139.9; 141.8; 150.5; 161.9. Найдено, %: С 68.75; Н 5.71; N 15.92. С<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, С 68.95; Н 5.79; N 16.08.

Работа выполнена при содействии Европейского социального фонда (ESF № 2009/0197/IDP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/014), а также гранта Латвийского совета по науке (№ 09.1588).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Ley, A. W. Thomas, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5400 (2003).
2. P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, K. Averill, D. M. T. Chan, A. P. Combs, *Synlett*, 674 (2000).
3. P. Y. S. Lam, C. G. Clark, S. Saubern, J. Adams, M. P. Winters, D. M. T. Chan, A. Combs, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2941 (1998).
4. D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2937 (1998).
5. D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **39**, 2933 (1998).
6. P. Y. S. Lam, S. Deudon, E. Hauptman, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2427 (2001).
7. P. Y. S. Lam, G. Vincent, D. Bonne, C. G. Clark, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 3091 (2002).
8. L. Jiang, G. E. Job, A. Klapars, S. L. Buchwald, *Org. Lett.*, **5**, 3667 (2003).
9. Y. Bolshan, R. A. Batey, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**, 2109 (2008).
10. R. C. Schulz, H. Hartmann, *Monatsh. Chem.*, **92**, 303 (1961).
11. D. Ben-Ishai, R. Giger, *Tetrahedron Lett.*, **6**, 4523 (1965).
12. S. Jendrzewski, W. Steglich, *Chem. Ber.*, **114**, 1337 (1981).
13. J.-I. Matsuo, T. Kozai, H. Ishibashi, *Org. Lett.*, **8**, 6095 (2006).
14. P. Arsenyan, A. Petrenko, S. Belyakov, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5255 (2008).
15. A. L. Hansen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.*, **70**, 5997 (2005).
16. A. Altomare, M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, R. Spagna, *J. Appl. Cryst.*, **32**, 115 (1999).
17. G. M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, **A64**, 112 (2008).

Латвийский институт органического синтеза,  
ул. Айткрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия  
e-mail: pavel@osi.lv

Поступило 24.02.2011