

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

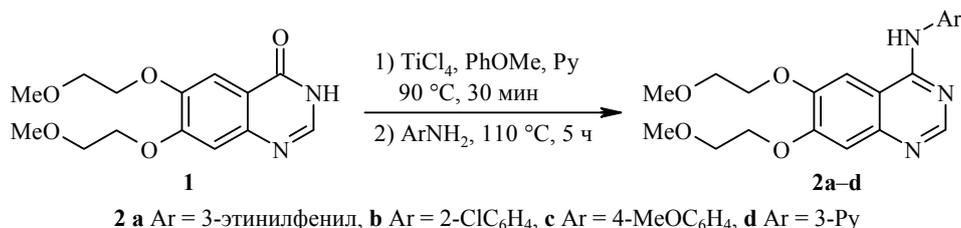
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМЫ $TiCl_4$ -АНИЗОЛ-ПИРИДИН
В КОНДЕНСАЦИИ АМИДОВ С АРОМАТИЧЕСКИМИ АМИНАМИ

Ключевые слова: амидины, пиридин, хлорид титана(IV), эрлотиниб.

Амидиновый фрагмент ($-N-C=N-$) довольно часто встречается в структурах биологически активных соединений и медицинских препаратов [1–4], поскольку проявляет свойства фармакоформной группы. Имея четыре связи, которые могут быть замещены различными заместителями, амидиновый фрагмент может входить в состав линейных структур и азотсодержащих гетероциклов, в том числе образовывать мостиковую связь в бициклических системах, например в используемом в органическом синтезе 1,8-диазабицикло-[5.4.0]ундец-7-ене [5], в антипсихотическом препарате рисперидоне [3]).

Один из наиболее распространённых способов получения амидинов – реакция амидов с аминами под действием конденсирующих агентов ($POCl_3$, $SOCl_2$ и т. п.). Для получения амидинов в качестве конденсирующего агента используется также хлорид титана(IV) [6] обычно в виде комплексов с ароматическими эфирами, например с анизолом ($PhOMe$) [1], что делает этот реагент менее опасным в обращении. Однако анализ литературы показал, что хлорид титана(IV) используется, как правило, в реакциях амидов с алифатическими аминами, причём амин обычно берётся в большом избытке. Использование $TiCl_4$ в реакциях амидов с ароматическими аминами ограничивается лишь несколькими примерами [7, 8].

Недавно [9] нам удалось применить комплекс $TiCl_4-PhOMe$ в качестве конденсирующего агента в синтезе противоракового препарата эрлотиниба (**2a**) из 6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4(3H)-она (**1**). Большинство запатентованных методов синтеза этого препарата включает получение из амида **1** активированного интермедиата (например 4-хлорхиназолинового производного [10]), реакция которого с 3-этиниланилином приводит к целевому продукту **2a**. В отличие от этого, использование комплекса $TiCl_4-PhOMe$ в полярных апротонных растворителях (диоксан, диглим) позволило с удовлетворительными выходами получить эрлотиниб (**2a**) одnoreакторной конденсацией амида **1** с 3-этиниланилином. Однако в ходе дальнейшей разработки этого метода выявились также некоторые недостатки: плохая воспроизводимость результатов (конверсии исходного амида **1** и выхода целевого продукта **2a**), по-видимому, вследствие высокой чувствительности конденсирующего агента к следам влаги. Добавление дополнительных количеств комплекса $TiCl_4-PhOMe$ с целью повысить конверсию амида **1** приводило к



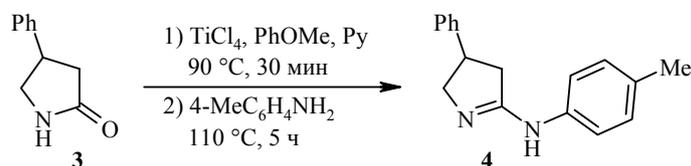
осмолению реакционной смеси, что в данном случае, очевидно, связано с нестабильностью ацетиленовой связи 3-этиниланилина и продукта **2a** в кислой среде.

С целью повысить конверсию исходного амида **1** и выход продукта **2a**, а также для предотвращения разложения продукта в кислой среде мы решили применить дополнительное основание, которое связывало бы выделяющийся в реакции хлороводород. В ходе поисков оптимальных условий данной реакции мы неожиданно обнаружили, что использование пиридина в качестве основания позволяет доводить конверсию исходного амида **1** до конца, соответственно повышая выход целевого продукта **2a**, причём скорость реакции также возрастает. С учётом того, что пиридин использовали более чем в четырёхкратном избытке по отношению к TiCl_4 , его объём был достаточным, чтобы использовать его и в качестве растворителя. Будучи намного полярнее использовавшихся нами ранее простых эфиров, пиридин лучше растворяет исходный амид **1**, что, очевидно, также является одним из благоприятных для протекания реакции факторов.

В ходе оптимизации данного метода наилучшие результаты были получены при непродолжительной обработке суспензии амида **1** в пиридине комплексом $\text{TiCl}_4\text{-PhOMe}$ при $90\text{ }^\circ\text{C}$ и последующем нагревании полученного раствора с 3-этиниланилином при $110\text{ }^\circ\text{C}$. Реакция заканчивается в среднем за 5 ч. В серии из нескольких десятков экспериментов получены стабильные выходы соединения **2a** порядка 70–75%, оптимизация условий выделения продукта позволила получать технический эрлотиниб (**2a**) с чистотой 97–98%.

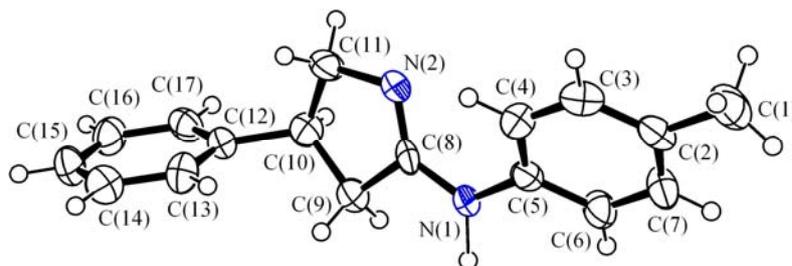
Мы проверили эффективность разработанного метода в реакции амида **1** с другими ароматическими аминами. Как и следовало ожидать, *para*-метоксианилин оказался более реакционноспособным, благодаря наличию электронодонорной метоксигруппы (выход соединения **2c** 83%), хотя менее реакционноспособный *ortho*-хлоранилин также дал вполне удовлетворительный выход соединения **2b** (67%). По невыясненным причинам реакция с 3-аминопиридином шла наиболее медленно: в стандартных условиях ($110\text{ }^\circ\text{C}$, 5 ч) полная конверсия амида **1** не была достигнута, выход соединения **2d** составил 56%.

В реакции амида **1** с аминами образуется ароматическая хиναзолиновая система, что, вероятно, способствует протеканию реакции. С целью выяснения применимости данного метода к амидам с изолированной амидной группой, не образующим ароматических или сопряжённых систем в реакциях подобного типа, мы провели конденсацию 4-фенилпирролидин-2-она (**3**) с *para*-толуидином в условиях, разработанных для синтеза эрлотиниба (**2a**) и его аналогов. Выяснилось, что лактам **3** также реагирует с ароматическим амином при действии $\text{TiCl}_4\text{-PhOMe}$ в пиридине, хотя конверсия в данном случае была неполной, выход амидина **4** составил 62%.



Строение соединения **4** подтверждено данными РСА (рисунок).

Таким образом, нами разработан метод синтеза амидинов реакцией амидов с ароматическими аминами действием комплекса хлорида титана(IV) с анизолом. Новизна метода заключается в применении пиридина в качестве



Молекулярная структура соединения **4**
в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

основания и растворителя, что для реакций с участием хлорида титана(IV) ранее не было описано. Использование пиридина позволяет проводить данную реакцию с ароматическими аминами, обладающими низкой реакционной способностью, достигая полной конверсии исходного амида при небольшом избытке амина. Слабоосновная среда, поддерживаемая избытком пиридина по ходу процесса, позволяет использовать в реакции соединения, содержащие неустойчивые в кислой среде группы.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker Fourier 300 (300 МГц) в CDCl_3 , в качестве внутреннего стандарта использован сигнал остаточных протонов растворителя (7.26 м. д.). Элементный анализ проведён на анализаторе Carlo Erba EA 1106. Температуры плавления определены на приборе SRS OptiMelt. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Merck TLC Silica gel 60 F_{254} , элюент $\text{EtOAc}-\text{Me}_2\text{CO}$, 1:1 (соединение **2d**) и $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$, 10:1 (остальные соединения), проявление в УФ свете и обработкой нингидрином. В работе использованы коммерческие реагенты, приобретённые у фирм Acros и AlfaAesar. Хиназолинон **1** получен по методике [10]. Лактам **3** получен по методике [11].

Взаимодействие хиназолинона 1 с ароматическими аминами. К суспензии 2.94 г (10 ммоль) хиназолинона **1** в 6.0 мл абс. пиридина при интенсивном перемешивании по каплям добавляют свежеприготовленную смесь 1.7 мл (15 ммоль) TiCl_4 и 8.2 мл (75 ммоль) анизола. В ходе добавления TiCl_4 и анизола реакционная смесь разогревается до 40–50 °С. По окончании добавления реагентов полученный красно-коричневый раствор нагревают до 90 °С и перемешивают в течение 30 мин. Затем при этой же температуре и при интенсивном перемешивании медленно по каплям добавляют раствор 15 ммоль ароматического амина в 3.7 мл абс. пиридина. Реакционную смесь перемешивают при 110 °С в течение 5 ч, охлаждают до комнатной температуры и выливают в интенсивно перемешиваемую смесь 200 мл насыщенного раствора NaHCO_3 и 100 мл EtOAc . Через 30 мин перемешивания смесь фильтруют от осадка TiO_2 , верхний слой отделяют, промывают H_2O (3×100 мл), насыщенным раствором NaCl (100 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают досуха. Остаток сушат в вакууме и перекристаллизовывают.

6,7-Бис(2-метоксиэтокси)-N-(3-этилфенил)хиназолин-4-амин (эрлотиниб) (2a). Выход 2.99 г (76%), бежевые кристаллы, т. пл. 158–160 °С (MeCN) (т. пл. 159–160 °С [10]). Спектр ЯМР ^1H полученного соединения **2a** соответствует литературным данным [10].

6,7-Бис(2-метоксиэтокси)-N-(2-хлорфенил)хиназолин-4-амин (2b). Выход 2.71 г (67%), бесцветные кристаллы, т. пл. 143–145 °С (2- PrOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.48 (3H, с, OCH_3); 3.49 (3H, с, OCH_3); 3.83–3.89 (4H, м, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$); 4.28–4.34 (4H, м, $2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$); 7.05 (1H, д. д. д, $J = 1.5, J = 7.4, J = 8.0$, H-5 Ar); 7.25 (1H, с) и 7.26 (1H, с, H-5,8); 7.35 (1H, д. д. д, $J = 1.5, J = 7.4, J = 8.4$, H-4 Ar); 7.44 (1H, д. д, $J = 1.5, J = 8.0$, H-6 Ar); 7.77 (1H, уш. с, NH); 8.70 (1H, с, H-2); 8.71 (1H, д. д, $J = 1.5, J = 8.4$, H-3 Ar). Найдено, %: C 59.47; H 5.50; N 10.36. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.48; H 5.49; N 10.40.

***N*-(4-Метоксифенил)-6,7-бис(2-метоксиэтокси)хиназолин-4-амин (2c)**. Выход 3.32 г (83%), розовые кристаллы, т. пл. 184–186 °С (EtOAc) (т. пл. 186–187 °С [12]). Спектр ЯМР ¹H полученного соединения **2c** соответствует литературным данным [12].

6,7-Бис(2-метоксиэтокси)-*N*-(3-пиридил)хиназолин-4-амин (2d). Выход 2.07 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 165–167 °С (PhMe). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 3.43 (3H, с, OCH₃); 3.44 (3H, с, OCH₃); 3.75–3.86 (4H, м, 2OCH₂CH₂OMe); 4.18–4.27 (4H, м, 2OCH₂CH₂OMe); 7.22 (1H, с, H-5); 7.34 (1H, д, д, *J* = 4.6, *J* = 7.3, H-5 Py); 7.35 (1H, с, H-8); 7.87 (1H, с, NH); 8.36 (1H, д, д, *J* = 1.2, *J* = 4.0, H-6 Py); 8.42 (1H, д, д, д, *J* = 1.2, *J* = 1.5, *J* = 7.5, H-4 Py); 8.64 (1H, с, H-2); 8.82 (1H, д, *J* = 1.5, H-2 Py). Найдено, %: C 61.52; H 6.03; N 14.98. C₁₉H₂₂N₄O₄. Вычислено, %: C 61.61; H 5.99; N 15.13.

***N*-(4-Метилфенил)-3-фенил-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-амин (4)** получают аналогично соединениям **2a–d** из 1.61 г (10 ммоль) 4-фенилпирролидин-2-она (**3**) и 1.61 г (15 ммоль) *para*-толуидина. Продукт очищают колоночной хроматографией на силикагеле, элюент CH₂Cl₂–MeOH, 10:1. Выход 1.55 г (62%), светло-розовые кристаллы, т. пл. 124–127 °С (EtOAc). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.32 (3H, с, CH₃); 2.75 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 15.3) и 3.00 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 15.3, 4-CH₂); 3.55 (1H, д, д, *J* = 7.0, *J* = 9.0) и 3.92 (1H, д, д, *J* = 7.0, *J* = 9.0, 2-CH₂); 3.64 (1H, кв, *J* = 7.4, 3-CH); 4.76 (1H, уш. с, NH); 7.02 (2H, д, *J* = 6.8, H Ar); 7.12 (2H, д, *J* = 6.8, H Ar); 7.24–7.38 (5H, м, H Ph). Найдено, %: C 81.29; H 7.22; N 11.06. C₁₇H₁₈N₂. Вычислено, %: C 81.56; H 7.25; N 11.19.

Файл сопроводительной информации, содержащий кристаллографические параметры соединения **4**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках рыночно-ориентированного исследования "Разработка технологий получения цитостатических и иммуномодулирующих препаратов" при финансировании Министерством образования и науки Латвийской Республики и А/О "Гриндекс".

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. K. Chakrabarti, T. M. Hotten, D. E. Tupper, Eur. Pat. Appl. 0454436.
2. F. Hunziker, E. Fischer, J. Schmutz, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 1588 (1967).
3. L. E. J. Kennis, J. Vandenberk, Eur. Pat. Appl. 0196132.
4. R. C. Schnur, L. D. Arnold, WO Pat. Appl. 9630347.
5. I. Hermecz, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **42**, 83 (1987).
6. R. Ian Fryer, J. V. Earley, G. F. Field, W. Zally, L. H. Sternbach, *J. Org. Chem.*, **34**, 1143 (1969).
7. Z.-Y. Sun, Z. Zhu, Y. Ye, B. McKittrick, M. Czarniecki, W. Greenlee, D. Mullins, M. Guzzi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 6801 (2009).
8. D. Tricarico, A. Mele, G. M. Camerino, A. Laghezza, G. Carbonara, G. Fracchiolla, P. Tortorella, F. Loiodice, D. Conte Camerino, *Mol. Pharmacol.*, **74**, 50 (2008).
9. A. Ļebedevs, J. Ponomarjovs, L. Varačeva, A. Černobrovijs, LV Pat. pieteikums Nr. P-13-116 (14.08.2013).
10. P. Knesl, D. Roeseling, U. Jordis, *Molecules*, **11**, 286 (2006).
11. J. Ji, D. M. Barnes, J. Zhang, S. A. King, S. J. Wittenberger, H. E. Morton, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 10215 (1999).
12. T. Norris, D. P. Santafianos, R. S. Lehner, US Pat. Appl. 6476040.

**Д. Черняк¹, Ю. Пономарев¹, Л. Варачева¹,
А. Лебедев^{1*}, А. Чернобровый¹**

¹ Латвийский институт органического синтеза,
ул. Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: antons.lebedevs@gmail.com

Поступило 5.09.2014