

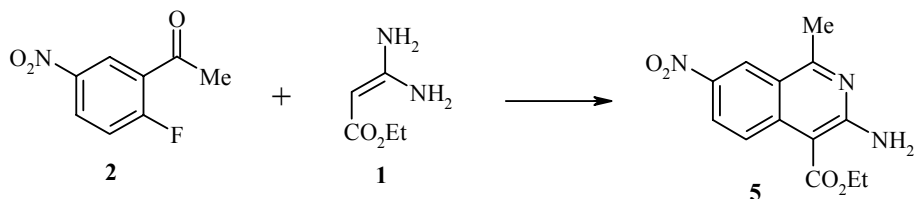
С. Ф. Ян, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, **А. А. Потехин**ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИЯ ЭТИЛ-3,3-ДИАМИНОАКРИЛАТА
С АРОМАТИЧЕСКИМИ КЕТОНАМИ И НИТРИЛАМИ,
СОДЕРЖАЩИМИ ПОДВИЖНЫЙ АТОМ ГАЛОГЕНА
В *орто*-ПОЛОЖЕНИИ

Циклоконденсация ароматических *о*-галогенкетоноров и нитрилов с 3,3-диамино-акрилатом в большинстве изученных случаев протекает как замещение ароматического галогена α -атомом углерода ендиамина, а аминогруппа ендиамина связывается с α -атомом углерода кетонной или нитрильной группы.

Ключевые слова: ароматические *о*-галогенкетоноры и нитрилы, 3,3-диамино-акрилат, циклоконденсация.

α -Ацилацетамидины, существующие в форме ендиаминов, реагируют с ароматическими альдегидами и сложными эфирами, содержащими подвижный атом галогена в *орто*-положении, образуя преимущественно или исключительно конденсированные аминопиридины [1–3]. В настоящей работе мы изучили возможность вовлечения в эту реакцию кетоноров и нитрилов. Была исследована циклоконденсация этил-3,3-диаминоакрилата (**1**) с 5-нитро-2-фторацетофеноном (**2**) [4], тремя 5-ацил-4,6-дихлорпиримидинами **3a–c** [5–7] и двумя пиримидинкарбонитрилами **4a,b** [8, 9].

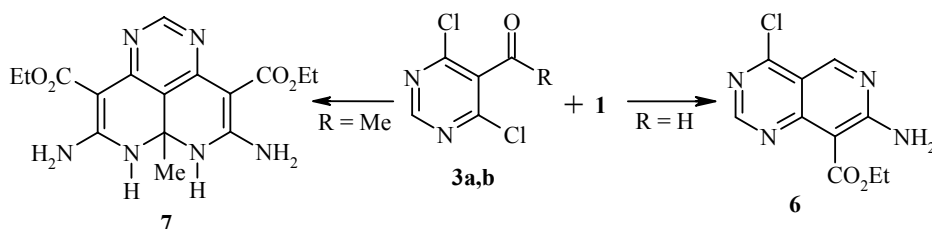
Ацетофенон **2** дает с диаминоакрилатом **1** единственный продукт 3-аминоизохинолин **5**. Его строение подтверждается спектром ЯМР ^1H , который чрезвычайно близок спектру этил-3-амино-7-нитроизохинолин-4-карбоксилата (полученного из 5-нитро-2-фторбензальдегида [1]). В корреляционном спектре NOESY изохинолина **5** присутствуют кросс-пики ЯЭО между протоном Н-5 и протонами этокси группы.



В ряду 5-ацилпиримидинов **3** определяющее влияние на направление реакции с диаминоакрилатом **1** оказывает природа ацильной группы. Альдегид **3a** (R = H) реагирует так же, как его 2-метилсульфанильный аналог [2], и дает, хотя и с невысоким выходом, пиридопиримидин **6**. Его строение подтверждается спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C . Эти спектры очень близки спектру 2-метилсульфанильного аналога [2], а значение КССВ $^1\text{J}_{\text{C5-}}$

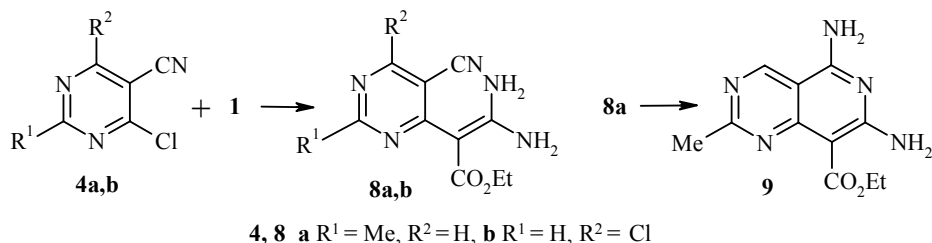
$\delta = 184$ Гц, указывает на то, что фрагмент С–Н находится непосредственно рядом с пиридиновым атомом азота (в изохинолине $^1J_{\text{Cl-H}} = 178$, в хинолине $^1J_{\text{C4-H}} = 162$ Гц [10]).

Иначе реагирует метилкетон **3b**. Единственным продуктом этой реакции оказалось трициклическое соединение **7**. Химический сдвиг узлового атома углерода, несущего метильную группу (отнесение сигналов в спектре ЯМР ^{13}C сделано на основании анализа спектра без развязки от протонов) составляет 65.9 м. д., что указывает на соседство двух атомов азота.



Фенилкетон **3c** ($R = \text{Ph}$) в реакции с диаминоакрилатом **1** дает сложную смесь большого числа продуктов. Разделить или проанализировать эту смесь нам не удалось.

При взаимодействии нитрилов **4a,b** с диаминоакрилатом **1** в мягких условиях происходит только ароматическое замещение атома хлора α -атомом углерода акрилата, а нитрильная группа не затрагивается. При этом дихлорнитрил **4b** реагирует гораздо быстрее монохлорнитрила **4a**, что можно связать с электроноакцепторным влиянием второго атома хлора. Время реакции составляет 80 мин и 5 сут соответственно. Соединение **8a** при 175°C циклизуется в пиридопиримидин **9**, а соединение **8b** при нагревании легко осмоляется.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на приборе Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц) в DMSO-d_6 (соединения **5**, **7**, **8a,b**, **9**) или CDCl_3 (соединение **6**), в качестве внутренних стандартов использовали остаточные сигналы растворителей δ 2.50 и 7.26 (для ЯМР ^1H) и δ 39.7 и 77.7 м. д. (для ЯМР ^{13}C) соответственно. КССВ в протонных спектрах измеряли в приближении первого порядка. Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе Hewlett-Packard HP-185В. Чистоту препаратов и степень протекания реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Этиловый эфир 3-амино-1-метил-7-нитроизохинолин-4-карбоновой кислоты (5). Раствор 366 мг (2.0 ммоль) 5-нитро-2-фторацетофенона (**2**) и 390 мг 586

(3.0 ммоль) этил-3,3-диаминоакрилата (**1**) в 1.5 мл сухого ДМФА выдерживают 20 ч при комнатной температуре, добавляют еще 130 мг (1.0 ммоль) диаминоакрилата **1** и через 8 ч отфильтровывают осадок, промывают его эфиром и получают 333 мг (61%) изохинолина **5**, т. пл. 194–196 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 2.86 (3H, с, 1- CH_3); 4.41 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2); 7.83 (2H, с, NH_2); 8.29 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 2.9$, H-6); 8.56 (1H, д, $J = 10.0$, H-5); 8.81 (1H, д, $J = 2.9$, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.42 (OCH_2CH_3); 22.82 (3H, 1- CH_3); 61.06 (OCH_2CH_3); 93.21 (C-4); 119.72 (C-8a); 123.61 (C-8); 124.69 (C-5); 125.28 (C-6); 140.34 (C-4a); 141.06 (C-7); 159.06 (C-3); 166.69 (C-1); 167.51 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: C 56.70; H 4.75; N 15.60. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 56.72; H 4.76; N 15.27.

Диэтиловый эфир 5,8-диамино-6а,7-дигидро-6а-метил(5Н)пиримидо[4,5,6-de]-[1,8]нафтиридин-4,9-дикарбоновой кислоты (7). Раствор 248 мг (1.3 ммоль) ме-тилкетона **3b** и 370 мг (2.8 ммоль) диаминоакрилата **1** в 2 мл сухого ДМФА выдерживают 7 дн при комнатной температуре. Отфильтровывают выпавшие кри-сталлы, промывают осадок холодной водой и высушивают на воздухе. Маточный раствор упаривают при давлении 1 мм рт. ст., не нагревая выше 40 °С, остаток промывают холодной водой и кристаллы отфильтровывают. Суммарный выход дигидрохлорида **7** 346 мг (62%), т. пл. >300 °С. При 52 °С реакция протекает за 7 ч и дает тот же результат. Уменьшение количества диаминоакрилата **1** до экви-молярного приводит к образованию того же продукта с меньшим выходом. Найдено, %: C 44.35; H 5.52; N 19.06. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: C 44.35; H 5.12; N 19.40.

Растворяют 100 мг дигидрохлорида в 5 мл кипящего метанола, прибавляют по каплям 3 мл 10 М раствора аммиака в метаноле, через 5 мин отфильтровывают выпавший осадок, высушивают его на воздухе и получают 62 мг (75%) пири-мидонафтиридина **7** с т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.22 (6H, т, $J = 7.3$, CH_3CH_2); 1.31 (3H, с, $\text{CH}_3\text{-C}$); 4.10 (4H, м, CH_3CH_2); 6.96–7.40 (2H, 2NH); 7.40–8.2 (4H, 2NH $_2$); 8.36 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.9 (CH_3CH_2); 26.1 (CH_3); 58.5 (CH_3CH_2); 65.9 (C-6a); 78.6 (C-4,9); 106.9 (C-3b); 153.3 (C-3a,9a); 156.3 (C-2); 158.3 (C-5,8); 168.6 (COOEt). Найдено, %: C 53.34; H 5.32; N 23.20. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, %: C 53.33; H 5.59; N 23.32.

Этиловый эфир 7-амино-4-хлорпиридо[4,3-d]пиримидин-8-карбоновой кисло- ты (6). К раствору 370 мг (2.8 ммоль) диаминоакрилата **1** в 1 мл сухого ДМФА при 10 °С при перемешивании добавляют 230 мг (1.3 ммоль) 4,6-дихлорпири-мидин-5-карбальдегида (**3a**). Через 30 мин после смешения выпадает осадок. Реак-ционную смесь охлаждают до –15 °С, отфильтровывают осадок, промывают хо-лодной водой и получают 120 мг (37%) пиридопиримидина **6** с т. пл. 159–160 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.46 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3); 4.52 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2); 7.06 (2H, с, NH_2); 8.99 (1H, с, H-2); 9.30 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.7 (OCH_2CH_3); 62.2 (OCH_2CH_3); 97.6 (C-8); 113.5 (C-4a); 155.8 (C-7); 155.8 (C-5, $^1J_{\text{C-H}} = 184$); 158.6 (C-2, $^1J_{\text{C-H}} = 210$); 162.4, 163.0 (C-4,8a); 167.7 ($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). Найдено, %: C 47.44; H 3.81; N 22.00. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 47.54; H 3.59; N 22.18.

Этиловый эфир 3,3-диамино-2-(2-метил-5-цианопиримидин-4-ил)акрило- вой кислоты (8a). Раствор смеси 200 мг (1.3 ммоль) нитрила 2-метил-4-хлор-пиримидин-5-карбоновой кислоты (**4a**) и 370 мг (2.8 ммоль) диаминоакрилата **1** в 1.5 мл сухого ДМФА выдерживают при комнатной температуре 5 дн, раство-ритель упаривают при давлении 1 мм рт. ст. и 40 °С. Остаток растерают с неболь-шим количеством диэтилового эфира, образовавшиеся кристаллы отфильтровы-вают, промывают диэтиловым эфиром, холодной водой и высушивают на воздухе. Получают 220 мг (69%) соединения **8a** с т. пл. 134–136 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.15 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3CH_2); 2.57 (3H, с, CH_3); 4.05 (2H, к, $J = 7.5$,

CH₃CH₂); 7.00–8.20 (4H, с, =C(NH₂)₂); 8.71 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.8 (OCH₂CH₃); 27.0 (CH₃); 59.3 (OCH₂CH₃); 79.0 (=CCO₂CH₂CH₃); 105.0 (5-C); 118.0 (C≡N); 160.9 (6-C); 162.4 (4-C); 167.2 (=C(NH₂)₂); 168.4 (CO₂CH₂CH₃); 169.0 (C-2). Найдено, %: С 53.49; Н 5.42; N 28.49. С₁₁Н₁₃Н₅О₂. Вычислено, %: С 53.43; Н 5.30; N 28.32.

Этиловый эфир 5,7-диамино-2-метилпиридо[4,3-*d*]пиримидин-8-карбоновой кислоты (9). Выдерживают 42 мг (0.170 ммоль) этилового эфира 3,3-диамино-2-(2-метил-5-цианопиримидин-5-ил)акриловой кислоты (8а) при температуре 170–180 °С в течение 10 мин. За это время жидкость закристаллизовывается. Получают 39 мг (93%) пиридопиримидина **9** с т. пл. 205–206 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.30 (3H, т, *J* = 7.5, CH₃CH₂); 2.54 (3H, с, CH₃); 4.19 (2H, к, *J* = 7.5, CH₃CH₂); 7.48 (2H, 5-NH₂); 7.71 (2H, 7-NH₂); 9.17 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 15.2 (OCH₂CH₃); 27.3 (2-CH₃); 60.2 (OCH₂CH₃); 88.1 (C-8); 104.2 (C-4a); 155.6 (C-5); 157.7 (C-7); 160.4, 163.8 (C-4,8a); 168.5 (CO₂CH₂CH₃); 168.9 (C-2). Найдено, %: С 53.39; Н 5.30; N 28.22. С₁₁Н₁₃Н₅О₂. Вычислено, %: С 53.43; Н 5.30; N 28.32.

Этиловый эфир 3,3-диамино-2-(6-хлор-5-цианопиримидин-4-ил)акриловой кислоты (8b). Раствор смеси 226 мг (1.3 ммоль) нитрила 4,6-дихлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (4b) и 370 мг (2.8 ммоль) диаминоакрилата **1** в 5 мл сухого ДМФА выдерживают 80 мин при комнатной температуре. Затем растворитель упаривают при давлении 1 мм рт. ст. и 40 °С, остаток растерают с небольшим количеством диэтилового эфира, промывают холодной водой, отфильтровывают и высушивают. Получают 280 мг (81%) пиридопиримидина **8b** с т. пл. 165–170 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.17 (3H, т, *J* = 7.5, CH₃CH₂); 4.08 (2H, к, *J* = 7.5, CH₃CH₂); 6.50–8.50 (4H, =C(NH₂)₂); 8.74 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.8 (OCH₂CH₃); 59.6 (OCH₂CH₃); 80.7 (=CCO₂CH₂CH₃); 105.6 (C-5); 115.8 (C≡N); 158.0 (C-2); 161.9 (C-4); 162.4 (C-6); 168.7 (=C(NH₂)₂); 168.9 (CO₂CH₂CH₃). Найдено, %: С 45.03; Н 4.02; N 26.01. С₁₀Н₁₀ClN₅О₂. Вычислено, %: С 44.87; Н 3.77; N 26.16.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Д. В. Дарьин, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 1036 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 888 (2004)].
2. С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *Вестник СПбГУ, Сер. 4, Физика, химия*, вып. 2, 138 (2005).
3. Д. В. Дарьин, С. Г. Рязанов, С. И. Селиванов, П. С. Лобанов, А. А. Потехин, *ХГС*, 589 (2008).
4. C. S. Cooper, P. L. Klock, D. T. W. Chu, P. V. Fernandes, *J. Med. Chem.*, **33**, 1246 (1990).
5. W. Klotzer, M. Herberz, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1567 (1965).
6. J. Clark, B. Parvizi, R. Colman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1004 (1976).
7. R. Radinov, M. Haimova, E. Simova, *Synthesis*, 886 (1986).
8. R. Todd, F. Bergel, *J. Chem. Soc.*, 364 (1937).
9. W. Klotzer, M. Herberz, *Monatsh. Chem.*, **96**, 1573 (1965).
10. H.-O. Kalinowsky, S. Berger, S. Braun, *¹³C NMR Spektroskopie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1984, pp. 356, 455.

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

Поступило 16.10.2007