

Л. В. Дядюченко, С. Н. Михайличенко, И. Г. Дмитриева,
В. Н. Заплишный

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА
НЕКОТОРЫХ НОВЫХ НИКОТИНОИЛИЗОЦИАНАТОВ
И ИХ ФРАГМЕНТАЦИЯ ПОД ЭЛЕКТРОННЫМ УДАРОМ**

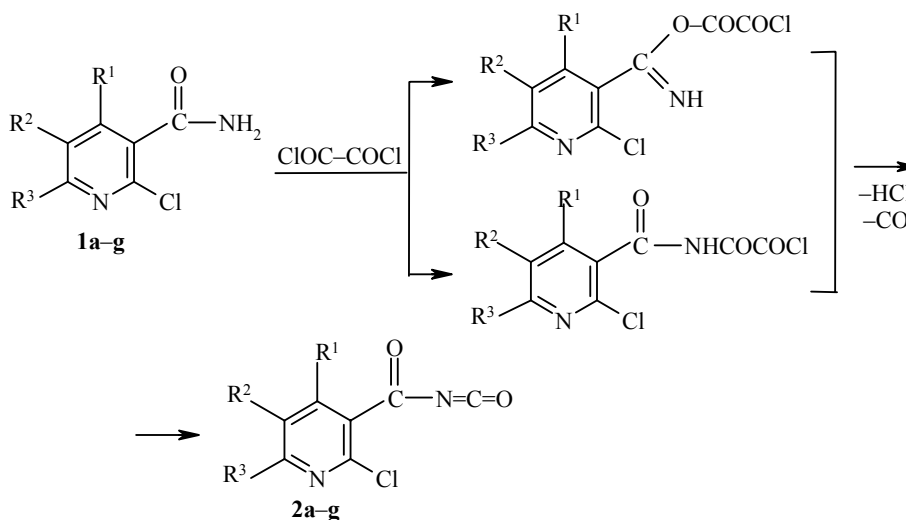
Разработан удобный препаративный путь синтеза и впервые получены никотиноилизоцианаты (НИЦ) действием оксалилхлорида на амиды замещенных никотиновых кислот. Найден способ подавления образования гидрохлоридов никотиноиламидов вследствие конкурирующей реакции HCl с исходными амидами никотиновых кислот. Изучены особенности фрагментации никотиноилизоцианатов под электронным ударом.

Ключевые слова: амиды замещенных никотиновых кислот, никотиноилизоцианаты, оксалилхлорид, масс-спектры.

Повышенный интерес исследователей к ацилизоцианатам обусловлен их доступностью и высокой реакционной способностью, что превращает их в удобные синтоны для синтеза полезных для практики веществ и, в частности, для синтеза новых биологически активных соединений [1, 2]. Известно [1, 3], что ароматические ацилизоцианаты получают действием оксалилхлорида на соответствующие амиды кислот. Несмотря на кажущуюся простоту подобных реакций, до сих пор для амидов описанных нами в [4] пиридинкарбоновых (никотиновых) кислот эти реакции, равно как и изоцианаты на их основе, остаются неизученными.

В связи с этим в настоящей работе предпринят синтез новых никотиноилизоцианатов **2a–g** на базе соответствующих амидов **1a–g** по схеме 1.

Схема 1



1, 2 **a-d, f, g** $\text{R}^1 = \text{Me}$, **e** $\text{R}^1 = \text{Cl}$; **a, f** $\text{R}^2 = \text{H}$, **b, g** $\text{R}^2 = \text{Cl}$, **c-e** $\text{R}^2 = \text{NO}_2$;
a, d, e, g $\text{R}^3 = \text{Cl}$, **b, c, f** $\text{R}^3 = \text{Me}$

По-видимому, образование изоцианатов протекает через промежуточную стадию образования неустойчивых продуктов O- или N-ацилирования, последующее термическое разложение-изомеризация которых и приводит в согласии с [3] к получению целевых никотиноилизоцианатов **2a–g**.

Реакцию оксалилхлорида с амидами **1a–g** проводили в среде очищенного сухого диоксана при мольном соотношении исходных 2:1. Нами установлено, что, вопреки установившимся [3] представлениям, никотинамиды **1** реагируют с оксалилхлоридом с образованием растворимых в диоксане промежуточных продуктов O-, N-ацилирования уже в мягких условиях (даже при 20 °С). Однако для полного последующего превращения этих интермедиатов в целевые изоцианаты необходимо нагревание при 40–50 °С до окончания газовой выделения.

Наиболее активны в этой реакции никотиноиламиды, не содержащие сильных акцепторных заместителей в пиридиновом ядре, например при R² = H. Так, при прибавлении оксалилхлорида к раствору 4,6-диметил-2-хлорникотиноиламида (**1f**) неожиданно наблюдали образование белого не растворимого в диоксане осадка. Последний является гидрохлоридом исходного амида **1f**, что доказано спектроскопически и превращением гидрохлорида в исходный амид взаимодействием с водным аммиаком. По-видимому, образующийся в этом случае интермедиат столь активен, что даже в ходе реакции спонтанно разлагается с выделением HCl, а последний реагирует с исходным амидом **1f** и выводит его из сферы реакции в виде гидрохлорида, резко снижая выход целевого изоцианата.

В случае амидов **1a,b** этот побочный и нежелательный процесс также имеет место, однако он менее выражен. Поэтому пришлось специально разработать приемы, сводящие к минимуму побочные реакции образования гидрохлоридов амидов **1**. Таковыми оказались проведение реакции в разбавленных (~ до 10 мас.%) растворах исходных реагентов и порядок их прибавления (раствор амида к раствору оксалилхлорида, а не наоборот).

Синтезированные с хорошими (75–98%) выходами никотиноилизоцианаты **2** представляют собой почти бесцветные и чрезвычайно гигроскопичные густые вязкие масла, которые даже влагой воздуха легко разлагаются до исходных амидов **1**. Физико-химические характеристики никотиноилизоцианатов, их выходы, данные ИК и масс-спектрологии представлены в табл. 1, 2.

В ИК спектрах синтезированных изоцианатов **2** в отличие от исходных амидов **1** исчезают полосы поглощения ν_{NH} в области 3400–3180 см⁻¹. Наиболее важные (характеристические) поглощения валентных колебаний двух основных групп N=C=O и C=O проявляются в виде средней интенсивности полос поглощения при 2243–2238 и 1720–1734 см⁻¹ соответственно (табл. 2). Местоположение указанных полос в спектрах достаточно стабильно и мало зависит от строения заместителей в окружении пиридинового цикла. Обнаружены также средней интенсивности полосы поглощения в области 1603–1500 см⁻¹, которые, в согласии с [5], следует отнести к $\nu_{\text{C=C}}$ и $\nu_{\text{C=N}}$ сопряженного пиридинового цикла.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений 2a–g

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. кип., °C/ (мм рт. ст.)	Выход, %
		C	H	N	Cl		
2a	C ₈ H ₄ Cl ₂ N ₂ O ₂	41.82	1.41	12.34	30.35	118–118.5 (8)	75
		41.59	1.75	12.16	30.69		
2b	C ₉ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	44.34	2.69	11.51	28.64	131–131.5 (8)	93
		44.12	2.47	11.44	28.94		
2c	C ₉ H ₆ ClN ₃ O ₄	42.67	2.58	16.31	13.68	182–183 (8)	86
		42.31	2.37	16.45	13.87		
2d	C ₈ H ₃ Cl ₂ N ₃ O ₄	34.49	1.04	15.41	25.41	196–197 (8)	79
		34.81	1.10	15.23	25.69		
2e	C ₇ Cl ₃ N ₃ O ₄	28.16	–	13.67	35.64	209–210	81
		28.35		13.88	35.87		
2f	C ₉ H ₇ ClN ₂ O ₂	51.54	3.67	13.42	16.70	112–112.5 (8)	89
		51.35	3.36	13.30	16.83		
2g	C ₈ H ₃ Cl ₃ N ₂ O ₂	36.05	1.34	10.69	40.24	159–160 (8)	79
		36.18	1.14	10.55	40.06		

Т а б л и ц а 2

ИК и масс-спектры никотиноилизоцианатов 2a–g

Соединение	ИК спектр, ν, см ⁻¹		Масс-спектр*, m/z (I _{отн.} , % к максимальному)
	NCO	C=O	
2a	2241	1720	230 [M] ⁺ (45); 202 [M–CO] ⁺ (33); 188 [M–NCO] ⁺ (100); 166 (21) [202 –HCl] ⁺ (21); 160 [188 –CO] ⁺ (21); 124 [160 –HCl] ⁺ (24)
2b	2239	1720	244 [M] ⁺ (31); 216 [M –CO] ⁺ (40); 202 [M –NCO] ⁺ (100); 180 [216 –HCl] ⁺ (25); 174 [202 –CO] ⁺ (38); 138 [174 –HCl] ⁺ (44)
2c	2243	1720	255 [M] ⁺ (49); 238 [M –OH] ⁺ (18); 227 [M –CO] ⁺ (11); 213 [M –NCO] ⁺ (100); 167 [213 –NO ₂] ⁺ (30); 139 [167 –CO] ⁺ (51)
2d	2241	1728	275 [M] ⁺ (12); 247 [M –CO] ⁺ (21); 233 [M –NCO] ⁺ (100); 216 [233 –OH] ⁺ (18); 187 [233 –NO ₂] ⁺ (40); 159 [187 –CO] ⁺ (51); 123 [159 –HCl] ⁺ (25)
2e	2240	1728	295 [M] ⁺ (28); 267 [M –CO] ⁺ (27); 253 [M –NCO] ⁺ (100); 249 [M –NO ₂] ⁺ (18); 232 [267 –Cl] ⁺ (24); 225 [253 –CO] ⁺ (60); 179 [225 –NO ₂] ⁺ (14)
2f	2239	1734	210 [M] ⁺ (58); 182 [M –CO] ⁺ (31); 168 [M –NCO] ⁺ (100); 146 [182 –HCl] ⁺ (52); 140 [168 –CO] ⁺ (56); 104 [140 –HCl] ⁺ (18)
2g	2238	1727	264 [M] ⁺ (37); 236 [M –CO] ⁺ (30); 222 [M –NCO] ⁺ (100); 200 [236 –HCl] ⁺ (22); 194 [122 –CO] ⁺ (42); 158 [194 –HCl] ⁺ (18); 123 [158 –Cl] ⁺ (12)

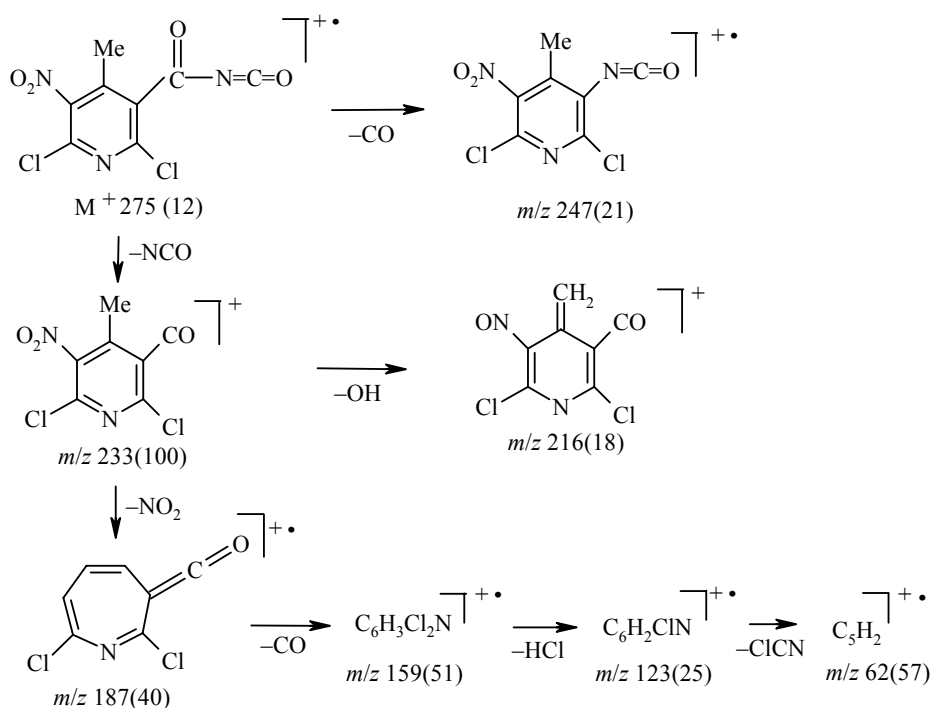
* Значения m/z указаны для ионов, содержащих изотоп ³⁵Cl. Приведены молекулярный и 5–6 наиболее характеристических ионов.

Единственным отличием спектров ЯМР ¹H синтезированных изоцианатов никотиновых кислот **2** в сравнении со спектрами соответствующих известных исходных амидов **1** оказалось отсутствие в спектрах изоцианатов сигналов протонов амидной группы NH₂.

В масс-спектрах никотиноилизоцианатов (табл. 2) обнаружены пики молекулярных ионов с интенсивностью 12–58%, а максимальная интен-

сивность в спектрах соответствует пику иона $[M-NCO]^+$. Анализ результатов фрагментации изоцианатов под электронным ударом показал, что для первичной фрагментации характерны два основных направления: выброс молекулярным ионом фрагментов $C=O$ и $N=C=O$ с образованием ионов $[M-NCO]^+$ и $[M-CO]^+$. С учетом данных масс-спектров на примере никотиноилизоцианата **2d** (схема 2) рассмотрены возможные пути дальнейших, более глубоких стадий фрагментации его в соотношении с известными данными [6]. Указанные на этой схеме пути фрагментации молекулярного иона, а также иона $[M-NCO]^+$ характерны для всей группы соединений **2**.

Схема 2



Таким образом, предложена простая и надежная методика синтеза труднодоступных замещенных никотиноилизоцианатов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker IFS-45 с анализирующим ПК Aspekt-1000 для соединений в тонком слое на призмах KBr. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре LKB-2091 с непосредственным вводом образца в источник ионов (энергия ионизации 70 эВ). Спектры ЯМР 1H сняты в ДМСО- d_6 на приборе Tesla-70 (70 МГц) (внешний стандарт ГМДС, $\delta = 0$ м. д.) при 30 °С. Элементный анализ синтезированных соединений выполнен на анализаторе Carlo-Erba, модели 1106. Контроль за ходом реакции осуществляли по расходу амидов **1** методом ТСХ (Silufol UV-250 в системе ацетон–гексан, 1:1, проявление парами иода). Физико-химические характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, а спектральные характеристики – в табл. 2. Применяемые в синтезе растворители диоксан и бензол перед использованием очищали от примесей и абсолютировали по известным методикам [7, 8], оксалилхлорид получен от фирмы Merck.

4-Метил-5-нитро-2,6-дихлорникотиноилизоцианат (2d). К раствору 24 ммоль оксалилхлорида в 15 мл абсолютного диоксана при непрерывном перемешивании и температуре ~20 °С медленно прибавляют по каплям раствор 12 ммоль амида **1d** в 50 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь перемешивают далее при 50 °С в течение 3 ч. Избыток оксалилхлорида и растворитель отгоняют в вакууме водоструйного насоса и выдерживают остаток в вакууме 1.5 ч при 40–50 °С до окончания разложения интермедиата и прекращения выделения CO и HCl. Целевой никотиноилизоцианат **2d** выделяют перегонкой в интервале температур 196–197 °С/8 мм рт. ст. Получают 2.61 г (79%) (содержание основного вещества >99%).

Никотиноилизоцианаты получают аналогично **2a–c, e, g**.

4,6-Диметил-2-хлорникотиноилизоцианат (2f). К раствору 5.4 ммоль оксалилхлорида в 50 мл абсолютного диоксана при перемешивании и температуре ~20 °С добавляют по каплям раствор 2.7 ммоль амида **1f** в 65 мл абсолютного диоксана и продолжают перемешивание при этой же температуре еще 2 ч. После отгонки оксалилхлорида и диоксана остаток выдерживают в вакууме при ~20 °С еще 0.5 ч до окончания газовой выделенной. Остаток перегоняют в вакууме, т. кип. при 112–112.5 °С/8 мм рт. ст. Выход 0.51 г (89%).

Гидрохлорид амида 4,6-диметил-2-хлорникотиновой кислоты (1f) и 4,6-диметил-2-хлорникотиноилизоцианат (2f). К раствору 2.7 ммоль амида 4,6-диметил-2-хлорникотиновой кислоты (**1f**) в 20 мл абсолютного диоксана приливают раствор 5.4 ммоль оксалил-хлорида в 10 мл абсолютного диоксана и выдерживают 1 ч при 20 °С. Образовавшийся обильный осадок отфильтровывают, реакционный раствор отделяют в отдельный реактор, а остаток на фильтре промывают сухим EtOH (3 × 10 мл) и получают 0.44 г (73%) гидрохлорида амида **1f**. Найдено, %: С 43.21; Н 4.62; N 12.40; Cl 31.89. C₈H₁₀N₂OCl₂. Вычислено, %: С 43.46; Н 4.57; N 12.67; Cl 32.07. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1650 ср. (C=O); 3308, 3161 уш. ср (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 2.30 (3H, д, 4-CH₃); 2.45 (3H, д, 6-CH₃); 7.00 (1H, м, H_{аром}); 7.65 (1H, с, CONH₂). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 184 [M]⁺ (74), 168 [M–NH₂]⁺ (100), 140 [168–CO]⁺ (31), 105 [140–Cl]⁺ (21), 90 [105–CH₃]⁺ (7).

Отделенный реакционный раствор продолжают перемешивать еще 2 ч при 20 °С, растворитель отгоняют, а остаток выдерживают в водоструйном вакууме еще 0.5 ч и получают 0.12 г (21%) изоцианата **2f**, физико-химические и спектральные характеристики которого приведены в табл. 1, 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Заявка Японии 53-114862, 1981; *РЖХим*, 100344П (1982).
2. Заявка Японии 53-56670, 1978; *РЖХим*, 90372П (1979).
3. К. А. Нуридджаян, *Успехи химии*, **39**, 259 (1970).
4. Л. В. Дядюченко, В. Д. Стрелков, С. Н. Михайличенко, В. Н. Заплишный, *ХГС*, 381 (2004).
5. L. Bauer, O. Exner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **13**, 380 (1974).
6. П. Б. Терентьев, А. П. Станкявичус, *Масс-спектрометрический анализ биологически активных азотистых оснований*, Мокслас, Вильнюс, 1987, 175 с.
7. А. Гордон, Р. Форд, *Спутник химика*, Мир, Москва, 1976, 541 с.
8. А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс, *Органические растворители*, под ред. Я. М. Варшавского, Изд-во иностр. лит., Москва, 1958, 520 с.

Кубанский государственный аграрный
университет, Краснодар 350044, Россия
e-mail: Vlad_zpl@mail.ru

Поступило в редакцию 30.11.2002