

Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Д. А. Тадевосян

**ИССЛЕДОВАНИЕ НУКЛЕОФИЛЬНОЙ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ИОДИДА
2-(ЦИАНОМЕТИЛ)-1,4,6-ТРИМЕТИЛПИРИМИДИНИЯ
В НИТРИЛ 4,6-ДИМЕТИЛ-2-МЕТИЛАМИНОНИКОТИНОВОЙ КИСЛОТЫ**

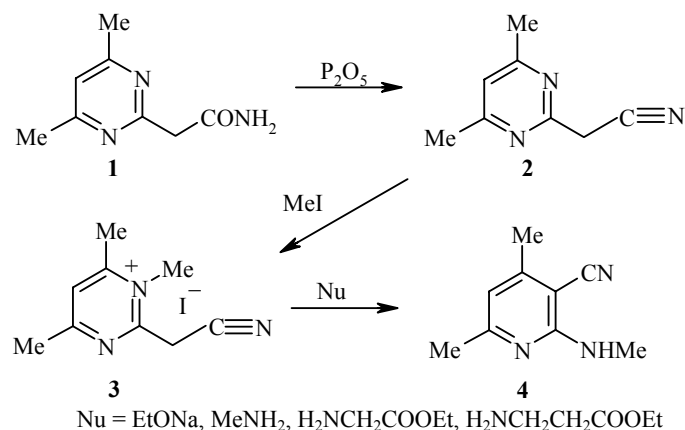
Взаимодействием со спиртовыми растворами этилата натрия, метиламина, а также этиловых эфиров глицина и β -аланина иодид 2-(цианометил)-1,4,6-триметилпиримидиния перегруппирован в нитрил 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты. Впервые для пиримидиниевых солей это превращение наблюдалось также в процессе регистрации спектров ЯМР ^1H в растворе CD_3OD , содержащем CD_3ONa , при этом, вслед за перегруппировкой, спектрально был отмечен дейтерообмен протонов метильных групп пиридинового кольца. Экспериментально доказано, что для протекания и завершения рециклизации количество нуклеофильного реагента должно превышать молярное количество пиримидиниевой соли.

Ключевые слова: 2-алкиламиноникотинитрил, пиримидиниевая соль, дейтерообмен, нуклеофильная перегруппировка Коста–Сагитуллина.

Данное сообщение, посвященное изучению влияния нитрильной группы, находящейся в боковой цепи пиримидиниевых солей, на перегруппировку Коста–Сагитуллина, продолжает серию работ по рециклизации пиримидиниевых солей в производные 2-алкиламинопиридина [1–4]. Исследуемая модель – иодид 2-(цианометил)-1,4,6-триметилпиримидиния (**3**), была синтезирована реакцией 2-(карбамоилметил)-4,6-диметилпиримидина (**1**) с P_2O_5 и последующим метилированием полученного нитрила **2** метилиодидом.

Как показали наши опыты, введение электроноакцепторной – нитрильной группы в боковую цепь пиримидиниевой соли способствует протеканию перегруппировки. В спиртовом растворе этилата натрия соль **3** в течение нескольких минут перегруппировывается в нитрил 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты (**4**) с выходом, близким к количественному. При нагревании в спиртовом растворе метиламина та же рециклизация шла с выходом 72%. Уместно отметить, что в аналогичных условиях иодалкаты эфиров и амидов соответствующих замещенных 2-пиримидинкусусных кислот перегруппировывались с выходом всего 30–55% [3–5].

Интересно также, что изомеризация соли **3** в пиридин **4** наблюдалась нами даже при действии таких аминов, как этиловые эфиры глицина и β -аланина, однако, в этих случаях "перегруппировка с переаминированием" [1], т. е. с включением фрагмента аминокислоты в продукт реакции, не была зафиксирована.



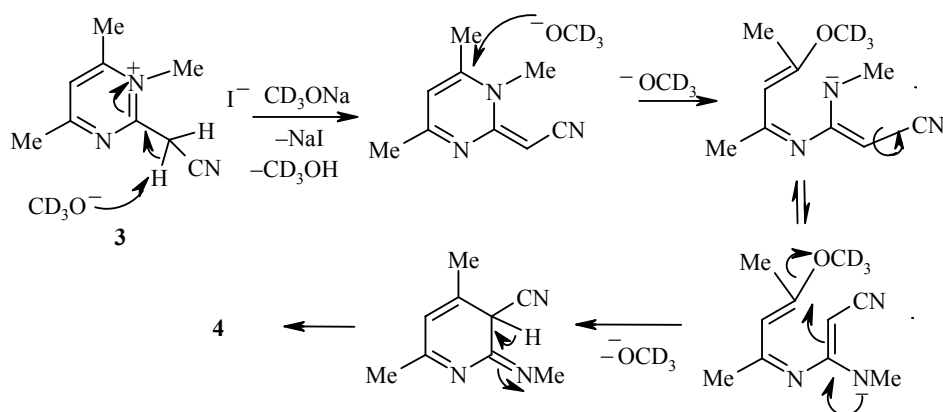
Легкость, с которой шла перегруппировка иодида **3** в спиртовом растворе этилата натрия (быстрое протекание и высокий выход продукта реакции), побудила нас изучить процесс превращения соли **3** в пиридин **4** в растворе CD₃OD, содержащем CD₃ONa, в динамике изменения спектров ЯМР.

Оказалось, что после добавления к раствору иодида **3** в CD₃OD небольшого количества CD₃ONa уже в течение 5–10 мин образуется продукт рециклизации. Об этом свидетельствовало появление в спектре ЯМР ¹H сигналов, относящихся к протонам продукта реакции. В частности, синглетов в области 2.17 и 2.26 (4- и 6-CH₃), 5.94 (5-H) и 3.15 м. д. (N-CH₃). Необходимо, однако, заметить, что сигналы протонов исходной соли в спектре сохранялись даже на следующий день, а соотношение интенсивностей сигналов обоих веществ с течением времени практически не менялось.

При добавлении в ампулу большего количества CD₃ONa уже через 5 мин отмечалось исчезновение в спектре ЯМР ¹H сигналов протонов соли **3**, тогда как сигналы протонов продукта рециклизации сохранялись. Вид спектра свидетельствовал о завершении перегруппировки, что было подтверждено и хроматографически.

Мы считаем, что описанное выше неполное превращение исходной соли в опыте с CD₃ONa (при недостатке последнего), возможно, свидетельствует об образовании на первом этапе реакции ангидро-формы, за счет отрыва протона от метиленовой группы. Такое депротонирование приводит к связыванию CD₃O⁻ алкоксид-ионов, являющихся инициаторами рециклизации, а следовательно – к затуханию перегруппировки. В то же время добавление новой порции CD₃ONa (сверх эквимольного количества) способствует завершению перегруппировки. Тем самым показано, что ход рециклизации зависит от количества нуклеофильного реагента. Для протекания, а главное завершения рециклизации необходимо, чтобы количество нуклеофильного реагента превышало молярное количество пиридиниевой соли.

При последующей (после рециклизации) регистрации спектров ЯМР ¹H того же образца, мы наблюдали постепенное уменьшение (в первые 45–60 мин), а затем и полное исчезновение сигналов протонов метильных групп (4- и 6-CH₃ пиридина **4**). Это, по-видимому, связано с основным



дейтерообменом протонов. Следует подчеркнуть, что нами не был зарегистрирован дейтерообмен протонов 5-Н (пиридинового ядра) и N-метильной группы. В литературе имеются данные об основном дейтерообмене протонов пиримидинового и пиридинового ядер [6]. Ранее и мы отмечали дейтерообмен протонов в производных пиримидина [7, 8] и считали, что он может быть конкурентным процессу нуклеофильной перегруппировки. В рассмотренном в данной статье случае, из-за быстрого протекания перегруппировки (что подтверждено и спектрами ЯМР), основной обмен протонов происходит после завершения рециклизации и поэтому не препятствует ей и не может составить ей конкуренцию. Он происходит после завершения перегруппировки и поэтому отмечается лишь в продукте превращения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре Mercury-300 (Varian) (300 МГц) в Центре исследования строения молекул НАН Армении (программа US CRDF RESC 17-5). Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре (HP 6890 Series Gas Chromatograph, HP 5973 Mass selective Detector), полученном по гранту AR1-991 US CRDF. Для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254, проявляли парами иода и реактивом Эрлиха. Препаративное деление проводили колоночной хроматографией на силикагеле (Silicagel L 5/40 Мк).

4,6-Диметил-2-(цианометил)пиримидин (2). Смесь 10.0 г (0.06 моль) амида **1** [5] и 7.1 г (0.05 моль) P_2O_5 осторожно нагревают в течение 10–15 мин до гомогенизации. После охлаждения реакционную смесь переносят в сублиматор и сублимируют при 85–100 °С (3–5 мм рт. ст.). Получают 2.9 г (33%) нитрила **2**, т. пл. 75–77 °С, R_f 0.47 (Silufol UV-254, бензол–ацетон, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.48 (6H, с, 4- и 6- CH_3); 3.99 (2H, с, CH_2); 6.98 (1H, с, 5-Н). Найдено, % С 65.59; Н 6.45; N 28.39. $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3$. Вычислено, %: С 65.29; Н 6.16; N 28.55.

Иодид 2-(цианометил)-1,4,6-триметилпиримидиния (3). Раствор 1.47 г (0.01 моль) нитрила **2** в 8-кратном избытке MeI (5 мл, 11.36 г) нагревают в запаянной стеклянной ампуле при 90–100 °С в течение 10 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством гексана и сушат на воздухе. Получают 1.76 г (61%) соли **3**, т. пл. 158–160 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 2.78 (3H, с, 4(6)- CH_3); 2.85 (3H, с, 6(4)- CH_3); 4.08 (3H, с, N- CH_3); 5.03 (2H, с, CH_2); 8.19 (1H, с, 5-Н).

Перегруппировка иодида 2-(цианометил)-1,4,6-триметилпиримидиния (3) в

нитрил 4,6-диметил-2-метиламиноникотиновой кислоты (4). А. В спиртовом растворе этилата натрия (0.06 г (2.7 ммоль) натрия в 10 мл EtOH) растворяют 0.6 г (2.0 ммоль) иодида **3** и оставляют при комнатной температуре на 30 мин. После нейтрализации спиртовым раствором HCl отфильтровывают выпавшую соль. Удаляют часть растворителя, выпавший осадок отфильтровывают и промывают гексаном. Выход пиридина **4** 0.3 г (90%), т. пл. 216–217 °С, R_f 0.3 (бензол–ацетон, 3:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.21 (3H, с, 4(6)- CH_3); 2.25 (3H, с, 6(4)- CH_3); 3.1 (3H, с, N- CH_3); 3.6 (1H, с, NH); 5.71 (1H, с, 5-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 162 (7), 161 [$\text{M}]^+$ (100), 121 (13), 120 (21), 119 (20), 108 (9), 105 (9), 94 (10), 93 (12), 81 (10), 80 (47), 79 (9), 66 (15), 55 (18), 53 (12). Найдено, %: С 67.34; Н 6.59; N 25.98. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3$. Вычислено, %: С 67.06; Н 6.87; N 26.07.

Б. В запаянной ампуле в течение 10 ч нагревают при 90–100 °С раствор 0.5 г (1.7 ммоль) иодида **3** в 5 мл 15% этанольного раствора метиламина. Образовавшийся осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают (из смеси гексан–ацетон, 5:1). Выход 0.16 г (58%) пиридина **4**. После удаления из фильтрата растворителей и деления остатка на колонке (силикагель L 5/40, бензол–ацетон, 3:1) получают еще 0.04 г (14%) соединения **4** и 0.025 г (10%) пиримидина **2**. Масс-спектр, m/z 161.

В. Смесь 0.6 г (2 ммоль) иодида **3** и 10 мл спиртового раствора этилового эфира аминокислоты (6–8 ммоль) нагревают в течение 15 ч при 90–100 °С в запаянной стеклянной ампуле. Удаляют этанол, остаток промывают горячим гексаном. После отгонки гексана остаток делят на колонке (силикагель, ацетон–бензол, 2 : 1). Получают 0.08 г (52%) пиридина **4**. Выделяют также пиримидин **2** (в опыте с эфиром глицина – 0.04 г (14%), а в опыте с эфиром β -аланина – 0.06 г (21%).

Работа выполнена в рамках научной темы 00-405 в Министерства науки и образования Республики Армения, а также совместного с проф. А. Р. Катрицким (Университет Флориды) гранта No. ACH-006 98 / ACI-955 Национального фонда науки и передовых технологий Армении (NFSAT) и Фонда гражданских исследований и развития США (US CRDF).

Авторы выражают благодарность А. Г. Паносяну за помощь в осуществлении спектральных исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, *ХГС*, 1434 (1999).
2. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, А. Р. Катрицкий, С. Н. Денисенко, *ХГС*, 1572 (1999).
3. G. G. Danagulyan, L. G. Sahakyan, A. R. Katritzky, S. N. Denisenko, *Heterocycles*, **53**, 419 (2000).
4. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, *ХГС*, 351(2001).
5. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, Г. А. Паносян, *Хим. журн. Армении*, **53**, 62 (2000).
6. V. Nowak-Wydrę, M. Szafran, *J. Org. Chem.*, **48**, 2327 (1983).
7. Г. Г. Данагулян, М. Г. Залинян, Р. С. Сагитуллин, *ХГС*, 996 (1987).
8. Г. Г. Данагулян, Л. Г. Саакян, М. Г. Залинян, *ХГС*, 225 (1992).

*Институт органической химии НАН
Республики Армения, Ереван 375094
e-mail: gdanag@email.com*

Поступило в редакцию 26.10.2001