

Кут зв'язку °		Довжина зв'язку, Å	
Ізомер 2. E=-5733.3265 а. о.			
O(5)-Cr(1)-O(3)	83.7397	Cr(1)-O(6)	1.89498
O(3)-Cr(1)-O(4)	96.8894	Cr(1)-O(5)	1.99011
O(4)-Cr(1)-O(2)	78.0847	Cr(1)-O(4)	1.98731
O(2)-Cr(1)-O(5)	90.9786	Cr(1)-O(3)	1.93156
O(5)-Cr(1)-Cl(7)	89.7150	Cr(1)-O(2)	1.86787
		Cr(1)-Cl(7)	2.27812
		O(31)-H(33)	1.74633
Ізомер 3. E=-5811.4658 а. о.			
O(2)-Cr(1)-Cl(7)	83.2445	Cr(1)-Cl(7)	2.26546
O(6)-Cr(1)-Cl(7)	88.0242	Cr(1)-O(3)	1.99220
O(6)-Cr(1)-O(5)	85.7395	Cr(1)-O(5)	1.77738
O(5)-Cr(1)-O(4)	97.2838	Cr(1)-O(4)	1.84858
O(3)-Cr(1)-O(4)	67.5247	Cr(1)-O(6)	1.89776
O(3)-Cr(1)-O(2)	84.7376	Cr(1)-O(2)	1.93140
O(2)-Cr(1)-O(6)	87.7887	O(27)-H(59)	0.96667
O(2)-Cr(1)-O(5)	172.2020	O(27)-H(58)	4.40398
O(2)-Cr(1)-O(4)	89.6381	O(27)-H(42)	3.97706

1. Морозов В.П. Нормально-координационный анализ колебаний координационного узла функционирующих в экосистемах цистеинсодержащих хелатов хрома(III). / В.П. Морозов, Г.Д. Зегжда, И.Г. Винниченко, Е.А. Чернушенко // V Міжнар. конф. «Франція та Україна: науково-практичний досвід у контексті діалогу національних культур» Тези доповідей. Частина 3. – Д., 1998. – С. 52–53.

Надійшла до редколегії 30.01 09

УДК 547.826

А. С. Пугачева<sup>1</sup>, М. В. Воевудский<sup>2</sup>, Е. Ю. Нестерова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара

<sup>2</sup>Украинский государственный химико-технологический университет

## АЦИЛИРОВАНИЕ В-АМИНОПИРИДИНОВ

Синтезовано аміди та іміди на основі 2,6-диметил-5-амінонікотинової кислоти, 2,6-диметил-3,5-діамінопіридину та ангідридів моно- та дикарбонових кислот.

Повышенный интерес к соединениям ряда 3-аминопиридина в последнее время связан с обнаружением их фармакологической активности, в частности, противоракового действия тиосемикарбазона 3-аминопиридин-2-карбоксальдегида и созданием на его основе нового препарата «Triarine», который обладает широким спектром противоопухолевой активности. [4–7].

Особенностью β-аминопиридинов, в отличие от α- и γ-аминопиридинов, является отсутствие сопряжения аминогруппы с кольцевым атомом азота, что дает возможность образования солей как по более основному азоту пиридинового кольца, так и по β-аминогруппе (pK<sub>a</sub> 6,6 и -1,5, соответственно). Ацилирование аминопиридинов протекает с образованием на первой стадии N-ациламинопиридиниевой соли с последующим ацилированием аминогруппы и гидролитическим удалением ацильной

группы от кольцевого атома азота при обработке реакционной смеси водой [1;2]. Нужно отметить, что практически не изученным [1] остается ацилирование алкилзамещенных аминопиридинов, особенно, содержащих 2- и 6- алкильные группы, поскольку, в данном случае образование N-ациламинопиридиновой соли на первой стадии процесса будет существенно затруднено, что, по всей вероятности, должно привести к увеличению основности и реакционной способности 3-аминогруппы.

Ранее [3] нами были описаны методы получения 2,6-диметил-5-аминоникотиновой кислоты (1) и 2,6-диметил-3,5-диаминопиридина (2) путем кислого гидролиза соответствующих азидов или уретанов.

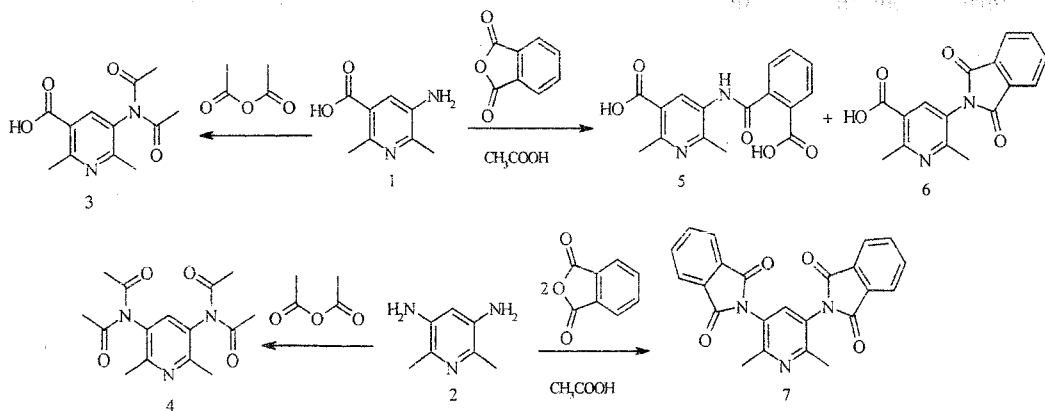
Целью данной работы является изучение взаимодействия 2,6-диметил-5-аминоникотиновой кислоты (1) и 2,6-диметил-3,5-диаминопиридина (2) с ангидридами моно- и дикарбоновых кислот.

При длительном кипячении аминов (1,2) в среде уксусного ангидрида с последующим удалением избытка ангидрида, были получены имиды (3,4). Для образования имида (4) требуется больше времени, чем имида (3), что связано, как с наличием двух реакционных центров в молекуле диамина (2), так и с меньшей растворимостью в кислой среде имида (3).

При кипячении в бензоле гидрохлорида аминокислоты (1) с эквимолекулярным количеством фталевого ангидрида в присутствии трибутиламина был получен осадок, состоящий из смеси амидокислоты (5) и имида (6) в соотношении 1:0,6. Следует отметить, что реакция проходит в гетерогенной смеси, а о завершении реакции свидетельствует изменение окраски осадка. Проведение данной реакции в среде ледяной уксусной кислоты приводит к полному растворению реагентов с последующим выпадением также смеси амидокислоты (5) и имида (6) в соотношении 1:0,7. Структура и соотношение продуктов реакции было установлено нами с помощью ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.

В ПМР-спектре данной смеси присутствует два набора сигналов 2,6-метильных групп, арильных протонов фталымидного фрагмента,  $\gamma$ -протонов пиридинового кольца и протонов карбоксильной группы, а также сигнал протона NH-группы амидокислоты (5). Количественный состав смеси удобнее всего определять по соотношению интегральных интенсивностей сигналов  $\gamma$ -протонов пиридинового кольца.

Ацилирование диамина (2) проводили при кипячении в ледяной уксусной кислоте с двукратным избытком фталевого ангидрида в течение 6ч с последующим выделением с высоким выходом диимида (7) путем удаления кислоты и разбавления остатка водой.



Структура диимидов (4), (7) полностью подтверждается данными ПМР-спектров приведенных в экспериментальной части.

Сравнительная характеристика ПМР-спектров исходных аминов (1,2) и продуктов (3–7) показала, что во всех спектрах ацильных производных наблюдается слабополюный сдвиг сигнала  $\gamma$ -протона пиридинового кольца на 0,5–1,2 м. д.

Таким образом, ацилирование фталевым ангидридом в отличие от уксусного протекает более селективно и зависит от основности исходных аминопиридинов.

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Varian VXR-300 в DMSO-D<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV 254, проявитель – пары иода.

**Синтез 5-(диацетиламино)-2,6-диметилникотиновой кислоты (3).** К 0,15 г (0,9 ммоль) аминокислоты (1) добавляют 10 мл уксусного ангидрида и кипятят 15 ч. После этого добавляют 10 мл воды и отгоняют уксусную кислоту под вакуумом. Остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход: 45 %.  $T_{пл}$ =164–165 °С. ПМР-спектр,  $\delta$  м.д.: 2,17 (6H, CH<sub>3</sub>, с); 2,27 (3H, CH<sub>3</sub>, с); 2,70 (3H, CH<sub>3</sub>, с); 8,07 (1H, Py, с); 12,86 (1H, COOH, с)

**Синтез N-ацетил-N-[5-(диацетиламино)-2,6-диметил-3-пиридинил] ацетамида (4).** К 0,15 г (1,1 ммоль) диамина (2) добавляют 10 мл уксусного ангидрида и кипятят 15 ч. После этого добавляют 10 мл воды и отгоняют уксусную кислоту под вакуумом. Остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Выход: 32 %.  $T_{пл}$ =146–148 °С. ПМР-спектр,  $\delta$  м. д.: 2,21 (12H, CH<sub>3</sub>, с); 2,30 (6H, 2,6-CH<sub>3</sub>, с); 7,72 (1H, Py, с)

**Ацилирование 5-амино-2,6-диметилникотиновой кислоты (1) фталевым ангидридом.** 1). Смесь 0,5 г (2,5 ммоль) гидрохлорида аминокислоты (1), 0,37 г (2,5 ммоль) фталевого ангидрида и 0,6 мл (2,5 ммоль) трибутиламина в 7 мл бензола кипятят 1 ч. Осадок отфильтровывают промывают горячей водой и перекристаллизовывают из изопропанола. Выход смеси продуктов (5,6) 49 %.  $T_{пл}$ =269–270 °С.

2). Смесь 0,15 г (1,0 ммоль) аминокислоты (1) и 0,1332 г (1,0 ммоль) фталевого ангидрида и 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 1 ч. Выпавший осадок фильтруют сушат на воздухе, перекристаллизовывают из метанола. Выход смеси продуктов (5,6) 73 %.  $T_{пл}$ =230–232 °С. ПМР-спектр смеси продуктов (5,6),  $\delta$  м.д.: (5) 2,50 (3H, CH<sub>3</sub>, с); 2,69 (3H, CH<sub>3</sub>, с) 7,63 (2H, Ar, м); 7,94 (2H, Ar, м); 8,31 (1H, Py, с); 13,2 (2H, COOH, с).

(6) 2,37 (3H, CH<sub>3</sub>, с); 2,77 (3H, CH<sub>3</sub>, с) 7,63 (2H, Ar, м); 7,94 (2H, Ar, м); 8,26 (1H, Py, с); 13,2 (1H, COOH, с).

**Синтез 2-[5-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-2,6-диметил-3-пиридинил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (7).** Смесь 0,15 г (1,1 ммоль) диамина (2) и 0,3256 г (2,2 ммоль) фталевого ангидрида и 10 мл ледяной уксусной кислоты кипятят 6 ч. Кислоту отгоняют под вакуумом, к остатку добавляют 10 мл воды, выпавший осадок фильтруют, сушат на воздухе, перекристаллизовывают из метанола. Выход 75 %.  $T_{пл}$ =235 °С. ПМР-спектр,  $\delta$  м.д.: 2,40 (6H, CH<sub>3</sub>, с); 7,90 (1H, Py, с); 7,95 (4H, Ar, м); 8,00 (4H, Ar, м).

### Библиографические ссылки

1. Джоуль Дж. Химия гетероциклических соединений. –2-е перераб. изд. / Дж. Джоуль, К. Миллс; под ред. проф. М.А.Юровской. – М.; 2004. –С. 130.

2. **Иванский В. И.** Химия гетероциклических соединений: Учеб. пособ. / В. И. Иванский. – М., 1978. – С. 245, 269–270.
3. **Нестерова Е. Ю.** Применение перегруппировки курциуса в синтезе β-аминоникотиновой кислоты / Е. Ю. Нестерова, А. С. Пугачева, М. В. Воевудский, О.С. Станкевич // Вісник Дніпропетр. ун-ту, Хімія, –2007. –Вып. 13, № 10/2 –С. 72–75.
4. **Alvero A. B.** Triapine (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone) induces Apoptosis in Ovarian Cancer Cells / A. B. Alvero, W. Chen, A. C. Sartorelli, P. Schwartz, Th. Rutherford // Journal of the Society for Gynecologic Investigation. –2006. –V. 13, №. 2. – P. 145–152.
5. **Jiang Z. G.** Neuroprotective activity of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (PAN-811), a cancer therapeutic agent. / Z. G. Jiang, M. S. Lebowitz, H. A. Ghanbari // CNS Drug Rev. –2006. –V. 12, № 1. –P. 77–90.
6. **Ma B.** A multicenter phase II trial of 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine) and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer with pharmacokinetic evaluation using peripheral blood mononuclear cells / B. Ma, B. C. Goh, E. H. Tan, K. C. Lam, R. Soo, S. S. Leong, L. Z. Wang, F. Mo, A. T. Chan, B. Zee, T. Mok // Invest. New Drugs. –2008. –V. 26, № 2. –P. 169–73.
7. **Shao J.** A Ferrous-triapine complex mediates formation of reactive oxygen species that inactivate human ribonucleotide reductase / J. Shao, B. Zhou, A. J. Di Bilio, L. Zhu, T. Wang, Qi Ch, J. Shih, Y. Yen // Mol. Cancer Ther. –2006. –V. 5. –P. 586–592.

(1H, COOH, c)

Надійшла до редколегії 20.01.09

УДК 547-327

**А. С. Пугачева, Е. Ю. Нестерова**

*Днепропетровский национальный университет им. Олеся Гончара*

## **МЕТОДЫ СИНТЕЗА АЦИЛАЗИДОВ**

Розглянуто класичні та сучасні методи синтезу ацилазидів на основі карбонових кислот та їх похідних, а також карбонільних сполук.

Ацилазиди являються удобными и доступными интермедиатами в органической химии. Они используются для получения амидов в пептидном синтезе; азотсодержащих гетероциклических соединений, подвергаются легкой термической перегруппировке в изоцианаты, из которых могут быть получены амины, уретаны, тиоуретаны, кетенимины, карбодиимиды и мочевины [1; 2].

**Получение ацилазидов из карбоновых кислот и их производных.** Обычно ацилазиды получают из производных карбоновых кислот, таких как хлорангидриды и гидразида [3].

Все способы превращения гидразида в азиды основаны на реакции гидразида с азотистой кислотой. Реакцию почти всегда ведут при охлаждении льдом. Для выделения азотистой кислоты из нитрита натрия обычно применяют соляную кислоту, хотя серная и азотная кислоты тоже пригодны для этой цели. Часто применяется уксусная кислота [9;11], особенно, в случае соединений, чувствительных к действию минеральных кислот. Реакция азотистой кислоты с гидразидами протекает быстро и экзотермично, поэтому следует отводить выделяющееся тепло; повышение температуры приводит к снижению выхода вследствие разложения или азотистой кислоты, или азиды, или обоих вместе.

© А. С. Пугачева, Е. Ю. Нестерова, 2009