

СОЛЕВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ АЗОМЕТИНОВ ПИРИДОКСАЛЯ

© 2019 г. Р. Х. Багаутдинова^{a, *}, Л. К. Кибардина^a, Е. М. Пудовик^b,
А. Р. Бурилов^a, М. А. Пудовик^a

^a Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр
«Казанский научный центр Российской академии наук»,
ул. Академика Арбузова 8, Казань, 420088 Россия

*e-mail: bagrosa@iopc.ru

^b Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

Поступило в Редакцию 28 апреля 2019 г.

После доработки 28 апреля 2019 г.

Принято к печати 16 мая 2019 г.

Взаимодействием 4-метилпиперазин-1-амина, 2-амино- и 4-аминометилпиперидинов с пиридоксалем получены соответствующие азометины. Их реакции с органическими и неорганическими кислотами приводят к образованию солевых производных азометинов пиридоксаля.

Ключевые слова: азометины пиридоксаля, карбоновые и минеральные кислоты, пиридиниевые соли

DOI: 10.1134/S0044460X19110039

Последние несколько десятилетий проводятся широкие исследования по синтезу функционализированных производных пиридоксаля (витамин В₆) и изучению их биологической активности [1–3]. В этом ряду важное место занимают азометины пиридоксаля [4–6], роль которых в протекании многих биохимических реакций в живых организмах общеизвестна. Среди них обнаружены вещества, обладающие самой разнообразной биологической активностью [7], поэтому расширение круга этого класса соединений продолжает оставаться актуальным. Следует отметить, что имины пиридоксаля могут существовать в двух таутомерных формах - альдиминной и аминоацетальной [1], что определяется природой исходного амина.

В основном, азометины пиридоксаля в твердом состоянии существуют в альдиминной форме. Аминоацетальная форма была отмечена при использовании в качестве амина 2-аминопиридина [8]. При введении в реакцию с пиридоксалем циклических аминов, имеющих в своем составе другие аминогруппы, наблюдаются иные интересные трансформации.

Нами были изучены реакции пиридоксаля с замещенными пиперазинами, пиперидинами, а также 2-амино-2-метил-1,3-пропандиолом. Взаимодействием пиридоксаля **1** с 4-метилпиперазин-1-амином **2** получено соединение **3a** (схема 1), для которого на основании данных ЯМР ¹H спектра установлена азометиновая структура.

Схема 1.

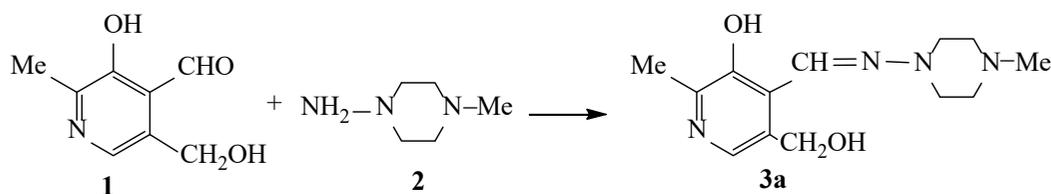


Схема 2.

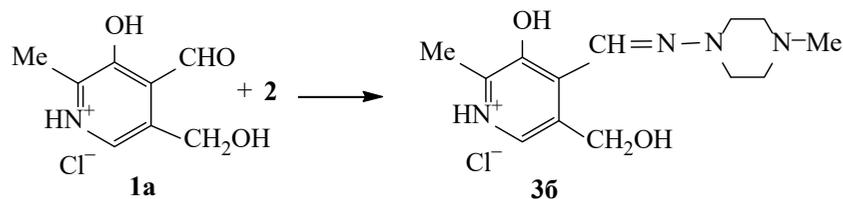
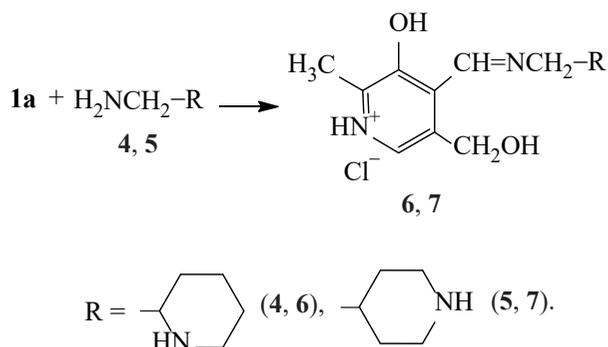


Схема 3.



Использование в реакции коммерческого гидрохлорида пиридоксала **1a** приводит к образованию азометина **3b** солевой структуры (схема 2).

Аналогично были получены солевые азометины, имеющие в составе пиперидиновые фрагменты. Так, взаимодействием гидрохлорида **1a** с 2-аминометилпиперидином **4** или 4-аминометилпиперидином **5** синтезированы имины **6** и **7** соответственно (схема 3).

Анализ данных ЯМР ^1H и ИК спектроскопии показывает, что и в твердом состоянии, и в растворе оба соединения существуют в альдиминной форме. Если же реакцию проводить с нейтральным пиридоксалем **1**, то картина меняется (схема 4). В случае 4-аминометилпиперидина полученный продукт в твердом состоянии и в растворе представляет собой азометин, что подтверждено данными ИК и ЯМР ^1H спектроскопии ($\nu_{\text{C}=\text{N}}$

1629 см^{-1} ; δ_{H} 8.86 м. д., 1H, CH=N). В случае реакции с 2-аминометилпиперидином полученное соединение **8** в твердом состоянии, согласно данным ИК спектроскопии, находится в азометиновой форме **8a**, о чем свидетельствует полоса поглощения CH=N связи 1634 см^{-1} , однако в спектре ЯМР ^1H этого соединения в растворе сигнал данного метинового протона отсутствует. При детальном изучении структуры соединения **8b** методом двумерной спектроскопии ЯМР установлено, что в данном случае имеет место внутримолекулярная циклизация с образованием имидазолидинового фрагмента в результате присоединения эндоциклической вторичной аминогруппы по двойной связи C=N [9].

При взаимодействии пиридоксала **1** с 2-амино-2-метил-1,3-пропандиолом **9** образуется имин **10** (схема 5). В то же время при взаимодействии

Схема 4.

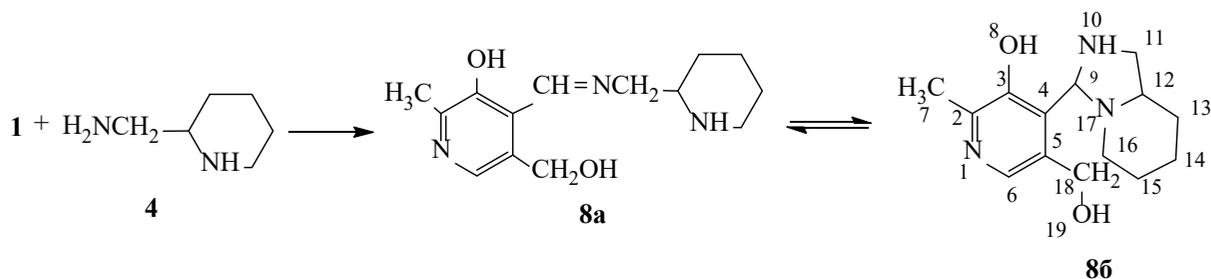


Схема 5.

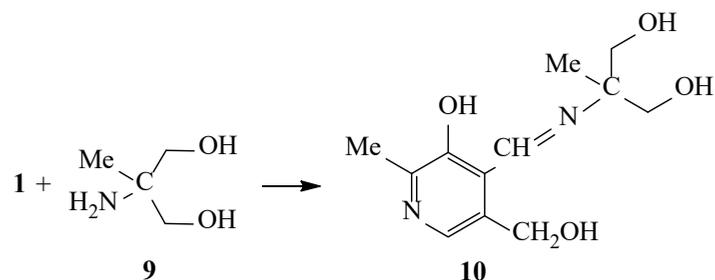
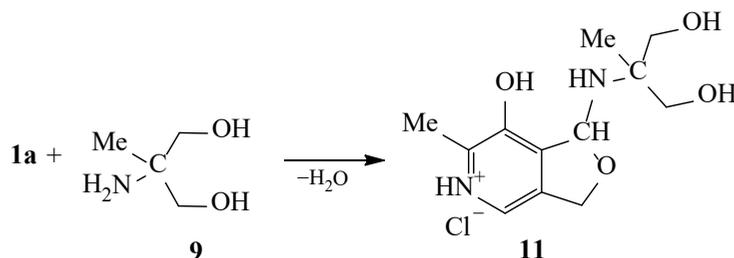


Схема 6.



пиридоксальгидрохлорида **1a** с амином **9** был выделен не соответствующий имин, а его циклическая таутомерная форма – фуропиридин **11** (схема 6). Этот пример еще раз показывает, что стабилизация продукта реакции в альдиминной или аминокетальной формах зависит от особенностей строения как пиридоксаля, так и использованного амина.

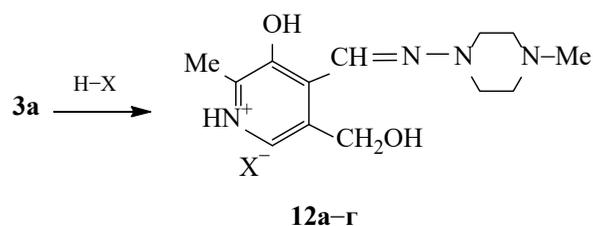
Соединения **10** и **11** имеют в составе гидроксильные и фенольную группы и являются перспективными базовыми соединениями для получения различных производных пиридоксаля.

Представлялось интересным получить на основе азометинов, растворимость которых довольно низка, водорастворимые солевые структуры, что было продемонстрировано на примере имина **3a**. При его взаимодействии как с минеральными, так

и с органическими кислотами при эквимолярном соотношении реагентов реакция осуществляется исключительно с участием пиридинового атома азота, что приводит к получению пиридиновых солей **12a–г**, несмотря на наличие в молекуле других атомов азота (схема 7).

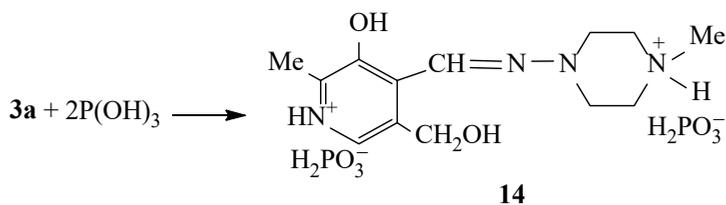
Для солевых структур характерен слабый сдвиг сигнала протона пиридинового кольца (7.95–8.02 м. д.) по сравнению с таковым в нейтральной молекуле (7.75 м. д.), что подтверждает образование пиридинового центра. В ИК спектрах полученных соединений полосы поглощения C=N связей малоинтенсивны, что, вероятно, связано с образованием внутримолекулярных водородных связей, которые могут иметь место как с участием гидроксиметильной, так и фенольной групп. Использование в реакциях с иминем **3a** двух эквивалентов вышеуказанных кислот приво-

Схема 7.



X = HSO₄ (**12a**), PhCOO (**12б**), CF₃COO (**12в**), H₂PO₃ (**12г**).

Схема 8.



дило к сильному осмолению реакционных смесей, выделение из которых целевых продуктов не представлялось возможным. Исключение составляет соединение **14**, имеющее в составе два солевых центра, полученное при использовании двух эквивалентов фосфористой кислоты (схема 8). Следует отметить, что до этого солевые структуры производных пиридина с участием фосфористой кислоты получены не были.

Таким образом, осуществлен синтез новых представителей азометинов на основе пиридоксаля, имеющих в составе несколько атомов азота. Показано, что в зависимости от строения обоих исходных реагентов возможна стабилизация конечных продуктов в альдиминной или аминокетальной формах. При наличии в составе молекулы 2-аминометилпиперидинового фрагмента имеет место внутримолекулярная циклизация с образованием имидазолидинового фрагмента в результате присоединения эндоциклической вторичной аминогруппы по двойной связи C=N. Показано, что при взаимодействии азометинов, имеющих в составе одновременно пиридиновый и пиперазиновый или пиперидиновый фрагменты с эквивалентными количествами органических или минеральных кислот имеет место региоселективное протонирование пиридинового цикла, что, по видимому, связано с большей основностью атома азота в нем.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Tensor-27 Bruker в интервале 400–3600 см⁻¹ в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Avance 400 с рабочей частотой 400.1 МГц. Масс-спектры (MALDI-TOF) получены на приборе Ultraflex III TOF/TOF Bruker (матрица – *para*-нитроанилин).

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-[[4-метилпиперазин-1-ил]имино]метил}пиридин-3-ол

(3а). Смесь 0.83 г (5 ммоль) пиридоксаля **1**, 0.57 г (5 ммоль) 4-метилпиперазин-1-амина и 20 мл этанола перемешивали 5 ч при 20°C. Осадок отделяли, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 1.18 г (90%), т. пл. 208–209°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1621 (C=N), 3134 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.33 с (3H, CH₃), 2.58 с (3H, NCH₃), 3.23 м (4H, NCH₂), 3.37 м (4H, NCH₂), 4.69 с (2H, CH₂O), 7.75 с (1H, CH_{Ar}), 8.05 с (1H, N=CH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 265 [M + H]⁺. Найдено, %: C 58.96; H 7.68; N 21.22. C₁₃H₂₀N₄O₂. Вычислено, %: C 59.06; H 7.64; N 21.20.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-[[4-метилпиперазин-1-ил]имино]метил}пиридин-3-ола гидрохлорид (3б). а. Смесь 0.60 г (2 ммоль) имида, **3а**, 0.18 г (2 ммоль) раствора соляной кислоты и 5 мл этанола перемешивали 2 ч при 20°C. Осадок отделяли, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0.59 г (87%), плавится с разложением. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1620 (C=N), 2360 (NH⁺), 3246 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.46 с (3H, CH₃), 2.80 с (3H, NCH₃), 3.42 м (8H, NCH₂), 4.69 с (2H, CH₂O), 8.01 с (1H, CH_{Ar}), 8.07 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 51.54; H 7.39; Cl 12.19; N 18.81. C₁₃H₂₁ClN₄O₂. Вычислено, %: C 51.90; H 7.05; Cl 11.78; N 18.63.

б. Смесь 0.4 г (2 ммоль) пиридоксальгидрохлорида и 0.23 г (2 ммоль) 4-метилпиперазин-1-амина в 10 мл этанола перемешивали при комнатной температуре 4 ч. Осадок отделяли и сушили. Выход 0.53 г (89%), т. пл. >300°C.

3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-[[пиперидин-2-илметил]имино]метил}пиридин-1-ийхлорид (6). Смесь 0.3 г (1.5 ммоль) гидрохлорида **1а**, 0.17 г (1.5 ммоль) 2-аминометилпиридина и 15 мл этанола перемешивали 8 ч. После удаления растворителя к остатку приливали 10 мл абсолютного диэтилового эфира. Осадок отделяли и сушили. Выход 0.33 г (75%),

т. пл. 212–214°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1629 (C=N), 2473 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂SO], δ , м. д.: 1.48–1.88 м (6H, CH₂), 2.39 с (3H, CH₃), 2.85–2.90 м (1H, CH), 3.24 д (2H, CH₂, $J = 12.7$ Гц), 3.42 д (2H, CH₂, $J = 6.2$ Гц), 3.92–4.01 м (2H, CH₂), 4.67 с (2H, CH₂O), 7.95 с (1H, NCH_{Ar}), 8.97 с (1H, CH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 264 [$M + H - \text{HCl}$]⁺. Найдено, %: C 56.37; H 7.18; Cl 12.08; N 15.08. C₁₄H₂₂ClN₃O₂. Вычислено, %: C 56.08; H 7.07; Cl 11.82; N 15.57.

3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метил-4-[[пиперидин-4-илметил]имино]метил}пиперидин-1-ийхлорид (7) получали аналогично из 0.3 г (1.5 ммоль) гидрохлорида **1a** и 0.17 г (1.5 ммоль) 4-аминометилпиперидина. Выход 0.4 г (91%), т. пл. 194–197°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=N), 2498 (NH⁺). Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂SO], δ , м. д.: 1.04–1.10 м (1H, CH), 1.44–1.49 м (2H, CH₂), 1.81 д (2H, CH₂, $J = 13.3$ Гц), 2.37 с (3H, CH₃), 2.82–2.86 м (2H, CH₂), 3.25 д (2H, CH₂, $J = 12.5$ Гц), 3.62 д (2H, CH₂, $J = 6.2$ Гц), 4.65 с (2H, CH₂O), 7.90 с (1H, NCH_{Ar}), 8.93 с (1H, CH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 264 [$M + H - \text{HCl}$]⁺. Найдено, %: C 56.29; H 7.42; Cl 11.50; N 15.12. C₁₄H₂₂ClN₃O₂. Вычислено, %: C 56.08; H 7.07; Cl 11.82; N 15.57.

2-[[3-Гидрокси-5-(гидроксиметил)-2-метилпиперидин-4-ил]метил]амино}-2-метилпропан-1,3-диол (10). Смесь 0.53 г (3.0 ммоль) пиридоксаля, 10 мл безводного этанола и 0.33 г (3.0 ммоль) 2-амино-2-метил-1,3-пропандиола перемешивали 12 ч при комнатной температуре, затем удаляли растворитель. К остатку добавляли 10 мл абсолютного диэтилового эфира, осадок отделяли и сушили. Выход 0.73 г (90%), т. пл. >300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1635 (C=N). Спектр ЯМР ¹H [(CD₃)₂SO], δ , м. д.: 1.21 с (3H, CH₃), 2.34 с (3H, CH₃), 3.50 с (4H, CH₂), 4.63 с (2H, CH₂O), 7.76 с (1H, NCH_{Ar}), 8.82 с. (1H, CH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 255 [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 56.44; H 7.53; N 10.65. C₁₂H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: C 56.69; H 7.08; N 11.02.

2-[(7-Гидрокси-6-метил-1,3-дигидрофуор[3,4-с]пиперидин-1-ил)амино]-2-метилпропан-1,3-диола гидрохлорид (11). Смесь 0.3 г (1.5 ммоль) пиридоксальгидрохлорида **1a**, 0.15 г (1.5 ммоль) 2-амино-2-метил-1,3-пропандиола и 15 мл этанола выдерживали 12 ч при 20°C, затем

удаляли растворитель. К остатку добавляли 10 мл абсолютного диэтилового эфира, осадок отделяли и сушили. Выход 0.4 г (93%), разлагается при плавлении. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3382 (NH). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м. д.: 1.25 с (3H, CH₃), 2.49 с (3H, CH₃), 3.78–3.43 м (4H, CH₂O), 5.07 д (1H, CH₂, $J = 13.6$ Гц), 5.24 д (1H, CH₂, $J = 13.6$ Гц), 6.59 с (1H, CH), 7.82 с (1H, CH_{Ar}). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 255 [$M + H$]⁺. Найдено, %: C 49.12; H 6.59; Cl 12.29; N 9.05. C₁₂H₁₉ClN₂O₄. Вычислено, %: C 49.56; H 6.60; Cl 12.19; N 9.64.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-[[4-метилпиперазин-1-ил]имино]метил}пиперидин-3-ола сульфат (12a) получали аналогично из 0.22 г (0.8 ммоль) имида **3a** и 0.08 г (0.8 ммоль) серной кислоты. Выход 0.29 г (97%), т. пл. 220–222°C (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1628 (C=N), 2083 (NH⁺), 3337(OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.47 с (3H, CH₃), 2.88 с (3H, NCH₃), 3.44 м (8H, NCH₂), 4.71 с (2H, CH₂O), 8.02 с (1H, CH_{Ar}), 8.05 с (1H, N=CH). Найдено, %: C 43.37; H 5.92; N 15.23; S 9.05. C₁₃H₂₂N₄O₆S. Вычислено, %: C 43.08; H 6.13; N 15.46; S 8.85.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-[[4-метилпиперазин-1-ил]имино]метил}пиперидин-3-ола бензоат (12б). Смесь 0.48 г (2 ммоль) имида **3a**, 0.22 г (2 ммоль) бензойной кислоты и 5 мл этанола кипятили 1 ч. После охлаждения отделяли осадок, промывали эфиром и сушили в вакууме. Выход 0.5 г (76%), т. пл. 123–126°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1623 (C=N), 1696 (C=O), 2433 (NH⁺), 3142 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.25 с (3H, CH₃), 2.35 с (3H, NCH₃), 2.53 м (4H, NCH₂), 3.22 м (4H, NCH₂), 4.60 с (2H, CH₂O), 7.47–7.94 м (5H, Ph), 7.95 с (1H, CH_{Ar}), 7.98 с (1H, N=CH), 11.97 (1H, OH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z : 265 [$M + H - \text{PhCOOH}$]⁺. Найдено, %: C 61.70; H 6.99; N 14.79. C₂₀H₂₆N₄O₄. Вычислено, %: C 62.15; H 6.79; N 14.50.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-[[4-метилпиперазин-1-ил]имино]метил}пиперидин-3-ола трифторацетат (12в) получали аналогично из 0.20 г (0.8 ммоль) имида **3a** и 0.09 г (0.8 ммоль) трифторуксусной кислоты. Выход 0.28 г (97%), т. пл. 151–154°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1679 (C=O), 2472 (NH⁺), 3307 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.43 с (3H, CH₃), 2.86 с (3H, NCH₃), 3.44 м (8H,

NCH₂), 4.68 с (2H, CH₂O), 8.00 с (1H, CH_{Ar}), 8.06 с (1H, N=CH). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 265 [M + H – CF₃COOH]⁺. Найдено, %: С 47.37; Н 5.22; N 14.66. C₁₅H₂₁F₃N₄O₄. Вычислено, %: С 47.61; Н 5.61; N 14.81.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-{{(4-метилпиперазин-1-ил)имино}метил}пиридин-3-ола фосфит (12г) получали аналогично из 0.26 г (1 ммоль) имида **3а** и 0.08 г (1 ммоль) фосфористой кислоты. Выход 0.28 г (69%), т. пл. 148–151°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2359 (NH⁺), 3460 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.36 с (3H, CH₃), 2.47 с (3H, NCH₃), 2.86 м (4H, NCH₂), 3.37 м (4H, NCH₂), 4.61 с (2H, OCH₂), 6.68 д (1H, PH, J_{PH} = 621.6 Гц), 7.90 (1H, CH_{Ar}), 8.05 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ³¹P, δ_P , м. д.: 0.92 д (J_{PH} = 621.6 Гц). Найдено, %: С 44.79; Н 6.59; N 15.81; P 8.99. C₁₃H₂₃N₄O₅P. Вычислено, %: С 45.07; Н 6.71; N 16.18; P 8.94.

5-(Гидроксиметил)-2-метил-4-{{(4-метилпиперазин-1-ил)имино}метил}пиридин-3-ола дифосфит (14) получали аналогично из 0.26 г (1 ммоль) имида **3а** и 0.17 г (2 ммоль) фосфористой кислоты. Выход 0.33 г (79%), т. пл. 175–177°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1632 (C=N), 2369 (NH⁺), 3260 (OH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.37 с (3H, CH₃), 2.64 с (3H, NCH₃), 3.12 м (4H, NCH₂), 3.47 м (4H, NCH₂), 4.62 с (2H, OCH₂), 6.68 д (1H, PH, J_{PH} = 614.6 Гц), 7.89 с (1H, CH_{Ar}), 8.03 с (1H, N=CH). Спектр ЯМР ³¹P, δ_P , м. д.: 0.69 д (J_{PH} = 614.6 Гц). Масс-спектр (MALDI-TOF), *m/z*: 265 [M + H – 2H₃PO]⁺. Найдено, %: С 36.05; Н 5.91; N 12.86. C₁₃H₂₆N₄O₈P₂. Вычислено, %: С 36.45; Н 6.07; N 13.08.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 18-03-00061).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Korytnyk W., Ahrens H. // Tetrahedron. 1970. Vol. 26. N 23. P. 5415. doi 10.1016/S0040-4020(01)98752-6
2. Greb M., Hartung J., Koehler F., Spehar K., Kluge R., Csuk R. // Eur. J. Org. Chem. 2004. N 18. P. 3799. doi 10.1002/ejoc.200400071
3. Metzler D. // J. Am. Chem. Soc. 1957. Vol. 79. N 2. P. 485. doi 10.1021/ja01559a068
4. Naskar S., Naskar S., Butcher R. J., Chattopadhyay S. // Inorg. Chim. Acta. 2010. Vol. 363. N 2. P. 404. doi 10.1016/j.ica.2009.11.007
5. Matsushima Y. // Chem. Pharm. Bull. 1968. Vol. 16. N 11. P. 2143. doi 10.1248/cpb.16.2143
6. Iwanami M., Numata T., Murakami M. // Bull. Chem. Soc. Japan. 1968. Vol. 41. N 1. P. 161. doi 10.1246/bcsj.41.161
7. Heyl D., Harris S., Folkers K. // J. Am. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. P. 414. doi 10.1021/ja01122a038
8. Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // ЖОХ. 2015. Т. 85. Вып. 2. С. 345; Kibardina L.K., Trifonov A.V., Pudovik E.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2015. Vol. 85. P. 514. doi 10.1134/S1070363215020309
9. Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. // ЖОХ. 2018. Т. 88. Вып. 9. С. 1550; Kibardina L.K., Trifonov A.V., Pudovik E.M., Burilov A.R., Pudovik M.A. // Russ. J. Gen. Chem. 2018. Vol. 88. P. 1918. doi 10.1134/S1070363218090268

Pyridoxal Azomethine Salts

**R. H. Bagautdinova^{a, *}, L. K. Kibardina^a, E. M. Pudovik^b,
A. R. Burilov^a, and M. A. Pudovik^b**

^a *A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center
“Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”,
ul. Akademika Arbuzova 8, Kazan, 420088 Russia
e-mail: bagrosa@iopc.ru

^b *Kazan (Volga) Federal University, Kazan, Russia*

Received April 28, 2019; revised April 28, 2019; accepted May 16, 2019

The reactions of 4-methylpiperazin-1-amine, 2-amino- and 4-aminomethylpiperidines with pyridoxal afforded the corresponding azomethines. Their reactions with organic and inorganic acids lead to the formation of salt derivatives of pyridoxal azomethines.

Keywords: pyridoxal azomethines, carboxylic and mineral acids, pyridinium salts