

С. В. Чапышев, Н. В. Чапышева

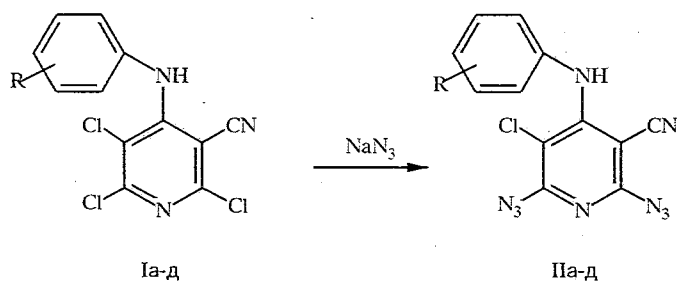
### СИНТЕЗ И СВОЙСТВА АЗИДОПРОИЗВОДНЫХ 2-И 4-АРИЛАМИНО-5-ЦИАНОХЛОРПИРИДИНОВ

Реакцией 2- и 4-ариламинотрихлор-5-цианопиридинов с азидом натрия получены соответственно 6-азидо-2-ариламино-3,4-дихлор-5-цианопиридин и 2,6-диазидо-4-ариламино-3-хлор-5-цианопиридин. Показано, что азидогруппа синтезированных моноазидопиридинов легко вступает в реакцию циклоприсоединения с норборненом, тогда как азидные группы диазидопиридинов являются нереакционноспособными по отношению к этому диполярофилу.

Наличие трех реакционноспособных электрофильных центров в пиридиновом кольце 5-цианотетрахлорпиридина делает это соединение перспективным в плане получения широкого ряда производных пиридина. Однако в реакции с анилинами и гидразином замещение атомов хлора в пиридиновом кольце 5-цианотетрахлорпиридина на электронодонорные азотсодержащие группы останавливается на стадии образования соответствующих монозамещенных производных этого соединения [1, 2]. В то же время замещение всех трех атомов хлора в положениях 2, 4 и 6 пиридинового кольца 5-цианотетрахлорпиридина легко протекает в реакции с азидом натрия [3]. В свою очередь, способность азидных групп легко претерпевать различные превращения с образованием других азотсодержащих функций [4] может быть использована в синтезе соединений, получение которых невозможно путем последовательного замещения атомов хлора в пиридиновом кольце 5-цианотетрахлорпиридина.

Учитывая высокую эффективность реакции нуклеофильного замещения 5-цианотетрахлорпиридина азидом натрия [3], представлялось интересным исследовать возможность нуклеофильного замещения азидом натрия атомов хлора в пиридиновом кольце моноаминированных производных этого соединения. В качестве объектов для такого исследования нами была выбрана серия ранее полученных 2- и 4-ариламино-5-цианотрихлорпиридинов (Ia—д и Va—д) [1].

Реакции соединений Ia—д с избытком азидата натрия проводили в водном ацетоне при комнатной температуре в темноте. Было показано, что все соединения Ia—д легко претерпевают нуклеофильное замещение двух атомов хлора в положениях 2 и 6 пиридинового кольца с образованием диазидопиридинов IIa—д.



I, II a R = *p*-OCH<sub>3</sub>, б R = *p*-CH<sub>3</sub>, в R = H, г R = *p*-Br, д R = *m*-NO<sub>2</sub>

## Характеристики соединений Па—д, VIa—д и VII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$ (разл.)	УФ спектр, $\lambda$ , нм (lg $\epsilon$ )	ИК спектр, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$			Спектр ПМР, $\delta$ (в $\text{CDCl}_3$ )*, м. д.		Выход, %
				NH	C $\equiv$ N	N <sub>3</sub>	NH	Ar/Alk	
Па	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_9\text{O}$	205...206	328 (3,81) 259 (4,62)	3300	2210	2150 2120	9,17	3,75 (OCH <sub>3</sub> ); 6,94...7,26 (4H, м)	90
Пб	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_9$	218...220	323 (3,86) 261 (4,56)	3300	2210	2150 2120	6,95	2,37 (CH <sub>3</sub> ); 6,90...7,23 (4H, м)	84
Пв	$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClN}_9$	215...217	326 (3,87) 263 (4,63)	3300	2205	2140 2120	7,00	7,22...7,43 (5H, м)	88
Пг	$\text{C}_{12}\text{H}_5\text{BrClN}_9$	230...233	323 (3,99) 266 (4,70)	3300	2205	2160 2130	6,87	7,08...7,54 (4H, м)	84
Пд	$\text{C}_{12}\text{H}_5\text{ClN}_{10}\text{O}_2$	204...206	327 (4,07) 267 (4,74)	3350	2205	2150 2125	9,20	7,44...7,96 (4H, м)	78
VIa	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_6\text{O}$	154...156	328 (4,17)	3320	2210	2110	9,51	3,77 (OCH <sub>3</sub> ); 6,91...7,17 (4H, м)	84
VIб	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_6$	141...142	336 (4,23) 315 (4,25)	3305	2210	2110	7,38	2,35 (CH <sub>3</sub> ); 7,14...7,40 (4H, м)	80
VIв	$\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_6$	165...167	336 (4,25) 303 (4,31)	3300	2205	2100	7,50	7,19...7,55 (5H, м)	88
VIг	$\text{C}_{12}\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{N}_6$	184...186	336 (4,27) 309 (4,28)	3310	2220	2110	7,40	7,45...7,55 (4H, м)	85
VIд	$\text{C}_{12}\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_7\text{O}_2$	203...205	328 (4,27) 295 (4,29)	3300	2220	2110	7,63	7,59...8,05 (4H, м)	82
VII	$\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_4$	170...171	321 (4,14) 305 (4,18)	3300	2205	—	7,23	7,11...7,57 (5H, м); 2,84 (2H, с, NCH); 2,71 (2H, с, CH); 1,55 (2H, д, 6- и 7- $\text{H}_{\text{экв}}$ , $J=8,7$ Гц); 1,41 (1H, д, 8- $\text{H}_{\text{экзо}}$ , $J=10,4$ Гц); 1,21 (2H, д, 6- и 7- $\text{H}_{\text{акс}}$ , $J=7,5$ Гц); 0,92 (1H, д, 8- $\text{H}_{\text{эндо}}$ , $J=10,2$ Гц)	88

\* Спектры ПМР соединений Па, VIa, д получены в ДМФА-D<sub>7</sub>.

Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений Пд, VIa—д и VII\*

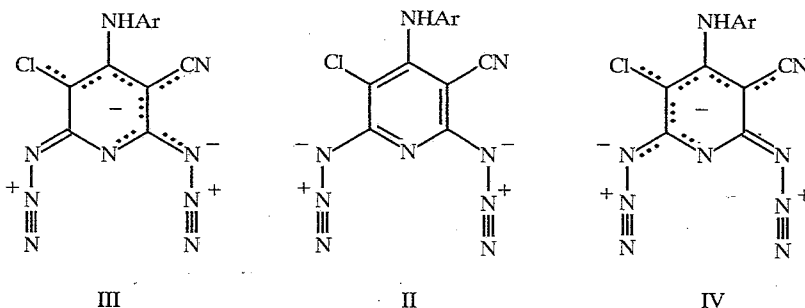
Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ (в $\text{CDCl}_3$ ), м.д. <sup>2</sup>						Ar/Alk
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C $\equiv$ N	
Пд	152,3	103,7	155,4	83,5	151,6	113,2	147,9 (C'-3); 140,3 (C'-1); 130,2 (C'-6); 129,6 (C'-5); 119,7 (C'-4); 117,7 (C'-2)
VIa	153,5	105,9	147,0	93,7	152,8	112,3	158,2 (C'-4); 130,5 (C'-1); 124,2 (C'-3, C'-5); 114,9 (C'-2, C'-6); 55,8 (OCH <sub>3</sub> )
VIб	153,5	105,9	147,1	93,9	152,7	113,1	135 (C'-1); 135,0 (C'-4); 130,4 (C'-3, C'-5); 122,1 (C'-2, C'-6); 20,9 (CH <sub>3</sub> )
VIв	152,2	108,0	147,3	94,3	152,7	113,0	137,8 (C'-1); 129,9 (C'-3, C'-5); 126,0 (C'-4); 121,9 (C'-2, C'-6)
VIг	152,9	105,8	147,5	94,0	152,7	113,0	136,8 (C'-1); 132,9 (C'-3, C'-5); 123,5 (C'-2, C'-6); 118,7 (C'-4)
VIд	153,0	106,8	147,5	93,6	150,4	112,9	148,0 (C'-3); 139,6 (C'-1); 130,0 (C'-5); -128,7 (C'-6) 119,1 (C'-4); 117,0 (C'-2)
VII	151,9	102,8	151,2	93,0	157,5	114,4	137,9 (C'-1); 129,0 (C'-3, C'-5); 124,3 (C'-4); 120,8 (C'-2, C'-6); 43,9 (NCH); 36,8 (CH); 28,7 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 25,8 (CH <sub>2</sub> )

\* Спектры соединений Па—г не получены ввиду низкой растворимости этих соединений во всех органических растворителях.

<sup>2</sup> Спектры соединений Пд и VIд получены в ДМСО- $D_6$ .

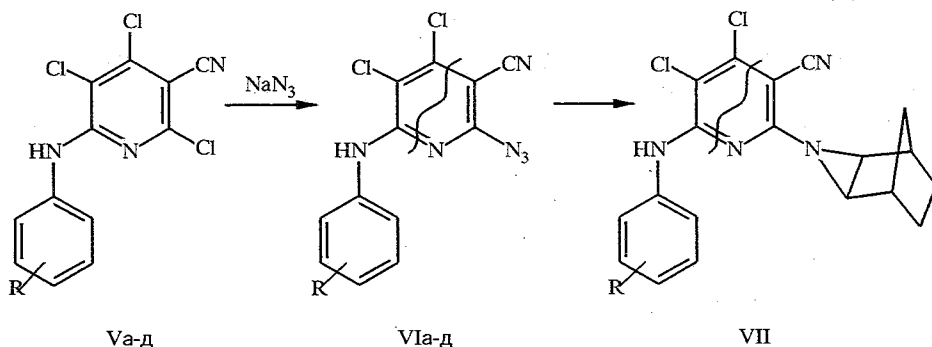
Строение соединений Па—д полностью подтверждено данными элементного анализа, УФ, ИК, ПМР и ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии.

Как видно из данных табл. 1 и 2, заместитель в фенильном кольце соединений Па—д практически не влияет на спектральные характеристики этих соединений. В то же время сопоставление данных УФ, ИК и ПМР спектроскопии для соединений Па—д (табл. 1) с аналогичными данными для исходных соединений Ia—д [1] позволяет выявить ряд общих закономерностей в изменении спектральных характеристик 4-ариламино-5-цианопиридинов, связанных с замещением двух атомов хлора в пиридиновом кольце этих соединений на азидные группы. Так, при сопоставлении УФ спектров соединений Па—д видно, что замещение двух атомов хлора на азидные группы в пиридиновом кольце 4-ариламино-5-цианопиридинов вызывает некоторый (7...11 нм) bathochromный сдвиг длинноволновой полосы поглощения при 323...328 нм с одновременным увеличением интенсивности этой полосы в 1,5...2 раза. Аналогичное сопоставление спектров ПМР показывает сдвиг в область сильного поля сигналов NH протонов на 0,21...0,25 м. д. В ИК спектрах наблюдается смещение полосы поглощения группы  $\text{C} \equiv \text{N}$  в область низких частот на 5...25  $\text{cm}^{-1}$ .



На основании этих данных можно сделать вывод, что присутствие двух азидных групп в соединениях Па—д вызывает дополнительное сопряжение группы  $C \equiv N$  с пиридиновым кольцом и двумя азидными группами (резонансные структуры III и IV) с одновременным ослаблением сопряжения между пиридиновым кольцом и фрагментом  $ArNH$  [1]. Это находит свое отражение и в химическом поведении соединений Па—д. Так, известно, что  $\alpha$ -азидопиридины способны участвовать в азидотетразольной таутомерии [4]. Присутствие электронодонорной ариламиногруппы в *para*-положении к пиридиновому атому азота должно теоретически способствовать смещению азидотетразольного равновесия в сторону образования тетразольной формы [5]. Образование тетразольной формы можно наблюдать в спектрах ЯМР  $^{13}C$   $\alpha$ -азидопиридинов по значительному сдвигу в область сильного поля (130...120 м. д.) сигнала  $C(\alpha)$  атома пиридина, не вовлеченного в образование тетразольного цикла [5, 6]. Между тем, изучение спектров ЯМР  $^{13}C$  соединения Пв в различных растворителях ( $CDCl_3$ ,  $DMCO-D_6$ ) в диапазоне температур  $-20...50$  °С показало, что сигналы  $C(2)$  и  $C(6)$  атомов его пиридинового кольца практически не чувствительны к изменению температуры и природы растворителя и проявляются исключительно в области 150...154 м. д. (табл. 2), что свидетельствует о существовании соединения Пв только в виде азидоформы. Другой особенностью соединений Па—д является их инертность в реакции с таким сильным диполярофилом, как норборнен [7]. Все наши попытки получить продукты циклоприсоединения норборнена с диазидопиридинами Па—д оказались неудачными, независимо от широкого варьирования условий реакций (время, температура, растворители). Интересно отметить, что 4-азидопиридины, имеющие два заместителя в *ortho*-положении к азидогруппе, легко образовывали циклоаддукты в реакциях с норборненом [3, 8], что, по-видимому, связано со стерическими факторами, препятствующими сильному сопряжению этой азидной группы с пиридиновым кольцом и уменьшению отрицательного заряда на  $N(\alpha)$  атоме этой азидогруппы, необходимого для успешного протекания реакции циклоприсоединения [7].

Реакции соединений Va—д с избытком азидата натрия проводили в условиях, аналогичных условиям реакций с участием соединений Ia—д. Оказалось, что, в отличие от соединений Ia—д, соединения Va—д взаимодействуют с азидом натрия только с замещением одного атома хлора в положении 6 пиридинового кольца, образуя моноазидопиридины VIa—д с выходами 86...92%.



V, VI a R = *p*-OCH<sub>3</sub>, б R = *p*-CH<sub>3</sub>, в R = H, г R = *p*-Br, д R = *m*-NO<sub>2</sub>

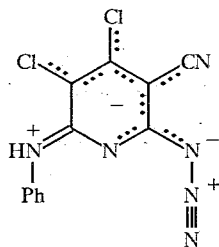
Строение соединений VIa—д полностью подтверждено данными элементного анализа, УФ, МК, ПМР и ЯМР  $^{13}C$  спектроскопии.

Низкая реакционная способность атома хлора в положении 4 соединений Va—д в реакциях с азидом натрия хорошо согласуется с данными ЯМР  $^{13}C$  для этих соединений [1], согласно которым сигналы  $C(4)$  атомов

пиридинового кольца соединений Va—д проявляются в области 144,4...145,4 м. д., тогда как сигналы C<sub>(6)</sub> атомов находятся в области 150,3...152,1 м. д.

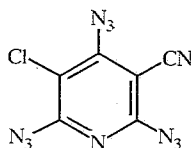
В отличие от диазидопиридинов IIa—д, азидопиридины VIa—д легко вступают в реакцию циклоприсоединения с норборненом. Так, проведение реакции азида VIb с норборненом в эфире при комнатной температуре приводит к образованию азиридинового циклоаддукта VII с выходом 88%. Как и в случае азиридинового циклоаддукта в реакции 2,4,6-триазидо-3-хлор-5-цианопиридина с норборненом [3], циклоаддукт VII занимает наиболее выгодную экзо-конформацию, что следует из отсутствия спин-спиновой взаимоделимости между протонами азиридинового цикла и СН протонами в голове моста карбоциклического фрагмента, которые проявляются в виде синглетов, соответственно при 2,84 и 2,71 м. д.

Сопоставление спектральных характеристик исходных соединений Va—д [1] и их азидопроизводных VIa—д (табл. 1) показывает, что замена атома хлора в положении 6 2-ариламино-5-цианопиридинов на азидогруппу практически не изменяет степень сопряжения ArNH фрагмента с пиридиновым кольцом. Для обеих серий соединений Va—д и VIa—д наблюдаются примерно одинаковые значения в интенсивности поглощения длинноволновой полосы поглощения в УФ спектрах и примерно одинаковое значение химических сдвигов NH протонов в спектрах ПМР. На основании этого можно предположить, что высокая реакционная способность α-азидогруппы соединений VIa—д и отсутствие реакционной способности для α-азидогрупп соединений IIa—д по отношению к реакции циклоприсоединения с норборненом обусловлены различной степенью сопряжения α-азидогруппы в этих соединениях. Так, для азидопиридина VIb преобладающим эффектом, по-видимому, является сопряжение между PhNH группы с пиридиновым кольцом (резонансная структура VIII), вследствие чего на N(α) атоме азидогруппы сохраняется достаточно высокая плотность отрицательного заряда, необходимая для успешного протекания реакции циклоприсоединения [7].

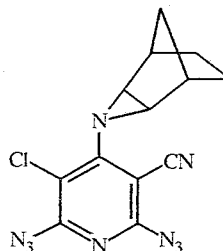


VIII

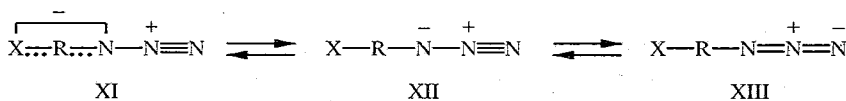
Такое предположение находит свое подтверждение в анализе ИК спектров азидопиридинов IIa—д, VIa—д и ранее полученных нами соединений IX и X [3].



IX



X



Так, полоса поглощения наименее сопряженной азидогруппы в положении 4 пиридинового кольца триазидопиридина IX проявляется при  $2070\text{ см}^{-1}$ , свидетельствуя о преобладающем вкладе резонансных структур XII и XIII в описание состояния этой группы [3]. Для более вовлеченных в резонанс с пиридиновым кольцом  $\alpha$ -азидных групп соединения IX начинает преобладать вклад резонансных структур XI, что находит свое отражение в более высокой частоте поглощения этих групп, соответственно при  $2140$  и  $2120\text{ см}^{-1}$ . Более заметный вклад резонансных структур XI сохраняется и для диазидопиридинов IIa—д и X,  $\alpha$ -азидогруппы которых в ИК спектре дают две интенсивные полосы поглощения, соответственно при  $2160\text{--}2140$  и  $2130\text{--}2120\text{ см}^{-1}$  для соединений IIa—д (табл. 1) и при  $2150$  и  $2130\text{ см}^{-1}$  для соединения X [3]. Напротив, полоса поглощения  $\alpha$ -азидогрупп в ИК спектрах соединений VIa—д смещена в область более низких частот ( $2110\text{--}2100\text{ см}^{-1}$ , табл. 1), что, по-видимому, обусловлено более выраженным вкладом резонансных структур XII и XIII по сравнению со структурами XI и, как следствие этого, способностью азидных групп вступать в реакцию циклоприсоединения с норборненом.

Все полученные в работе азидопиридины IIa—д и VIa—д являются довольно стабильными по отношению к удару и нагреву соединениями. Характерной особенностью диазидопиридинов IIa—д является их чрезвычайно низкая растворимость в большинстве органических растворителей, в результате чего нам не удалось получить спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  для соединений IIa—г. Другой особенностью диазидопиридинов IIa—д является их сравнительно невысокая светочувствительность. Все диазидопиридины IIa—д представляют собой бесцветные кристаллические соединения, которые при хранении на дневном свете медленно окрашиваются в фиолетовый цвет. Напротив, моноазидопиридины VIa—д довольно хорошо растворимы в большинстве органических растворителей и проявляют довольно высокую светочувствительность, в результате чего уже непродолжительная экспозиция этих соединений на дневному свету вызывает их интенсивное окрашивание. Интересно отметить, что заместители в фенильном кольце моноазидопиридинов VIa—д оказывают более заметное влияние на светочувствительность этих соединений по сравнению с диазидопиридинами IIa—д (табл. 1), что, по-видимому, обусловлено более выраженным сопряжением  $\text{ArNH}$  фрагмента с пиридиновым кольцом этих соединений и более заметным вкладом резонансной структуры VIII.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75, УФ спектры — на приборе Beckman DU-7 HS в метаноле. Спектры ПМР получены на приборе Bruker AM-400 (400 МГц) с использованием TMS в качестве внутреннего стандарта. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  получены на приборе Bruker AM-400 (100,6 МГц). Контроль за чистотой веществ осуществляли методом ТСХ в системе этилацетат—бензол, 1 : 3, на пластинах Silufol UV-254.

Общая методика получения исходных соединений Ia—д и Va—д описана в [1].

Данные элементного анализа на С, Н и N для соединений IIa—д, VIa—д и VII соответствовали расчетным.

**2,6-Диазидо-4-ариламино-3-хлор-5-цианопиридины (IIa—д; общая методика).** К раствору 1 ммоль соединения Ia—д в 50 мл водного ацетона (10% воды) добавляют 0,195 г (3 ммоль) азида натрия. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в темноте в течение 6 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении, а к полученному остатку добавляют 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Характеристики полученных соединений IIa—д приведены в табл. 1 и 2.

**6-Азидо-2-ариламино-3,4-дихлор-5-цианопиридины (VIa—д; общая методика).** К раствору 1 ммоль соединения Va—д в 50 мл водного ацетона (10% воды) добавляют 0,195 г (3 ммоль) азида натрия. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в темноте в течение

6 ч, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении, а к полученному остатку добавляют 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из этилового спирта.

Характеристики полученных соединений VIa—д приведены в табл. 1 и 2.

3-(4,5-Дихлор-3-циано-6-фениламино-2-пиридил)-3-азатрицикло[3.2.1.0]октан (VII). К раствору 0,305 г (1 ммоль) соединения VIв в 100 мл сухого диэтилового эфира добавляют 0,188 г (2 ммоль) норборнена в 10-мл эфира. Реакционную смесь выдерживают при комнатной температуре в темноте в течение двух недель, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении, а остаток перекристаллизовывают из смеси этиловый спирт—вода.

Характеристики полученных соединений VII приведены в табл. 1 и 2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чаньшев С. В. // ХГС. — 1991. — № 2. — С. 200.
2. Карцев В. Г., Гизатуллина Э. М., Алиев З. Г. // ХГС. — 1992. — № 3. — С. 369.
3. Чаньшев С. В. // ХГС. — 1993. — № 12. — С. 1650.
4. Scriven E. F. V., Turnbull K. // Chem. Rev. — 1988. — Vol. 88. — P. 297.
5. Lowe-Ma C. K., Nissan R. A., Wilson W. S. // J. Org. Chem. — 1990. — Vol. 55. — P. 3755.
6. Claramunt R. M., Elguero J., Faure R., Galy J. P. // Ann. Quim. — 1986. — Vol. C82. — P. 61.
7. L'Abbe G. // Chem. Rev. — 1969. — Vol. 69. — P. 345.
8. Bernard I. R. A., Chivers G. E., Cremlyn R. J. W., Mootoosamy K. G. // Austral. J. Chem. — 1974. — Vol. 27. — P. 171.

Институт химической физики  
в Черноголовке РАН,  
Черноголовка 142432

Поступило в редакцию 01.03.94