

Л. В. Дядюченко, В. Д. Стрелков, С. Н. Михайличенко,
В. Н. Заплишный^а

СИНТЕЗ
НЕКОТОРЫХ ГАЛОГЕН- И НИТРОЗАМЕЩЕННЫХ НИКОТИНОВЫХ
КИСЛОТ И ИХ ФРАГМЕНТАЦИЯ ПОД ЭЛЕКТРОННЫМ УДАРОМ

Исследованы особенности электро- и нуклеофильного замещения в условиях реакций хлорирования и нитрования 6-гидрокси- и 6-метилзамещенных 4-метил-3-циано-2(1H)-пиридонов. Полученные полихлор- и нитрозамещенные 4-метил-3-цианопиридины использованы в качестве синтонов в синтезе некоторых полигалоген- и нитрозамещенных никотиновых кислот и их амидов. Изучены пути фрагментации синтезированных соединений под электронным ударом.

Ключевые слова: галоген- и нитропроизводные, кислоты никотиновые, фрагментация электронным ударом.

Замещенные никотиновые кислоты и их функциональные производные привлекают внимание исследователей как потенциальные физиологически активные вещества, относящиеся к группе, в которой известны соединения, обладающие широким спектром фармакологической [1–3], а также пестицидной [4, 5] активности. Однако в литературе отсутствуют сведения о никотиновых кислотах, содержащих в пиридиновом цикле одновременно 3–4 одинаковых или разных заместителя.

В настоящей работе описан синтез новых полизамещенных производных никотиновых кислот исходя из 4-метил-3-циано-2(1H)-пиридонов **1a,b**, содержащих в положении 6 цикла метильную или гидроксильную группы, путем превращений, представленных на схеме. Электрофильное замещение атома водорода в положении 5 цикла соединений **1a,b**, а также нуклеофильное замещение групп 2-ОН и 6-ОН енольной формы пиридонов **1** на атом хлора и нитрогруппу зависит от заместителя в положении 6, а также типа хлорирующего или нитрующего агента. Так, 6-метилпиридон **1a** при хлорировании избытком SO_2Cl_2 в CCl_4 с выходом 94% образует продукт электрофильного замещения – 5-хлорпроизводное **2a**. Селективно по тому же положению протекает и нитрование азотной кислотой, приводящее к 5-нитропроизводному **2b**. Обработка избытком POCl_3 при $\sim 105^\circ\text{C}$ ведет к замещению на атом хлора группы 2-ОН енольной формы пиридона **1a** с ароматизацией цикла и образованием 4,6-диметил-2-хлор-3-цианопиридина (**3a**). Аналогично реагируют с POCl_3 5-хлор- и 5-нитропроизводные **2a,b**, что приводит к 2,5-дихлор- и 5-нитро-2-хлорзамещенным продуктам **3c,d** соответственно (в случае нитросоединения **2b** реакцию хлорирования проводят при 180°C). Из 6-гидрокси-4-метил-3-циано-2(1H)-пиридона (**1b**) с POCl_3 (**1b**: POCl_3 1: 2) за 6 ч при 120°C образуется 3-циано-2,6-дихлорпиридин (**3b**).

Характеристики соединений 2a,b, 3a–e, 6a–e

Со- еди- не- ние	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Масс-спектр, <i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн})	Вы- ход, %
		C	H	Cl	N			
2a	C ₈ H ₇ ClN ₂ O	<u>52.84</u> 52.61	<u>3.69</u> 3.87	<u>19.53</u> 19.41	<u>15.40</u> 15.34	260–261	[M] ⁺ 182 (100); 154 (39); 119 (29); 92 (8)	94
2b	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃	<u>50.01</u> 49.74	<u>3.72</u> 3.66		<u>21.94</u> 21.76	265–266	[M] ⁺ 193 (68); 176 (100); 148 (21); 119 (53); 92 (28)	54
3a	C ₈ H ₇ ClN ₂	<u>57.94</u> 57.66	<u>4.32</u> 4.24	<u>21.58</u> 21.28	<u>17.01</u> 16.82	95–96	[M] ⁺ 166 (100); 130 (21); 131 104 (13); 132 77 (7)	95
3b	C ₇ H ₄ Cl ₂ N ₂	<u>44.78</u> 44.95	<u>2.04</u> 2.16	<u>37.72</u> 37.91	<u>14.75</u> 14.98	107–108	[M] ⁺ 186 (60); 151 (100); 125 (41); 105 (32)	98
3c	C ₈ H ₆ Cl ₂ N ₂	<u>47.68</u> 47.96	<u>3.18</u> 3.01	<u>35.44</u> 35.26	<u>13.60</u> 13.96	67–68	[M] ⁺ 200 (100); 164 (15); 129 (21); 102 (11)	76
3d	C ₈ H ₆ ClN ₃ O ₂	<u>45.12</u> 45.40	<u>2.77</u> 2.86	<u>16.61</u> 16.75	<u>19.50</u> 19.86	90–91	[M] ⁺ 21 (59); 194 (100); 165 (32); 139 (69); 130 (45); 102 (23)	61
3e	C ₇ H ₃ Cl ₃ N ₂	<u>38.14</u> 37.96	<u>1.24</u> 1.37	<u>47.94</u> 48.02	<u>12.49</u> 12.65	110–111	[M] ⁺ 184 (89); 168 (100); 140 (33); 104 (13); 78 (30)	69
6a	C ₈ H ₉ ClN ₂ O	<u>51.95</u> 52.04	<u>5.04</u> 4.92	<u>19.28</u> 19.20	<u>15.01</u> 15.18	154–155	[M] ⁺ 184 (89); 140 (33); 104 (13); 78 (30)	89
6b	C ₇ H ₆ Cl ₂ N ₂ O	<u>40.79</u> 41.00	<u>2.84</u> 2.96	<u>34.65</u> 34.58	<u>13.49</u> 13.66	170–171	[M] ⁺ 204 (74); 188 (100); 160 (23); 124 (24); 99 (14)	93
6c	C ₈ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	<u>43.61</u> 43.86	<u>3.64</u> 3.69	<u>32.51</u> 32.36	<u>12.87</u> 12.79	146–147	[M] ⁺ 218 (86); 202 (100); 183 (12); 174 (38); 147 (26); 133 (9)	91
6d	C ₈ H ₈ ClN ₃ O ₃	<u>42.00</u> 41.84	<u>3.46</u> 3.52	<u>15.68</u> 15.44	<u>18.26</u> 18.30	188–189	[M] ⁺ 229 (29); 213 (21); 196 (16); 168 (24); 140 (100)	47
6e	C ₇ H ₅ Cl ₃ N ₂ O	<u>35.31</u> 35.10	<u>2.13</u> 2.11	<u>44.67</u> 44.41	<u>11.73</u> 11.70	167–168	[M] ⁺ 238 (41); 222 (100); 194 (14); 187 (18); 159 (28); 133 (9)	69

* Растворители для кристаллизации: ацетон (соединение **2a**), EtOH (соединения **2b**, **6a–e**), циклогексан (соединения **3a,b,d**), гексан (соединение **3c**).

Кислотный гидролиз галогензамещенных цианопиридинов **3a–e** водным раствором 80% серной кислоты гладко и с максимальными выходами приводит к соответствующим амидам никотиновых кислот **6a–e**. Последующее диазотирование этих трудногидролизующих амидов **6a–e** азотистой кислотой по известному методу Буво [8] привело к целевым замещенным кислотам **7a–e**. Нитрогалогензамещенную кислоту **7f** удалось получить лишь нитрованием нитрила **3b** смесью конц. HNO_3 и H_2SO_4 при $\sim 100^\circ\text{C}$. При этом оказалось, что одновременно с введением нитрогруппы происходит гидролиз цианогруппы до карбоксильной.

Все синтезированные соединения представляют собой аморфные или мелкокристаллические порошки белого цвета. Ароматические нитрилы **3a–e** (т. пл. $67\text{--}110^\circ\text{C}$) хорошо растворимы в обычных органических растворителях. Амиды **6a–e** и кислоты **7a–e** – вещества высокоплавкие, трудно- или вообще не растворимые в обычных органических растворителях, растворимые в некоторых сильнополярных растворителях, за исключением ДМФА и ДМСО. Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1, 2.

Константы диссоциации pK_a замещенных никотиновых кислот **7a–f** в пределах $2.55\text{--}2.79$ (табл. 2), что позволяет отнести их к сильным кислотам, на два порядка превосходящим по силе никотиновую кислоту.

В ИК спектрах синтезированных кислот имеются уширенные полосы поглощения карбоксильной группы OH в области $3200\text{--}3600$ с максимумами при $3448\text{--}3430\text{ см}^{-1}$ (см. табл. 2). Средние и сильные узкие полосы поглощения связей C=C и C=N сопряженного пиридинового цикла находятся в области $1603\text{--}1539$, а при $1734\text{--}1715\text{ см}^{-1}$ – полосы поглощения группы C=O, что характерно для сильных кислот, существующих в виде димеров [9]. В спектрах кислот, содержащих нитрогруппу в интервалах $1545\text{--}1540$ и $1348\text{--}1339\text{ см}^{-1}$, также имеются интенсивные полосы, которые можно интерпретировать как характерные для NO_2 .

Т а б л и ц а 2

Характеристика синтезированных соединений **7a–f**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., $^\circ\text{C}^*$	pK_a	Выход, %
		C	H	Cl	N			
7a	$\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_2$	<u>51.55</u>	<u>4.50</u>	<u>19.2</u>	<u>7.42</u>	139–140	2.79	60
		51.77	4.34	19.1	7.54			
7b	$\text{C}_7\text{H}_5\text{Cl}_2\text{NO}_2$	<u>40.66</u>	<u>2.31</u>	<u>34.3</u>	<u>6.83</u>	119–120	2.64	88
		40.81	2.45	34.4	6.79			
7c	$\text{C}_8\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_2$	<u>47.21</u>	<u>2.43</u>	<u>32.4</u>	<u>6.35</u>	159–160	2.72	96
		47.07	2.31	32.5	6.42			
7d	$\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_4$	<u>41.79</u>	<u>3.21</u>	<u>15.3</u>	<u>12.28</u>	170–171	2.57	76
		41.67	3.06	15.4	2.15			
7e	$\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_3\text{NO}_2$	<u>34.78</u>	<u>1.52</u>	<u>44.3</u>	<u>5.73</u>	150–151	2.64	75
		34.95	1.68	44.2	5.82			
7f	$\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$	<u>33.35</u>	<u>1.52</u>	<u>28.2</u>	<u>11.25</u>	168–169	2.55	60
		33.49	1.61	28.3	11.16			

* Растворители для кристаллизации: EtOAc (соединения **7a,b,e**) и EtOH (соединения **7c,d,f**).

Спектральные характеристики соединений 7a–f

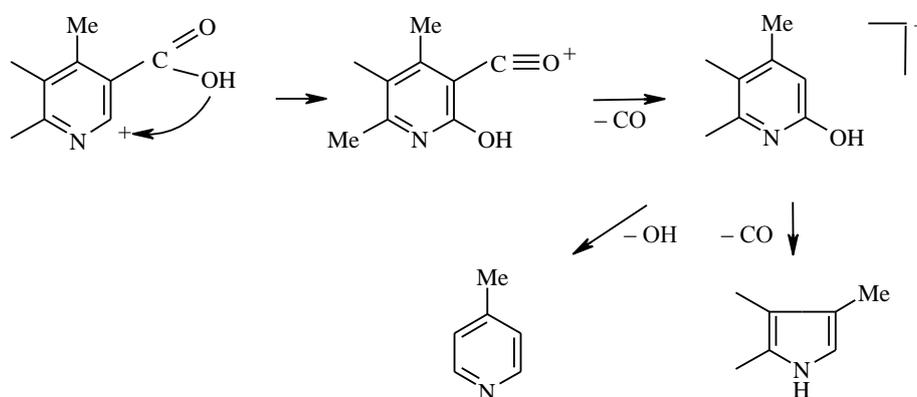
Со- еди- не- ние	Масс-спектр: молекулярные и характеристические ионы, m/z ($I_{\text{отн}}$, % к максимальному)	ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1}				Вы- ход, %
		ОН	C=O	C=C, C=N	NO ₂	
7a	[M] ⁺ 185 (93); [M–OH] ⁺ 168 (20); [M–H ₂ O] ⁺ 167 (10); [M–HCl] ⁺ 149 (100); [168–CO] ⁺ 140 (12); [149–CH ₃ , –CH ₂] ⁺ 120 (25); [149–CO] ⁺ 105 (17)	3600, 3300 (3443)	1725	1603	–	60
7b	[M] ⁺ 205(100); [M–OH] ⁺ 188 (68); [M–H ₂ O] ⁺ 187 (44); [M–HCl] ⁺ 168 (41); [M–CO ₂] ⁺ 161 (31); [M–COOH] ⁺ 160 (19); [169–CO] ⁺ 141 (33)	3600, 3000 (3430)	1717	1570 1539	–	88
7c	[M] ⁺ 219 (100); [M–HOH] ⁺ 201 (32); [M–HCl] ⁺ 183 (75); [M–COOH] ⁺ 174 (18); [183–Cl] ⁺ 148 (81); [183–COOH] ⁺ 138 (15); [148–CO] ⁺ 120 (22)	3600, 3300 (3431)	1734	1576	–	96
7d	[M] ⁺ 230(64); [M–OH] ⁺ 213 (52); [M–OH, –H ₂ O] ⁺ 195 (11); [M–NO ₂] ⁺ 184 (13); [213–Cl, –CN] ⁺ 142 (27); [184–CO ₂] ⁺ 140 (33); [140–Cl] ⁺ 105 (44)	3600, 3200 (3430)	1726	1589	1540 1348	76
7e	[M] ⁺ 239 (100); [M–OH] ⁺ 222 (28); [M–H ₂ O] ⁺ 221 (35); [M–HCl] ⁺ 203 (20); [M–CO ₂] ⁺ 192 (10); [M–COOH] ⁺ 194 (12); [203–Cl] ⁺ 168 (55); [203–COOH] ⁺ 158 (16); [168–CO ₂] ⁺ 124 (19)	3600 2200 (3448)	1718	1545	–	75
7f	[M] ⁺ 250 (54); [M–OH] ⁺ 233 (49); [M–OH, –H ₂ O] ⁺ 205 (100); [M–NO ₂ , –Cl] ⁺ 169 (45); [M–CO ₂ , –NO ₂] ⁺ 160 (68); [169–CO] ⁺ 141 (28); [169–Cl] ⁺ 134 (28); [141–OH] ⁺ 124 (28)	3600 3200 (3430)	1715	1576	1545 1389	60

Спектры ЯМР ¹N синтезированных соединений из-за их малой информативности приводить и обсуждать нецелесообразно.

Изучение поведения синтезированных кислот под действием электронного удара показало, что для их молекулярных ионов [M]⁺ характерны повышенная стабильность и относительная интенсивность (54–100%), причем направления их первичной фрагментации достаточно разнообразны. Известно [10], что следствием первичной фрагментации M⁺ никотиновой кислоты под действием электронного удара является потеря группой COOH гидроксила или молекулы H₂O. Это оказалось характерным и для замещенных никотиновых кислот 7a–e, в масс-спектрах которых обнаружены пики ионов [M–H₂O]⁺ с относительной интенсивностью ($I_{\text{отн}}$) 10–46%. Имеет место также элиминирование группы COOH и образование высокостабильных ионов [M–COOH]⁺ ($I_{\text{отн}}$ 18–100%). Наряду с этим в масс-спектрах кислот 7a–e наблюдается выброс молекулы CO₂, о чем свидетельствует наличие пиков ионов [M–CO₂]⁺ ($I_{\text{отн}}$ 21–31%).

Отметим, что 5-нитрозамещенная кислота **7f** в начальной стадии распада теряет группу NO_2 , а элиминирование CO_2 характерно лишь для вторичных процессов фрагментации. Образование фрагментов $[\text{M} - \text{HCl}]^+$ ($I_{\text{отн}}$ 20–100%) характерно для первичных процессов фрагментации молекулярных ионов всех галогензамещенных никотиновых кислот, за исключением содержащих 5-нитрогруппу соединений **7d,f**. Последние, по-видимому, отщепляют атом хлора на более поздних стадиях фрагментации.

В осколочных ионах большинства обсуждаемых 2-Cl-никотиновых кислот под действием электронного удара, вероятно, происходит миграция гидроксильной группы к месту локализации положительного заряда – второму атому углерода, что соответствует путям фрагментации *o*-нитробензойной кислоты [11] с последующим элиминированием CO .



На более поздних стадиях фрагментации возможно и элиминирование гидроксильной группы или еще одного фрагмента CO с образованием более стабильных пятичленных гетероциклических ионов с относительной интенсивностью 17–33%.

Таким образом, изучены особенности электрофильного и нуклеофильного замещения в 6-окси- и 6-метилзамещенных 4-метил-3-циано-2(1H)-пиридонах и разработаны доступные пути синтеза полизамещенных никотиновых кислот – потенциальных биологически активных веществ.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker IFS-45 с анализирующим ПК Aspekt-1000 для соединений в таблетках KBr . Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре LKB-2091 с непосредственным вводом образца в источник ионов (энергия ионизирующего излучения 70 эВ). Элементный анализ синтезированных соединений выполнен на анализаторе Carlo-Erba модели 1106. Константы диссоциации кислот **7a–f** определены на иономере марки И130.2М.1. Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена ТСХ на пластинках Silufol UV-vis, элюент гексан–ацетон, 1:1, проявитель пары иода.

Используемые растворители очищали и высушивали согласно известным методикам [14].

Исходные 6-метил- и 4-метил-6-окси-3-циано-2(1H)-пиридоны **1a, b** получены и очищены как описано ранее [12, 13]. Синтез смеси изомерных нитрилов **5a** и **5b** и их восстановление до 6-окси-4-метил-5-хлор-3-циано-2(1H)-пиридона **4** проводили аналогично работе [6]. Их физико-химические характеристики приведены в цитируемой работе.

4,6-Диметил-5-хлор-3-циано-2(1H)-пиридон (2a). Смесь 5 г (33.7 ммоль) цианопиридона **1a** и 18.25 г (135.2 ммоль) хлористого сульфурила в 50 мл сухого CCl_4 кипятят с обратным холодильником 6 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают, промывают CCl_4 и высушивают. Получают 5.8 г продукта **2a** в виде белого мелкокристаллического порошка.

4,6-Диметил-5-нитро-3-циано-2(1H)-пиридон (2b). К суспензии 3.48 г (18 ммоль) цианопиридона **1a** в 12 мл As_2O при перемешивании и температуре 0 ± 1 °C медленно прибавляют раствор 2.1 мл HNO_3 ($d = 1.51$ г/см³) в 1.8 мл As_2O . Реакционную смесь выдерживают 0.5 ч при 5 °C, далее 0.5 ч при 20 °C и выливают на лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой (3 × 50 мл) и высушивают в вакууме. Получают 2.5 г продукта **2b** в виде белого порошка.

Нитрил 4,6-диметил-2-хлорникотиновой кислоты (3a). Смесь 5.0 г (33.7 ммоль) цианопиридона **1a** и 5.17 г (33.7 ммоль) POCl_3 нагревают в запаянной ампуле 5.5–6.0 ч при 120 °C. Ампулу вскрывают и выливают содержимое на 30 г дробленого льда. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой (3 × 50 мл) и высушивают при пониженном давлении. Получают 5.35 г нитрила **3a** в виде белого мелкокристаллического порошка.

Аналогично из соединений **1b, 2a, b, 4** получают нитрилы **3b–e** соответственно.

Амид 4-метил-2,6-дихлорникотиновой кислоты (6b). Смесь 1 г (5.35 ммоль) нитрила **3b** и 15 мл 80% H_2SO_4 перемешивают при 98 ± 2 °C в течение 6 ч. Охлажденную реакционную смесь выливают на 30 г колотого льда и добавляют водный раствор аммиака до pH ~5. Образовавшийся осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и высушивают в вакуум-экссикаторе. Получают 1 г амида **6b** в виде белого мелкокристаллического порошка.

Аналогично, но при продолжительности гидролиза до 10 ч получены амиды **6a, c–e**.

4-Метил-2,6-дихлорникотиновая кислота (7b). Смесь 5 г (24 ммоль) амида **6b** и 21.4 мл конц. H_2SO_4 ($d = 1.84$ г/см³) медленно нагревают до полного растворения амида. К охлажденному раствору медленно при ~0 °C добавляют по каплям раствор 3.9 г (56.5 ммоль) NaNO_2 в 20 мл воды. Реакционную массу выдерживают 40–60 мин при 20–25 °C и выливают на 50 г колотого льда. Выделившийся осадок отфильтровывают и очищают переосаждением из 10% раствора NaOH подкислением 10% раствором HCl , промывают водой, высушивают при 20 °C и получают 4.8 г кристаллогидрата кислоты **7b** с т. пл. 108–110 °C. После дополнительного высушивания в вакууме в течение 1.5 ч при 80 °C получают 4.4 г безводной кислоты **7b** в виде белого порошка.

Аналогично из амидов **6a, c–d** получают замещенные никотиновые кислоты **7a, c–d** соответственно.

4-Метил-5-нитро-2,6-дихлор-2-никотиновая кислота (7f). Раствор 1 г (5.35 ммоль) нитрила **3b** в смеси 7 мл HNO_3 ($d = 1.51$ г/см³) и 7 мл H_2SO_4 ($d = 1.84$ г/см³) нагревают 10 ч при ~100 °C. Охлажденную до 0 °C смесь добавляют по каплям к 30 г измельченного и охлажденного до –40 °C льда. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, переосаждают из насыщенного раствора NaHCO_3 , промывают водой до pH 7 и высушивают. Получают 0.81 г (60%) кислоты **7f** в виде белого мелкокристаллического порошка.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. И. Михалев, В. К. Кудряшова, М. Е. Коншин, *Хим.-фарм. журн.*, № 5, 7 (1973).
2. Пат. Австралии 4593111975; *РЖХим*, 12092П (1980).
3. В. П. Чесноков, М. Е. Коншин, В. С. Залесов, В. К. Кудряшова, *Хим.-фарм. журн.*, № 11, 7 (1973).
4. А. D. Gutman, US Pat. 4251263; *РЖХим*, 170339П (1973).

5. A. D. Gutman, US Pat. 4327218; *РЖХим*, 40431П (1983).
6. Л. В. Дядюченко, В. Д. Стрелков, В. Н. Заплишний, *ХГС*, 1641 (1999).
7. И. Губен, в кн. *Методы органической химии*, Госхимиздат, Москва, 1949, **IV**, Кн. 1, 251.
8. К. В. Вацуро, Г. Л. Мищенко, в кн. *Именные реакции в органической химии*, Химия, Москва, 1976, 84.
9. К. Наканиси, в кн. *Инфракрасные спектры и строение органических соединений*, Мир, Москва, 1965, 53.
10. O. N. Porter, *Mass-spectrometry of Heterocyclic Compounds*, N. Y., 1984.
11. Б. П. Терентьев, в кн. *Масс-спектрометрия в органической химии*, Высшая школа, Москва, 1979, 120.
12. H. Jahine, H. A. Zaher, F. A. Sayed, M. Sayed, *J. Prakt. Chem.*, 316 (1974).
13. *Гетероциклические соединения*, ред. Р. Эльдерфилд, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, **1**, 360.
14. А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Дж. Риддик, Э. Тупс, *Органические растворители*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1958.

*Всероссийский научно-исследовательский
институт биологической защиты
растений, Краснодар 350039, Россия*

*Поступило в редакцию 23.03.2001
После доработки 10.01.2002*

^a*Кубанский государственный
аграрный университет,
Краснодар 350044, Россия
e-mail: vlad zpl@mail.ru*