

Э. С. Кричевский, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

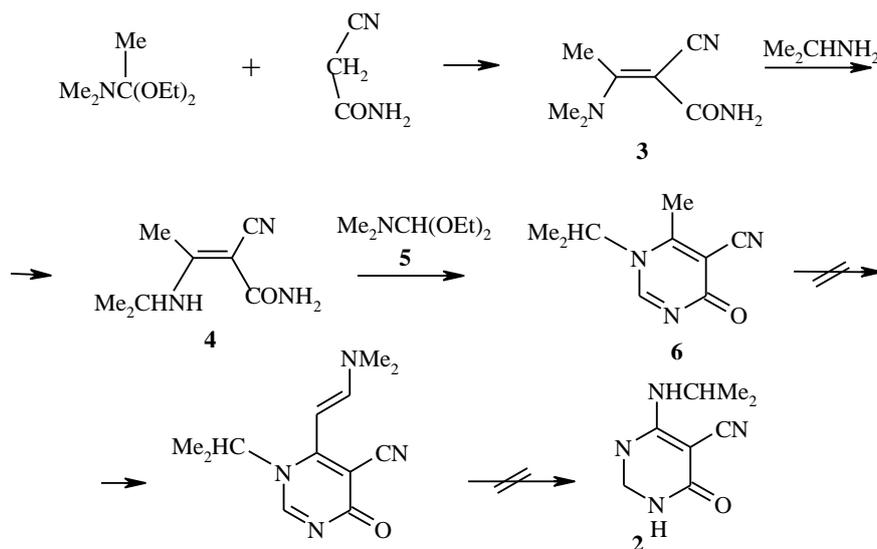
СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ 4-МЕТИЛАМИНО-5-НИТРО-2-ХЛОР-3-ЦИАНОПИРИДИНА

Взаимодействием β -N-метиламино- α -цианокротонамида с диэтилацеталем N,N-диметилформаида синтезирован 6-(β -диметиламино)винил-1-метил-5-цианопиримидин-4, рециклизация которого в щелочной среде приводит к 4-метиламино-3-цианопиридон-2. Нитрованием последнего и трансформацией нитропиридона кипячением в POCl_3 получен 4-метиламино-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридин – ключевое соединение для различных трансформаций, включая синтез производных дипиридо[1,2-*a*:3,2-*e*]-пиримидина, тиено[2,3-*b*]пиридина и (пиридил-2-амино)полиеновых производных.

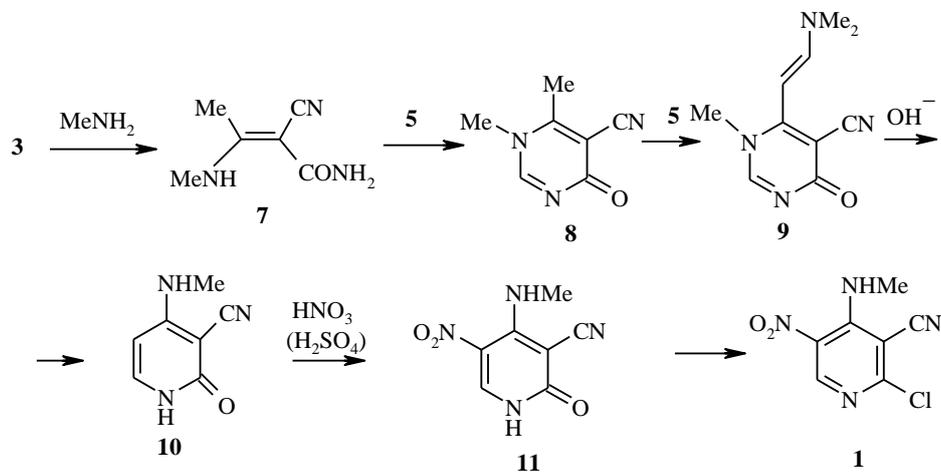
Ключевые слова: нитропиридин, пиридон-2, пиримидин-4, реакция Торпа–Циглера.

Ранее нами был разработан общий подход к синтезу производных 4-амино-3-цианопиридон-2, основанный на циклизации енаминоамидов под воздействием амидацеталей в производные пиримидина-4 и рециклизации последних в щелочной среде [1–3]. Недавно, при исследовании свойств и превращений 5-нитро-2-хлор-3-цианопиридина было установлено, что это соединение гладко реагирует с пиридином с образованием пиридилпиридиниевой соли, которая является перспективным исходным соединением в синтезе различных производных пиридина, в том числе и конденсированных пиридинов [4].

Целью настоящей работы явилось объединение двух указанных подходов, реализация возможности синтеза производных 5-нитро-3-цианопиридон-2, содержащих дополнительный электронодонорный функциональный заместитель (замещенную аминогруппу) в положении 4 пиридинового кольца, и изучение трансформаций ключевого соединения – 4-метиламино-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридина (**1**) в различные производные пиридина. На первом этапе исследования была изучена возможность синтеза 4-изопропиламино-3-цианопиридон-2 (**2**), исходя из β -изопропил-амино- α -цианокротонамида (**4**), полученного переаминированием третичного енаминоамида **3** [5] изопропиламино. Взаимодействие соединения **4** с диэтилацеталем ДМФА (**5**) протекает гладко, но в этом случае не удается ввести β -диметиламиновинильный фрагмент в положение 6 пиримидин-4-ового цикла. По-видимому, стерические препятствия, возникшие из-за наличия в положении 1 объемной изопропильной группы, препятствуют атаке ацетала **5** по группе 6- CH_3 и конденсация по ней ацетала в обычных и более жестких условиях не происходит – в результате образуется 1-изопропил-6-метил-5-циано-1,4-дигидропиримидин-4-он (**6**), неспособный к рециклизации в целевой пиридон **2**.

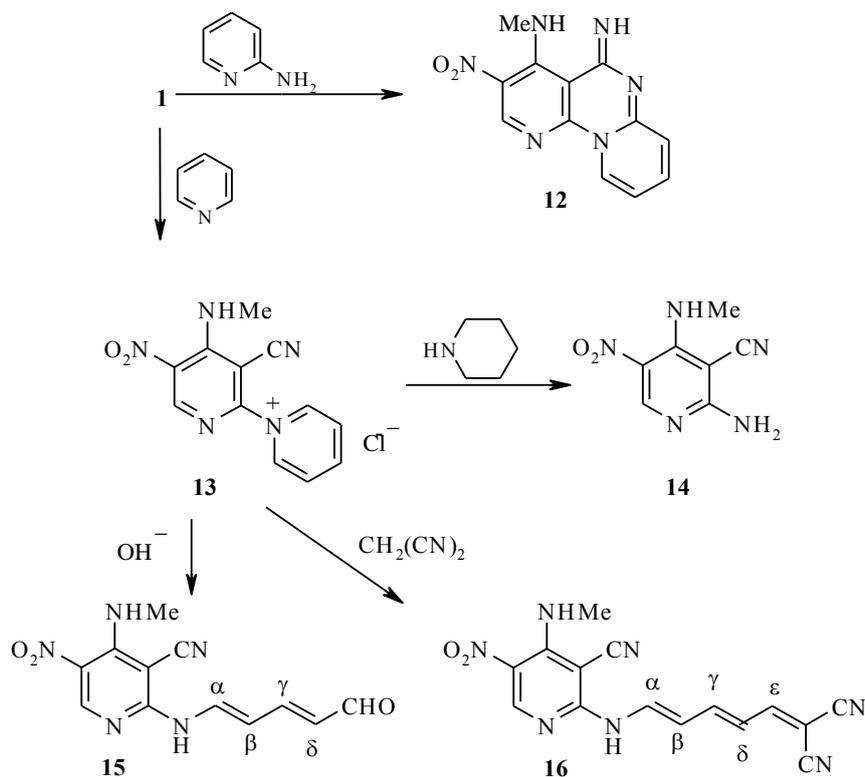


Вследствие этого, для дальнейшей работы избран описанный ранее амид β -(*N*-метиламино)- α -цианокротоновой кислоты (**7**) [6], который по обычной схеме – через 1,6-диметил-5-циано-1,4-дигидропиримидин-4-он (**8**) и 6-(*N,N*-диметиламинovinил)-1-метил-5-циано-1,4-дигидропиримидин-4-он (**9**) – трансформирован в 4-метиламино-3-цианопиридон-2 (**10**). Последний подвергнут нитрованию в положение 5 и полученное нитропроизводное **11** превращено кипячением в хлороксиде фосфора в 4-метиламино-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридин (**1**), явившийся основным ключевым интермедиатом для дальнейших синтезов.



Оказалось, что в соединении **1**, несмотря на наличие в положении 4 сильного электронодонорного заместителя, атом хлора в положении 2 достаточно активен и легко может заменяться на различные группировки при нуклеофильной атаке. Так, взаимодействие хлорпиридина **1** с 2-аминопиридином протекает по тому же направлению, что и для 5-нитро-2-хлор-3-цианопиридина [4] – с образованием 5-имино-4-метиламино-3-нитродипиридо[1,2-*a*:3,2-*c'*]пиримидина (**12**).

Весьма гладко протекает и реакция соединения **1** с пиридином – в этом случае образуется пиридил-2-пиридиновая соль **13**, которая по ранее обоснованной схеме [4] вступает в реакцию с пиперидином с образованием 2-аминопроизводного **14**, с щелочью, давая пиридиламинодиен **15** и с малондинитрилом с выходом к пиридиламинотриену **16**. Способность пиридинового фрагмента замещаться при взаимодействии с нуклеофильными реагентами подтверждена также реакцией соли **13** с тиогликолевым эфиром, протекающей с образованием 4-метиламино-5-нитро-3-циано-2-этоксикарбонилметилтиопиридина (**17**). Последний под действием этилата натрия гладко циклизуется по Торпу–Циглеру [7] с образованием 3-амино-4-метиламино-5-нитро-2-этоксикарбонилтиено[2,3-*b*]пиридина (**18**). В спектре ЯМР ^1H соединения **12** в ДМСО- d_6 наблюдаются сигналы: 2.94 (3H, с, NHCH_3); 7.22–9.39 (4H, м, аром. протоны); 8.66 (1H, с, 2-H); 8.81 м. д. (1H, ш. с, NH); в спектре соединения **15** – сигналы: 3.30 (3H, д, NHCH_3); 6.04 (1H, к, $J_1 = 8.6, J_2 = 14.7$ Гц, δ -H); 6.55 (1H, к, $J_1 = 11.3, J_2 = 13.2$ Гц, β -H); 7.48 (1H, к, $J_1 = 14.7, J_2 = 11.3$ Гц, γ -H); 8.00 (1H, д, $J = 13.2$ Гц, α -H); 8.93 (1H, с, 6-H); 9.03 (1H, к, $J = 6.4$ Гц, NHCH_3); 9.43 (1H, д, $J = 8.6$ Гц, CHO); 10.41 м. д. (1H, ш. с, 2-NH); в спектре триена **16** – сигналы: 3.30 (NHCH_3 – совпадает с сигналом воды ДМСО- d_6); 6.58 (2H, м, β -, δ -H); 7.44 (1H, к, $J_1 = 12, J_2 = 14$ Гц, γ -H); 7.96 (1H, д, $J = 12$ Гц, ε -H); 8.14 (1H, д, $J = 13.2$ Гц, α -H); 8.95 (1H, с, 6-H); 9.06 (1H, к, $J = 6$ Гц, NHCH_3); 10.56 м. д. (1H, ш. с, NH).



Т а б л и ц а 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл.*, °С	Выход, %
		С	Н	N		
1**	C ₇ H ₅ ClN ₄ O ₂	<u>39.2</u>	<u>2.4</u>	<u>26.7</u>	132–134	70
		39.5	2.3	26.3		
4	C ₈ H ₁₃ N ₃ O	<u>57.5</u>	<u>8.0</u>	<u>25.1</u>	166–167	87
		57.5	7.8	25.1		
6	C ₉ H ₁₁ N ₃ O	<u>61.3</u>	<u>6.5</u>	<u>24.1</u>	279–273	85
		61.0	6.3	23.7		
7	C ₆ H ₉ N ₃ O	<u>52.0</u>	<u>6.4</u>	<u>30.0</u>	199–200	95
		51.8	6.5	30.2		
8	C ₇ H ₇ N ₃ O	<u>56.1</u>	<u>4.9</u>	<u>28.3</u>	189–191	79
		56.4	4.7	28.2		
9	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O	<u>59.1</u>	<u>6.0</u>	<u>28.0</u>	232–234	76
		58.8	5.4	27.4		
10	C ₇ H ₇ N ₃ O	<u>56.2</u>	<u>4.8</u>	<u>28.2</u>	274–276	85
		56.4	4.8	28.2		
11	C ₇ H ₆ N ₄ O ₃	<u>43.2</u>	<u>3.3</u>	<u>28.8</u>	302–305	41
		43.3	3.3	28.9		
12	C ₁₂ H ₁₀ N ₆ O ₂	<u>53.0</u>	<u>3.7</u>	<u>31.1</u>	>360	84
		53.3	3.7	31.1		
13***	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₅ O ₂	<u>49.5</u>	<u>3.8</u>	<u>24.1</u>	202–204	94
		49.4	3.5	24.0		
14	C ₇ H ₇ N ₅ O ₂	<u>43.8</u>	<u>3.7</u>	<u>36.3</u>	320–322	72
		43.5	3.7	36.9		
15	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₃	<u>52.8</u>	<u>2.4</u>	<u>26.7</u>	225–227	92
		52.7	2.3	26.5		
16	C ₁₅ H ₁₁ N ₇ O ₂	<u>56.1</u>	<u>3.4</u>	<u>30.5</u>	>360	60
		56.1	3.5	30.5		
17*⁴	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	<u>44.4</u>	<u>4.4</u>	<u>19.2</u>	122–124	68
		44.6	4.1	18.9		
18*⁵	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₄ S	<u>44.5</u>	<u>4.4</u>	<u>19.0</u>	163–165	63
		44.6	4.1	18.9		
19	C ₁₀ H ₁₂ N ₆ O ₂	<u>48.7</u>	<u>4.9</u>	<u>34.1</u>	238–240	84
		48.4	4.9	33.9		

* Растворители для кристаллизации: EtOH (соединения **1**, **7–10**, **13**, **15**, **17**), *i*-PrOH (**4**, **6**, **18**), AcOH (**11**), вода–ДМФА (**14**), MeCN (**19**).

** Найдено, %: Cl 16.9. Вычислено, %: Cl 16.7.

*** Найдено, %: Cl 12.0. Вычислено, %: Cl 12.2.

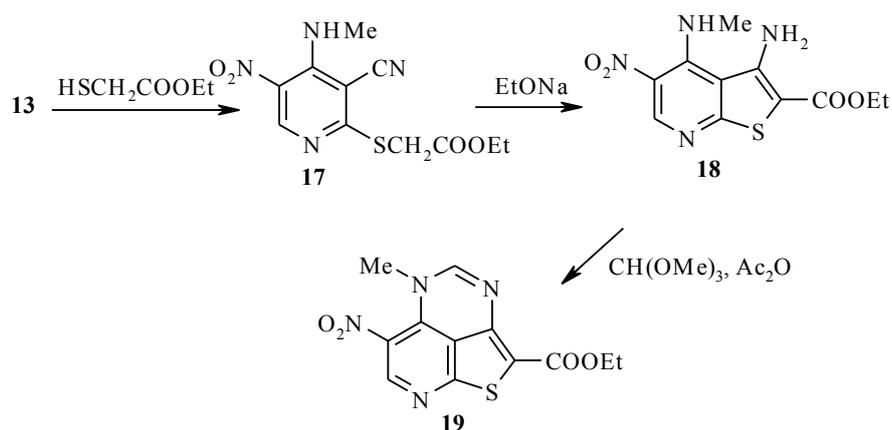
*⁴ Найдено, %: S 10.9. Вычислено, %: S 10.8.

*⁵ Найдено, %: S 11.2. Вычислено, %: S 10.8.

Т а б л и ц а 2

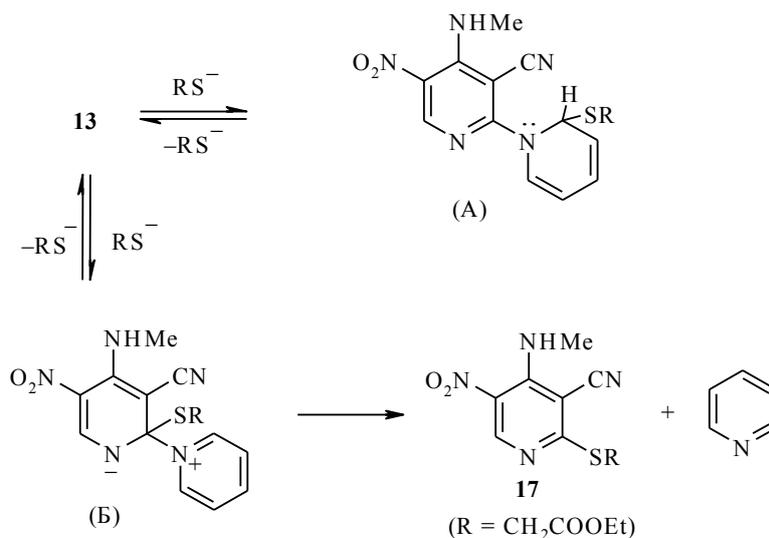
Спектры ЯМР ¹H некоторых синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
6	1.41 (6H, д, J = 7.2, CH(CH ₃) ₂); 2.54 (3H, с, 6-CH ₃); 4.50 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 8.68 (1H, с, 2-H)
8	2.48 (3H, с, 6-CH ₃); 3.59 (3H, с, 1-CH ₃); 8.42 (1H, с, 2-H)
10	2.83 (3H, с, NHCH ₃); 5.84 (1H, д, J = 7.2, 5-H); 7.36 (1H, д, 6-H); 7.24 (1H, ш. с, NHCH ₃); 11.02 (1H, ш. с, NH)
11	3.30 (3H, д, J = 6.4, NHCH ₃); 8.74 (1H, с, 6-H); 8.80 (1H, к, NHCH ₃); 12.5 (1H, ш. с, 1-NH)
17	1.19 (3H, т, J = 7.2, CH ₂ CH ₃); 3.34 (3H, д, J = 6.4, NHCH ₃); 4.12 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 4.14 (2H, с, SCH ₂); 8.94 (1H, с, 6-H); 8.96 (1H, к, NHCH ₃)
18	1.28 (3H, т, J = 7.2, CH ₂ CH ₃); 2.92 (3H, с, NHCH ₃); 4.27 (2H, к, CH ₂ CH ₃); 6.99 (2H, ш. с, NH ₂); 8.02 (1H, ш. с, NH); 8.83 (1H, с, 6-H)

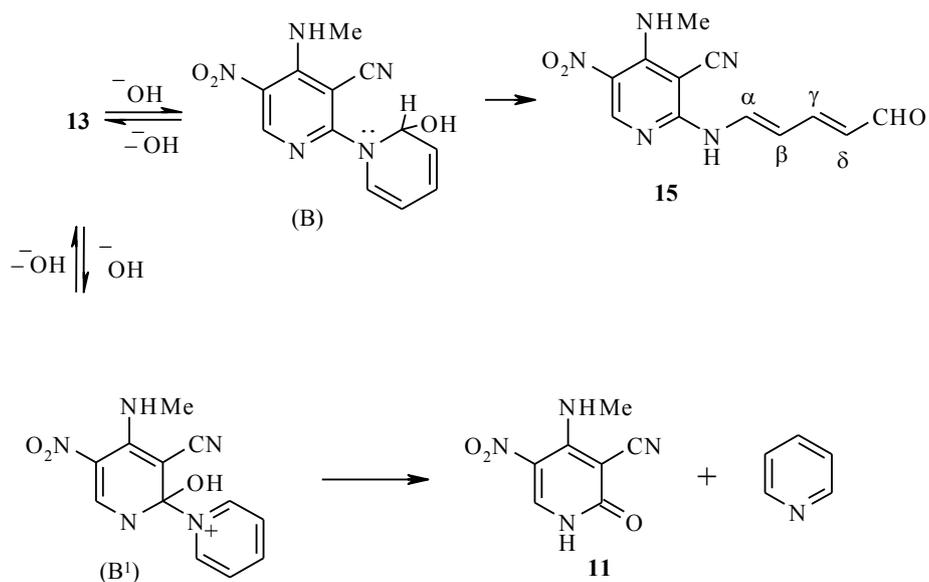


Таким образом, основные тенденции, связанные с замещением или раскрытием пиридинового кольца, не изменились по сравнению с наблюдавшимися в работе [4], несмотря на наличие дополнительной электронодонорной группировки (NHMe) в положении 4.

Суммируя полученные данные, на примере соединения **13** можно уточнить вероятные причины наблюдаемых явлений:



Скорость атаки аниона по α -положению пиридинового цикла выше из-за целочисленного положительного заряда и более стабильной нейтральной молекулы (A) по сравнению с цвиттер-ионом (B). Однако, стабилизация (A) затруднена (среда щелочная и протонирование замедлено), в то время как (B) необратимо стабилизируется с отщеплением молекулы пиридина. Другая картина наблюдается при обработке пиридиновой соли анионами, содержащими атом водорода [OH⁻ или HC⁻(CN)₂]. Например:



В этом случае для интермедиата (B) характерен быстрый и необратимый прототропный сдвиг от протона группы $-\text{OH}$ [или $\text{HC}(\text{CN})_2$] к азоту пиридинового цикла, сопровождающийся раскрытием последнего. Этот тип стабилизации оказывается наиболее эффективным, а другой, подобный тому, какой наблюдался при получении соединения **17** (B^1 – пиридон), практически не реализуется.

В заключение отметим, что наличие в положении 4 дополнительной функциональной группы – метиламиногруппы – открывает новые возможности для различных гетероциклизаций. Одна из них реализована в настоящей работе: нагревание бицикла **18** с ортомуравьиным эфиром приводит к образованию пиридинового цикла с участием групп 3- NH_2 и 4- NHMe . В результате получено производное тиенопиримидина **19**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.32 (3H, т.) и 4.31 (2H, к) группа – COOEt , 3.39 (3H, с, $\text{N}-\text{CH}_3$); 8.07 (1H, с, 4-H); 8.86 (1H, с, 7-H).

Данные элементного анализа и спектров ЯМР полученных соединений приведены в табл. 1 и 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры для суспензии в вазелиновом масле записаны на приборе Perkin–Elmer 457. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Varian Unity-400 (400 МГц), растворитель – ДМСО- d_6 . Масс-спектры зарегистрированы на приборе МАТ-112 при прямом вводе образца в источник ионов. Чистоту веществ и время реакции контролировали с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе метанол–бензол, 2:8, проявление в УФ свете.

Амид β -изопропиламино- α -цианокротоновой кислоты (4). Смесь 7.7 г (50 ммоль) амида **3**, 13 мл (150 ммоль) изопропиламина и 50 мл метанола кипятят 2 ч. Реакционную смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, получают соединение **4**.

1-Изопропил-6-метил-5-циано-1,4-дигидропиримидин-4-он (6). Кипятят 8 ч смесь 3.34 г (20 ммоль) соединения **4**, 10 мл ацетата **5** в 15 мл ДМФА. Упаривают в вакууме ДМФА, к остатку добавляют 130 мл 5% раствора гидроксида натрия, кипятят 1 ч, охлаждают, подкисляют соляной кислотой до pH 6–7. Осадок соединения **6** отфильтровывают, промывают водой, сушат.

Амид β-(N-метиламино)-α-цианокротоновой кислоты (7). Оставляют на 24 ч при 20 °С смесь 7.3 г (47 ммоль) соединения 3, 90 мл 33% раствора метиламина в спирте. Осадок отфильтровывают, промывают спиртом, сушат, получают соединение 7. Это же соединение получено ранее [6].

1,6-Диметил-5-циано-1,4-дигидропиримидин-4-он (8). Раствор 1.4 г (10 ммоль) соединения 7, 8 мл соединения 5 в 10 мл изопропилового спирта кипятят 8 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают спиртом.

6-(N,N-Диметиламиновинил)-1-метил-5-циано-1,4-дигидропиримидин-4-он (9). Смесь 2.8 г (20 ммоль) соединения 8, 18.3 мл (100 ммоль) соединения 5 кипятят 6 ч. Охлаждают, фильтруют, осадок промывают спиртом.

4-Метиламино-3-цианопиридон-2 (10). Кипятят 4.08 г (20 ммоль) соединения 9 со 130 мл 5% раствора гидроксида натрия в воде в течение 1 ч. Охлаждают, реакцию массу подкисляют соляной кислотой до pH 6–7, осадок пиридона 10 отфильтровывают и промывают водой, сушат.

4-Метиламино-5-нитро-3-циано-1,2-дигидропиридон-2 (11). При перемешивании и температуре 20 °С растворяют 7.5 г (50 ммоль) соединения 10 в 40 мл конц. H₂SO₄, после чего реакцию массу охлаждают до 0–2 °С и при этой температуре к ней добавляют по каплям 9 мл азотной кислоты (*d* 1.5). После чего перемешивают 2 ч при 0–2 °С, затем 1 ч при 20 °С. Реакционную смесь выливают в 250 г льда и оставляют на 1 ч, осадок отфильтровывают, промывают ледяной водой и сушат.

4-Метиламино-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридин (1). Кипятят 3 ч смесь 2.5 г (38 ммоль) 11, 3.9 г (28 ммоль) гидрохлорида триэтиламина, 20 мл хлороксида фосфора. Упаривают в вакууме избыток хлороксида фосфора, остаток обрабатывают 100 г льда, подщелачивают раствором гидроксида натрия в воде до pH 7. Осадок соединения 1 отфильтровывают, промывают водой, сушат.

5-Имино-4-метиламино-3-нитродипиридо[1,2-а:3,2-с]пиримидин (12). Добавляют 1.44 г (16 ммоль) 2-аминопиридина к раствору 2.34 г (11 ммоль) соединения 1 в 35 мл ацетонитрила. Реакционную смесь перемешивают 4 ч при 20 °С, осадок соединения 12 отфильтровывают, промывают холодным ацетонитрилом.

1-(4-Метиламино-5-нитро-3-цианопиридил-2)пиридинийхлорид (13). Перемешивают 12 г (10 ммоль) соединения 1, 3.8 г (47 ммоль) пиридина в 40 мл ацетонитрила 3.5 ч при 20 °С. Осадок соли 13 отфильтровывают, промывают холодным ацетонитрилом.

4-Метиламино-5-нитро-3-циано-2-этоксикарбонилметилтиопиридин (17). К раствору 1.6 г (5.5 ммоль) соли 13 в 70 мл метанола добавляют 0.9 мл (7.5 ммоль) этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0.6 г (7.5 ммоль) ацетата натрия. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 20 °С, осадок соединения 17 отфильтровывают, промывают охлажденным метанолом, водой, сушат.

3-Амино-4-метиламино-5-нитро-2-этоксикарбонилтиено[2,3-*b*]пиридин (18). При перемешивании к суспензии 0.6 г (2 ммоль) соединения 17 в 40 мл абсолютного спирта добавляют по каплям этилат натрия (0.06 г Na в 10 мл абсолютного спирта), нагревают до образования раствора. Охлаждают, осадок 18 отфильтровывают, промывают спиртом.

2-Амино-4-метиламино-5-нитро-3-цианопиридин (14). К раствору 2.5 г (86 ммоль) соли 13 в 25 мл воды добавляют 12.7 мл (126 ммоль) пиперидина. Кипятят 5 мин, охлаждают, добавляют 10 мл ацетона, фильтруют, осадок соединения 14 промывают водой, сушат.

6-Амино-1,1-дициано-N-(4-метиламино-5-нитро-3-цианопиридил-2)гексатриен (16). К раствору 0.75 г (2.6 ммоль) соли 13 в 50 мл метанола добавляют 0.2 г (2.8 ммоль) малондинитрила и 0.28 г (2.8 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают 1 ч при 20 °С, осадок 16 отфильтровывают, промывают охлажденным метанолом.

4-(4-Метиламино-5-нитро-3-цианопиридил-2)амино-1-формилбутадиеп (15). Перемешивают 2 ч при 20 °С раствор 1.5 г (5 ммоль) соли 13 с 0.2 г (5 ммоль) гидроксида натрия в 5 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, получают бутадиеп 15.

5-Метил-6-нитро-1-тиа-2-этоксикарбонил-1,5-дигидро-3,5,8-триазааценафтен (19). Кипятят 3.5 ч смесь 1 г (3.4 ммоль) соединения 18, 1.06 г (10 ммоль) ортомуравьинового эфира и 10 мл уксусного ангидрида. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 6–7, сушат, получают трицикл 19.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Г. Граник, Е. О. Соичнева, Н. П. Соловьева, *XTC*, 416 (1980).
2. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Р. А. Дубинский, *XTC*, 269 (1981).
3. В. Г. Граник, А. М. Жидкова, Р. А. Дубинский, *XTC*, 518 (1982).
4. M. Yu. Yakovlev, A. V. Kadushkin, N. P. Solov'eva, O. S. Anisimova, V. G. Granik, *Tetrahedron*, **54**, 5775 (1998).
5. Л. В. Ершов, С. С. Киселев, В. Г. Граник, *XTC*, 538 (1984).
6. С. А. Рындина, А. В. Кадушкин, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник, *XTC*, 1643 (2000).
7. V. G. Granik, A. V. Kadushkin, U. Liebscher, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **72**, 79 (1998).

Государственный научный центр РФ
"НИОПИК", Москва 103787
e-mail: makar-cl@ropnet.ru

Поступило в редакцию 26.05.2000

К странице 372

