

МАКСИМОВА ВЕРОНИКА НИКОЛАЕВНА

**СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
2-ГАЛОГЕНПИРИДИН-3,4-ДИКАРБОНИТРИЛОВ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань – 2012

Работа выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии
ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Насакин Олег Евгеньевич

Официальные оппоненты: Бердников Евгений Александрович
доктор химических наук, профессор,
ФГАОУ ВПО «Казанский (Приволжский)
федеральный университет»,
ведущий научный сотрудник

Калинин Алексей Александрович
кандидат химических наук,
ИОФХ им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН,
старший научный сотрудник

Ведущая организация: ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита состоится «24» мая 2011 г. в 14 час. 30 мин. на заседании диссертационного совета Д 212.081.03 при Казанском (Приволжском) федеральном университете по адресу: ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова КФУ, Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского (Приволжского) федерального университета.

Отзывы на автореферат просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КФУ, Химический институт им. А.М. Бутлерова.

Автореферат разослан « » апреля 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук

Казымова М.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Производные пиридина широко распространены в природе. Многие из них являются биологически активными веществами и естественными метаболитами живых организмов (витамины (PP, B₆, B₃), коферменты (НАД⁺, НАДФ⁺), алкалоиды). Многочисленные синтетически полученные производные пиридина нашли разнообразное практическое применение, особенно в качестве пестицидов и эффективных лекарств с широким спектром фармакологического действия, в связи с чем они традиционно находятся в центре внимания исследователей. Одним из важных направлений является исследование цианосодержащих производных пиридина. Интерес к ним вызван способностью цианогрупп к участию в различных реакциях гетероциклизации и возможностью получения при этом сложных аннелированных гетероциклических систем. Кроме того, цианогруппа является одним из наиболее сильных электроноакцепторных заместителей и активирует соседние атомы углерода, а ее компактность не создает нежелательных стерических затруднений. Методами модификации π-дефицитных гетаренов, используемыми в том числе и для построения на их основе конденсированных систем, являются реакции нуклеофильного замещения легко уходящих групп, одной из которых является галоген. Присутствие в молекуле нитрильной группы и галогена позволяет использовать их в качестве структурных блоков для построения новых соединений. С этой точки зрения перспективными являются 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилы.

В настоящее время 2-галогенпиридин-3-карбонитрилы широко используются в качестве ключевых строительных блоков в синтезе биологически активных соединений. Присутствие дополнительной карбонитрильной группы в молекуле 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов расширяет их синтетические возможности. Сочетание галогена с карбонитрильной группой в соседних положениях и наличие вицинальных цианогрупп благоприятствует реакциям внутримолекулярной гетероциклизации при действии нуклеофильных реагентов и, таким образом, создает возможность направленного синтеза конденсированных гетероциклических систем. Кроме того, увеличение числа цианогрупп повышает реакционную способность как самих цианогрупп, так и молекулы в целом.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы (госконтракт № 16.740.11.0160 «Разработка новых подходов к направленному синтезу гетероциклических систем в уникальном функциональном обрамлении» (2010-2012 г.)).

Цель работы. Разработка препаративных методов синтеза 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов и систематическое исследование их реакционной способности, изучение селективной модификации по трем основ-

ным направлениям: связи углерод-галоген, углеводородным заместителям, нитрильным группам, и их комбинациям, выявление закономерностей и специфики этих превращений.

Научная новизна. Усовершенствован метод синтеза 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов, позволяющий синтезировать соединения с ароматическими и гетероциклическим заместителями с выходами, близкими к количественным.

Впервые реализован трехкомпонентный синтез 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов в одну технологическую стадию с использованием системы кетон – тетрацианоэтилен – соляная кислота.

Разработаны методы селективного вовлечения реакционных центров 5,6-диалкил(арил)-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с реагентами нуклеофильной природы (амины, аммиак, гидразины, азид натрия, тиолы, тиомочевина, вода, алкоголят, оксиматы, малонитрил, гидроксилламин).

Продемонстрирован синтез оригинальных динитропроизводных 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов.

Выявлено влияние используемых основных катализаторов (*трет*-бутилат калия, метилат натрия, диэтиламин) в реакциях конденсации 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с альдегидами (бензальдегид, фурфурол).

Показана региоспецифичность атаки нуклеофила (аммиак, амины, гидроксилламин) по цианогруппе в четвертом положении в 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилах.

Осуществлен синтетический переход к гидрированным производным, таким как 2-хлор-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы и 2-хлор-1,4,5,6-тетрагидропиридин-3,4-дикарбонитрилы.

Практическая ценность. В процессе работы осуществлен синтез 160 новых соединений. Предлагаемые методы просты по выполнению и могут быть использованы как препаративные в органической химии. Разработан трехкомпонентный метод синтеза 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов, позволяющий в одну технологическую стадию получить пиридиновый фрагмент, содержащий несколько реакционных центров. Осуществлены превращения 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов при действии доступных реагентов с образованием различных гетероциклических структур.

Положения, выносимые на защиту.

- разработка синтетических подходов к получению 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов, содержащих алкильные, арильные и гетерильные заместители

- описание основных путей модификации 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с участием трех реакционных центров: связь углерод-

галоген, цианогруппы, алкильные или арильные заместители в положении 6 пиридинового цикла

- исследование взаимодействия 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с боргидридом натрия и установление строения образующихся продуктов

Личный вклад автора заключается в анализе литературных данных, в постановке проблемы исследования и экспериментальном осуществлении ее решения, интерпретации и обобщении полученных результатов.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и 11 тезисов докладов Всероссийских и Международных научных конференций.

Апробация. Основные результаты работы представлены и обсуждены на следующих конференциях: 1) Всероссийский молодежный научный семинар «Наука и инновации – 2010» (Йошкар-Ола, 19-24 июля 2010 г.); 2) Всероссийская конференция с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии» (Казань, 7-8 октября 2010 г.); 3) Молодежная конференция «Международный год химии» (Казань, 6-7 октября 2011 г.); 4) I Всероссийская научная конференция с Международным участием «Химия и современность» (Чебоксары, 9 ноября 2011 г.).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (литературный обзор посвящен анализу методов синтеза и свойствам 2-галогенпиридин-3-карбонитрилов), обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (241 ссылок на публикации отечественных и зарубежных авторов). Общий объем диссертации 234 страниц, включая 95 таблиц и 17 рисунков.

Автор выражает глубокую благодарность научным консультантам Ершову Олегу Вячеславовичу (ЧГУ имени И.Н. Ульянова) и Липину Константину Владимировичу (ЧГУ имени И.Н. Ульянова).

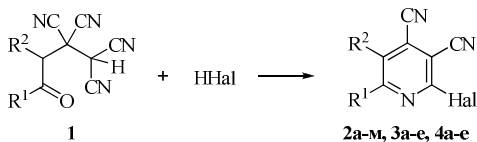
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов

Производные пиридина **2** впервые были получены при взаимодействии 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с галогеноводородными кислотами. Был разработан усовершенствованный метод синтеза пиридиндикарбонитрилов **2**, заключающийся в использовании органических растворителей и газообразного галогеноводорода. Выявлены оптимальные условия, такие как природа растворителя, концентрация галогеноводородной кислоты, температура, в которых происходит уменьшение времени реакции и увеличение выходов 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов, что сделало их доступными реагентами.

Также установлено, что синтезировать некоторые 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилы возможно только в условиях отсутствия воды при использовании газообразных галогеноводородов.

Схема 1



Соед.	Hal = Cl		Соед.	Hal = Cl		Соед.	Hal = Br		Соед.	Hal = I	
	R ¹	R ²		R ¹	R ²		R ¹	R ²		R ¹	R ²
2а	Me	Me	2ж	Ph	H	3а	Me	Me	4а	Me	Me
2б	Me	Et	2з	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	3б	(CH ₂) ₃		4б	(CH ₂) ₃	
2в	(CH ₂) ₃		2и	Ph	Me	3в	(CH ₂) ₄		4в	(CH ₂) ₄	
2г	(CH ₂) ₄		2к	Ph	Et	3г	(CH ₂) ₅		4г	(CH ₂) ₅	
2д	(CH ₂) ₅		2л	α -тиенил	H	3д	(CH ₂) ₆		4д	(CH ₂) ₆	
2е	(CH ₂) ₆		2м	Me	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	3е	Ph	Me	4е	Ph	Me

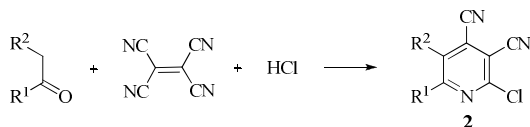
Структура соединений **2-4** предложена на основании данных ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии.

2. Трехкомпонентный синтез 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов

Известно, что тетрацианоэтилен реагирует с кетонами в присутствии каталитических количеств хлороводородной кислоты с образованием 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **1**. В то же время концентрированная соляная кислота сама взаимодействует с последними с формированием 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2**. Эти факты указывают на целесообразность проведения синтеза 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** одностадийным методом, то есть без выделения 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.

Трехкомпонентные реакции тетрацианоэтилен – кетон – хлороводородная кислота были проведены в среде 1,4-диоксана с использованием алифатических, ароматических и гетероциклического кетонов, в которых кетон и ТЦЭ взяты в эквимольном соотношении, а соляная кислота в избытке (сх. 2). В результате были получены замещенные 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилы **2** с выходами 86-97%.

Схема 2



2 R¹ = R² = CH₃ (а), R¹ = CH₃, R² = C₂H₅ (б), R¹ + R² = (CH₂)₄ (г),
R¹ + R² = (CH₂)₆ (е), R¹ = Ph, R² = H (ж), R¹ = α -тиенил, R² = H (и)

Однореакторный метод позволил сократить время синтеза 5,6-диалкил(арил,гетерил)-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов. Широкий круг

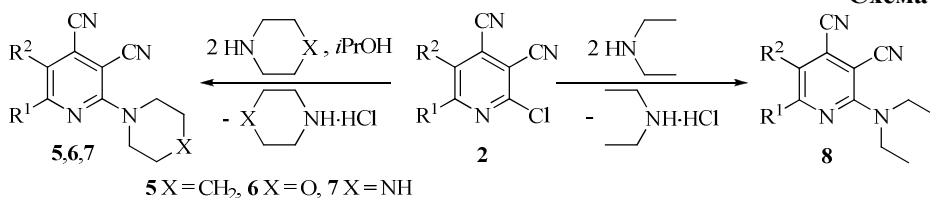
кетонов вовлекаемых в данное взаимодействие демонстрирует универсальность предлагаемого метода.

3. Реакции 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов по связи углерод-галоген

3.1. Синтез 2-аминопиридин-3,4-дикарбонитрилов

Взаимодействие 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** с избытком циклических вторичных аминов – пиперидина, морфолина, пиперазина протекает в пропанол-2 при нагревании до 70°C в течение 2-3 минут (сх. 3). Продукты реакции – 2-(пиперидин-1-ил)пиридин-3,4-дикарбонитрилы **5а-з**, 2-(морфолин-4-ил)пиридин-3,4-дикарбонитрилы **6а-з**, 2-(пиперазин-1-ил)пиридин-3,4-дикарбонитрилы **7а-в** были получены с выходами 87-96%.

Схема 3



Соед.	R ¹	R ²	Соед.	R ¹	R ²	Соед.	R ¹	R ²
5а,6а,7а,8а	Me	Me	5г,6г,7б,8г	(CH ₂) ₄		5ж,6ж,8ж	Ph	H
5б,6б,8б	Me	Et	5д,6д,8д	(CH ₂) ₅		5з,6з,7в,8з	Ph	Me
5в,6в,8в	(CH ₂) ₃		5е,6е,8е	(CH ₂) ₆				

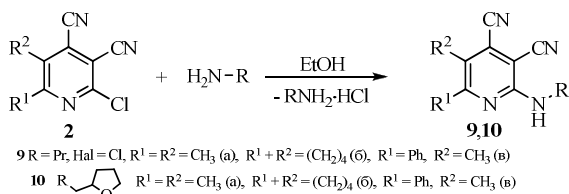
Взаимодействие исследуемых соединений **2** с ациклическим амином – диэтиламином протекают при длительном кипячении реакционной массы в присутствии избытка диэтиламина в отсутствие растворителя. 2-Диэтиламинопиридин-3,4-дикарбонитрилы **8а-з** были получены с выходами 69-94% (сх. 3).

Структура соединений **5-8** предложена на основании данных ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ¹H соединений **5,6,7** в отличие от исходных пиридинов **2** кроме сигналов алкильных и ароматических заместителей при пиридиновом кольце присутствуют протоны пиперидинового фрагмента в области 1.59-1.69 м.д. и 3.60-3.83 м.д., морфолинового – 3.60-3.79 и 3.69-3.85 м.д., пиперазинового – 2.77-2.83 и 3.54-3.65 м.д. В спектрах ЯМР ¹H соединений **8** присутствуют сигналы протонов метильных и метиленовых групп диэтиламинового фрагмента в виде триплета в области 1.13-1.27 м.д. и в виде квартета в области 3.64-3.78 м.д. соответственно.

Селективно задействовать реакционный центр при атоме галогена пиридинов **2** удается при использовании избытка пропиламина и тетрагидрофуриламины. В отсутствие растворителя при нагревании образуются продукты нуклеофильного замещения **9,10** (сх. 4). 2-(Пропиламино)- и 2-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)пиридин-3,4-дикарбонитрилы также были получены при

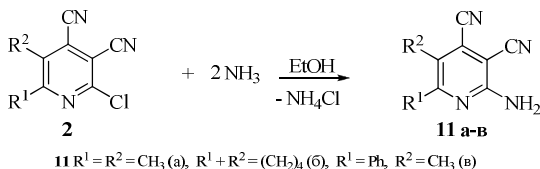
взаимодействии соединений **2** с двукратным количеством первичного амина в спирте при кипячении реакционной массы в течение 3-5 минут с выходами 81-91%.

Схема 4



Синтез 2-аминопиридин-3,4-дикарбонитрилов **11** был осуществлен реакцией 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с аммиаком с выходами 75-83% (сх. 5). При длительном нагревании 2-галогенпиридинов **2** с водным раствором аммиака или в растворителе (этанол, пропанол-2, 1,4-диоксан, ацетонитрил) насыщенном аммиаком замещения атома галогена на аминогруппу не происходит. Это взаимодействие было реализовано при повышенном давлении (нагревание в запаянной ампуле) и использовании в качестве растворителя этанола, насыщенного аммиаком. Более жесткие условия, по-видимому, необходимы вследствие пониженной нуклеофильности и летучести аммиака по сравнению с первичными и вторичными аминами.

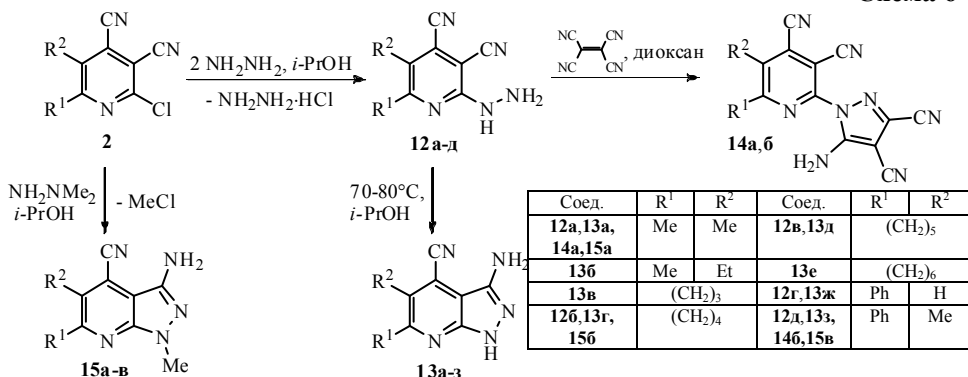
Схема 5



Структура соединений **11** предложена на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **11** в отличие от исходных пиридинов **2** присутствует синглет протонов аминогруппы при 7.19-7.39 м.д.

3.2. Синтез 2-гидразинопиридин-3,4-дикарбонитрилов и 3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбонитрилов

3-Аминопиразоло[3,4-*b*]пиридины **13a-з** были синтезированы при взаимодействии 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** с двукратным избытком гидразина при кипячении в пропанол-2 с выходами 82-95%. Проведение реакции при 25°C приводит к образованию 2-гидразинопиридин-3,4-дикарбонитрилов **12**, которые при нагревании в среде пропанола-2 (70-85°C) превращаются в пиразоло[3,4-*b*]пиридины **13**. Этот факт подтверждает формирование последних через образование гидразинопиридинов **12** в качестве промежуточных соединений (сх. 6).



Структура соединений **12,13** предложена на основании данных ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. Для спектров ЯМР ¹H 2-гидразинопиридинов **12** характерны синглеты протонов аминогруппы в области 4.53-4.76 м.д. и протона при атоме азота в области 8.64-9.10 м.д. Сигналы протонов аминогруппы и протона при атоме азота пиразоло[3,4-*b*]пиридинов **13** смещаются в слабое поле и наблюдаются в области 5.09-5.34 м.д. и 12.39-12.82 м.д. соответственно.

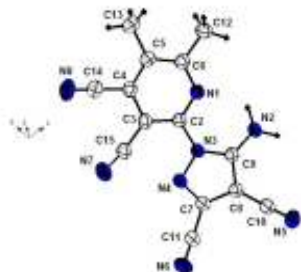


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **14а**

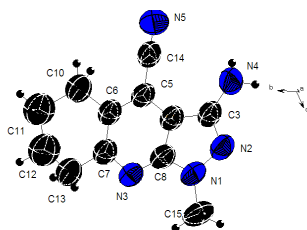


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **15б**

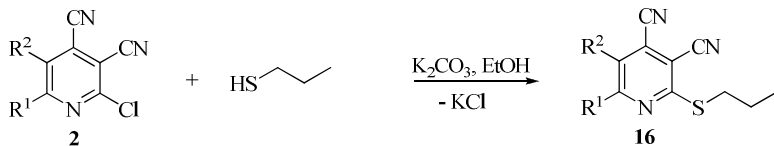
Образование 2-гидразинопиридин-3,4-дикарбонитрилов **12** в ходе протекания реакции 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** с гидразином при комнатной температуре также было подтверждено их реакцией с тетрацианоэтиленом. В результате взаимодействия соединений **12** с ТЦЭ в среде 1,4-диоксана при нагревании (60°C) образуются 2-(5-амино-3,4-дициано-1*H*-пиразол-1-ил)пиридин-3,4-дикарбонитрилы **14а,б** с выходами 76-82% (сх. 6). Строение **14а** доказано методом РСА (рис. 1).

Взаимодействие 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** с *N,N*-диметилгидразином приводит к *N*-метил-3-аминопиразоло[3,4-*b*]пиридинам **15а-в** с выходами 85-91%. Методом РСА удалось однозначно установить строение соединений **15**, формирование которых, по-видимому, протекает в результате первоначальной атаки по связи углерод-галоген более нуклеофильным центром несимметричного гидразина – *N*(CH₃)₂ фрагментом.

3.3. Синтез 2-алкилсульфанилпиридин-3,4-дикарбонитрилов

В продолжение изучения реакционной способности исследуемых пиридинов **2** нами было исследовано их отношение к S-нуклеофилам. Так при использовании в качестве S-нуклеофила пропантиола были получены соответствующие 2-пропилсульфанилпиридин-3,4-дикарбонитрилы **16** с выходами 73-87% (сх. 7). Выявлено, что взаимодействие исследуемых пиридинов **2** с пропантиолом протекает селективно с нуклеофильным замещением атома галогена в спиртовой среде в присутствии карбоната калия.

Схема 7

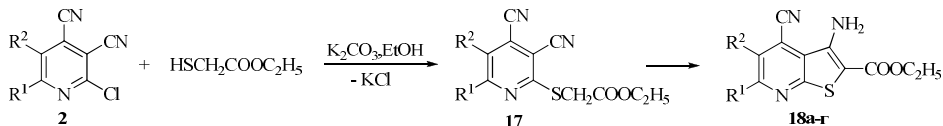


16 R¹ = R² = Me (а); R¹ + R² = (CH₂)₄ (б); R¹ = Ph, R² = Me (в)

Структура соединений **16** предложена на основании данных ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ¹H соединений **16** присутствует триплет в области 3.24-3.26 м.д., соответствующий протонам метиленового звена при атоме серы.

Также был осуществлен синтез конденсированных гетероциклических соединений на основе взаимодействия 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** с этиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты. Замещение атома хлора приводит к образованию соединений **17**, в которых происходит последующая циклизация активного метиленового звена меркаптоуксусной кислоты с участием цианогруппы по Циглеру-Торпу. В кипящем этаноле в присутствии безводного карбоната калия образуются замещенные 3-амино-4-циантиено[2,3-*b*]пиридины **18а-г**. Уменьшение времени реакции приводит к выделению соединения **17**, что подтверждает формирование конденсированной системы через промежуточный продукт нуклеофильного замещения галогена.

Схема 8



17 R¹ + R² = (CH₂)₆
18 R¹ = Me, R² = Et (а); R¹ + R² = (CH₂)₄ (б); R¹ + R² = (CH₂)₆ (в); R¹ = Ph, R² = CH₃ (г)

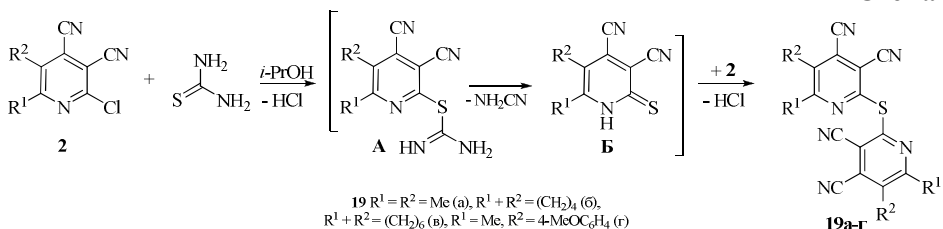
Структура соединений **17,18** предложена на основании данных ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ¹H тиено[2,3-*b*]пиридинов **18** в отличие от соединений **17** присутствует сигнал протонов аминогруппы в области 6.63-6.71 м.д. в виде синглета. В спектре ЯМР ¹H соединения **17** протоны метиленового звена при атоме серы резонируют при 4.14

м.д. в виде синглета, сигнал которых не наблюдается в спектрах соединений **18**.

3.4. Синтез 2,2'-тиобис(5,6-диалкил(арил)пиридин-3,4-дикарбонитрилов)

В результате реакции галогенпиридинов **2** с тиомочевинной в среде пропанола-2 при кипячении в течение 4-8 часов вместо ожидаемых 3,4-дицианопиридин-2-тионов были выделены 2,2'-тиобис(5,6-диалкил(арил)пиридин-3,4-дикарбонитрилы) **19а-г**. Было предположено, что первоначально в ходе взаимодействия образуется интермедиат **А**, который в дальнейшем перегруппировывается с выделением цианамид, в ходе чего формируется интермедиат **Б**. Последующее взаимодействие пиридинтиона **Б** со второй молекулой 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила **2** приводит к образованию соединений **19а-г** (сх. 9).

Схема 9

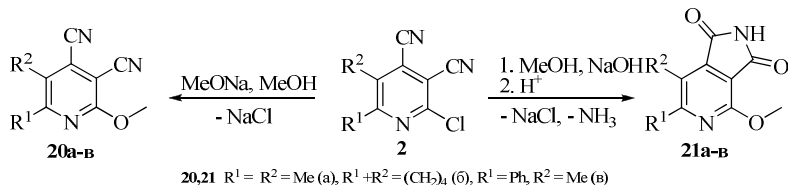


Структура соединений **19** предложена на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H сигналы протонов алкильных и арильного заместителей соединений **19а-г** присутствуют в той же области, что и у исходных 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов. Масс-спектры характеризуются наличием молекулярного иона соответствующего молекулярным массам соединений **19**.

3.5. Взаимодействие 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с метанолем и оксиматами

Взаимодействие 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** с метанолем натрия приводит к двум типам соединений в зависимости от условий проведения реакции. В безводной среде реализуется нуклеофильное замещение атома галогена метанолят-ионом с образованием 2-метоксипиридин-3,4-дикарбонитрилов **20а-в** с выходами 68-79%. В присутствии воды замещение атома галогена сопровождается гидролизом цианогрупп. В этом случае были выделены 4-метокси-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1,3-дионы. Выходы соединений **21а-в** составляют 69-81%.

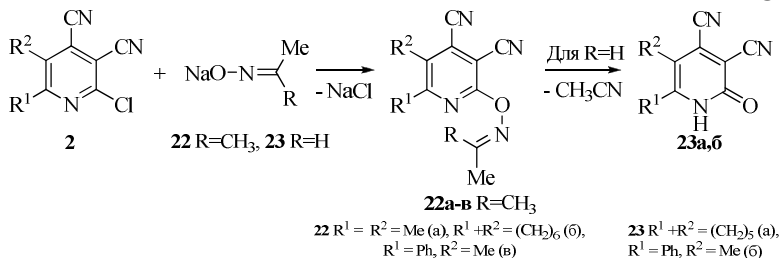
Схема 10



Структура соединений **20,21** предложена на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **20, 21** в отличие от исходных соединений **2** присутствует синглет в области 3.99-4.01 м.д., соответствующий протонам метоксигруппы. В спектре соединения **21** протон при атоме азота имидного фрагмента резонирует в области 11.18-11.28 м.д., сигнал которого не наблюдается в спектрах соединений **20**.

При взаимодействии исследуемых пиридинов **2** с оксиматами карбонильных соединений строение продуктов реакции зависит от используемого О-нуклеофила. Взаимодействие 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов с натриевой солью оксима ацетона приводит к продуктам нуклеофильного замещения атома галогена **22а-в**. 2-(Пропан-2-илиденаминоокси)пиридин-3,4-дикарбонитрилы **22а-в** образуются с выходами 73-90%. В результате реакции с оксиматом ацетальдегида первоначально образующиеся продукты замещения перегруппировываются с образованием 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов **23а,б**. Выходы конечных соединений составляют 71-86%.

Схема 11



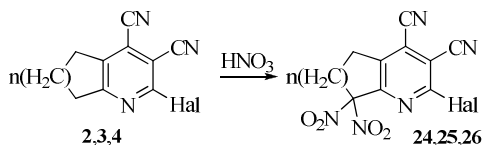
Структура соединений **22,23** предложена на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР ^1H соединений **22** и **23** в отличие от исходных пиридинов **2** соответственно присутствуют сигналы протонов метильных групп ацетоксимного фрагмента в сильном поле в области 2.03-2.11 м.д. в виде синглетов и сигнал протона при атоме азота дигидропиридинового цикла в слабом поле в области 13.28-13.38 м.д. в виде синглета.

4. Реакции 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов по алкильным и арильным заместителям

4.1. Синтез динитропроизводных 5,6-циклоалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов

В ходе исследования реакционной способности алкильных заместителей 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2-4**, было обнаружено, что при их кипячении в азотной кислоте (60-65%) продуктами реакции являются гем-динитропроизводные **24-26**. Выходы конечных соединений составляют 63-86% (сх. 12).

Схема 12



Соед.	Hal = Cl	Соед.	Hal = Br	Соед.	Hal = I
	n		n		n
24a	1	25a	1	26a	1
24б	2	25б	2	26б	2
24в	3	25в	3	26в	3
24г	4	25г	4	26г	4

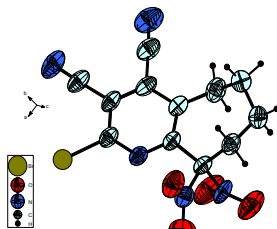


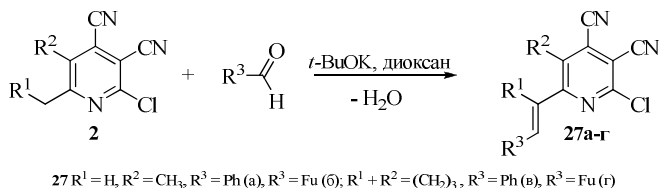
Рис. 3. Молекулярная структура соединения **25в**

Структура соединения **25в** установлена методом РСА (рис. 3), соединений **24-26** – сопоставлением ИК, ЯМР ^1H и масс-спектров.

Обнаружено, что взаимодействию пиридинов **2**, содержащих ароматический заместитель с азотной кислотой приводит к реализации электрофильного замещения в нем и образованию соответствующих арилнитропроизводных.

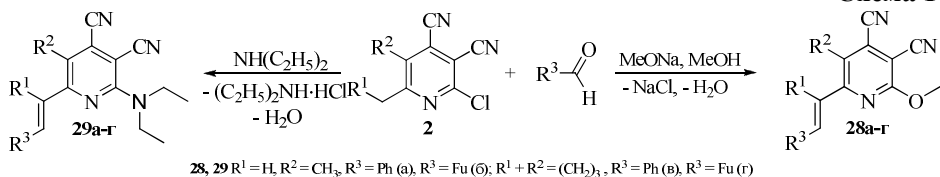
4.2. Взаимодействие 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с ароматическими альдегидами

5,6-Диалкилпиридины **2a-г** содержащие метильную или метиленовую группу в шестом положении пиридинового цикла, способны к взаимодействию с ароматическими альдегидами в присутствии *трет*-бутилата калия с образованием соединений **27a-г**. В качестве альдегидов были использованы бензальдегид и фурфурол. Реакция была проведена при нагревании в абсолютном 1,4-диоксане. Выходы соединений **27a-г** составляют 76-94%.



Ранее было описано взаимодействие 2-хлорпиридинов **2** с метанолятом натрия, в ходе которого образуются 2-метоксипиридины **20**. С целью разработки трехкомпонентной реакции и вовлечения двух реакционных центров исследуемых соединений **2** в одну синтетическую стадию в качестве основания при взаимодействии с ароматическими альдегидами был использован метанолят натрия. Использование системы 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрил – альдегид – CH_3ONa в абсолютном метаноле приводит к соединениям **28а-г** с выходами 75-83%. В данном случае реакция конденсации сопровождается замещением атома хлора на метоксигруппу. Применение диэтиламина вместо метанолята натрия в этой реакции также приводит к реализации двух процессов - конденсации и нуклеофильного замещения атома галогена диэтиламинным фрагментом. В результате образуются соединения **29а-г** с выходами 69-78%. Реакция осуществляется при кипячении в избытке диэтиламина.

Схема 14



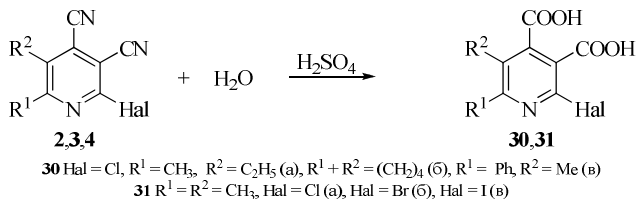
Структура соединений **27-29** предложена на основании данных ИК, ЯМР 1H спектроскопии и масс-спектрометрии. Характерной особенностью спектров ЯМР 1H соединений **27-29** является отсутствие сигналов протонов одной метильной или метиленовой группы, в отличие от соответствующих пиридинов **2**. Значение КССВ (15.2-15.5 Hz) для протонов при двойной связи углерод-углерод ($HC=CH$) в 5-метил-6-стирилпиридин-3,4-дикарбонитриле **27-29а** и 6-(2-(фуран-2-ил)винил)-5-метилпиридин-3,4-дикарбонитриле **27-29б** соответствует их *транс* положению. В соединениях **28** и **29** соответственно присутствуют сигналы протонов метоксигруппы в виде синглета в области 4.09-4.13 м.д. и сигналы протонов диэтиламинного фрагмента в виде триплета при 1.23-1.25 м.д., квартета при 3.69-3.71 м.д.

5. Реакции 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов по цианогруппам

5.1. Синтез 2-галогенпиридин-3,4-дикарбоновых кислот

Синтез дикарбоновых кислот **30,31** осуществлен при нагревании 5,6-диалкил(арил)-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2-4** с серной кислотой. Выходы 2-галогенпиридин-3,4-дикарбоновых кислот составляют 84-92%. В результате реакции реализуется гидролиз обеих цианогрупп до карбоксильных.

Схема 15

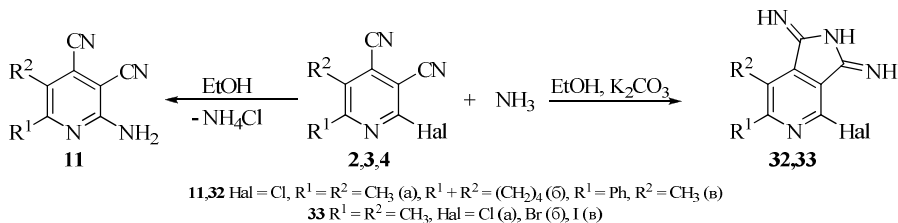


Структура соединений **30,31** предложена на основании данных ИК, ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ¹H соединений **30,31** присутствуют сигналы протонов карбоксильной группы в виде уширенного синглета в области 13.82-14.15 м.д. в отличие от исходных пиридинов **2-4**.

5.2. Синтез 4-галоген-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1,3-диаминов

Как было показано в главе 3.1, 2-галогенпиридины **2** реагируют с аммиаком с образованием 2-аминопиридинов **11** при повышенном давлении (нагревание в запаянной ампуле). Взаимодействие 5,6-диалкил(арил)-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2-4** с аммиаком при комнатной температуре в присутствии K₂CO₃ в этаноле приводит к региоспецифичному образованию пирролопиридинов **32,33**. В этих условиях атаке нуклеофила подвергается одна из карбонитрильных групп и в ходе последующей внутримолекулярной циклизации формируется пиррольный цикл. Соединения **32,33** образуются с выходами 64-86%.

Схема 16



В ходе взаимодействия пиридинов **2** с аммиаком образуется симметричный пиррольный фрагмент. С целью выявления более электрофильной карбонитрильной группы было изучено взаимодействие с первичными аминами, в

ходе которого наблюдается образование пиррольного фрагмента с несимметричным функциональным окружением. В результате взаимодействия исследуемых соединений **2-4** с ними в соотношении 1:1 при комнатной температуре в присутствии карбоната калия в этаноле наблюдается региоспецифичное образование соединений **34-37**. Выходы конечных соединений составили 63-81%.

Схема 17

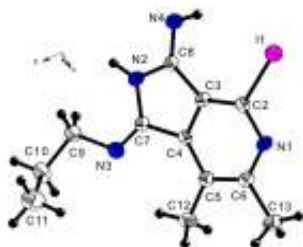
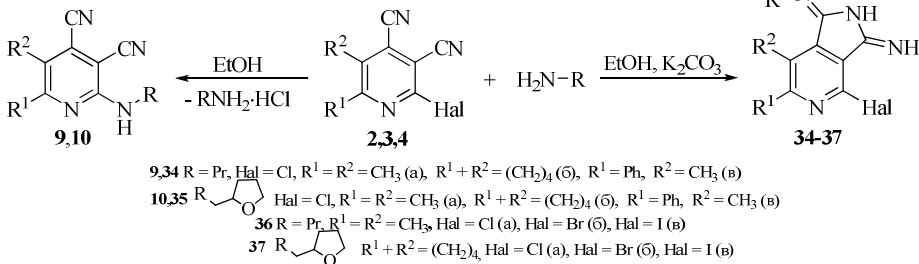


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **36в**

На основании строения продукта **36в** установленным методом РСА (рис. 4), нами было сделано предположение о том, что атаке нуклеофила подвергается карбонитрильная группа в четвертом положении пиридинового цикла, что свидетельствует о большей ее электрофильности по сравнению с карбонитрильной группой в третьем положении.

Структура соединения **36в** доказана РСА, соединений **34-37** сопоставлением данных ИК, ЯМР 1H спектроскопии и масс-спектрометрии.

6. Синтез гидрированных производных 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов

Обнаружено, что в результате взаимодействия 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **2** с боргидридом натрия в метаноле происходит частичное восстановление пиридинового цикла. Проведение реакции при комнатной температуре в течение 30 минут приводит к 5,6-диалкил-2-хлор-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилам **38а-г** с выходами 74-91%. При увеличении времени реакции до 24 ч реализуется дальнейшее восстановление, в ходе которого формируется 1,4,5,6-тетрагидропиридин **39**. Данное превращение реализовано для 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3,4-дикарбонитрила **2г** в метаноле или водно-диоксановой смеси. Использование последней приводит к увеличению выхода соединения **39**.

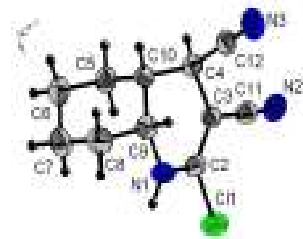
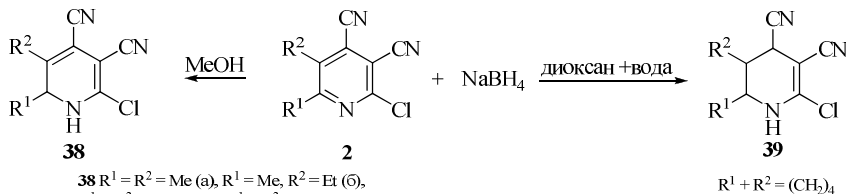


Рис. 5. Молекулярная структура соединения 39

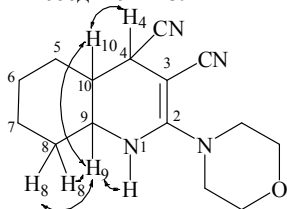


Рис. 6. Соединение 40

Структура соединений **38** предложена на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии. Структура соединения **39** установлена методом PCA (рис. 5).

Введение электронодонорного заместителя во второе положение пиридинового цикла уменьшает активность двойных связей, вследствие чего происходит увеличение времени реакции. 1,4,5,6-Тetraгидропроизводное **40** на основе

2-(морфолин-4-ил)пиридин-3,4-дикарбонитрила удалось синтезировать при комнатной температуре в течение 7 дней. Структура соединения **40** предложена на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии и масс-спектрометрии. Анализ спектра двумерного эксперимента ЯМР гомоядерной корреляции ^1H - ^1H COSY подтверждает структуру соединения **40** (рис. 6). Наиболее важные в дан-

ном случае являются недиагональные кросс-пики протонов связанных с атомами азота и C9, C8 и C9, C9 и C10, C4 и C10.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

1. Разработаны препаративные методы получения 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов, содержащих разнообразные алифатические, ароматические, а также гетероциклический заместители в 5 и 6 положениях пиридинового цикла как на основе взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с галогенводородными кислотами, так и при помощи трехкомпонентного одно-реакторного синтеза с использованием в качестве исходных реагентов тетрацианоэтилена, кетонов и хлороводородной кислоты.

2. В результате исследования реакционной способности 5,6-диалкил(арил)-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов по отношению к разнообразным нуклеофильным реагентам, таким как амины, аммиак, гидразин, азид натрия, тиолы, тиомочевина, метанолят, оксиматы, малонитрил показано, что наличие сильных электроноакцепторных заместителей в положениях 3

и 4 приводит к значительному повышению реакционной способности положения 2 пиридинового кольца по отношению к нуклеофильной атаке, на основании чего разработаны препаративные методы замещения атома галогена с образованием ранее неизвестных функциональноразмещенных пиридин-3,4-дикарбонитрилов.

3. Выявлено, что в случае бинуклеофильных гидразина и эфира меркаптоуксусной кислоты замещение галогена в 5,6-диалкил(арил)-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилах сопровождается присоединением к пространственно сближенной цианогруппе и образованием конденсированных систем: 3-амино-1*H*-пирозоло[3,4-*b*]пиридин-4-карбонитрилов и этиловых эфиров 3-амино-4-цианотиено[2,3-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты соответственно.

4. Систематическое исследование взаимодействия 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с N-нуклеофилами позволило определить условия селективного протекания реакции с первичными аминами: в спиртовой среде при нагревании реализуется нуклеофильное замещение галогена, а при комнатной температуре в присутствии карбоната калия нуклеофильное присоединение по цианогруппе. Показано, что из двух присутствующих цианогрупп в реакцию присоединения первоначально вовлекается цианогруппа, находящаяся в четвертом положении пиридинового цикла.

5. Выявлено, что взаимодействие 5,6-циклоалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с азотной кислотой (60-65%) приводит к образованию ранее неизвестных геминальных динитроалкилзамещенных производных пиридина по метиленовой группе в шестом положении.

6. Установлено, что конденсация 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с ароматическими альдегидами протекает с участием метильной или метиленовой группы при положении 6 пиридинового цикла в присутствии *трет*-бутилата калия с образованием *транс*-изомеров в случае 5,6-диметилпиридинов. Разработаны одnoreакторные трехкомпонентные методы синтеза с использованием системы алкилпиридин – альдегид – метанолят натрия (или диэтиламин), в которых реакция конденсации сопровождается замещением галогена соответственно на метоксигруппу (или диэтиламинный фрагмент).

7. Реализован гидролиз цианогрупп 5,6-диалкил(арил)-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов в среде концентрированной серной кислоты (96-98%), в результате чего получены 2-галогенпиридин-3,4-дикарбоновые кислоты.

8. Впервые изучено взаимодействие 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с боргидридом натрия, приводящее к 1,6-дигидро- и 1,4,5,6-тетрагидропиридинам, в которых частичное восстановление пиридинового кольца протекает с сохранением атома галогена и цианогрупп.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях
Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК для размещения
материалов диссертаций:

1. Ершов, О.В. Взаимодействие 4-арил-4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с хлороводородной кислотой / О.В. Ершов, К.В. Липин, **В.Н. Максимова**, А.В. Еремкин, Я.С. Каюков, О.Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – Вып. 3. – С. 484-485.

2. Липин К.В. Трехкомпонентный синтез 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов / К.В. Липин, **В.Н. Максимова**, О.В. Ершов, А.В. Еремкин, Я.С. Каюков, О.Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 4. – С. 623-624.

3. Липин К.В. Трёхкомпонентный синтез и биологическая активность 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов / К.В. Липин, **В.Н. Максимова**, О.В. Ершов, О.Е. Насакин, Л.Ф. Саттарова, Б.П. Струнин, В.А. Антипов, П.А. Гуревич // Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – Вып. 8. – С. 37-40.

4. Гуревич, П.А. Синтез и биологическая активность 2-галоген-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3,4-дикарбонитрилов / П.А. Гуревич, **В.Н. Максимова**, К.В. Липин, О.В. Ершов, О.Е. Насакин, Л.Ф. Саттарова, Н.Г. Могильный, Б.П. Струнин // Вестник Казанского технологического университета. – 2012. – Вып. 1. – С. 90-93.

5. Максимова, В.Н. Региоспецифичное взаимодействие 5,6-диалкил-2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов с аммиаком / В.Н. Максимова, О.В. Ершов, К.В. Липин, А.В. Еремкин, О.Е. Насакин // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 3. – С. 429-431.

Материалы конференций:

6. Максимова, В.Н. Синтез замещенных 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов [текст] / В.Н. Максимова, К.В. Липин, О.В. Ершов // Материалы XI Молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2008. – С. 143-145.

7. Липин, К.В. Различные направления реакции арилзамещенных тетрацианоалканонов с хлороводородной кислотой / К.В. Липин, **В.Н. Максимова**, М.Ю. Беликов, О.В. Ершов // Сборник статей Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы химической науки, практики и образования». – Курск. – 2009. – С. 134-136.

8. Беликов, М.Ю. Влияние заместителей в 5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3,4-дикарбонитрилах на глубину превращения в азотной кислоте [текст] / М.Ю. Беликов, К.В. Липин, **В.Н. Максимова**, О.В. Ершов, А.В. Еремкин // Сборник тезисов Всероссийской конференции «Химия нитросоединений и родственных азот-кислород систем». – Москва. – 2009. – С. 49.

9. Максимова, В.Н. Взаимодействие 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3,4-дикарбонитрила с альдегидами [Электронный ресурс] / В.Н. Максимова // Материалы Международного молодежного научного форума «ЛОМОНОСОВ-2010». – М.: МАКС Пресс. – 2010. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см.

10. Максимова, В.Н. Синтез и противоопухолевая активность 2-N-замещенных цианопиридинов [текст] / В.Н. Максимова, О.В. Ершов, О.Е. Насакин // Материалы Всероссийского молодежного научного семинара «Наука и инновации – 2010». – Йошкар-Ола: МарГУ. – 2010. – С. 158-161.

11. Максимова, В.Н. Реакционная способность 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов по отношению к N-нуклеофилам [текст] / В.Н. Максимова, О.В. Ершов // Сборник материалов Всероссийской конференции с элементами научной школы для молодежи «Актуальные проблемы органической химии». – Казань: КГТУ. – 2010. – С. 105.

12. Максимова, В.Н. Взаимодействие 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3,4-дикарбонитрила с аммиаком [Электронный ресурс] / В.Н. Максимова, К.В. Липин // Материалы международного молодежного форума «Ломоносов-2011». М.: МАКС Пресс, 2011. – 1 эл. опт. диск (DVD-ROM); 12 см. С. 279.

13. Максимова, В.Н. Взаимодействие 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов с тиолами [текст] / В.Н. Максимова // Тезисы докладов V Всероссийской конференции студентов и аспирантов «Химия в современном мире». – Санкт-Петербург. – 2011. – С. 306.

14. Максимова, В.Н. Синтез пиразольных производных пиридина на основе 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов и их биологическая активность [текст] / В.Н. Максимова, К.В. Липин, М.Ю. Иевлев // Сборник материалов Международной молодежной научно-практической конференции «Альфред Нобель и достижения мировой науки и цивилизации за 110 лет». – Казань. – 2011. – С. 124,125.

15. Максимова, В.Н. Превращения 2-галогенпиридин-3,4-дикарбонитрилов при действии тиолов [текст] / В.Н. Максимова, К.В. Липин // Сборник материалов Молодежной конференции «Международный год химии». – Казань. – 2011. – С. 79,80. ISBN 978-5-7882-1125-1.

16. Максимова, В.Н. Взаимодействие 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов со спиртами [текст] / В.Н. Максимова, О.В. Ершов, К.В. Липин // Материалы I Всероссийской научной конференции с Международным участием «Химия и современность». – Чебоксары. – 2011. – С. 47-50.

Подписано в печать Формат 60x84/16.

Бумага офсетная. Печать оперативная.

Усл. печ. л. 1,25. Тираж 100 экз. Заказ №

Отпечатано в типографии Чувашского государственного
университета им. И.Н. Ульянова

428015, Чебоксары, Московский просп., 15