

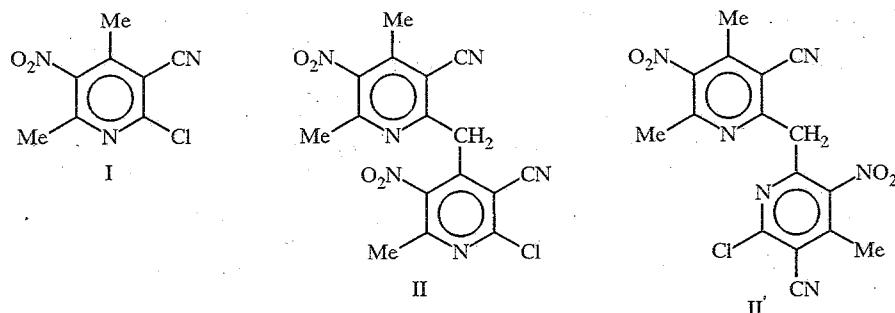
М. А. Юровская, О. Д. Митькин, В. Н. Нестеров

**АУТОГЕТАРИЛИРОВАНИЕ  
4,6-ДИМЕТИЛ-5-НИТРО-2-ХЛОР-3-ЦИАНОПИРИДИНА —  
НЕОЖИДАННОЕ ПРЕВРАЩЕНИЕ  
В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВАНИЙ**

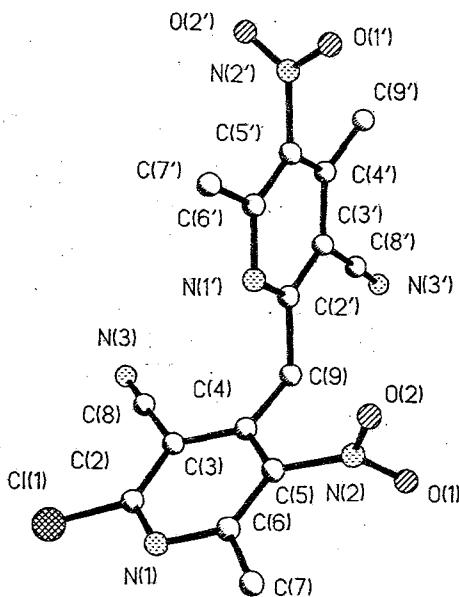
Обнаружено, что под действием оснований молекула 4,6-диметил-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридина претерпевает аутогетариллирование с образованием сдвоенных молекулы. На основании данных РСА установлено, что такой процесс идет исключительно по метильной группе в положении 4.

Одним из основных методов введения метильного заместителя в азиновое ядро является нуклеофильное замещение подвижного атома галогена на анион малонового эфира с последующим гидролизом и декарбоксилированием. Такой метод особенно часто применяется для нитроазинов [1—3]. Известно, что атом хлора в исследуемой молекуле 4,6-диметил-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридина (I) из-за наличия двух акцепторных заместителей в *ортосо*- и *пара*-положениях обладает значительной подвижностью и легко замещается на метокси- и этоксигруппу [4]. Поэтому у нас были все основания предполагать, что для соединения I можно использовать стандартный метод введения в ядро метильной группы нуклеофильным замещением атома хлора в положении 2 на анион малонового эфира.

Однако взаимодействие натриймалонового эфира с хлорпиридионом I в ДМФА не привело к идентифицируемым продуктам реакции. При проведении реакции в водно-ацетоновом растворе было выделено соединение II, которому на основании совокупности спектральных данных была приписана структура 2-(6-метил-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридинил-4)-метил-4,6-диметил-5-нитро-3-цианопиридина.



Такое неожиданное течение реакции может быть обусловлено увеличением CH-кислотности метильных групп за счет введения второго акцепторного заместителя в *ортосо*-, *пара*-положения к ним. В результате в условиях реакции могут протекать два процесса: нуклеофильное замещение атома хлора и депротонирование метильной группы с образованием аниона. Вероятно, в данном случае объемный анион малонового эфира в силу стерических факторов выступает здесь в роли основания, а не нуклеофила. Подтверждением этого служит образование соединения II из соединения I с высоким выходом при использовании в качестве основания *трет*-бутилата калия.



Общий вид молекулы II

Объяснением региоселективности аутогетарилирования по метильной группе в положении 4, по-видимому, может служить ее большая СН-кислотность по сравнению с метильной группой в положении 6.

ИК спектр соединения II подтверждает наличие нитро- (867 ( $\text{C}-\text{NO}_2$ ), 1300 ( $\text{NO}_2 s$ ), 1578  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2 as$ )) и циано- (2240  $\text{cm}^{-1}$ ) групп.

В спектре ПМР наблюдаются три синглетных сигнала метильных групп при 2,38, 2,47 и 2,63 м. д., а также сигнал метиленовой группы при 4,58 м. д.

В масс-спектре присутствуют пики молекулярных ионов  $\text{M}^+$  386,  $\text{M}+2$  388, процентное соотношение интенсивностей которых соответствует содержанию одного атома хлора в молекуле. Наблюдаемые пики фрагментарных ионов подтверждают наличие в молекуле двух нитрогрупп и атома хлора. Однако приведенные спектральные данные удовлетворяют как структуре II, так и альтернативной изомерной структуре II', которая могла бы образоваться при гетарилировании по группе  $6-\text{CH}_3$ .

Данные РСА позволили сделать однозначный выбор в пользу структуры II. По данным РСА (табл. 1, 2, рисунок), молекула соединения II неплоская: двугранный угол между двумя гетероциклами равен  $83,4^\circ$ , что обусловлено присутствием заместителей в *ортого*-положениях относительно мостикового атома C(9), которые вызывают ряд укороченных внутримолекулярных невалентных контактов:  $\text{N}(2) \dots \text{C}(9) 2,932(8)$ ,  $\text{C}(4) \dots \text{N}(1') 2,752(8')$ ,  $\text{C}(8) \dots \text{C}(9) 2,901(8)$ ,  $\text{C}(8') \dots \text{C}(9) 2,850(8)$  Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов N и C 3,25 Å, удвоенный радиус атома C 3,40 Å [5]).

Значительный разворот групп  $\text{NO}_2$  относительно плоскостей гетероциклов на  $102,5$  и  $77,7^\circ$  соответственно вызван стерическим влиянием соседних заместителей.

Остальные геометрические параметры молекулы II имеют обычные значения [6] и совпадают с установленными нами ранее [7] в подобных соединениях.

Известно, что метоксигруппа в активированных субстратах также способна замещаться на анион малонового эфира [8]. Мы надеялись, что замена атома хлора в хлорпиридине I на донорную метоксигруппу позволит нам достаточно снизить СН-кислотность метильных групп, чтобы избежать конкурентного процесса димеризации. Однако и в этом случае результатом

Таблица 1

## Длины связей в молекуле II

Cl(1)—C(2)	1,681 (6)	N(1')—C(6')	1,355 (6)	C(6)—C(7)	1,513 (7)
O(1)—N(2)	1,236 (9)	N(2')—C(5')	1,489 (7)	C(9)—C(2')	1,510 (7)
O(2)—N(2)	1,188 (8)	N(3')—C(8')	1,137 (8)	C(2')—C(3')	1,407 (6)
O(1')—N(2')	1,172 (8)	C(2)—C(3)	1,406 (7)	C(3')—C(4')	1,405 (7)
O(2')—N(2')	1,188 (8)	C(3)—C(4)	1,395 (7)	C(3')—C(8')	1,426 (7)
N(1)—C(2)	1,305 (8)	C(3)—C(8)	1,451 (9)	C(4')—C(5')	1,372 (7)
N(1)—C(6)	1,339 (7)	C(4)—C(5)	1,381 (7)	C(4')—C(9')	1,511 (6)
N(2)—C(5)	1,476 (8)	C(4)—C(9)	1,515 (6)	C(5')—C(6')	1,385 (6)
N(3)—C(8)	1,03 (1)	C(5)—C(6)	1,403 (7)	C(6')—C(7')	1,504 (8)
N(1')—C(2')	1,327 (6)				

Валентные углы  $\omega$  (град.) в молекуле II

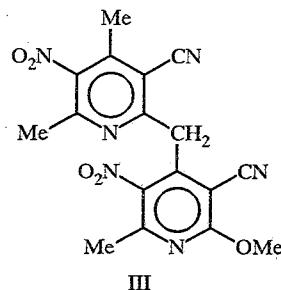
C(2)—N(1)—C(6)	118,4 (4)	N(1)—C(6)—C(7)	112,6 (4)
O(1)—N(2)—O(2)	118,7 (6)	C(5)—C(6)—C(7)	126,9 (5)
O(1)—N(2)—C(5)	119,6 (5)	N(3)—C(8)—C(3)	176,3 (8)
O(2)—N(2)—C(5)	121,7 (6)	C(4)—C(9)—C(2')	113,7 (4)
C(2')—N(1')—C(6')	118,7 (4)	N(1')—C(2')—C(9)	117,9 (4)
O(1')—N(2')—O(2')	122,4 (6)	N(1')—C(2')—C(3')	123,0 (4)
O(1')—N(2')—C(5')	119,3 (5)	C(9)—C(2')—C(3')	119,1 (4)
O(2')—N(2')—C(5')	118,4 (5)	C(2')—C(3')—C(4')	119,8 (4)
Cl(1)—C(2)—N(1)	115,9 (4)	C(2')—C(3')—C(8')	119,7 (4)
Cl(1)—C(2)—C(3)	119,5 (5)	C(4')—C(3')—C(8')	120,4 (4)
N(1)—C(2)—C(3)	124,5 (5)	C(3')—C(4')—C(5')	114,4 (4)
C(2)—C(3)—C(4)	118,6 (5)	C(3')—C(4')—C(9')	120,3 (4)
C(2)—C(3)—C(8)	121,1 (5)	C(5')—C(4')—C(9')	125,2 (5)
C(4)—C(3)—C(8)	120,3 (4)	N(2')—C(5')—C(4')	117,4 (4)
C(3)—C(4)—C(5)	115,9 (4)	N(2')—C(5')—C(6')	118,0 (4)
C(3)—C(4)—C(9)	120,7 (4)	C(4')—C(5')—C(6')	124,6 (5)
C(5)—C(4)—C(9)	123,4 (4)	N(1')—C(6')—C(5')	119,4 (4)
N(2)—C(5)—C(4)	119,0 (4)	N(1')—C(6')—C(7')	116,5 (4)
N(2)—C(5)—C(6)	118,9 (5)	C(5')—C(6')—C(7')	124,1 (5)
C(4)—C(5)—C(6)	122,1 (5)	N(3')—C(8')—C(3')	178,5 (6)
N(1)—C(6)—C(5)	120,4 (5)		

Таблица 2

Координаты атомов ( $\times 10^4$ ) в молекуле II

Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	Атом	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Cl(1)	27 (2)	8383 (2)	3569 (1)	C(5)	1824 (4)	6232 (5)	1473 (4)
O(1)	2013 (5)	4561 (5)	507 (4)	C(6)	2124 (5)	6278 (5)	2562 (4)
O(2)	3383 (5)	5688 (5)	563 (4)	C(7)	3089 (4)	5648 (5)	3165 (3)
O(1')	3878 (5)	9322 (5)	-3038 (5)	C(8)	-511 (7)	8338 (7)	1230 (5)
O(2')	2591 (5)	10516 (4)	-3036 (5)	C(9)	546 (5)	6782 (5)	-163 (3)
N(1)	1553 (4)	6954 (4)	3181 (3)	C(2')	1167 (4)	7561 (4)	-864 (3)
N(2)	2458 (5)	5459 (5)	819 (4)	C(3')	815 (4)	7613 (4)	-1946 (3)
N(3)	-1138 (9)	8862 (9)	881 (6)	C(4')	1419 (4)	8292 (5)	-2618 (3)
N(1')	2049 (4)	8142 (4)	-429 (3)	C(5')	2325 (4)	8867 (4)	-2124 (4)
N(2')	2989 (4)	9624 (5)	-2784 (3)	C(6')	2648 (4)	8809 (5)	-1054 (4)
N(3')	-896 (6)	6427 (6)	-2676 (4)	C(7')	3630 (5)	9461 (6)	-517 (4)
C(2)	740 (6)	7590 (5)	2742 (4)	C(8')	-129 (5)	6946 (5)	-2360 (4)
C(3)	405 (5)	7607 (5)	1656 (3)	C(9')	1085 (5)	8310 (5)	-3790 (4)
C(4)	947 (4)	6876 (5)	996 (3)				

реакции с натриймалоновым эфиром явилось образование метоксильного аналога III структуры II.



Спектр ПМР структуры III практически идентичен спектру соединения II, за исключением появления нового синглетного сигнала протонов метоксигруппы (4,04 м. д.), характерной для аналогичной группы исходного пиридина. Основные направления фрагментации молекулярного иона в масс-спектре соединения III совпадают с фрагментацией его хлористого аналога II (см. экспериментальную часть).

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2,4-Диметил-3-нитро-5-циан-6-хлорпиридин получен по методике [9], 2,4-диметил-6-метокси-3-нитро-5-цианопиридин — по методике [4]. Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Tesla BS-467A (60 МГц) в хлороформе- $D_1$ , внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры получены на приборе МАТ-III с прямым вводом вещества в ионный источник при ионизирующем напряжении 70 эВ при температурах, близких к температурам плавления образцов. ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 для суспензий в вазелиновом масле.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы соединения II моноклинные, при 20 °С:  $a = 11,729$  (4),  $b = 11,834$  (4),  $c = 12,722$  (4) Å,  $\beta = 94,54$  (2)°,  $V = 1760$  (2) Å<sup>3</sup>,  $d_{\text{выч}} = 1,459$  г/см<sup>3</sup>,  $Z = 4$ , пространственная группа  $P2_1/n$ . Параметры ячейки и интенсивности 3342 независимых отражений измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Siemens P3/PC ( $\lambda$  MoK $\alpha$ , графитовый монохроматор  $\theta/2\theta$ -сканирование до  $\theta_{\text{max}} = 26$ °). Структура расшифрована прямым методом, выявившим все неводородные атомы, и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 1951 отражению с  $I > 4\sigma$  ( $I$ ). Все атомы водорода объективно выявлены разностными фурье-синтезами, однако вследствие больших тепловых колебаний включены в уточнение с фиксированными позиционными и тепловыми параметрами  $U = 0,08$  Å<sup>2</sup>. Окончательные значения факторов расходимости  $R = 0,078$ ,  $R_w = 0,078$ . Все расчеты проведены по программе SHELXTL PLUS [10] (версия PC). Координаты неводородных атомов даны в табл. 3.

2-(6-Метил-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридилил-4)метил-4,6-диметил-5-нитро-3-цианопиридин (II). А. Растворяют 0,5 г (2,4 ммоль) 2,4-диметил-3-нитро-5-циан-6-хлорпиридина в 5 мл ацетона, добавляют 0,47 мл (3,0 ммоль) диэтилмалоната и при перемешивании раствор 0,19 г (4,8 ммоль) NaOH в 1 мл воды. Смесь перемешивают 1 ч, добавляют 2 мл воды и подкисляют уксусной кислотой. Ацетон отгоняют, остаток экстрагируют хлороформом, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают. Остаток пропускают через слой силикагеля 40/100 ммк толщиной 2 см, элюируя бензолом. Бензол отгоняют и остаток перекристаллизовывают из небольшого количества бензола. Получают 0,12 г (26%) 2-(6-метил-5-нитро-2-хлор-3-цианопиридилил-4)метил-4,6-диметил-5-нитро-3-цианопиридина (II).  $T_{\text{пл}}$  219...220 °С. Спектр ПМР: 2,38, 2,47, 2,63 (9Н, 3с, 4-, 6-, 6'-CH<sub>3</sub>), 4,58 м. д. (2Н, с, CH<sub>2</sub>). ИК спектр: 867 (C—NO<sub>2</sub>), 1300 (NO<sub>2</sub>s), 1578 (NO<sub>2</sub>as), 2240 cm<sup>-1</sup> (CN). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}, \%$ ): M<sup>+</sup> 386 (2,9), 372 (3,75), 371 (5,0), 379 (9,2), 369 (10,4), 343 (7,1), 342 (34,6), 341 (22,7), 340 (100), 339 (4,6), 325 (6,25), 324 (7,9), 323 (15,4), 322 (13,3), 310 (7,1), 305 (1,25), 304 (2,1), 296 (7,5), 295 (7,9), 294 (10,0), 293 (5,0), 282 (7,5), 281 (7,3), 280 (5,8), 279 (14,6). Найдено, %: C 49,46, H 2,78, N 21,59. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 49,68, H 2,85, N 21,73.

Б. Растворяют 190 мг (0,5 ммоль) 2,4-диметил-3-нитро-6-хлор-5-цианопиридина в 5 мл *трет*-бутилового спирта и добавляют к 60 мг (0,54 ммоль) *трет*-бутилата калия в 10 мл *трет*-бутанола. Смесь перемешивают 2 ч и оставляют на ночь, подкисляют уксусной кислотой, отгоняют растворитель и остаток пропускают через слой силикагеля, элюируя бензолом. Бензол отгоняют. Выход соединения II 125 мг (72%). Соединение идентично полученному по методу А.

2-(6-Метил-2-метокси-5-нитро-3-цианопиридино-4)метил-4,6-диметил- 5-нитро-3-цианопиридин. Растворяют 0,46 г (0,02 моль) натрия в 10 мл метанола, добавляют 2,9 мл (0,02 моль) диэтилмалоната и отгоняют метанол в вакууме. Остаток растворяют в 10 мл ДМФА и добавляют раствор 1,035 г (0,005 моль) 4,6-диметил-2-метокси-5-нитро-3-цианопиридина в 10 мл ДМФА. Смесь перемешивают 1 ч, оставляют на 20 ч, выливают в 50 мл воды. Добавляют 20 мл конц. HCl и кипятят 1 ч. Охлаждают и экстрагируют бензолом. Экстракт сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , бензол отгоняют и остаток делят на колонке с силикагелем 40/100 ммк, элюируя бензолом, а затем смесью бензол—этилацетат, 3 : 1. Получают исходный 4,6-диметил-2-метокси-5-нитро-3-цианопиридин, выход 0,12 г (26%) и 2-(6-метил-2-метокси-5-нитро-3-цианопиридили-4)метил-4,6-диметил- 5-нитро-3-цианопиридин, выход 0,205 г (48%).  $T_{\text{пл}}$  151...152 °C. Спектр ПМР: 2,47, 2,51, 2,57 (9Н, 3с, 4-, 6-, 6'- $\text{CH}_3$ ), 4,04 (3Н, с,  $\text{OCH}_3$ ), 4,57 м. д. (2Н, с,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}, \%$ ): М 382 (1), 365 (6), 364 (16), 336 (23), 335 (100), 319 (14), 318 (9), 290 (9), 275 (23), 261 (21), 204 (31), 176 (41), 119 (66), 77 (57). Найдено, %: С 53,50, Н 3,59, N 22,00.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 53,40, Н 3,66, N 21,99.

Авторы выражают благодарность РФФИ (гранты 96-03-32157 и 94-03-08338) за поддержку данной работы.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Прокопов А. А., Яхонтов Л. Н. // ХГС. — 1977. — № 11. — С. 1531.
2. Yurovskaya M. A., Afanasyev A. Z., Maximova F. V., Bundel Yu. G. // Tetrahedron. — 1993. — Vol. 40. — P. 4945.
3. Rose F. L. // J. Amer. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 4116.
4. Mariella R. P., Callahan J. J., Jibril A. O. // J. Org. Chem. — 1955. — Vol. 20. — P. 1721.
5. Bondi A. // J. Phys. Chem. — 1966. — Vol. 70. — P. 3006.
6. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — N 1. — P. 1.
7. Юрловская М. А., Хамлова И. Г., Несторов В. Н., Шишкин О. М., Стручков Ю. Т. // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1543.
8. Бхаумик М. Дис....канд. хим. наук. — МГУ, 1985. — 86 с.
9. Wibaut J. P., Unlenbroek J. H., Kooijman E. C., Kettenes D. K. // Rec. Trav. Chim. — 1960. — Vol. 79. — P. 481.
10. Robinson W., Sheldrick G. M. // Crystallographic computing. Techniques and new technologies. — Oxford Univ. Press: Oxford, 1988. — 366 p.