

А. В. Карчава, Ф. В. Максимова, М. А. Юровская

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ДИПИРИДИЛАЦЕТИЛЕНОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПАЛЛАДИЙКАТАЛИЗИРУЕМОГО
КРОСС-СОЧЕТАНИЯ ЭТИНИЛ- И ГАЛОГЕНОПИРИДИНОВ

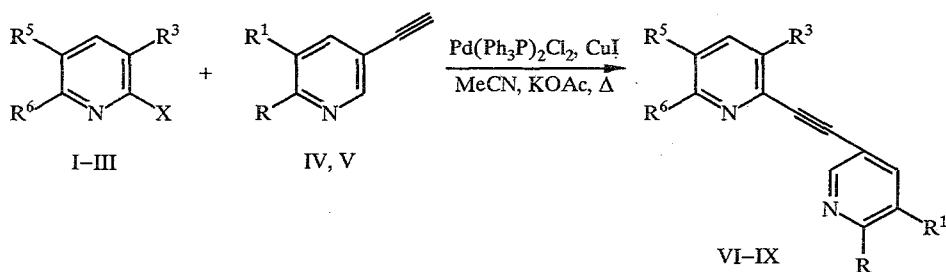
Получен ряд дипиридилацетиленов взаимодействием этинилпиридинов с хлор- и бромопиридинами при катализе фосфиновыми комплексами палладия в присутствии йодида меди и основания.

В последние годы было обнаружено, что дипиридилацетилены обладают разнообразными полезными свойствами и могут быть интересны как исходные соединения для получения жидких кристаллов [1], материалов, используемых в нелинейной оптике [2], а также как потенциальные биологически активные вещества (см., например, [3]).

Известные методы получения соединений этого класса основаны на использовании бромирования - дегидробромирования дипиридилэтиленов [4], синтез которых представляет собой самостоятельную задачу. В 80—90-годы были разработаны методы синтеза дипиридилэтиленов, основанные на взаимодействии арилметилфосфонатов с арилкарбальдегидами (реакция Вадсворта—Эммонса) [5] либо на сочетании арилкарбальдегидов в присутствии соединений низковалентного титана (реакция МакМарри) [6], приводятся данные об использовании модифицированной реакции Хорнера—Эммонса для получения 4-пиридилфенилацетиленов из 4-пиридилкарбальдегида [7]. Однако все методы получения соединений этого класса из карбонильных производных пиридина многостадийны, кроме того, они не могут считаться универсальными, поскольку различные карбальдегиды пиридинового ряда труднодоступны.

Более перспективная синтетическая схема получения дипиридилацетиленов, на наш взгляд, может быть основана на использовании реакции кросс-сочетания галогенопроизводных пиридина с этинилпиридинами при катализе системой Pd^0/Cu^I . Хотя реакции галогенопиридинов с терминальными ацетиленами известны [8—10], анализ литературных данных показывает, что наиболее широко в этих реакциях используются йодо- и бромпроизводные. Хлорпиридины (особенно β -хлорпроизводные пиридинового ряда) значительно менее активны в различных палладийкатализируемых реакциях [11]. Наличие акцепторных заместителей, таких, как нитро-, циано-, N-оксидная группы, увеличивает реакционную способность хлорпиридинов в реакциях кросс-сочетания. Этот факт имеет существенное значение, поскольку хлорпиридины, в особенности α -производные, в большей степени доступны (как коммерчески, так и синтетически) и более устойчивы, чем соответствующие бром- и йодпроизводные.

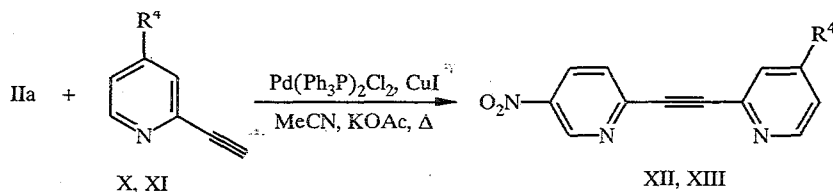
Нам удалось ввести в реакцию кросс-сочетания не только бром-, но и хлорпиридины при использовании бис(трифенилфосфино)палладия и йодида меди (I) в качестве катализаторов (1 мол. % каждого) и получить ряд дипиридилацетиленов VI—IX, XII, XIII, XV, XX. Реакцию проводили в ацетонитриле при нагревании до 50...80 °С, в качестве основания использовали ацетат калия, поскольку при взаимодействии нитрохлорпиридинов с этинилпиридинами в условиях, описанных ранее [8] для реакций галогенпиридинов с терминальными ацетиленами (растворитель — триэтил-амин), выходы продуктов сочетания чрезвычайно низки.



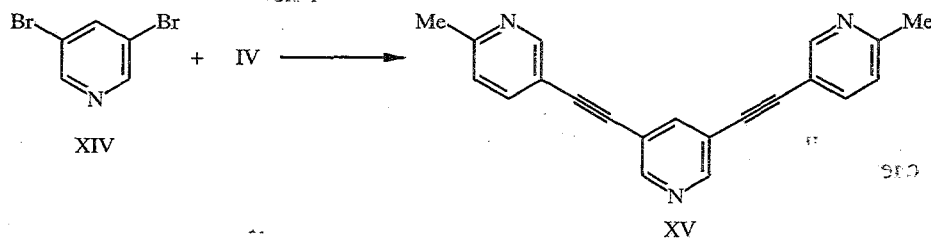
I R³=R⁵=R⁶=H, X=Br; II R³=R⁶=H, R⁵=NO₂, X=Cl; III R³=R⁶=H, R⁵=NO₂, X=Br;

III R³=R⁶=Me, R⁵=NO₂, X=Br; IV R¹=H, R=Me; V R, R¹=

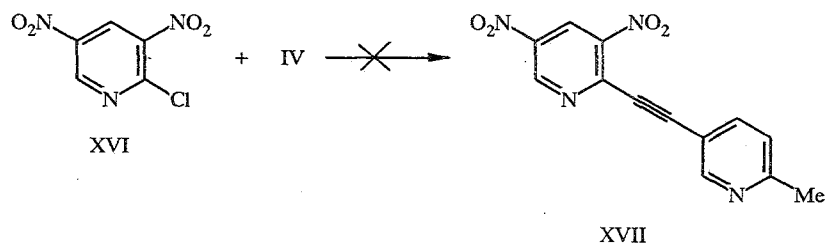
Этилпиридин вводили в реакционную смесь постепенно, так как при введении всего количества реагента в начале реакции с хлорнитропиридином наблюдалось существенное увеличение образования продукта гомосочетания терминального ацетилена. Например, при реакции 2-хлор-5-нитропиридина (IIa) с 3-этил-6-метилпиридином (IV) побочный продукт реакции образуется с выходом 40% (определено хромато-масс-спектрометрически). В этом случае отмечено также понижение общего выхода продуктов превращения исходных соединений. Вероятно, это связано с протеканием побочных окислительно-восстановительных процессов с участием Pd⁰ и нитрогруппы, которые успешно конкурируют с основным направлением процесса, особенно в случае хлорпроизводного, поскольку связь углерод—хлор малоактивна на стадии окислительного присоединения Pd⁰.



X, XII R=H; XI, XIII R⁴=Me



Взаимодействие 3,5-динитро-2-хлорпиридина (XVI) с ацетиленом IV сопровождалось образованием трудноидентифицируемой смеси, в которой не был обнаружен ожидаемый ацетилен XVII.



Условия реакций кросс-сочетания, константы и выходы дипиридилацетиленов

Реагенты		Условия реакции*	Время реакции, ч	Продукт реакции	Брутто-формула	T _{пл} , °С (растворитель)	Выход* ² , %
галогено-пиридин	этинил-пиридин						
I	IV	A	10	VI	C ₁₃ H ₁₀ N ₂	75 (бензол—гексан)	80
IIa	IV	B	3	VII	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂	190 (MeCN)	60
		A	10				Следы
IIб	IV	B	1	VIII	C ₁₆ H ₉ N ₃ O ₂	198 (EtOH)	80
IIa	V	B	3				80
III	IV	A	15	IX	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂	152...154 (CCl ₄)	68
		B	4				70
IIIa	X	B	3	XII	C ₁₂ H ₇ N ₃ O ₂	192 (ацетон)	72
IIIб		B	0,5				85
IIIa	XI	B	3	XIII	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₂	195 (ацетон)	78
XIV	IV	B	5	XV	C ₂₁ H ₁₅ N ₃	223 (бензол—гексан)	65

* Триэтиламин, 30 °С (А); ацетонитрил, КОАС, кипячение (Б).
*² После колоночной хроматографии.

Вероятно, это связано с образованием хелатного комплекса с участием нитрогруппы в *орто*-положении в палладийорганическом интермедиате; неактивного на стадии переметеллирования. Аналогичная картина наблюдалась при кросс-сочетании N-оксида 2-хлорпиразина с терминальными ацетиленами [11]. Однако в литературе известны примеры превращения галогенопроизводных пиридина, содержащих нитрогруппу в *орто*-положении к атому галогена, например взаимодействие 2-хлор-3-нитропиридина с фенилборной кислотой [12] и 2,6-диметил-3-нитро-4-йодопиридина с триметилсилилацетиленом [13]. Успешное протекание реакций кросс-сочетания в этих случаях связано либо с использованием хелатообразующего бидентатного фосфинового лиганда — бис(дифенилфосфино)бутана [12], либо с наличием метильной группы в *орто*-положении по отношению к нитрогруппе [13], что, по-видимому, препятствует координированию атома кислорода нитрогруппы по атому палладия в палладийорганическом интермедиате.

Известно, что реакция кросс-сочетания галогенопроизводных пиридина с терминальными ацетиленами — удобный метод получения не только дизамещенных ацетиленов, но и терминальных пиридилацетиленов. В последнем случае обычно используют реакции кросс-сочетания галогенопиридинов с триметилсилилацетиленом [14] либо с 2-метилбут-3-ин-2-олом [15] с последующей обработкой продукта сочетания КОН в метаноле или NaOH в толуоле соответственно. Попытка получить 2-этинил-5-нитро-3,6-диметилпиридин из соответствующего бромпроизводного с использованием триметилсилилацетилена оказалась безуспешной. Реакция проходила с образованием неидентифицируемой смеси соединений. Следует подчеркнуть, что неудача связана, по-видимому, с наличием в пиридиновом кольце нитрогруппы, поскольку сочетание 2-бромпиридина и 2-бromo-4-метилпиридина протекало успешно. В связи с этим мы нашли другой способ получения нитроэтинилпиридинов, аналогичный описанному ранее для получения этинилбензолов [16]. Реакцией кросс-сочетания 2-бromo-5-нитро-3,6-диметилпиридина (III) с пропаргильным спиртом был получен 2-(гидроксиметилэтинил)-5-нитро-3,6-диметилпиридин (XVIII) с выходом 60%. Обработкой последнего оксидом марганца (IV) удалось получить 2-этинил-5-нитро-3,6-диметилпиридин с выходом 90%.

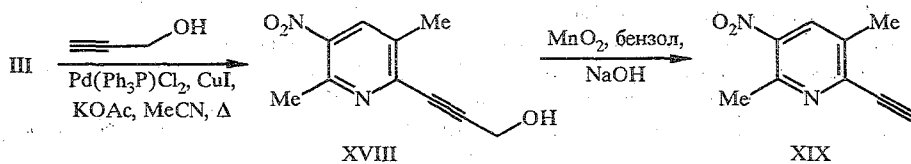


Таблица 2

Спектральные характеристики дипиридилацетиленов

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹		Масс-спектр (70 эВ), m/z (отн. %)	Спектр ПМР, δ, м. д. (растворитель)
	C=C	NO ₂		
VI	2228	—	194 (M ⁺ , 100), 193 (32), 192 (10), 179 (8), 167 (5), 166 (6), 140 (3), 139 (3), 128 (3), 97 (3), 83 (5), 78 (4), 63 (3), 51 (4)	6-Метилпиридил-3: 7,54 (1H, д, J = 8,20 Гц, 5-H); 7,77 (1H, д. д, J = 2,40; 8,20 Гц, 4-H); 8,73 (1H, д, J = 2,40 Гц, 2-H); пиридил-2: 7,17 (1H, м, 3-H); 7,27 (1H, м, 5-H); 7,70 (1H, м, 4-H); 8,64 (1H, м, 6-H) (CDCl ₃)
VII	2230	1525, 1356	239 (M ⁺ , 100), 193 (22), 166 (35), 116 (11), 75 (11), 51 (13)	6-Метилпиридил-3: 2,62 (3H, с, CH ₃); 7,39 (1H, д. д, J = 0,80; 8,05 Гц, 5-H); 7,87 (1H, д. д, J = 2,23; 8,03 Гц, 4-H); 8,74 (1H, д. д, J = 0,79; 2,19 Гц, 2-H); 5-нитропиридил-2: 8,50 (1H, д. д, J = 0,67; 8,58 Гц, 3-H); 8,67 (1H, д. д, J = 2,68; 8,60 Гц, 4-H); 9,44 (1H, д. д, J = 0,68; 2,65 Гц, 6-H) (CDCl ₃)
VIII	2229	1525, 1362	275 (M ⁺ , 100), 229 (18), 202 (26), 175 (5), 152 (4), 114 (3), 101 (10), 87 (9), 75 (4), 51 (5)	Хинолил-3: 7,65...7,96 (2H, м); 8,05...8,09 (2H, м); 8,57 (1H, уш. с, 4-H); 9,04 (1H, уш. с, 2-H); 5-нитропиридил-2: 7,95 (1H, д, J = 8,50 Гц, 5-H); 8,54 (1H, д. д, J = 2,70; 8,50 Гц, 4-H); 9,39 (1H, д, J = 2,71 Гц, 6-H) (CD ₃ CN)
IX	2232	1525, 1358	243 (M ⁺ , 100)	3,6-Диметил-5-нитропиридил-2: 2,59 (3H, с, CH ₃); 2,86 (3H, с, 6-CH ₃); 8,19 (1H, с, 4-H); 6-метилпиридил-3: 2,62 (3H, с, 6-CH ₃); 7,21 (1H, д, J = 7,86 Гц, 5-H); 7,81 (1H, д. д, J = 7,96; 2,20 Гц, 4-H); 8,76 (1H, д. д, J = 2,04 Гц, 2-H) (CDCl ₃)
XII	2239	1520, 1360	225 (M ⁺ , 100), 179 (37), 152 (78), 78 (72)	Пиридил-2: 7,45 (1H, д. д, J = 1,25; 4,83; 7,65 Гц, 5-H); 7,72 (1H, м, 3-H); 7,84 (1H, м, 4-H); 8,67 (1H, м, 6-H); 5-нитропиридил-2: 7,89 (1H, д. д, J = 0,74; 8,61 Гц, 3-H); 8,58 (1H, д. д, J = 2,70; 8,61 Гц, 4-H); 9,40 (1H, д. д, J = 0,74; 2,70 Гц, 6-H) (CD ₃ CN и DMSO-D ₆)
XIII	2229	1530, 1350	239 (M ⁺ , 100), 193 (27), 181 (6), 166 (42), 154 (18), 92 (22), 65 (17), 57 (7), 51 (9), 41 (14), 40 (13)	4-Метилпиридил-2: 2,42 (3H, с, CH ₃); 7,32 (1H, д. д, J = 1,71; 5,00 Гц, 5-H); 7,62 (1H, д. д, J = 0,41; 1,71 Гц, 3-H); 8,53 (1H, д. д, J = 0,66; 5,00 Гц, 6-H); 5-нитропиридил-2: 7,99 (1H, д. д, J = 0,70; 8,60 Гц, 3-H); 8,68 (1H, д. д, J = 2,68; 8,61 Гц, 4-H); 9,42 (1H, д. д, J = 0,68; 2,66 Гц, 6-H) (ацетон-D ₆)
XV	2226	—	309 (M ⁺ , 100)	7,96 (1H, т, J = 1,96 Гц, 4-H); 8,96 (2H, д, J = 1,90 Гц, 2- и 6-H); 6-метилпиридил-3: 2,56 (6H, с, CH ₃); 7,19 (2H, д, J = 8,00 Гц, 5-H); 7,74 (2H, д. д, J = 2,16; 8,00 Гц, 4-H); 8,66 (2H, д, J = 2,00 Гц, 2-H) (CD ₂ Cl ₂)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Varian VXR-400 в различных растворителях, внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектрах ПМР соединений VI—IX, XII, XIII сделано на основании экспериментов по двойному резонансу. Масс-спектры получены на приборе KRATOS MS 25 RFA.

Данные элементного анализа всех синтезированных соединений на С, Н и N соответствуют вычисленным.

2-Этинилпиридин (X) и 3-этинилхинолин (V) были получены согласно методам, описанным в работах [14, 15].

2-Этинил-4-метилпиридин (XI, C_8H_7N) получен аналогично [15] из 2-бromo-4-метилпиридина и 2-метилбут-3-ин-2-ола в две стадии с общим выходом 70%, $T_{кип}$ 90...92 °C (13 мм рт. ст.). ИК спектр: 2120 ($C\equiv C$), 3300 cm^{-1} ($\equiv CH$); масс-спектр (70 эВ): найдено: M^+ 117, вычислено: M 117. 3-Этинил-6-метилпиридин (V) получен по методу [17].

Реакция кросс-сочетания галогенопиридинов с этинилпиридинами (общая методика). К раствору галогенопроизводного пиридина (1 ммоль, 0,14 моль/л) в соответствующем растворителе (см. табл. 1) добавляют 196 мг (2 ммоль) ацетата калия. Смесь перемешивают 5 мин в токе аргона, добавляют 7 мг (0,01 ммоль) дихлорида бис(трифенилфосфино)палладия и 2 мг (0,01 ммоль) йодида меди(I). К полученной смеси при перемешивании и нагревании добавляют по каплям раствор этинилпиридина (1,2 ммоль, 0,24 моль/л). После окончания добавления раствора этинилпиридина реакционную смесь перемешивают при нагревании в течение времени, указанного в табл. 1. Затем раствор фильтруют, упаривают в вакууме, остаток растворяют в смеси бензол—этилацетат, 10 : 1, (2 мл) и быстро пропускают через колонку с нейтральной окисью алюминия (10 г). Растворитель упаривают, остаток очищают методом флэш-хроматографии на силикагеле (20 г), в качестве элюента используют хлороформ. Условия реакций, константы и выходы дилипиридилацетилена приведены в табл. 1, спектральные данные — в табл. 2.

2-(Гидроксиметилэтинил)-5-нитро-3,6-диметилпиридин (XVIII, $C_{10}H_{10}N_2O_3$). К раствору 346 мг (1,5 ммоль) 2-бromo-5-нитро-3,6-диметилпиридина в 20 мл ацетонитрила добавляют 40 мг (0,06 ммоль) дихлорида бис(трифенилфосфино)палладия, 20 мг (0,1 ммоль) йодида меди(I) и 376 мг (3,8 ммоль) ацетата калия. Затем в токе аргона вводят 0,1 г (1,8 ммоль) пропин-2-ола. Реакционную смесь перемешивают при 60 °C 2 ч, затем фильтруют, осадок дважды промывают ацетонитрилом. Объединенный фильтрат упаривают досуха, сухой остаток экстрагируют эфиром. Эфир упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси бензол—циклогексан, 1 : 2. Получают 185 мг (60%) желтого кристаллического вещества, $T_{пл}$ 121...123 °C. ИК спектр: 1370, 1515 (NO_2), 2260 ($C\equiv C$), 3280 cm^{-1} (OH). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 2,48 (3H, с, CH_3); 2,82 (3H, с, CH_3); 4,60 (2H, с, CH_2); 5,02 (1H, уш. с, OH); 8,15 м. д. (1H, с, 4-H).

2-Этинил-5-нитро-3,6-диметилпиридин (XIX, $C_9H_8N_2O_2$). К раствору 1,03 г (5 ммоль) 2-(гидроксиметилэтинил)-5-нитро-3,6-диметилпиридина в 20 мл бензола добавляют 1,4 г (25 ммоль) измельченного гидроксида калия и 4,35 г (0,05 моль) диоксида марганца. Смесь перемешивают при комнатной температуре 30 мин, фильтруют, остаток диоксида марганца промывают несколько раз эфиром. Растворитель упаривают, остаток перекристаллизовывают из смеси гексан—бензол, 8 : 1. Получают 0,8 г (90%) желтого кристаллического вещества. $T_{пл}$ 98 °C. ИК спектр: 1345, 1572 (NO_2), 2130 ($C\equiv C$), 3310 cm^{-1} ($\equiv CH$). Спектр ПМР (ацетон- D_6): 2,53 (3H, с, CH_3), 2,73 (3H, с, CH_3), 4,30 (1H, с, $\equiv CH$), 8,30 (1H, с, 4-H).

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований за финансирование работы (код проекта 93-03-4593).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Seto K., Shimajitosyo H., Matsubara H., Tokahashi S. // Chem. Lett. — 1990. — N 6. — P. 323.
2. Conjugated Polymeric Materials: Opportunities in Electronics / Eds. J. L. Bredas, R. R. Chance. — NATO ASI Ser. 182. — Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1990.
3. Chandraratna R. A. // XIII International Symposium on Medicinal Chemistry. Book of abstracts. — Paris, 1994. ML 29.
4. Windsheif P.-M., Vögtle F. // Synthesis. — 1994. — N 1. — P. 87.
5. Newkome G. R., Roper J. M., Robinson J. M. // J. Org. Chem. — 1980. — Vol. 45. — P. 4380.

6. *McMurry J. E.* // *Chem. Rev.* — 1989. — Vol. 55. — P. 263.
7. *Kondo K., Ohnishi N., Takemoto K., Yoshida H., Yoshida K.* // *J. Org. Chem.* — 1992. — Vol. 57. — P. 1622.
8. *Sonogashira K., Hagihara N.* // *Tetrah. Lett.* — 1975. — Vol. 16. — P. 4467.
9. *Gibson H. J., d'Alarcao M., Leonard N. J.* // *J. Org. Chem.* — 1985. — Vol. 50. — P. 2462.
10. *Tilley J. M., Coffen D. L., Schaer B. N., Lind J.* // *J. Org. Chem.* — 1987. — Vol. 52. — P. 2469.
11. *Sato N., Hayakawa A., Takeuchi R.* // *J. Heterocycl. Chem.* — 1990. — Vol. 27. — P. 503.
12. *Mitchell M. B., Wallbank P. J.* // *Tetrah. Lett.* — 1991. — Vol. 32. — P. 2273.
13. *Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H.* // *Heterocycles.* — 1984. — Vol. 22. — P. 1347.
14. *Sakamoto T., Shiraiva M., Kondo Y., Yamanaka H.* // *Synthesis.* — 1983. — N 4. — P. 312.
15. *Ames D. E., Bull D., Tokundwa C.* // *Synthesis.* — 1981. — N 4. — P. 364.
16. *Bumagin N. A., Popomarev A. B., Beletskaya I. P.* // *Synthesis.* — 1984. — N 9. — P. 728.
17. *Кост А. Н., Терентьев П. Б., Мошеницева Л. В.* // *Методы получения химических реактивов и препаратов.*—М., 1964.— Вып. 2. — С. 73.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 22.11.94