

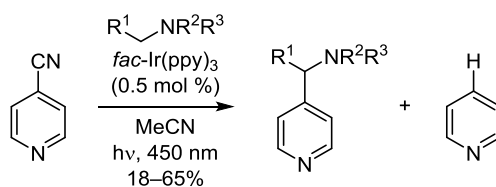
Взаимодействие 4-цианопиридина с третичными аминами в условиях фотокатализа

Алексей Ю. Воробьев^{1,2*}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: vor@nioch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск, 630090, Россия

Поступило 12.09.2018
Принято после доработки 10.12.2018



$R^1, R^2 = \text{H, Me, Et, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr}; R^3 = \text{Et, } i\text{-Pr, } n\text{-Bu, } (\text{CH}_2)_2\text{OH, } (\text{CH}_2)_2\text{NMe}_2$

Изучено взаимодействие 4-цианопиридина с третичными алифатическими аминами в условиях фотокатализа комплексом *fac*-трис[2-фенилпиридинато-*C*²,*N*]иридия(III). Реакции приводят к арилированию связи α-С–Н амина с образованием соответствующих производных пиридин-4-ила наряду с незамещенным пиридином.

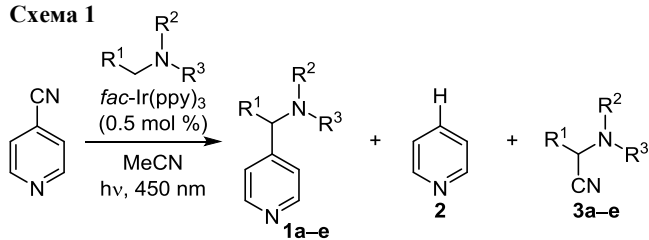
Ключевые слова: третичные амины, 4-цианопиридин, арилирование, С–Н-активация, фотокатализ видимым светом.

Фотокатализ видимым и УФ светом стал удобным и широко применяемым инструментом органического синтеза в последние годы.^{1,2} Одним из направлений использования фотокатализа является функционализация связей α-С–Н в третичных аминах.^{3–5} В качестве субстратов в данных реакциях чаще всего выступают замещенные бензиламины и их аналоги, например тетрагидроизохинолины, либо *N,N*-диалкилзамещенные ариламины. Фотокаталитическая активация алифатических аминов также возможна. Например, взаимодействие третичных аминов с триметилсилилцианидом в присутствии красителя бенгальского розового и воздуха при облучении видимым светом приводит к α-аминонитрилам.⁶ Также была показана возможность α-С–Н-арилирования алифатических аминов 2-хлоразолами в присутствии *fac*-трис[2-фенилпиридинато-*C*²,*N*]иридия(III) (*fac*-Ir(ppy)₃) при облучении синим светом.⁷ Кроме того, в реакциях фотокаталитического арилирования могут быть использованы ароматические нитрилы.⁸ В том числе известно фотокаталитическое бензилирование 4-цианопиридина и его аналогов 1-бензил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинами.⁹ В настоящей работе было изучено взаимодействие 4-цианопиридина с третичными алифатическими аминами в условиях фотокатализа.

Облучение синим светом (λ 450 нм) раствора 4-цианопиридина и Et₃N в MeCN в присутствии *fac*-Ir(ppy)₃ до полной конверсии цианопиридина приводит к смеси 4-алкиламинопиридина **1a** и незамещенного пиридина **2** (схема 1, табл. 1). Также методом спектроскопии ЯМР ¹H в реакционной смеси был обнаружен аминонитрил **3a**. В отсутствие облучения или иридиевого комплекса реакция не происходит. Другие широко используемые фотокатализаторы, такие как дихлорид трис(2,2'-бипиридил)рутения, эозин, бенгальский розовый и родамин 6G, приводят лишь к следовым количествам продуктов. Замена MeCN на Me₂CO, ДМФА, ТГФ или PhH, приводит к значительному снижению скорости реакции, а в ДМСО в качестве единственного продукта реакции обнаруживается пиридин. Уменьшение загрузки катализатора до менее 0.5 моль. % приводит к существенному снижению скорости реакции, в то же время увеличение загрузки *fac*-Ir(ppy)₃ не приводит к заметному увеличению скорости и выхода реакции (файл сопроводительной информации).

Ранее соединение **1a** было получено облучением смеси пиридина и Et₃N (в соотношении 1:1 по объему) жестким УФ излучением (253 нм).¹⁰ Однако выход целевого соединения был крайне низок – ~0.4% в смеси с другими продуктами, а для его выделения потребо-

Схема 1



a $R^1 = Me, R^2 = R^3 = Et$; **b** $R^1 = Me, R^2 = R^3 = i-Pr$;
c $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = (CH_2)_2OH$;
d $R^1 = H, R^2 = Me, R^3 = (CH_2)_2NMe_2$; **e** $R^1 = n-Pr, R^2 = R^3 = n-Bu$

Таблица 1. Выходы соединений **1a-d**

и соотношение продуктов **1a-d:2** в реакционных смесях по данным спектроскопии ЯМР

Соединение	Выход, %	Соотношение 1a-d:2
1a	25	1:2.4
1b	18	1:3.6
1c	65	2.8:1
1d	14 (54)*	5.5:1
1e	—** (8)	1:4.8

* В скобках приведен выход, определенный по данным спектроскопии ЯМР реакционной смеси.

** Соединение не было выделено в индивидуальном состоянии.

валось использование препаративной ГЖХ. В связи с этим методика с использованием фотокатализатора, несмотря на невысокий выход продукта, является более предпочтительной.

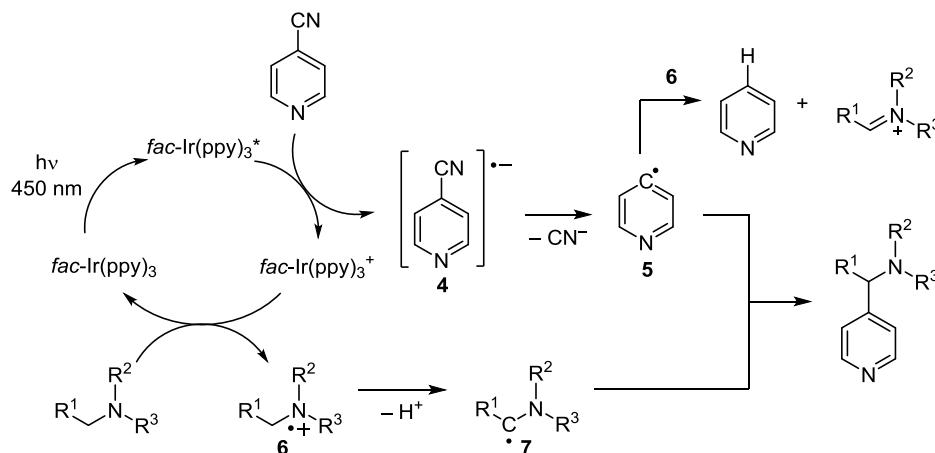
Другие третичные алифатические амины также образуют продукты α -C-N-арилрования (схема 1, табл. 1). В стерически нагруженном диизопропилэтиламине арирование происходит исключительно по этильной группе с образованием продукта **1b**. Однако основным продуктом реакции является незамещенный пиридин. Метилзамещенные амины образуют продукты арирования с существенно большими выходами. Так, N,N -диметиэтиламин реагирует селективно, 4-пиридинильный фрагмент присоединяется по метильной группе. Наряду с продуктом **1c** был выделен аминитрил **3c**. Арирование только

метильной группы также происходит в случае тетраметилэтилендиамина (ТМЭДА). Однако анализ реакционной смеси методом ГХ-МС показал, что наряду с продуктом моноарилрования получается набор изомерных продуктов диарилрования ТМЭДА, чего не наблюдалось в предыдущих случаях. Трибутиламин образует продукт **1e** в смеси с рядом других веществ, среди которых, по данным ГХ-МС, преобладают аминитрил **3e**, выделить пиридин **1e** в чистом виде не удалось. Низкая реакционная способность трибутиламина в реакции α -C-N-арилрования, по-видимому, связана с его плохой растворимостью в MeCN, реакция фактически идет в двухфазной системе.

Строение полученных соединений подтверждается данными спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР 1H соединений **1a-e** отмечаются характерные сигналы 4-замещенного пиридинильного цикла при 8.42–8.49 м. д. (сигналы протонов H-2,6) и в диапазоне 7.17–7.35 м. д. (сигналы протонов H-3,5). Также сигналы атомов углерода 4-замещенного пиридинильного цикла фиксируются в спектре ЯМР ^{13}C в интервалах 123.0–123.9 и 148.1–156.9 м. д. В масс-спектрах высокого разрешения всех соединений наблюдаются пики соответствующих молекулярных ионов.

Предполагаемый механизм образования соединений **1a-e** (схема 2) аналогичен ранее описанному⁸ и заключается в фотовозбуждении сенсibilизатора $fac-Ir(ppy)_3$ с последующим переносом электрона на 4-цианопиридин с образованием соответствующего анион-радикала **4** и $fac-Ir(ppy)_3^+$. Далее анион-радикал **4** претерпевает фрагментацию с образованием пиридинильного радикала **5**. В свою очередь, частица $fac-Ir(ppy)_3^+$ окисляет третичный амин до катион-радикала **6**, который при депротонировании образует аминоалкильный радикал **7**. Рекомбинация радикалов **5** и **7** приводит к продуктам **1a-e**. Образование незамещенного пиридина, видимо, происходит путем отрыва радикалом **5** атома водорода от катион-радикала **6**, ввиду существенно меньшей энергии гомолитического разрыва связи α -C-H по сравнению с таковой в исходном амине.⁴ Механизм образования аминитрилов, по-видимому, такой же, как для фотокаталитического цианирования аминов.⁶

Схема 2



Таким образом, нами обнаружена возможность арилирования третичных алифатических аминов по связи α -C–H 4-цианопиридином в условиях фотокатализа с образованием соответствующих пиридин-4-илпроизводных. Реакция сопровождается гидродецианированием 4-цианопиридина, и соотношение продуктов существенно зависит от строения амина. Наибольшие выходы достигаются в случае метилзамещенных аминов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker AV-400 (400 МГц), а спектры ЯМР ^{13}C на приборе Bruker AV-300 (100 МГц), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.2 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе DFS Thermo Electron, ионизация ЭУ (70 эВ). Масс-спектры записаны на масс-спектрометре Agilent 5973 MSD-N с газовым хроматографом Agilent 6890N, ионизация ЭУ (70 эВ). Для колоночной хроматографии использован нейтральный оксид алюминия. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (силикагель) с проявлением в УФ свете.

4-Цианопиридин, амины и *fac*-Ir(ppy)₃ являются коммерчески доступными соединениями и использованы без дополнительной очистки. MeCN перегнан над P₂O₅ и хранится над молекулярными ситами 4 Å. Для облучения использована LED-лента с суммарной мощностью светодиодов 5 Вт, максимум испускания – 450 нм.

Получение замещенных (пиридин-4-ил)аминов 1a–e (общая методика). Раствор 100 мг (0.96 ммоль) 4-цианопиридина, 1.92 ммоль третичного амина и 1.3 мг *fac*-Ir(ppy)₃ в 5 мл MeCN облучают синим светом до исчезновения 4-цианопиридина по ТСХ. Затем MeCN отгоняют при пониженном давлении, а остаток хроматографируют на нейтральном Al₂O₃, получают *fac*-Ir(ppy)₃ и соответствующий целевой амин 1a–d.

[1-(Пиридин-4-ил)этил]диэтиламин (1a).¹⁰ Выход 42 мг (25%), бесцветное масло, *R*_f 0.31 (EtOAc–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CCl₄–CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.92 (6H, т, *J* = 7.0, 2CH₂CH₃); 1.21 (3H, д, *J* = 6.8, CHCH₃); 2.39–2.45 (4H, м, 2CH₂CH₃); 3.70 (1H, к, *J* = 6.8, CHCH₃); 7.22–7.24 (2H, м, H-3,5 Py); 8.41–8.43 (2H, м, H-2,6 Py). Найдено, *m/z*: 178.1473 [M]⁺. C₁₁H₁₈N₂. Вычислено, *m/z*: 178.1470.

N-Изопропил-N-[1-(пиридин-4-ил)этил]пропан-2-амин (1b). Выход 36 мг (18%), бесцветное масло, *R*_f 0.35 (EtOAc–гексан, 1:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.97 (6H, д, *J* = 6.7, 2CH(CH₃)₂); 1.06 (6H, д, *J* = 6.7, 2CH(CH₃)₂); 1.42 (3H, д, *J* = 6.9, CHCH₃); 3.03 (2H, гепт, *J* = 6.7, 2CH(CH₃)₂); 4.04 (1H, к, *J* = 6.9, CHCH₃); 7.33–7.35 (2H, м, H-3,5 Py); 8.45–8.47 (2H, м, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 18.8; 22.6;

23.5; 45.5; 51.4; 123.0; 149.4; 156.9. Найдено, *m/z*: 206.1780 [M]⁺. C₁₃H₂₂N₂. Вычислено, *m/z*: 206.1783.

2-[Метил(пиридин-4-илметил)амино]этанол (1c). Выход 104 мг (65%), бесцветное масло, *R*_f 0.26 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, NCH₃); 2.55 (2H, т, *J* = 5.5, NCH₂CH₂OH); 3.18 (1H, уш. с, OH); 3.51 (2H, с, NCH₂Py); 3.60 (2H, т, *J* = 5.5, NCH₂CH₂OH); 7.18–7.20 (2H, м, H-3,5 Py); 8.45–8.47 (2H, м, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 41.9; 58.7; 58.9; 61.2; 123.8; 148.1; 149.7. Найдено, *m/z*: 166.1103 [M]⁺. C₉H₁₄ON₂. Вычислено, *m/z*: 166.1101.

N,N,N'-Триметил-N'-(пиридин-4-илметил)этан-1,2-диамин (1d). Выход 26 мг (14%), желтоватое масло, *R*_f 0.18 (EtOAc). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.17 (6H, с, N(CH₃)₂); 2.19 (3H, с, NCH₃); 2.38–2.40 (2H, м, CH₂); 2.42–2.44 (2H, м, CH₂); 3.47 (2H, с, NCH₂Py); 7.21–7.24 (2H, м, H-3,5 Py); 8.46–8.48 (2H, м, H-2,6 Py). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 42.7; 45.9; 55.5; 57.4; 61.8; 123.9; 148.5; 149.8. Найдено, *m/z*: 193.1581 [M]⁺. C₁₁H₁₉N₃. Вычислено, *m/z*: 193.1579.

Дибутил[1-(пиридин-4-ил)бутан]амин (1e) и 2-(дибутиламино)пентаннитрил (3e), смесь, содержащая, по данным ГХ-МС, 60% соединения 1e и 31% соединения 3e, желтое масло, *R*_f 0.30 (EtOAc–гексан, 1:1). Масс-спектр соединения 1e, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 262 [M]⁺ (2), 219 [M–C₃H₇]⁺ (100), 134 [M–N(C₄H₁₀)₂]⁺ (60), 119 (12), 92 (16), 41 (14), 29 (14). Масс-спектр соединения 3e, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 210 [M]⁺ (2), 183 [M–HCN]⁺ (9), 167 [M–C₃H₇]⁺ (100), 140 (28), 125 (61), 98 (23), 84 (44), 57 (32), 41 (37), 29 (32).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений, масс-спектры соединений 1d, 3d, а также данные по оптимизации условий реакции α -C–H-арилирования триэтиламина 4-цианопиридином, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322.
- Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.
- Hu, J.; Wang, J.; Nguyen, T. H.; Zheng, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977.
- Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474.
- Nakajima, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946.
- Orejarena Pacheco, J. C.; Lipp, A.; Nauth, A. M.; Acke, F.; Dietz, J.-P.; Opatz, T. *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 5409.
- Singh, A.; Arora, A.; Weaver, J. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5390.
- McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2011**, *334*, 1114.
- Lipp, B.; Lipp, A.; Detert, H.; Opatz, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2054.
- Gilbert, A.; Krestonosich, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2531.