

Г. П. Сагитуллина*, А. К. Гаркушенко, Е. О. Силина,
Р. С. Сагитуллин

НИТРОПИРИДИНЫ

7*. СИНТЕЗ НИТРОПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ НИТРОМАЛОНОВОГО ДИАЛЬДЕГИДА

Циклоконденсацией натрийнитромалонового диальдегида с различными енаминами синтезированы 3-ацетил(бензоил, циано, циклопропаноил, этокси-карбонил)-2-метил(фенил)-5-нитропиридины. Для активации нитромалонового диальдегида с целью увеличения выходов пиридинов использовали ацилирование его енольной формы.

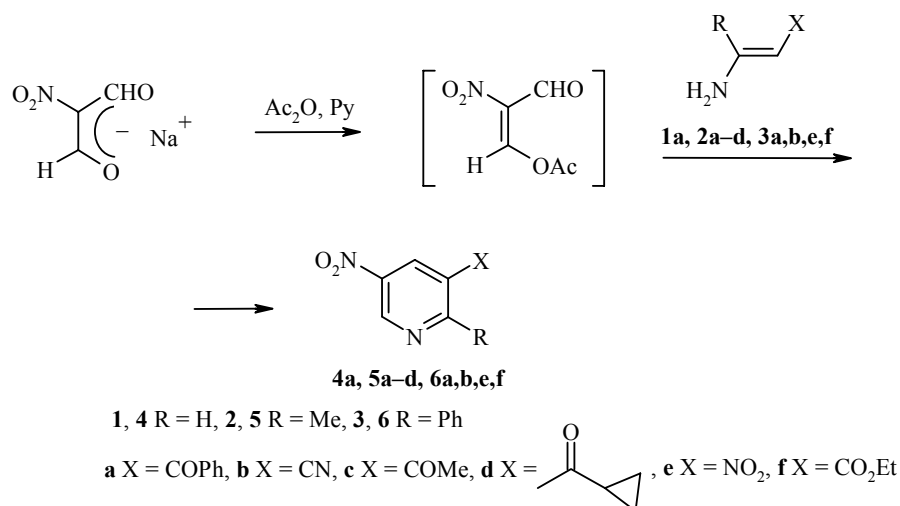
Ключевые слова: енамины, нитромалоновый диальдегид, нитропиридины.

Алифатические нитросоединения широко используются в синтезе нитропиридинов, недоступных реакцией прямого нитрования пиридинов и другими известными методами [2–5]. Нитромалоновый диальдегид – наиболее доступный из используемых нитрокетонов, однако примеры получения на его основе нитропиридинов немногочисленны [6–10].

Цель настоящей работы – синтез 5-нитропиридинов циклоконденсацией нитромалонового диальдегида с различными енаминами.

Анализ экспериментальных работ показал, что наиболее эффективно использовать в циклоконденсации активированную форму нитромалонового диальдегида. С этой целью проводят тозилрование и ацетилирование его енольной формы [9, 10]. Мы экспериментально проверили оба варианта ацилирования нитромалонового диальдегида при синтезе нитропиридинов и пришли к выводу, что использование уксусного ангидрида для элиминирования молекулы воды из моногидрата натриевой соли малонового диальдегида с одновременным ацетилированием более удобно в экспериментальном плане. Нитропиридины **4–6** получены с выходом 40–85%. Снижение выхода нитропиридинов наблюдается с увеличением акцепторной силы заместителя X в енамине, что приводит к снижению нуклеофильности аминогруппы. 3,5-Динитро-2-фенилпиридин (**6e**) при использовании в циклоконденсации енамина нитроацетофенона был получен с выходом 40%, а при использовании енамина нитроацетона 2-метил-3,5-динитропиридин не был обнаружен даже в следовых количествах. На выход нитропиридинов может влиять также побочная реакция ацилирования енаминов [11].

* Сообщение 6 см. [1].



Строение впервые синтезированных соединений **2d**, **4a**, **5a,d**, **6a** и **6f** подтверждены данными ЯМР ¹H, ИК спектроскопии (табл. 1), масс-спектрометрии (табл. 2) и элементного анализа. Данные элементного анализа приведены в экспериментальной части.

Полученные в данной работе нитропиридины **4–6** являются ключевыми соединениями в синтезе нитроанилинов и индолов [12–14].

Т а б л и ц а 1

Спектральные характеристики соединений **2d**, **4a**, **5a,d** и **6a,f**

Соединение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Спектр ЯМР ¹ H, δ , м. д. (J , Гц)
2d	1606 (C=C), 1659 (CO), 3297, 3142 (NH ₂)	0.67–0.79 (2H, м, CH ₂); 0.91–0.96 (2H, м, CH ₂); 1.68 (1H, м, CH); 5.00 (1H, уш. с, NH ₂); 5.18 (1H, с, H-2); 9.65 (1H, уш. с, NH ₂)
4a	1355, 1528 (NO ₂), 1654 (CO)	7.45–7.85 (5H, м, COC ₆ H ₅); 8.86 (1H, м, H-4); 9.29 (1H, д, $J = 1.7$, H-2), 9.62 (1H, д, $J = 2.4$, H-6)
5a	1342, 1526 (NO ₂), 1658 (CO)	2.67 (3H, с, CH ₃); 7.51–7.81 (5H, м, COC ₆ H ₅); 8.42 (1H, д, $J = 2.4$, H-4); 9.44 (1H, д, $J = 2.4$, H-6)
5d	1352, 1519 (NO ₂), 1682 (CO)	1.17–1.30 (2H, м, –CH ₂ –); 1.34–1.42 (2H, м, CH ₂); 2.43 (1H, м, CH); 2.83 (3H, с, CH ₃); 8.72 (1H, д, $J = 2.4$, H-4); 9.39 (1H, уш. с, H-6)
6a	1352, 1520 (NO ₂), 1666 (CO)	7.24–7.68 (10H, м, C ₆ H ₅ , COC ₆ H ₅); 8.62 (1H, д, $J = 2.6$, H-4); 9.61 (1H, д, $J = 2.6$, H-6)
6f	1342, 1592 (NO ₂), 1710 (CO)	1.13 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₂ –CH ₃); 4.24 (2H, к, $J = 7.1$, CH ₂ –CH ₃); 7.45–7.63 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.86 (1H, м, H-4); 9.55 (1H, д, $J = 2.2$, H-6)

Т а б л и ц а 2

Масс-спектры соединений **2d**, **4a**, **5a,d** и **6a,f**

Соединение	<i>m/z</i> (<i>I</i> , %)*
2d	125 [M] ⁺⁺ (47.63), 110 [M-CH ₃] ⁺ (14.41), 84 [M-CH ₃ -C ₂ H ₂] ⁺ (100), 42 (18.15)
4a	228 [M] ⁺⁺ (34.86), 211 [M-OH] ⁺ (25.89), 105 [C ₆ H ₅ CO] ⁺ (100), 77 [C ₆ H ₅] ⁺ (69.91), 51 (15.84)
5a	243 [M+1] ⁺⁺ (11.45), 242 [M] ⁺⁺ (64.02), 240 [M-H ₂] ⁺⁺ (65.95), 105 [C ₆ H ₅ CO] ⁺ (100), 77 [C ₆ H ₅] ⁺ (97.67), 51 (24.69), 50 (16.17)
5d	206 [M] ⁺⁺ (55.40), 191 [M-CH ₃] ⁺ (33.68), 189 [M-OH] ⁺ (11.78), 178 [M-CO] ⁺⁺ (25.57), 165 [M-CH ₃ -C ₂ H ₂] ⁺ (100), 160 [M-NO ₂] ⁺⁺ (13.02), 153 (37.14), 91 (15.43), 69 (65.23), 63 (10.91), 50 (18.52), 41 (29.34), 39 (16.23)
6a	305 [M+1] ⁺⁺ (13.33), 304 [M] ⁺⁺ (65.66), 276 [M-CO] ⁺⁺ (26.41), 258 [M-NO ₂] ⁺⁺ (19.68), 229 (14.44), 105 [C ₆ H ₅ CO] ⁺ (88.00), 77 [C ₆ H ₅] ⁺ (100), 51 (20.98)
6f	272 [M] ⁺⁺ (28.38), 244 [M-CO] ⁺⁺ (14.28), 243 [M-C ₂ H ₅] ⁺ (100), 227 [M-C ₂ H ₅ O] ⁺ (13.42), 198 [M-CO-NO ₂] ⁺⁺ (10.03), 197 [M-C ₂ H ₅ -NO ₂] ⁺ (38.16), 181 [M-C ₂ H ₅ O-NO ₂] ⁺ (12.62), 153 [M-C ₂ H ₅ O-NO ₂ -CO] ⁺ (17.13), 127 (11.33), 77 [C ₆ H ₅] ⁺ (18.61), 29 [C ₂ H ₅] ⁺ (18.68), 28 [CO] (11.10)

* *I*, % от интенсивности максимального пика. Приведены пики с *I* > 10%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получены на приборе Specord IR-75 в CHCl₃. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре Agilent 5973N (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230–250 °С) и Finnigan MAT-8200 (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 270–300 °С). Молекулярные массы и элементный состав соединений **4a**, **6a,f** определены масс-спектрометрически. Элементный анализ остальных соединений выполнен на анализаторе Perkin-Elmer. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Соль нитромалонового диальдегида синтезировали в две стадии из фурфуrolа по методике работы [15]. 3-Амино-1-фенил-2-пропен-1-он (**1a**), 3-амино-1-фенил-2-бутен-1-он (**2a**), 3-амино-1,3-дифенил-2-пропен-1-он (**3a**), 4-амино-3-пентен-2-он (**2c**), 3-амино-3-фенилакрилонитрил (**3b**), этиловый эфир 2-(3-амино-3-фенил)акриловой кислоты (**3f**) синтезировали по методикам работ [16–21]. 2-Нитро-1-фенилэтиленамин (**3e**) получали переаминированием N-(2-нитро-1-фенилвинил)анилина [6, 22, 23]. В работе использовали 3-амино-2-бутеннитрил (**2b**) фирмы (Fluka).

3-Амино-1-циклопропил-2-бутен-2-он (2d). Смесь 4.4 г (35 ммоль) 1-циклопропил-1,3-бутандиона [24] и 125 мл насыщенного спиртового раствора аммиака перемешивают 24 ч при ~20 °С. Растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из CCl₄. Выход 80%, т. пл. 100–101 °С (из CCl₄). Найдено, %: С 67.03; Н 8.96; N 11.05. C₇H₁₁NO. Вычислено, %: С 67.17; Н 8.86; N 11.19.

Нитропиридины 4–6 (общая методика). Смесь 2.00 г (12.7 ммоль) натриевой соли моногидрата нитромалонового диальдегида и 13 мл уксусного ангидрида перемешивают 30 мин, добавляют 7.5 мл пиридина и перемешивают еще 10 мин. Далее добавляют 12.7 ммоль соответствующего енамина **1a**, **2a–d**, **3a,b,e,f** и перемешивают 18 ч. Смесь выливают в воду со льдом, отфильтровывают выпавший

осадок. Приведены выходы нитропидинов, полученных после очистки колоночной хроматографией (Silicagel, Merck 60A, 0.060–0.200 мм, элюент – бензол).

3-Бензоил-5-нитропиридин (4a). Выход 47%, т. пл. 96–97 °С [из петролейного эфира (40–70 °С)]. Найдено: m/z 228.0549 $[M]^+$. $C_{12}H_8N_2O_3$. Вычислено: M 228.2036.

3-Бензоил-2-метил-5-нитропиридин (5a). Выход 85%, т. пл. 55–56 °С (из гексана). Найдено, %: С 64.82; Н 4.25. $C_{13}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: С 64.46; Н 4.16.

3-Бензоил-5-нитро-2-фенилпиридин (6a). Выход 55%, т. пл. 113–114 °С [из петролейного эфира (40–70 °С)]. Найдено: m/z 304.0848 $[M]^+$. $C_{18}H_{12}N_2O_3$. Вычислено: M = 304.2996.

2-Метил-5-нитроникотинонитрил (5b). Выход 39%, т. пл. 73–74 °С (из гексана) (т. пл. 73–74 °С [25]).

5-Нитро-2-фенилникотинонитрил (6b). Выход 78%, т. пл. 120–121 °С (из спирта) (т. пл. 121–122 °С [25]).

3-Ацетил-2-метил-5-нитропиридин (5c). Выход 52%, т. пл. 64–65 °С (из спирта) (т. пл. 63.5–64 °С [26]).

(2-Метил-5-нитро-3-пиридил)(циклопропил)кетон (5d). Элюент хлороформ–этилацетат, 9 : 1. Выход 62%, светло-желтые кристаллы, т. пл. 80–81 °С [из петролейного эфира (40–70 °С)]. Найдено, %: С 58.08; Н 4.83; N 13.26. $C_{10}H_{10}N_2O_3$. Вычислено, %: С 58.25; Н 4.89; N 13.59.

3,5-Динитро-2-фенилпиридин (6e). Выход 40%, т. пл. 84–85 °С (из 80% спирта) (т. пл. 83–85 °С [27]).

Этиловый эфир 5-нитро-2-фенилникотиновой кислоты (6f). Выход 68%, т. пл. 100–101 °С (из спирта). Найдено: m/z 272.0797 $[M]^+$. $C_{14}H_{12}N_2O_4$. Вычислено: M 272.2562.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-00783).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Г. П. Сагитуллина, А. К. Гаркушенко, Ю. О. Винокурова, В. А. Ныркова, Е. Г. Атавин, Р. С. Сагитуллин, *ЖОрХ*, **45**, 1058 (2009).
2. R. H. Mizzoni, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. Klingsberg (Ed.), Intersci., New York, 1961, vol. 14, p. 469.
3. R. H. Mizzoni, in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, R. A. Abramovitch (Ed.), John Wiley & Sons., New York, 1974, vol. 14, p. 1.
4. В. Л. Русинов, О. Н. Чупахин, *Нитроазины*, Наука, Новосибирск, 1991, т. 1, с. 9.
5. Г. А. Швехгеймер, *ХГС*, 1299 (1994). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **30**, 1125 (1994)].
6. Г. Ф. Гаврилин, Л. У. Быкова, Т. Д. Рогачкова, Э. И. Новикова, Г. С. Савельева, *Хим.-фарм. журн.*, **7**, № 3, 43 (1973).
7. P. E. Fanta, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 737 (1953).
8. P. E. Fanta, R. A. Stein, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1045 (1955).
9. F. A. French, E. J. Blanz, Jr., S. C. Shaddix, R. W. Brockman, *J. Med. Chem.*, **17**, 172 (1974).
10. J. M. Hoffman, B. T. Phillips, D. W. Cochran, *J. Org. Chem.*, **49**, 193 (1984).
11. T. Kato, H. Yamanaka, T. Hozumi, *J. Pharm. Soc. Jap.*, **91**, 740 (1971).
12. Р. С. Сагитуллин, А. Н. Кост, *ЖОрХ*, **16**, 658 (1980).
13. А. Н. Кост, Д. В. Яшунский, С. П. Громов, Р. С. Сагитуллин, *ХГС*, 1268

- (1980). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **16**, 962 (1980)].
14. O. D. Mitkin, R. V. Kombarov, M. A. Yurovskaya, *Tetrahedron*, **57**, 1827 (2001).
 15. P. E. Fanta, *Org. Synth. Coll.*, **4**, 844 (1963).
 16. F. Asinger, L. Schröder, S. Hoffmann, *Liebigs Ann. Chem.*, **648**, 83 (1961).
 17. P. G. Baraldi, D. Simoni, S. Manfredini, *Synthesis*, 902 (1983).
 18. T. Tokumitsu, T. Hayashi, *J. Chem. Jap. Ind. Chem.*, 2152 (1973); *РЖХим.*, **11Ж**, 167 (1974).
 19. B. J. Compton, W. C. Purdy, *Can. J. Chem.*, **58**, 2207 (1980).
 20. E. Hakr, J. Kuthan, V. Jehlička, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **32**, 4309 (1967).
 21. T. Sano, Y. Horiguchi, J. Toda, K. Imafuku, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 497 (1984).
 22. T. Tokumitsu, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **50**, 1547 (1985).
 23. Н. А. Соколов, И. Г. Тищенко, Т. П. Кошарная, *Вестн. Белорусского ун-та, Сер. 2, № 2*, 71 (1984); *РЖХим*, **22Ж**, 121 (1984).
 24. W. Cannon, H. L. Whidden, *J. Org. Chem.*, **17**, 685 (1952).
 25. H. C. Van der Plas, V. N. Charushin, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **102**, 373 (1983).
 26. P. Barszynski, H. C. Van der Plas, *Recl. Trav. Chim.*, **97**, 256 (1978).
 27. Б. Виганте, Я. Озолс, Г. Дубур, *ХТС*, 64 (1993). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **29**, 55 (1993)].

Омский государственный университет
им. Ф. М. Достоевского, Омск 644077, Россия
e-mail: Sagitullina@orgchem.univer.omsk.su

Поступило 03.10.2008