

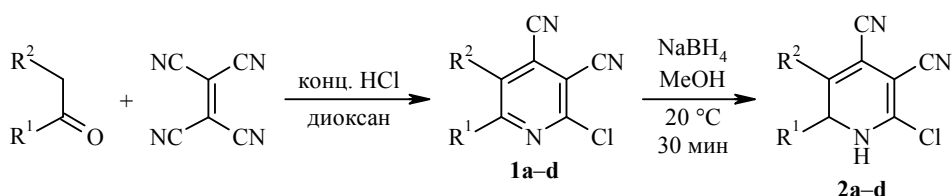
РЕГИОСПЕЦИФИЧНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ СВЯЗИ C=N В 5,6-ДИАЛКИЛ-2-ХЛОРПИРИДИН-3,4-ДИКАРБОНИТРИЛАХ

Ключевые слова: боргидрид натрия, 2-хлор-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил, 2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрил, восстановление, региоспецифичность.

Дигидропиридины являются важной группой гетероциклических соединений, представители которых проявляют различные виды биологической активности [1], например антигипертензивную [2], антиаритмическую [3], биопротекторную [4], гепатопротекторную [5]. Среди данной группы 1,2(1,6)-дигидропиридины весьма мало распространены, что связано с небольшим количеством способов их получения. С целью разработки новых методов синтеза 1,2(1,6)-дигидропиридинов нами был изучен процесс восстановления полифункциональных 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов **1**. Данные соединения синтезированы согласно разработанному нами трёхкомпонентному методу из тетрацианоэтилена, кетонов и концентрированной соляной кислоты [6]. Особенностью пиридинов **1** является наличие нескольких реакционных центров, способных подвергаться восстановлению: две цианогруппы, связь C–Cl и пиридиновый цикл. Данный факт усложняет задачу направленного восстановления связи C=N в пиридиновом цикле.

Отметим, что до настоящего исследования в литературе были описаны процессы восстановления структурных аналогов пиридинов **1** – соединений, содержащих фрагмент 2-галогенпиридин-3-карбонитрила, в том числе в составе других гетероциклов. Так, показано селективное восстановление связи C–Cl гидрогенолизом в присутствии Pd/C [7], действием цинковой пыли в кислой среде [8], воздействием раствора иодоводородной кислоты, иода и красного фосфора [9]. При гидрогенолизе 2,6-дибромпиридин-3,5-дикарбонитрила в присутствии Pd/CaCO₃ наблюдается одновременное восстановление связи C–Br и связи C=N пиридинового кольца [10]. Описан также процесс восстановления пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, пиридиновый цикл которых восстанавливают с сохранением галогена при действии NaBH₄, что приводит к производным 1,4-дигидропиридина [11]. Селективное восстановление цианогруппы до аминотильной наблюдается для 2-хлорпиридин-3-карбонитрила при его взаимодействии с NaBH₄ в присутствии CoCl₂ либо с водородом в присутствии никеля Ренея [12].

Нами разработан способ избирательного восстановления связи C(6)=N в пиридинах **1a–d**, который удаётся реализовать при их взаимодействии с боргидридом натрия в метаноле при 20 °C в течение 30 мин. Результатом данного взаимодействия является образование 5,6-диалкил-2-хлор-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов **2a–d** с выходами 74–91%.



a R¹ = R² = Me; **b** R¹ = Me, R² = Et; **c** R¹ + R² = (CH₂)₄; **d** R¹ + R² = (CH₂)₆

Важно отметить, что восстановление пиридинов **1a–d** протекает регио-специфично с превращением исключительно связи C(6)=N пиридинового цикла, тогда как связи C(2)=C(3) и C(4)=C(5) цикла, а также цианогруппы и связь C–Cl сохраняются.

Структура соединений **2a–d** установлена на основании данных ИК, ЯМР ^1H спектроскопии, масс-спектрометрии и подтверждена результатами элементного анализа. Для ИК спектров характерно присутствие полос поглощения сопряжённых цианогрупп при 2202–2207 cm^{-1} и сигналов валентных колебаний связей N–N при 3224–3255 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a–d**, в отличие от спектров пиридинов **1a–d** [6], присутствуют сигналы протонов NH при 8.68–9.00 м. д., а также сигналы алкильных протонов 6-CH дигидропиридинового цикла при 4.36–4.66 м. д. Сигналы протона при атоме C-6 имеют мультиплетность, характерную для предполагаемой структуры: например, в спектре соединения **2a** сигнал протона 6-CH проявляется в виде дублета квартетов при 4.36 м. д. Масс-спектры дигидропиридинов **2a–d** характеризуются наличием пиков молекулярных ионов с интенсивностью 4–32%, при этом о сохранении в структуре атома хлора свидетельствует характерное соотношение (3:1) интенсивностей сигналов для $[\text{M}]^+$ с изотопами ^{35}Cl и ^{37}Cl .

Таким образом, разработан метод селективного восстановления связи C(6)=N 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрилов, в результате которого стали доступны ранее неизвестные 5,6-диалкил-2-хлор-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы. Данное превращение является первым примером восстановления пиридинового цикла до 1,6-дигидропиридинов с сохранением в структуре как цианогрупп, так и связи C–Cl.

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT INCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе vario Micro cube. Температуры плавления определены на приборе М-560. Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюент EtOAc–гексан, 1:1, проявление в УФ свете, парами иода или термическим разложением).

Синтез 5,6-диалкил-2-хлор-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов 2a–d (общая методика). К раствору 2.5 ммоль 5,6-диалкил-2-хлорпиридин-3,4-дикарбонитрила **1a–d** в 5 мл MeOH добавляют при перемешивании 0.19 г (5.0 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь выдерживают при 20 °С в течение 30 мин, затем разбавляют 10 мл холодной воды. Образующийся белый осадок отфильтровывают, промывают охлаждённым MeOH. Продукт перекристаллизовывают из MeOH, охлаждая раствор до ~5 °С.

5,6-Диметил-2-хлор-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил (2a). Выход 0.44 г (91%), бесцветные кристаллы, т. пл. 165–166 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2207 (C≡N), 3255 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.19 (3H, д, $J = 6.5$, CHCH₃); 1.98 (3H, с, CH₃); 4.36 (1H, д, к, $J = 6.5$, $J = 3.2$, CHCH₃); 8.90 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 195 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})]^+$ (6), 193 $[\text{M}(^{35}\text{Cl})]^+$ (18), 180 $[\text{M}(^{37}\text{Cl})-\text{CH}_3]^+$ (31), 178 $[\text{M}(^{35}\text{Cl})-\text{CH}_3]^+$ (100), 142 (55), 115 (28), 88 (13), 64 (10), 39 (12). Найдено, %: C 55.92; H 4.17; N 21.64. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C 55.83; H 4.16; N 21.70.

6-Метил-2-хлор-5-этил-1,6-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил (2b). Выход 0.45 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 141–142 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2203

(C≡N), 3231 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.07 (3H, т, $J = 7.5$, CH_2CH_3); 1.17 (3H, д, $J = 6.5$, CHCH_3); 2.36–2.39 (2H, м, CH_2CH_3); 4.39 (1H, д, к, $J = 6.5$, $J = 3.6$, CHCH_3); 9.00 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})$] $^+$ (4), 207 [$\text{M}(^{35}\text{Cl})$] $^+$ (14), 194 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})\text{--CH}_3$] $^+$ (31), 192 [$\text{M}(^{35}\text{Cl})\text{--CH}_3$] $^+$ (100), 178 (12), 129 (19), 64 (11), 51 (11), 39 (22). Найдено, %: C 57.93; H 4.86; N 20.18. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C 57.84; H 4.85; N 20.23.

2-Хлор-1,5,6,7,8,8а-гексагидрохинолин-3,4-дикарбонитрил (2с). Выход 0.41 г (74%), бесцветные кристаллы, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2206 (C≡N), 3248 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31–1.40 (1H, м), 1.41–1.51 (1H, м), 1.77–1.86 (4H, м), 2.02–2.09 (1H, м) и 2.56–2.60 (1H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 4.62–4.66 (1H, м, CHCH_2); 8.68 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 221 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})$] $^+$ (10), 219 [$\text{M}(^{35}\text{Cl})$] $^+$ (32), 192 (36), 190 (100), 179 (12), 177 (25), 154 (18), 152 (28), 141 (17), 77 (12), 76 (11), 51 (14), 41 (33), 39 (44). Найдено, %: C 60.25; H 4.61; N 19.08. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C 60.14; H 4.59; N 19.13.

2-Хлор-1,5,6,7,8,9,10,10а-октагидроциклоокта[b]пиридин-3,4-дикарбонитрил (2d). Выход 0.52 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 180–182 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2202 (C≡N), 3224 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.24–1.31 (1H, м), 1.35–1.47 (2H, м), 1.50–1.57 (1H, м), 1.59–1.67 (4H, м), 1.79–1.88 (2H, м), 2.36–2.42 (1H, м) и 2.53–2.59 (1H, м, $(\text{CH}_2)_6$); 4.46–4.49 (1H, м, CHCH_2); 8.89 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 249 [$\text{M}(^{37}\text{Cl})$] $^+$ (11), 247 [$\text{M}(^{35}\text{Cl})$] $^+$ (31), 232 (12), 218 (15), 204 (15), 193 (13), 192 (41), 191 (28), 190 (74), 179 (33), 178 (24), 177 (79), 154 (17), 152 (16), 142 (11), 141 (36), 114 (13), 41 (100), 39 (97). Найдено, %: C 63.14; H 5.72; N 16.92. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClN}_3$. Вычислено, %: C 63.03; H 5.70; N 16.96.

Исследование выполнено в рамках базовой части государственного задания Минобрнауки России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. Edraki, A. R. Mehdipour, M. Khoshneviszadeh, R. Miri, *Drug Discovery Today*, **14**, 1058 (2009).
2. G. Ioele, M. D. Luca, F. Oliverio, G. Ragno, *Talanta*, **79**, 1418 (2009).
3. V. H. Abrego, B. Martínez-Pérez, L. A. Torres, E. Angeles, L. Martínez, L. J. Marroquín-Pascual, R. Moya-Hernández, H. A. Amaro-Recillas, J. C. Rueda-Jackson, D. Rodríguez-Barrientos, A. Rojas-Hernández, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 4622 (2010).
4. M. Wojewódzka, I. Grądzka, I. Buraczewska, K. Brzóska, B. Sochanowicz, R. Goncharova, T. Kuzhir, I. Szumiel, *Mutat. Res., Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, **671**, 45 (2009).
5. F. Cateni, M. Zacchigna, N. Pedemonte, L. J. V. Galletta, M. T. Mazzei, P. Fossa, M. Giampieri, M. Mazzei, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 7894 (2009).
6. К. В. Липин, В. Н. Максимова, О. В. Ершов, А. В. Еремкин, Я. С. Каюков, О. Е. Насакин, *Журн. орган. химии*, **46**, 623 (2010). [*Rus. J. Org. Chem.*, **46**, 617 (2010).]
7. K.-H. Kim, A. Wissner, M. B. Floyd, H. L. Fraser, Y. D. Wang, R. G. Dushin, Y. Hu, A. Olland, B. Guo, K. Arndt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 5225 (2009).
8. Г. П. Сагитуллина, Л. В. Глиздинская, С. И. Олейникова, Е. Г. Атавин, Р. С. Сагитуллин, *Журн. орган. химии*, **41**, 1395 (2005). [*Rus. J. Org. Chem.*, **41**, 1367 (2005).]
9. W. J. Thompson, J. Gaudino, *J. Org. Chem.*, **49**, 5237 (1984).
10. B. Di Rienzo, P. Mellini, S. Tortorella, D. De Vita, L. Scipione, *Synthesis*, 3835 (2010).

11. G. Borzsonyi, A. Alsbaiee, R. L. Beingessner, H. Fenniri, *J. Org. Chem.*, **75**, 7233 (2010).
12. L. Legeren, D. Dominguez, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4053 (2010).

**О. В. Ершов¹, М. Ю. Беликов^{2*}, В. Н. Максимова¹,
С. В. Федосеев¹, С. А. Леготин², О. Е. Насакин¹**

¹ Чувашский государственный
университет им. И. Н. Ульянова,
Московский пр., 15, Чебоксары 428015, Россия
e-mail: oleg.ershov@mail.ru

Поступило 30.04.2014

² Национальный исследовательский технологический
университет "МИСиС",
Ленинский пр., 4, Москва 119049, Россия
e-mail: belikovmil@mail.ru

ХГС. – 2014. – №. 7. – С. 1145
