

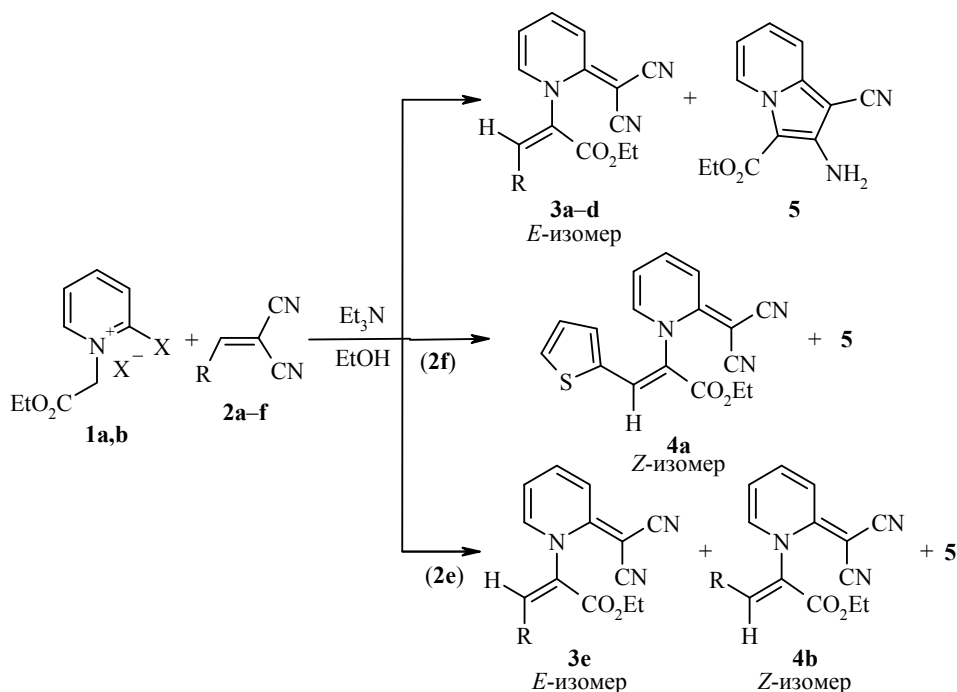
Н. М. Твердохлеб¹, Г. Е. Хорошилов^{1*},
Р. И. Зубатюк², О. В. Шишкин²

**БИФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СМЕСИ ГАЛОГЕНИДОВ
2-ХЛОР(БРОМ)-*N*-ЭТОКСИКАРБОНИЛМЕТИЛПИРИДИНИЯ
АРИЛМЕТИЛИДЕНМАЛОНОНИТРИЛАМИ В ОСНОВНОЙ СРЕДЕ**

Двухкомпонентной конденсацией галогенидов 2-хлор(бром)-*N*-этоксикарбонилметилпиридиния и арил(гетарил)метиленмалонитрилов синтезированы этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(*2H*)-ил]-3-арилакрилаты. С помощью корреляционной спектроскопии ЯМР и РСА установлены их структурные особенности.

Ключевые слова: 2-дицианометилиден-1,2-дигидропиридины, соли 2-хлор(бром)-пиридиния, этил-2-амино-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат.

Продолжая исследования по изучению взаимодействия илидов 2-хлор(бром)пиридиния, генерированных из солей Кренке [1], с сильнополяризованными алкенами [2, 3], мы ввели смесь солей *N*-этоксикарбонилметил-2-хлор(бром)пиридиния **1a,b** в реакцию с арилметиленмалонитрилами **2a-f**. Реакция в присутствии двукратного избытка триэтиламина ожидаемо протекает с разрывом кратной связи олефинов **2a-f** с образованием 2-дицианометилиден-1,2-дигидропиридинов **3a-e** и **4a,b**, в виде *E*- или *Z*-изомеров.



1 a X = Cl, **b** X = Br; **2, 3 a** R = Ph, **b** R = 4-MeOC₆H₄, **c** R = 4-F₂CHOC₆H₄,
d R = *N*-метилпиррол-2-ил, **e** 2-MeOC₆H₄; **2f** R = 2-тиенил; **4b** R = 2-MeOC₆H₄

В случае олефина **2f** был выделен *Z*-изомер **4a**, а использование олефина **2e** привело к смеси *E*- и *Z*-изомеров **3e** и **4b** в соотношении ~1:4 соответственно. Отнесение сигналов атомов водорода по каждому изомеру **3e** и **4b** было сделано с помощью корреляционной спектроскопии ЯМР (эксперименты NOESY, COSY и HSQC) (рис. 1).

Дополнительным подтверждением существования *E*- и *Z*-изомеров служит также положение сигналов олефинового СН и арильного Н-6' протонов в спектре ЯМР ^1H . У *E*-изомера **3e** сигнал протона СН-группы проявляется в более сильном поле (7.74 м. д.) по сравнению с аналогичным сигналом *Z*-изомера **4b** (8.24 м. д.). Протоны Н-6' ароматического заместителя резонируют в областях 7.92 (*E*-изомер **3e**) и 6.72 м. д. (*Z*-изомера **4b**). Вероятно, смещение протона СН-группы в спектре *E*-изомера и протона Н-6' ароматического радикала в спектре *Z*-изомера в сильное поле связано с нахождением их в области экранирования пиридиновым циклом, что возможно только для таких изомерных форм. Влияние экранирующего и дезэкранирующего эффекта проявляется и для других атомов водорода ароматического и пиридинового циклов этих соединений. Детальное изучение спектральных характеристик смеси соединений **3e** и **4b**, а также интерпретирование спектров ЯМР ^1H остальных конечных продуктов позволило отнести соединения **3a–d** к *E*-изомерам. В случае R = 2-тиенил выделен только *Z*-изомер **4a**.

Кроме основных продуктов **3** и **4**, во всех случаях в качестве примеси образуется 2-амино-1-циано-3-этоксикарбонилндолизин (**5**). От примеси индолизина **5** легко избавиться обычной перекристаллизацией. Для идентификации последнего использовали хроматографическое разделение и очистку смеси соединений **4a** и **5** на колонке (элюент – смесь ацетон–гексан, 3:5). Аналогичная циклизация соответствующих 1,2-дигидропиридинов при кратковременном кипячении в АсОН приводит к образованию 2-амино-3-ароил-1-цианоиндолизинов [3].

С целью однозначного установления строения основных продуктов реакции проведено рентгеноструктурное исследование соединения **3a** (рис. 2).

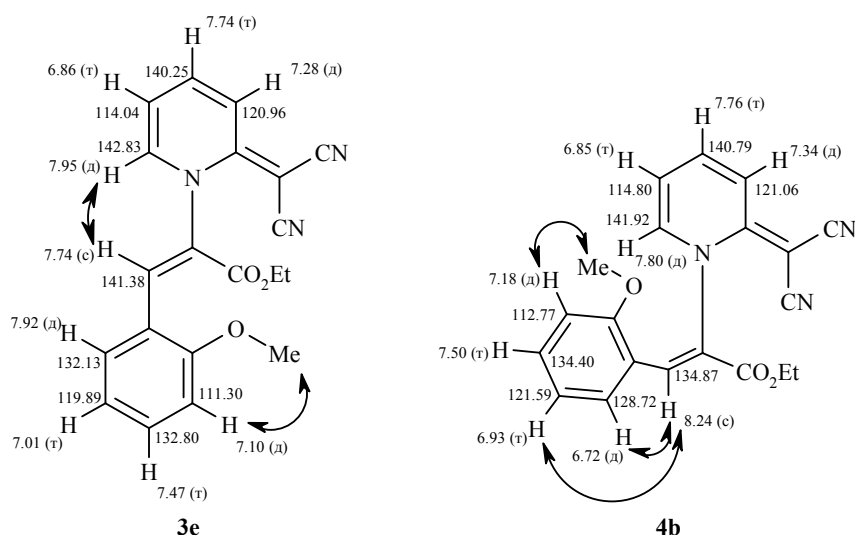


Рис. 1. Полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **3e** и **4b**. Стрелками показаны значимые пространственные сближения отдельных протонов

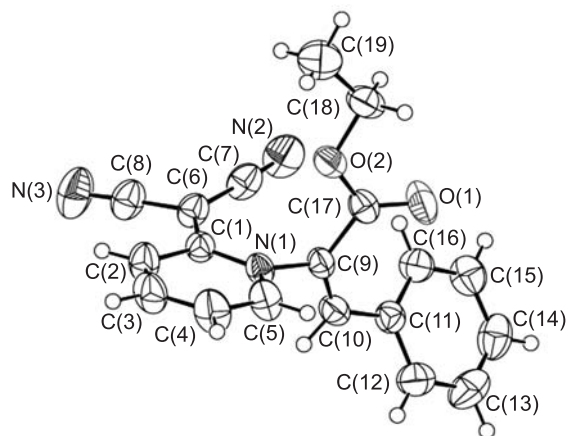


Рис. 2. Молекулярное строение соединения **3a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

В кристаллической структуре соединения **3a** фенильный заместитель и карбонильная группа немного развёрнуты относительно плоскости двойной связи C(9)–C(10) (торсионные углы C(9)C(10)C(11)C(16) 40.2(3) и C(10)C(9)C(17)O(1) 14.3(3)°). Пиридиновый цикл развёрнут практически перпендикулярно к ней (торсионный угол C(10)C(9)N(1)C(1) 86.4(2)°), вследствие наличия объёмного заместителя в *орто*-положении, что приводит к удлинению связи C(9)–N(1) до 1.4549(19) Å, по сравнению со средним значением 1.36 Å [4] из-за полного нарушения сопряжения между π -системами двойной связи C(9)=C(10) и гетероцикла. Фрагмент C(9)C(17)O(2)C(18) имеет антиперипланарную конформацию (соответствующий торсионный угол равен 179.05(16)°). Малонитрильный заместитель немного развёрнут относительно плоскости пиридинового цикла (торсионный угол N(1)C(1)C(6)C(7) 11.3(3)°). Значительное удлинение связи C(1)–C(6) до 1.401(2) Å, по сравнению со средним значением для двойных связей C=C 1.35 Å [4], вероятно, является следствием смещения электронной плотности с пиридинового цикла на малонитрильный заместитель. Стерическое напряжение в молекуле, о котором свидетельствует наличие укороченного внутримолекулярного контакта C(7)⋯(17) 3.18 Å при сумме вандерваальсовых радиусов 3.42 Å [5], приводит к скручиванию двойных связей C(9)=C(10) (торсионный угол C(17)C(9)C(10)C(11) 7.3(3)°) и C(1)=C(6) (торсионный угол C(2)C(1)C(6)C(8) 10.9(3)°).

В кристалле молекулы связаны очень слабыми C–H⋯N водородными связями C(3)–H(3)⋯N(2)ⁱ [i: x, 1–y, z] (H⋯N 2.62 Å, C–H⋯N 135°), C(14)–H(14)⋯N(3)ⁱⁱ [ii: 0.5+x, 0.5+y, z] (H⋯N 2.61 Å, C–H⋯N 138°) и C(18)–H(18a)⋯N(3)ⁱⁱⁱ [iii: –x, 1–y, –z] (H⋯N 2.58 Å, C–H⋯N 159°), а также C–H⋯ π -связью C(5)–H(5)⋯Cg1^{iv} [iv: 0.5–x, 0.5–y, –z] (H⋯Cg 2.76 Å, C–H⋯Cg 136°), где Cg1 – центр бензольного кольца.

В заключение можно сказать, что сильно поляризованные алкены push-pull-типа (арилметилиденмалонитрилы) реагируют с 2-галогенпиридиниевыми солями, которые способны к генерированию в основной среде илида, расщепляя свою кратную связь. При этом илидный характер субстрата полностью устраняется, а сам процесс аналогичен метатезису алкенов, с той лишь разницей, что роль одного из алкенов выполняет генерируемый из 2-галогенпиридиниевой соли азометинилид.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin-Elmer Spectrum One в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Bruker Avance II 400 (400 и 100 МГц соответственно), Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц соответственно) или Bruker DRX-200 (200 и 50 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Время смешивания в эксперименте 2D NOESY – 500 мс. Масс-спектры записаны на спектрометре MX-1321 (ионизация ЭУ, 70 эВ) с прямым вводом образца в ионный источник. Элементный анализ проведён на приборе Euro Vector EA-3000. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – смесь ацетон–гексан, 3:5, проявители – пары иода и УФ облучение.

Смесь бромида (хлорида) 2-хлор-*N*-этоксикарбонилметилпиридиния (1a) (~60%)* и хлорида (бромида) 2-бром-*N*-этоксикарбонилметилпиридиния (1b) (~40%)*. Смесь 2.84 мл (30 ммоль) 2-хлорпиридина и 3.43 мл (32 ммоль) бромэтил-ацетата нагревают без растворителя при 80–85 °С в течение 3 ч. После охлаждения добавляют 40 мл ацетона и выдерживают 1 сут при комнатной температуре. Полученный осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством ацетона. Выход 30%. Т. пл. 186 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1741. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.23–1.27 (3H, м, CH_3 (**1a+1b**)); 4.24–4.30 (2H, м, OCH_2 (**1a+1b**)); 5.84 (2H, с, NCH_2 (**1a+1b**)); 8.26 (1H, т, $J = 6.7$, H-5 (**1a+1b**)); 8.52 (0.4H, д, $J = 8.1$, H-3 (**1b**)); 8.56–8.66 (1.2H, м, H-3,4 (**1a**)); 8.76 (0.4H, м, H-4 (**1b**)); 9.24–9.26 (0.4H, м, H-6 (**1b**)); 9.27–9.29 (0.6H, м, H-6 (**1a**)). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 13.7; 13.8; 59.4; 60.6; 61.9; 62.4; 119.1; 126.6; 126.8; 129.9; 133.8; 139.4; 139.8; 147.8; 149.0; 149.3; 164.6 (2C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %) (катион): 246 $[\text{M}]^+$ (35) ($X = ^{81}\text{Br}$), 244 $[\text{M}]^+$ (36) ($X = ^{79}\text{Br}$), 202 $[\text{M}]^+$ (37) ($X = ^{37}\text{Cl}$), 200 $[\text{M}]^+$ (100) ($X = ^{35}\text{Cl}$).

Этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-арилакрилаты 3a–e, 4a,b (общая методика). К смеси 0.281 г (1 ммоль) солей 2-хлорпиридиния **1** и 1 ммоль неперделённого нитрила **2a–f** в 10 мл этилового спирта добавляют 0.28 мл (2 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Через 24 ч образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом. От примеси соединения **5** избавляются перекристаллизацией из соответствующего спирта (MeOH, EtOH).

(E)-Этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-фенилакрилат (3a). Выход 35%, R_f 0.25. Т. пл. 134–135 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2200, 2175, 1725. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.10 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.06–4.25 (2H, м, CH_2); 6.88 (1H, т, $J = 6.7$, H-5); 7.27 (1H, д, $J = 9.0$, H-3); 7.41–7.52 (3H, м, H Ph); 7.71–7.79 (3H, м, H-4, H Ph); 7.85 (1H, с, =CH); 8.06 (1H, д, $J = 6.7$, H-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 317 $[\text{M}]^+$ (25), 244 (100). Найдено, %: C 71.86; H 5.09; N 13.27. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.91; H 4.76; N 13.24.

(E)-Этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-(4-метоксифенил)-акрилат (3b). Выход 30%, R_f 0.25. Т. пл. 188–190 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2194, 2166, 1718. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 3.83 (3H, с, OCH_3); 4.11–4.29 (2H, м, CH_2); 6.85 (1H, т, $J = 6.7$, H-5); 7.03 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.25 (1H, д, $J = 9.1$, H-3); 7.68 (1H, с, =CH); 7.69–7.77 (1H, м, H-4); 7.88 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 8.03 (1H, д, $J = 6.7$, H-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 $[\text{M}]^+$ (8), 274 (31), 97 (41), 44 (100). Найдено, %: C 69.18; H 4.86; N 12.03. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 69.15; H 4.93; N 12.10.

(E)-Этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-(4-дифторметоксифенил)акрилат (3c). Выход 37%, R_f 0.20. Т. пл. 111–114 °С (MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2195, 2165, 1710. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3); 4.10–4.27 (2H, м, CH_2); 6.88 (1H, т, $J = 6.7$, H-5); 7.24–7.31 (3H, м, H-3, H Ar); 7.35

* Процентное соотношение солей **1a** и **1b** определялось по интегрированию спектра ЯМР ^1H .

(1H, т, $J = 73.7$, OCHF₂); 7.74 (1H, т, $J = 9.0$, H-4); 7.81–7.89 (3H, м, =CH, H Ar); 8.05 (1H, д, $J = 6.7$, H-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 295 [M]⁺ (57), 250 (27), 249 (100). Найдено, %: С 62.71; Н 3.83; F 9.88; N 10.86. C₂₀H₁₅F₂N₃O₃. Вычислено, %: С 62.66; Н 3.94; F 9.91; N 10.96.

(E)-Этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)акрилат (3d). Выход 25%, R_f 0.16. Т. пл. 165–167 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2190, 2165, 1724. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.17 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 3.70 (3H, с, NCH₃); 4.08–4.30 (2H, м, CH₂); 6.27 (1H, д, $J = 2.5$, H пиррол); 6.81 (1H, т, $J = 6.7$, H-5); 7.19–7.27 (2H, м, H-3, H пиррол); 7.47 (1H, с, =CH); 7.64–7.74 (2H, м, H-4, H пиррол); 7.95 (1H, д, $J = 6.7$, H-6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 320 [M]⁺ (46), 247 (44), 178 (63), 105 (100). Найдено, %: С 67.52; Н 5.13; N 17.47. C₁₈H₁₆N₄O₂. Вычислено, %: С 67.49; Н 5.03; N 17.49.

Смесь (E)-этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-(2-метоксифенил)акрилата (3e) (~20%)* и (Z)-этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-(2-метоксифенил)акрилата (4b) (~80%)*. Выход 23%. Т. пл. 148–151 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2198, 2170, 1713. Спектр ЯМР ¹H соединения (3e) (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (0.6H, т, $J = 7.1$, CH₃); 3.84 (0.6H, с, OCH₃); 4.17 (0.4H, к, $J = 7.1$, CH₂); 6.84–6.89 (1H, м, H-5 (3e), H-5** (4b)); 7.01 (0.2H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.10 (0.2H, д, $J = 8.4$, H-3'); 7.28 (0.2H, д, $J = 9.0$, H-3); 7.47–7.52 (1H, м, H-4' (3e), H-4** (4b)); 7.73–7.81 (2H, м, =CH (3e), H-4 (3e), H-4,6** (4b)); 7.92 (0.2H, д, $J = 7.7$, H-6'); 7.96 (0.2H, д, $J = 6.5$, H-6). Спектр ЯМР ¹H соединения (4b) (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (2.4H, т, $J = 7.1$, CH₃); 3.88 (2.4H, с, OCH₃); 4.24–4.42 (1.6H, м, CH₂); 6.72 (0.8H, д, $J = 7.7$, H-6'); 6.84–6.89 (1H, м, H-5 (4b), H-5** (3e)); 6.93 (0.8H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.18 (0.8H, д, $J = 8.4$, H-3'); 7.34 (0.8H, д, $J = 9.1$, H-3); 7.47–7.52 (1H, м, H-4' (4b), H-4** (3e)); 7.73–7.81 (2H, м, H-4,6 (4b), =CH** (3e), H-4** (3e)); 8.24 (0.8H, с, =CH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 347 [M]⁺ (55), 274 (100). Найдено, %: С 69.22; Н 4.91; N 12.12. C₂₀H₁₇N₃O₃. Вычислено, %: С 69.15; Н 4.93; N 12.10.

(Z)-Этил-2-[2-(дицианометилиден)пиридин-1(2H)-ил]-3-(тиофен-2-ил)акрилат (4a). Выход 22%, R_f 0.20. Т. пл. 134–136 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2197, 2170, 1721. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, т, $J = 7.1$, CH₃); 4.14–4.40 (2H, м, CH₂); 6.84 (1H, т, $J = 6.8$, H-5); 7.24–7.27 (2H, м, H-3, H тиофен); 7.69–7.79 (2H, м, H-4, H тиофен); 8.04 (1H, д, $J = 6.8$, H-6); 8.06 (1H, с, =CH); 8.10 (1H, д, $J = 5.1$, H тиофен). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 323 (10) [M]⁺, 250 (100). Найдено, %: С 63.19; Н 4.02; N 12.93; S 9.89. C₁₇H₁₃N₃O₂S. Вычислено, %: С 63.14; Н 4.05; N 12.99; S 9.92.

Этил-2-амино-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат (5). По данным ТСХ, полученная вышеописанным способом смесь содержит два соединения **4a** и **5**. Высушенный остаток растворяют в ацетоне и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент ацетон–гексан, 3:5). Собирают фракцию (R_f 0.50). Выход 0.03 г (13%). Т. пл. 151 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3469, 3343, 2207, 1675. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, CH₃); 4.33 (2H, к, $J = 7.0$, CH₂); 6.49 (2H, с, NH₂); 6.98–7.06 (1H, м, H-6); 7.36–7.48 (2H, м, H-7,8); 9.25 (1H, д, $J = 7.2$, H-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 (100) [M]⁺. Найдено, %: С 62.78; Н 4.88; N 18.33. C₁₂H₁₁N₃O₂. Вычислено, %: С 62.87; Н 4.84; N 18.33.

Рентгеноструктурное исследование соединения 3a. Кристаллы соединения **3a** моноклинные, C₁₉H₁₅N₃O₂, M 317.35, при 298 К: a 23.0347(8), b 9.3343(3), c 15.5999(6) Å; β 99.252(3)°; V 3310.53(19) Å³; M_r 317.34; Z 8, пространственная группа $C2/c$, $d_{\text{выч}}$ 1.273 г/см³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.085 мм⁻¹; $F(000)$ 1328. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 6981 отражений (3749 независимых, R_{int} 0.027) измерены на автоматическом четырёхкружном дифрактометре Xcalibur 3 (графитовый монохроматор, CCD-детектор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}}$ 58.24°).

* Процентное соотношение соединений **3e** и **4b** определялось по интегрированию спектра ЯМР ¹H.

** Сигналы протонов соединений **3e** и **4b**, которые накладываются.

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELX-97 [6]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с $U_{\text{изо}} = nU_{\text{экв}}$ несущего атома ($n = 1.5$ для метильной группы и $n = 1.2$ для остальных атомов водорода). Структура уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до wR_2 0.111 по 3749 отражениям (R_1 0.048 по 2146 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, S 1.00). При уточнении структуры налагалось ограничение на длину связи C(18)–C(19) 1.513(1) Å. Кристаллографические параметры, координаты атомов, а также полные таблицы длин связей и валентных углов соединения **3a** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1313394).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Kröhnke, W. Heffé, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **70**, 864 (1937).
2. И. А. Аитов, В. Н. Нестеров, Ю. А. Шаранин, Ю. Т. Стручков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 434 (1996).
3. Г. Е. Хорошилов, *XTC*, 1245 (2001). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **37**, 1141 (2001).]
4. Н. В. Bürgi, J. D. Dunitz, in *Structure Correlation*, VCH, Weinheim, 1994, vol. 2, p. 741.
5. Ю. В. Зефилов, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
6. G. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A*, **64**, 112 (2008).

¹ Луганский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Оборонная, 2, Луганск 91011, Украина
e-mail: khoroshilov@inbox.ru

Поступило 19.12.2012

² Институт монокристаллов НАН Украины,
пр. Ленина, 60, Харьков 61001, Украина
e-mail: shishkin@xray.isc.kharkov.com