

УДК 547.057

**А. В. ЗУРАЕВ, В. А. БУДЕВИЧ,
Г. И. ПОЛОЗОВ, О. И. ШАДЫРО**

СИНТЕЗ 4,6-ДИМЕТИЛ-2- МОРФОЛИНОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛА

*Белорусский государственный университет,
Минск, Беларусь*

Исследован трехстадийный метод синтеза 4,6-диметил-2-морфолинопиридин-3-карбонитрила. В первой стадии по модифицированной реакции Гуарески – Торпа был получен 4,6-диметил-3-карбонитрилпиридин-2-он. Во второй стадии было проведено нуклеофильное замещение гидроксильной группы на атом хлора. Для замещения использовали оксохлорид фосфора(V). Полученный 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-хлорпиридин подвергался реакции нуклеофильного замещения атома хлора на вторичную аминогруппу морфолина. В результате проведенной стадии был получен 4,6-диметил-2-морфолинопиридин-3-карбонитрил. Верификацию целевого, а также промежуточных продуктов реакции проводили методами масс-спектрометрии, инфракрасной и ¹H-спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Three-stage method of synthesis of the 4,6-dimethyl-2-morpholinopyridine-3-carbonitrile was investigated. 4,6-Dimethyl-3-carbonitrile-2-pyridone was obtained by modified Guareschi – Thorp condensation at the first stage. Nucleophilic substitution of hydroxyl group to chlorine was carried out at the second stage. Phosphorus(V) oxochloride was subjected to the substitution. The obtained 4,6-dimethyl-3-carbonitrile-2-chlorinepyridine was subjected to the reaction of nucleophilic substitution of chlorine atom to the secondary amino group of morpholine. As a result 4,6-dimethyl-2-morpholinopyridine-3-carbonitrile was obtained at this stage. Verification of the objective and intermediate products of the reaction was provided using mass-spectrometry, infrared and ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy methods.

Ключевые слова: 4,6-диметил-2-морфолинопиридин-3-карбонитрил; 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-хлорпиридин; морфолин; вторичная аминогруппа.

Key words: 4,6-dimethyl-2-morpholinopyridine-3-carbonitrile; 4,6-dimethyl-3-carbonitrile-2-chloropyridine; morpholine; secondary amine group.

Пиридинсодержащие органические соединения традиционно представляют большой интерес как для химии, так и для биологии, поскольку молекулы, включающие этот фрагмент, широко распространены в различных природных соединениях, лекарственных препаратах, витаминах и биологически активных добавках [1–4]. В настоящее время известно более 7000 лекарственных соединений, содержащих в своем составе пиридиновое ядро [5, 6].

Цианопиридины как производные пиридинов привлекают особое внимание, поскольку большинство из них обладает различной фармакологической активностью; кроме того, они находят применение в промышленном синтезе никотинамида, никотиновой кислоты, изоникотиновой кислоты, а также в качестве синтонов и интермедиатов в тонком органическом синтезе.

Известно [7–9], что производные 2-амино-3-цианопиридинов обладают противовирусной, антибактериальной, фунгицидной и кардиопротекторной активностью, а также являются ингибиторами $I\kappa B$ киназы β [10], агонистами A_{2A} аденозиновых рецепторов [11], потенциальными ингибиторами ВИЧ-1 интегразы [12]. Наряду с этим 2-амино-3-цианопиридины активно используются в качестве интермедиатов в синтезе различных гетероциклических соединений [13, 14].

В настоящее время 4,6-диметил-2-алкиламинопиридин-3-карбонитрилы получают при взаимодействии малононитрила, ацетилацетона и соответствующего алкиламина в кислой среде [15]. Катализаторами реакции обычно являются *p*-толуолсульфо кислота (*p*-TSA) или *N*-гидроксibenзамид (*N*-HB), что не позволяет использовать амины, несущие чувствительные к действию кислот группы, и ограничивает препаративные возможности вышеуказанной методики.

Цель данной работы заключалась в разработке принципиально новой альтернативной схемы синтеза 4,6-диметил-2-морфолинопиридин-3-карбонитрила, основанной на прямом нуклеофильном замещении атома хлора в 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-хлорпиридине на аминогруппу вторичного амина морфолина, чтобы обеспечить широкий выбор аминов-реагентов с разнообразными заместителями в синтезе производных цианопиридинов.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Температуру плавления определяли при помощи прибора Digital Mel-Temp 3.0. Тонкослойную хроматографию проводили на хроматографических пластинках Merck ($30 \times 100 \text{ мм}^2$), в качестве элюента использовали этилацетат, проявляли спиртовым раствором анисового альдегида. Масс-спектры (МС) получали методом прямого ввода на приборе GCMS-QP2010 Plus Shimadzu. ИК-спектры (ИК) записывали при комнатной температуре на ИК-спектрофотометре Thermo Nicolet FT-IR Nexus. Препарирование образцов осуществляли методом прямого прессования с бромидом калия. ^1H ЯМР-спектры (^1H ЯМР) регистрировали в дейтерированном ДМСО на спектрометре Bruker, AV 500, 500 MHz.

В работе без предварительной очистки использовали 2,4-пентадион, цианацетамид, пиперидин, этанол, метанол, изопропиловый спирт, бутанол-1, морфолин и оксохлорид фосфора(V) фирмы Sigma-Aldrich. Чистота соединений составляла не менее 99 %.

4,6-диметил-3-карбонитрилпиридин-2-он (1). Соединение 1 получали по модифицированной реакции Гуарески – Торпа [16]. В двугорлую колбу объемом

100 см³, оснащенную магнитной мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещали 4,85 г ацетилацетона, 4,50 г цианацетамида и 50 см³ этанола. В качестве катализатора использовали пиперидин. Далее реакционную смесь кипятили при 80 °С в течение 1 ч, а по окончании реакции ее охлаждали до 0 °С. Образовавшийся осадок дважды перекристаллизовывали из метанола; в результате получали бесцветные игольчатые кристаллы массой 6,60 г (выход 92 %) с $T_{пл}$ 285 °С.

4,6-диметил-3-карбонитрил-2-хлорпиридин (2). В двугорлую колбу объемом 100 см³, оснащенную магнитной мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещали 3,40 г 4,6-диметил-3-карбонитрилпиридин-2-она и 4,37 г оксохлорида фосфора(V). Реакционную смесь нагревали до 150 °С в течение 1,5 ч. По окончании реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 15 см³ воды и оставляли при перемешивании на 25 мин. Продукт реакции представлял собой темно-коричневое соединение. После трехкратной перекристаллизации из воды получали вещество цвета охры массой 2,68 г (выход 70 %) с $T_{пл}$ 96 °С.

4,6-диметил-3-карбонитрил-2-морфолинопиридин (3). В двугорлую колбу объемом 100 см³, оснащенную магнитной мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещали 1,00 г 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-хлорпиридина и 1,50 г морфолина. Реакционную смесь нагревали до 80 °С и выдерживали при постоянном интенсивном перемешивании в течение 1 ч до образования светло-желтой стеклообразной массы, которую впоследствии охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли бутанол-1, кипятили в течение 30 мин и охлаждали до 0 °С. Полученный осадок золотисто-желтого цвета подвергали трехкратной перекристаллизации из смеси петролейного эфира и изопропилового спирта (1 : 1). В результате получали бесцветные кристаллы массой 1,04 г (выход 80 %) с $T_{пл}$ 100 °С.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Получение 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-морфолинопиридина проводили согласно синтетической схеме, приведенной на рис. 1.

Химический состав и структуру синтезированных соединений устанавливали спектрометрическими методами. Полученные данные приведены ниже.

4,6-диметил-3-карбонитрилпиридин-2-он (1).

МС: 148 – [M⁺ – H], 119 – [M⁺ – 2CH₃], 105 – [M⁺ – CONH], 78 – [M⁺ – C₃H₄NO] *m/z*. **ИК:** ν_{max} (KBr) 3267 (N–H), 2219 (C≡N), 1653 (C=O), 1536 (N–H) см⁻¹. **¹H ЯМР:** δ_H 2,51, 2,53 (6H, 2с, 2CH₃), 6,62 (1H, с, C–H пиридин), 11,53 (1H, с, O–H) *ppm*.

4,6-диметил-3-карбонитрил-2-хлорпиридин (2).

МС: 168 – [M⁺ + 2H], 166 – [M⁺ – H], 130 – [M⁺ – Cl], 104 – [M⁺ – CNCl] *m/z*. **ИК:** ν_{max} (KBr) 2968 (C–H), 2226 (C≡N) см⁻¹. **¹H ЯМР:** δ_H 2,51, 2,53 (6H, 2с, 2CH₃), 8,11 (1H, с, C–H пиридин) *ppm*.

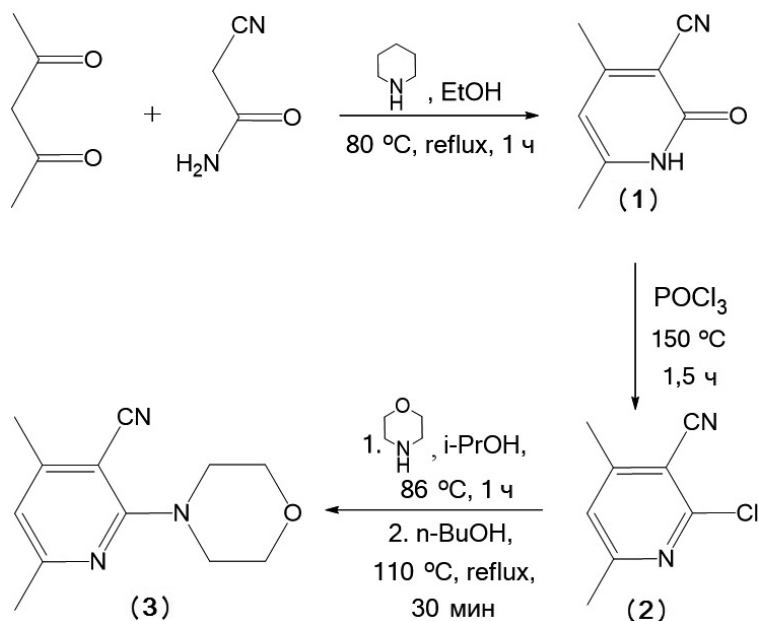


Рис. 1. Полная схема синтеза 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-морфолинопиридина

4,6-диметил-3-карбонитрил-2-морфолинопиридин (3).

МС: 216 – [M⁺ – H], 186 – [M⁺ – 2CH₃], 172 – [M⁺ – C₂H₄O], 160 – [M⁺ – C₃H₈O], 132 – [M⁺ – C₄H₇NO] *m/z*. ИК: ν_{\max} (KBr) 2209 (C≡N), 1577, 1557 (C–N), 1113, 1016 (C–O) см⁻¹. ¹H ЯМР: δ_{H} 2,34, 2,35 (6H, 2с, 2CH₃), 3,47–3,49 (4H, м, 2CH₂ морфолин), 3,67–3,69 (4H, м, 2CH₂ морфолин) 6,77 (1H, с, C–H пиридин) *ppm*.

В качестве синтона в данной работе вместо малононитрила использовали цианацетамид для осуществления альтернативного трехстадийного метода получения 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-морфолинопиридина. Основным преимуществом предложенного подхода к получению данного соединения является доступность исходных реагентов в отличие от таких «экзотических», как, например, малононитрил. Следует отметить, что общее время, затраченное на трехстадийный метод синтеза 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-морфолинопиридина в ~6 раз меньше при аналогичном выходе продукта реакции в сравнении с известной методикой [15] получения данного соединения в одну стадию.

В настоящее время известно [17], что для протекания реакции нуклеофильного замещения в α -положении пиридинового цикла необходима его активация, которая осуществляется благодаря наличию акцепторного заместителя в 4-м либо в 5-м положениях. В нашей разработке в отсутствие соответствующей акцепторной группы в 5-м и при наличии двух донорных метильных групп в 4-м и 6-м положениях в 4,6-диметил-2-хлорпиридин-3-карбонитриле происходит инактивация α -положения. Исходя из этого реакция нуклеофильно-

го замещения галогена на соответствующую аминогруппу вторичного амина морфолина маловероятна. Нами показана возможность осуществления такого превращения в относительно мягких условиях синтеза.

Таким образом, отказ от кислотных катализаторов, а также переход к реакции нуклеофильного замещения расширяет возможный перечень применяемых реагентов. Этот подход может быть рассмотрен для нуклеофильной модификации соединений, несущих чувствительные к действию кислот группы. Типичными примерами таких веществ являются полисахариды, которые могут быть использованы с целью получения биodeградируемых конъюгатов, способных как выполнять функцию депо для доставки лекарственных средств, так и выступать в качестве бактерицидных волокон, применяемых для изготовления шовных материалов [18]. Используя этот подход, можно также вводить принципиально другие нуклеофилы, такие как гидразины, семикарбазиды, тиолы, селенолы и карбанионы типа нитрометана, которые в свою очередь могут активно использоваться в качестве синтонов получения различных классов конденсированных с пиридиновым ядром гетероароматических производных.

ВЫВОДЫ

1. Разработан метод синтеза 4,6-диметил-2-морфолинопиридин-3-карбонитрила, основанный на прямом нуклеофильном замещении атома хлора в 4,6-диметил-3-карбонитрил-2-хлорпиридине на аминогруппу вторичного амина морфолина.

2. Установлены состав и структура синтезированного соединения на основании данных масс-спектрометрии, ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЕ ССЫЛКИ

1. *Jones G.* Pyridines and their Benzo Derivatives Synthesis // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II* / ed. by A. R. Katritzky, C. A. Ramsden. EFL Scriven and RJK Taylor, Eds. Elsevier : Oxford, 1996. Vol. 5.05. P. 167–243.

2. *Henry G. D.* De novo synthesis of substituted pyridines // *Tetrahedron*. 2004. Vol. 60, № 29. P. 6043–6061.

3. *Joseph P. M.* Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids // *Nat. Prod. Rep.* 2005. Vol. 22, № 5. P. 627–646.

4. *Movassaghi M., Hill M. D. and Ahmad O. K.* Direct Synthesis of Pyridine Derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* 2007. Vol. 129. P. 10096–10097.

5. *Li A. H., Moro S., Forsyth N.* [et al.]. Synthesis, CoMFA Analysis, and Receptor Docking of 3,5-Dialcyl-2,4-Dialkylpyridine Derivatives as Selective A3 Adenosine Receptor Antagonists // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42. P. 706–721.

6. *Vacher B., Bonnaud B., Funes P.* [et al.]. Novel Derivatives of 2-Pyridinemethyl-amine as Selective, Potent, and Orally Active Agonists at 5-HT1A Receptors // *J. Med. Chem.* 1999. Vol. 42, № 9. P. 1648–1660.

7. *Ibrahima E. S., Elgemeieabe G. E. H., Abbasic M. M.* [et al.]. Synthesis of N-Glycosylated Pyridines as New Antiviral Agents // *Nucleosides Nucleotides*. 2006. Vol. 14, № 6. P. 1415–1423.

8. *Prakash L., Verma S. S., Shaihla* [et al.]. A novel synthesis of fluorinated pyrido [2,3-d] pyrimidine derivatives // *J. Fluorine Chem.* 1988. Vol. 41, № 3. 303–310.

9. *Stoltefuss J., Goldmann S., Straub A.* [et al.]. 1995, US Patent 5432282 (Chem. Abstr., 1975, 122. P. 31344g).

10. *Murata T., Shimada M., Sakakibara S.* [et al.]. Discovery of novel and selective IKK- β serine-threonine protein kinase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13, № 5. P. 913–918.

11. *Mantri M., De Graaf O., Van Veldhoven J.* [et al.]. 2-Amino-6-furan-2-yl-4-substituted Nicotinonitriles as A2A Adenosine Receptor Antagonists // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. P. 4449–4455.

12. *Deng J., Sanchez T., Al-Mawsawi L. Q.* [et al.]. Discovery of structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors based on a chalcone pharmacophore // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 4985–5002.

13. *Al-Haiza M., Mostafa M., El-Kady* Synthesis and Biological Evaluation of Some New Coumarin Derivatives // *Molecules*. 2003. Vol. 8. P. 275–286.

14. *Girgis A.S., Kalmouch A., Hosni H. M.* Synthesis of novel 3-pyridincarbonitriles with amino acid function and their fluorescence properties // *Amino Acids*. 2004. Vol. 26. P. 139–146.

15. *Zonouzi A., Izakian Z., Weng Ng S.* Novel synthesis of some new fluorescent 2-amino-3-cyanopyridines // *Heterocycles*. 2012. Vol. 85, № 11. P. 2713–2721.

16. *Sen-Gupta H. K.* The Formation of Heterocyclic Compound from Cyanoacetamide and Hydroxymethylene Ketones. Part I // *J. Chem. Soc.* 1915. Vol. 107. P. 1347–1367.

17. *Максимова В. Н., Ершов О. В., Липин К. В.* [и др.]. Региоспецифичное взаимодействие 5,6-диалкил-2-галоген-пиридин-3,4-дикарбонитрилов с аммиаком // *Журн. органич. химии*. 2012. Т. 48, Вып. 3. С. 429–431.

18. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine* / ed. by B. D. Ratner, A. S. Hoffman, F. J. Schoen, J. E. Lemons. Elsevier : Oxford, 2013.

Поступила в редакцию 01.12.2014