

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи

**ЗУБАРЕВ Андрей Александрович**

**ИЗУЧЕНИЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НИТРИЛЬНОЙ ГРУППЫ В 3-  
ЦИАНОПИРИДИН-2(1*H*)-ТИОНАХ И ИХ АЛКИЛТИОПРОИЗВОДНЫХ.**

(02.00.03 – органическая химия)

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2006 год

Работа выполнена в лаборатории химии гетерофункциональных соединений  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор ЛИТВИНОВ В.П.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор ГРАНИК В. Г.

доктор химических наук, профессор КОБРАКОВ К. И.

Ведущая организация:

Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова.

Защита состоится “10” марта 2006 года в 11<sup>30</sup> часов на заседании  
диссертационного совета (К 002.222.01) ИОХ РАН по адресу: 119991 Москва,  
Ленинский просп., 47, Институт Органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Органической  
химии РАН.

Автореферат разослан “ 9 ” февраля 2006 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук



Л. А. Родиновская.

2006 А  
2958

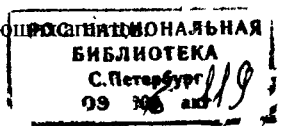
## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

**Актуальность работы.** Производные пиридина и его конденсированных аналогов постоянно находятся в центре внимания исследователей, что обусловлено их разнообразной практической полезностью, в первую очередь широким спектром биологической активности.

Особое место среди таких субстратов занимают функционально замещенные пиридинхалькогеноны – интенсивно исследуемая область гетероциклической химии, что обусловлено как теоретическим интересом, так и практическим применением их производных. В последние 15 – 20 лет интенсивно развивается химия 3-цианопиридин-2(1H)-тионов, привлекающих внимание широкого круга исследователей вследствие их необычных свойств и широких возможностей использования в качестве строительных блоков в синтезе новых соединений. На их основе получены красители, пигменты, присадки к моторным топливам и смазочным материалам, а также другие ценные в практическом отношении вещества. Среди замещенных 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и их производных обнаружены соединения, обладающие биологической активностью широкого спектра действия.

3-Цианопиридин-2(1H)-тионы и их алкилтиопроизводные изучены достаточно широко. Основным направлением в этой области является поиск новых методов синтеза 3-цианопиридин-2(1H)-тионов, содержащих различные заместители в пиридиновом ядре, которые используются для синтеза разнообразных конденсированных гетероциклических систем. Значительно меньше внимания уделяется изучению химических свойств 3-цианопиридин-2(1H)-тионов и их алкилтиопроизводных, в том числе и реакциям модификации нитрильной группы. Развитие последнего направления может привести к созданию перспективных пиридин-2(1H)-тионов с новыми реакционноспособными группами, на основе которых возможно получение неописанных ранее конденсированных гетероциклических систем.

**Цель работы.** Данная работа посвящена изучению восстановления нитрильной группы в замещенных 3-цианопиридин-2(1H)-тионах и их алкилтиопроизводных в присутствии различных восстанавливающих агентов.



**Научная новизна и практическая значимость работы.** Впервые изучено восстановление нитрильной группы в 2-метилтио-3-цианопиридинах в условиях каталитического гидрирования в присутствии скелетного никеля. В случае 4,6-диметил-2-метилтио-3-цианопиридина основными продуктами реакции являлись 4,6-диметил-3-аминометил-2-метилтиопиридин и 4,6-диметил-3-цианопиридин, содержание которых в реакционной смеси составляло 50% и 40% соответственно.

Разработан одностадийный метод синтеза замещенных 3-аминометилпиридинов, заключающийся в действии скелетного никеля на 2-метилтио-3-цианопиридин в условиях реакции десульфуризации. В процессе реакции одновременно происходило как отщепление метилтиогруппы, так и восстановление нитрильной группы до аминотильной. В зависимости от используемого растворителя, были получены первичные, вторичные и третичные амины – продукты алкилирования аминогруппы спиртами.

Предложен способ получения 3-аминометилпиридин-2(1*H*)-тионов, основанный на действии литийалюминийгидрида или бис(2-метоксиэтокси)алюминийгидрида натрия (БМА) на 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы.

Исследовано восстановление 2-алкилтио-3-цианопиридинов в присутствии БМА и литийалюминийгидрида. Найдено, что в случае литийалюминийгидрида происходит восстановление нитрильной группы с образованием 3-аминометил-2-алкилтиопиридинов с хорошими выходами. При действии БМА на 6-метил-2-метилтио-3-цианопиридин продуктом является азометин пиридинового ряда, а в случае 4,6-диметил-2-алкилтио-3-цианопиридинов в реакционной смеси, помимо азометина, присутствуют 3-аминометилпиридин и дипиридилметан.

Разработан препаративный метод синтеза альдегидов 2-алкилтиопиридинового ряда, заключающийся в действии комплекса бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия с пиперидином на 3-карбалкоксо-2-алкилтиопиридины, полученные из соответствующих 2-алкилтио-3-цианопиридинов.

**Публикации и апробация работы.** Материалы диссертации были представлены на I Молодежной конференции ИОХ РАН (2005 г., ИОХ РАН, Москва). По теме диссертации имеется 5 публикаций.

**Объем диссертации и ее структура.** Диссертация состоит из введения, трех глав, выводов, списка цитируемой литературы (173 ссылки) и оформлена на 104

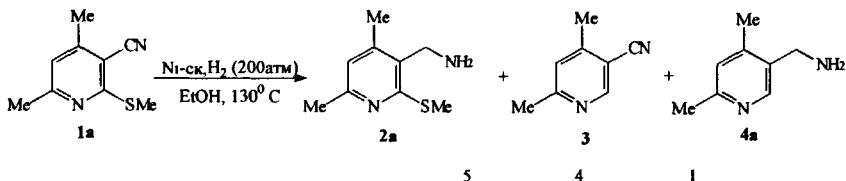
страницах, включая 1 рисунок и 8 таблиц. В главе I приведены литературные данные по синтезу и химическим свойствам 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и их алкилтиопроизводных. В главе II обсуждены результаты диссертационного исследования. В главе III представлено описание эксперимента.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

### 1. Каталитическое гидрирование.

Каталитическое гидрирование довольно часто применяется для восстановления нитрильной группы до аминотимильной. В лабораторной практике эту реакцию, как правило, проводят в жидкой фазе в автоклаве, а в качестве катализаторов используют скелетный никель и палладий на угле. Сера, входящая в структуру 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов и их алкилтиопроизводных, является сильным каталитическим ядом. Это может представлять определенные трудности, однако в литературе описаны примеры, когда при использовании катализатора в количествах, сравнимых с количеством гидрируемого соединения, отравляющее действие серы снижалось.

Каталитическое гидрирование проводилось на примере 4,6-диметил-2-метилтио-3-цианопиридина (**1a**) в присутствии 0.7 г. никеля на 1 г. субстрата. Полученная реакционная смесь содержала, по данным ЯМР <sup>1</sup>H-спектра, амин **2a**, как результат восстановления нитрильной группы, нитрил **3** – продукт отщепления SMe-группы, а также амин **4a** – продукт как восстановления нитрильной, так и отщепления SMe- групп. Соотношение продуктов **2a**, **3**, **4a** варьировалось в зависимости от условий реакции; при 130<sup>0</sup>С и 200 атм. оно составило 5 : 4 : 1.

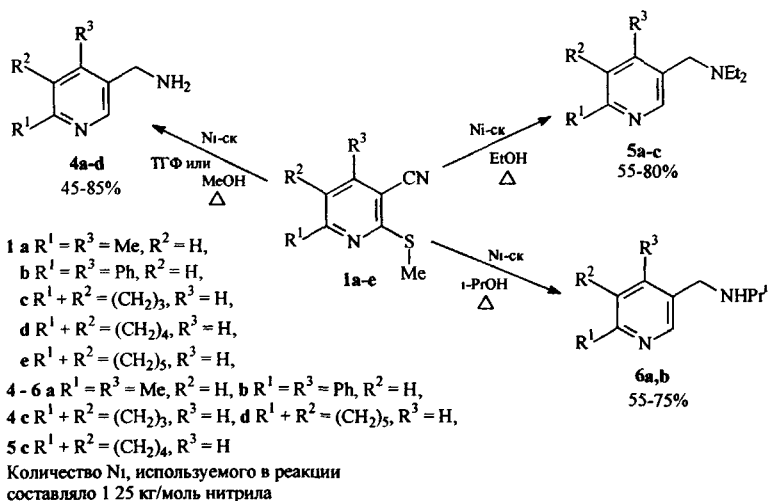


Таким образом, при каталитическом гидрировании в присутствии скелетного никеля происходило как восстановление нитрильной группы, так и отщепление метилтиогруппы. Основными продуктами являлись 3-аминометил-2-метилтиопиридин **2a** и 3-цианопиридин **3**.

## 2. Действие скелетного никеля.

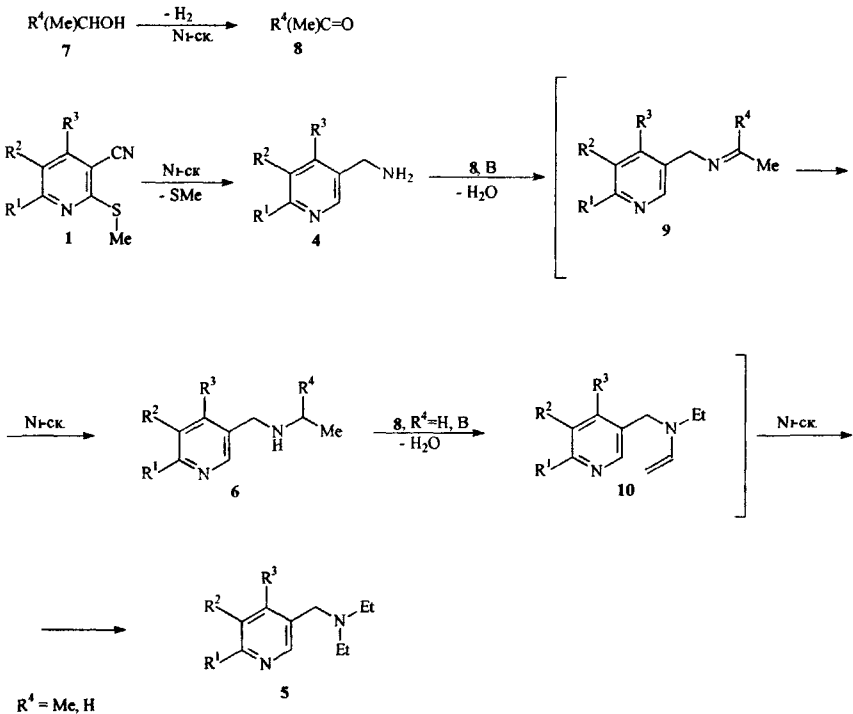
Скелетный никель, являясь катализатором гидрирования, используется и как самостоятельный реагент, в частности в реакции десульфуризации. Вместе с удалением серы при этом может происходить и восстановление различных функциональных групп. Такое применение скелетного никеля в случае 2-метилтио-3-цианопиридинов приводит к синтезу 3-аминометилпиридинов, аналогичных амину **4a** – продукту, полученному в незначительных количествах при каталитическом гидрировании 4,6-диметил-2-метилтио-3-цианопиридина (**1a**).

Реакцию проводили с суспензией скелетного никеля (в количестве 5-7 г. никеля на 1 г. субстрата) в органических растворителях при кипячении. Было показано, что действие скелетного никеля на замещенные 2-метилтио-3-цианопиридины **1a-e** приводило к одновременному отщеплению SMe-группы и восстановлению нитрильной группы до аминометильной. Найдено, что на строение продуктов реакции существенное влияние оказывала природа используемого растворителя. Если реакция проводилась в среде метанола или тетрагидрофурана, то получались первичные амины **4a-d**. При использовании в качестве растворителя этанола образовывались третичные амины **5a-c**, а изопропилового спирта – вторичные амины **6a,b**.

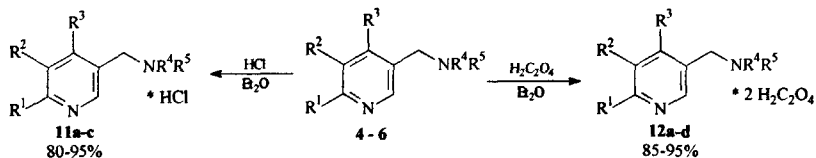


Основываясь на литературных данных, нами предложен механизм образования вторичных **6a,b** и третичных **5a-c** аминов, сводящийся к алкилированию спиртами

первичных аминов **4**, образующихся при действии скелетного никеля на нитрилы **1**. В присутствии скелетного никеля спирт **7** претерпевает дегидрирование и превращается в карбонильное соединение **8** (альдегид или кетон, в зависимости от спирта). Полученное карбонильное соединение **8** конденсируется с амином **4** с образованием имида **9**, который в дальнейшем восстанавливается скелетным никелем до вторичного амина **6**. Последний может подвергаться повторной конденсации с карбонильным соединением, что и происходит в случае этанола. Образовавшийся при этом енамин **10** восстанавливается под действием скелетного никеля с образованием третичного амина **5**. В случае изопропилового спирта повторного алкилирования не происходит, вероятно, вследствие стерических факторов, и реакция останавливается на стадии образования вторичного амина **6**.



Амины **4** - **6** представляют собой бесцветные жидкости или легкоплавкие вещества, которые были охарактеризованы в виде твердых солей. 4,6-Дифенилзамещенные амины **4b**, **5b**, **6b** были выделены в виде гидрохлоридов **11a-c** действием насыщенного раствора HCl в эфире.



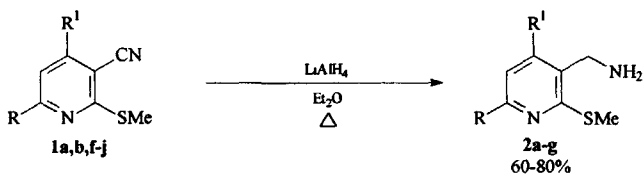
- 11  $R^1 = R^3 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (a),  $R^1 = R^3 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^4 = R^5 = \text{Et}$  (b),  
 $R^1 = R^3 = \text{Ph}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = i\text{-Pr}$  (c),  
 12  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (a),  $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_3$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (b),  
 $R^1 + R^2 = (\text{CH}_2)_5$ ,  $R^3 = R^4 = R^5 = \text{H}$  (c),  $R^1 = R^3 = \text{Me}$ ,  $R^2 = R^4 = \text{H}$ ,  $R^5 = i\text{-Pr}$  (d)

Амины **4a,c,d** и **6a**, гидрохлориды которых сильно гигроскопичны, были выделены в виде оксалатов **12a-d** действием насыщенного раствора щавелевой кислоты в эфире.

### 3. Реакция с литийалюминийгидридом.

Другим часто применяемым реагентом для восстановления нитрильной группы в ароматических и гетероциклических соединениях до аминотетильной является литийалюминийгидрид.

Реакцию с литийалюминийгидридом мы проводили в эфире при кипячении и мольном соотношении нитрил : гидрид 1 : 2. Было найдено, что в этих условиях 2-метилтио-3-цианопиридины **1a,b,f-j** восстанавливаются до соответствующих 3-(аминотетил)производных **2a-g** с выходами 60 – 80 %.

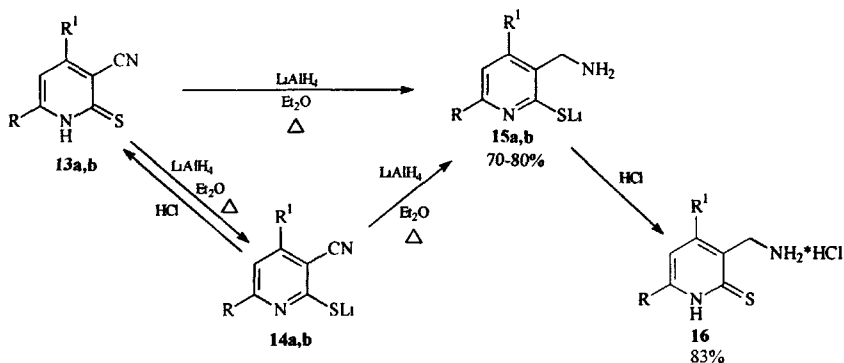


- 1 **a**  $R = R^1 = \text{Me}$ , **b**  $R = R^1 = \text{Ph}$ , **f**  $R = \text{Me}$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  
**g**  $R = \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$ ,  $R^1 = \text{H}$ , **h**  $R = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  
**i**  $R = \text{Me}_2\text{CH}$ ,  $R^1 = \text{H}$ , **j**  $R = \text{C}_3\text{H}_{11}$ ,  $R^1 = \text{H}$   
 2 **a**  $R = R^1 = \text{Me}$ , **b**  $R = R^1 = \text{Ph}$ , **c**  $R = \text{Me}$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  
**d**  $R = \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$ ,  $R^1 = \text{H}$ , **e**  $R = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ ,  $R^1 = \text{H}$ ,  
**f**  $R = \text{Me}_2\text{CH}$ ,  $R^1 = \text{H}$ , **g**  $R = \text{C}_3\text{H}_{11}$ ,  $R^1 = \text{H}$

Нитрильная группа в 3-цианопиридин-2(1H)-тионах **13** также может быть восстановлена литийалюминийгидридом до аминотетильной, несмотря на гетерогенный характер этой реакции, поскольку пиридинтионы не растворимы в эфире.



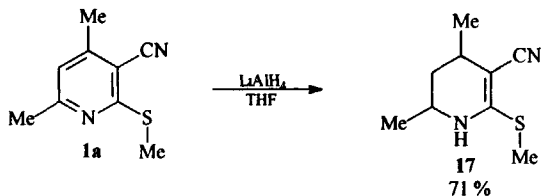
Нами было показано, что на восстановление производных 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **13a,b** в эфире  $\text{LiAlH}_4$  существенно влияют условия проведения реакции. В случае прибавления тионов **13a,b** даже к значительному избытку  $\text{LiAlH}_4$ , реакция останавливалась на стадии образования 3-цианопиридин-2-тиолатов лития **14a,b**, которые при повторном введении в реакцию восстанавливались до соответствующих аминов **15a,b**. Восстановление 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионов **13a,b** удалось осуществить, прибавляя  $\text{LiAlH}_4$  к эфирной суспензии **3a,b**. Выход аминов (в виде тиолатов лития **15a,b**) 70 – 80 % достигался при использовании 2 молей  $\text{LiAlH}_4$  на 1 моль исходного нитрила.



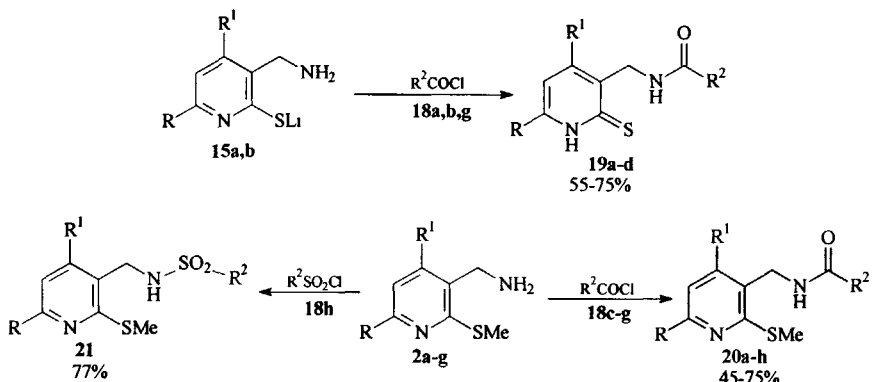
**13, 14, 15 a** R = Me, R<sup>1</sup> = H, **b** R = R<sup>1</sup> = Me  
**16** R = Me, R<sup>1</sup> = H

Амины **15** могут быть выделены и охарактеризованы в виде хлоридратов. Так, при подкислении амина **15a** соляной кислотой с последующей очисткой перекристаллизацией был получен хлоридрат 3-аминометил-6-метилпиридин-2(1*H*)-тиона (**16**). Его структура доказана методами ИК и <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопии.

Восстановление замещенных 3-цианопиридин-2(1*H*)тионов **13** и замещенных 2-метилтио-3-цианопиридинов **1** в среде тетрагидрофурана, также, как и в случае эфира, проходило гладко и выходы были сопоставимы с таковыми в среде диэтилового эфира. Исключение составил 4,6-диметил-2-метилтио-3-цианопиридин (**1a**) в случае которого продукт реакции выделялся в виде кристаллического вещества с температурой плавления выше температуры плавления полученных ранее аминов. Данные ИК и ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии, а также масс-спектрометрии подтверждают, что продуктом являлся 4,6-диметил-2-(метилтио)-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин (**17**).



3-Аминотетрагидропиридин-2-тиолаты лития **15a,b** и 3-аминометил-2-метилтиопиридин **2a-g** ацилировались хлорангидридами кислот **18a-h** в среде ацетонитрила в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  с образованием амидов **19a-d**, **20a-h** и сульфида **21**.



**2 a**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ , **b**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Ph}$ , **c**  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ , **d**  $\text{R} = \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$ , **e**  $\text{R} = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  
**f**  $\text{R} = \text{Me}_2\text{CH}$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$ , **g**  $\text{R} = \text{C}_5\text{H}_{11}$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$

**15 a**  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ , **b**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$

**18 a**  $\text{R}^2 = \text{PhOCH}(\text{Me})$ -, **b**  $\text{R}^2 = \text{Me}$ , **c**  $\text{R}^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ -, **d**  $\text{R}^2 = 2\text{-Me-3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$ -,  
**e**  $\text{R}^2 = 4\text{-t-BuC}_6\text{H}_4$ -, **f**  $\text{R}^2 = \text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, **g,h**  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

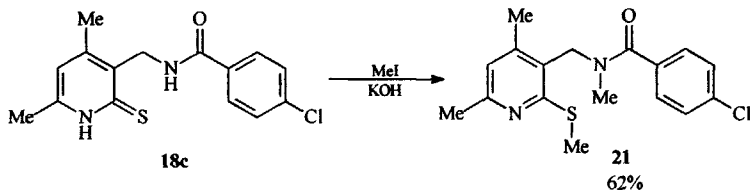
**19 a**  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ -, **b**  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{PhOCH}(\text{Me})$ -,  
**c**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ -, **d**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$

**20 a**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ -, **b**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = 2\text{-Me-3-NO}_2\text{C}_6\text{H}_3$ -,  
**c**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ -, **d**  $\text{R} = \text{Me}_2\text{C}=\text{CH}$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ -,  
**e**  $\text{R} = \text{Me}_2\text{CHCH}_2$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$ -, **f**  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-t-BuC}_6\text{H}_4$ -,  
**g**  $\text{R} = \text{Me}_2\text{CH}$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{PhCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -, **h**  $\text{R} = \text{C}_5\text{H}_{11}$ -,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ -

**21**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Ph}$ ,  $\text{R}^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Образование амидной связи в данном случае может представлять существенный интерес вследствие возможности присоединения различных вспомогательных группировок к фармакофорному пиридин-2(1H)-тионовому фрагменту. Ранее такое присоединение ограничивалось в основном реакцией алкилирования по атому серы.

Амиды **20** также могут быть получены алкилированием тионамидов **19**. Реакцию алкилирования проводили на примере тионамида **19c** при действии метилйодида и гидроксида калия в этаноле. Выделенное соединение **22** являлось продуктом одновременного метилирования как по атому серы, так и по атому азота, что подтверждалось данными ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии.



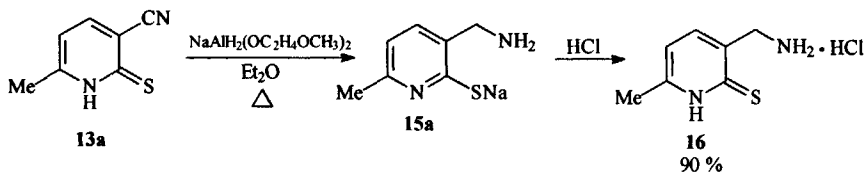
#### 4. Реакция с бис(2-метоксиэтокси)алюмогидридом натрия.

Для восстановления нитрилов, помимо литийалюминийгидрида, применяются и другие комплексные гидриды металлов, такие как бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрид натрия (БМА). Этот реагент широко используется для восстановления ароматических нитрилов до аминов. БМА по своим свойствам во многом аналогичен литийалюминийгидриду и рекомендуется рядом авторов для замены последнего. Он восстанавливает кислоты, их эфиры, амиды и нитрилы до соответствующих спиртов и аминов с высокими, как правило свыше 90%, иногда с количественными выходами при использовании минимального избытка гидрида. БМА более удобен и безопасен в обращении, в отличие от литийалюминийгидрида не окисляется сухим воздухом, а контакт с водой не приводит к взрыву. Будучи частично гидролизованным, реагент не теряет способность к растворению в эфире, кроме этого выходы при использовании такого частично гидролизованного гидрида нередко повышаются.

БМА применяется для синтеза не только спиртов и аминов, но и альдегидов. Исходными соединениями при этом могут быть как нитрилы, так и сложные эфиры, а БМА используется индивидуально или в присутствии вторичных аминов, таких как пирролидин, морфолин, пиперидин.

#### 4.1. Реакция бис(2-метоксизтокси)алюмогидрида натрия с нитрилами.

Введение 6-метил-3-цианопиридин-2(1*H*)-тиона (**13a**) в реакцию с БМА показало, что как и в случае с  $\text{LiAlH}_4$ , нитрильная группа восстанавливалась до аминотимильной с образованием соединения **15a**, которое было выделено в виде гидрохлорида **16** с выходом 90%.



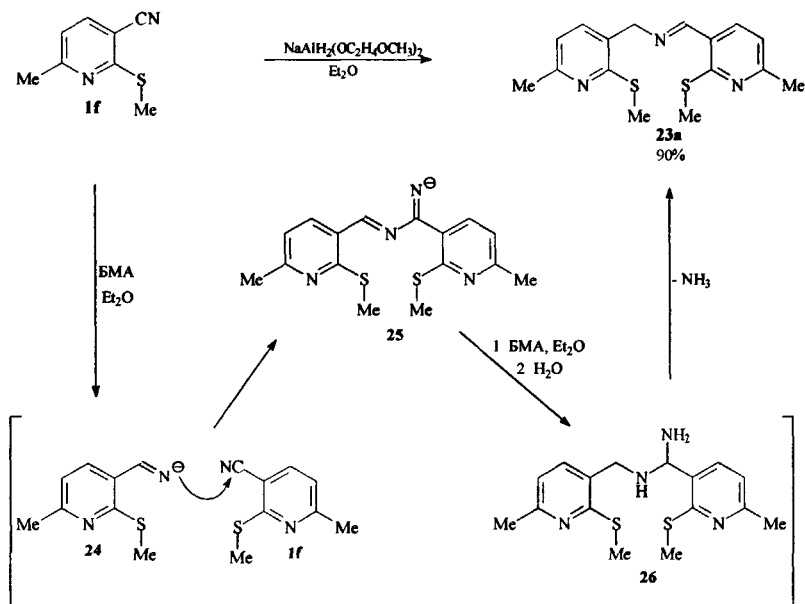
Идентичность гидрохлорида **16** с образцом, полученным ранее, была установлена с помощью ИК-спектроскопии и ЯМР  $^1\text{H}$ , а также по отсутствию депрессии температуры плавления смеси двух веществ.

Реакцию восстановления тиона **13a** мы проводили прибавлением раствора гидрида в бензоле к кипящей суспензии тиона **13a** в абсолютном эфире, при этом оптимальным было использование на 1 моль исходного нитрила **13a** 3 молей БМА.

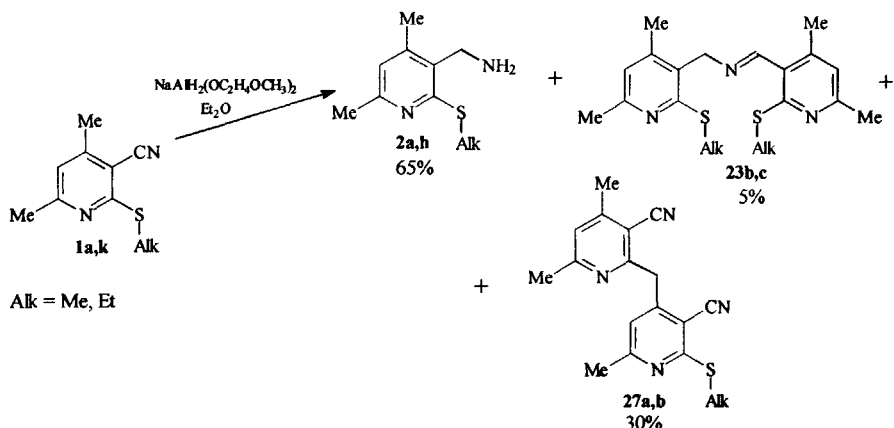
Взаимодействие замещенных 2-метилтио-3-цианопиридинов **1** с БМА протекало иначе, чем в случае использования  $\text{LiAlH}_4$ , который восстанавливал их до соответствующих 3-аминометил-2-метилтиопиридинов с хорошими выходами.

При действии БМА на 6-метил-2-метилтио-3-цианопиридин (**1f**) в соотношении 2 : 1 в кипящем эфире образовывался азометин **23a** с выходом 90 %.

Образование азометина **23a** может протекать по следующему механизму. Первоначально под действием БМА из нитрила **1f** генерируется альдиминий-анион **24**. Нитрильная группа субстрата **1f** подвергается нуклеофильной атаке аниона **24**, что приводит к образованию амидиний-аниона **25**. Последний восстанавливается избытком БМА до насыщенного диамина **26** и при элиминировании аммиака превращается в азометин **23a**. Данный механизм позволяет объяснить сохранение двойной связи в полученном соединении.



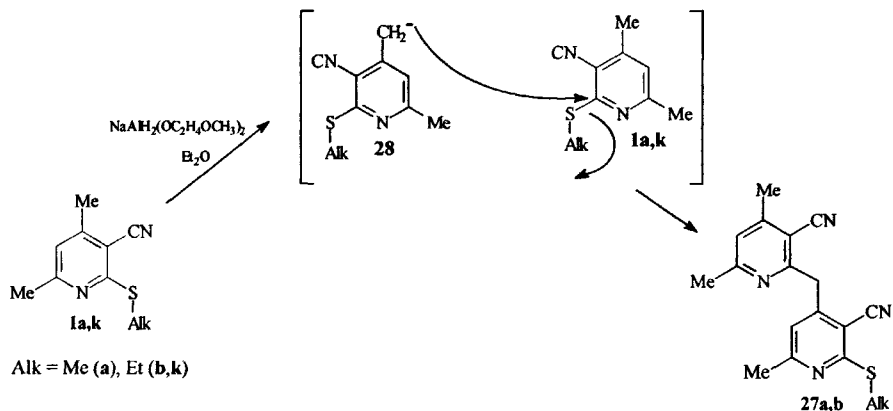
В отличие от нитрила **1f**, при взаимодействии БМА с 4,6-диметил-2-алкилтио-3-цианопиридинами **1a,k** в соотношении 2 : 1 в кипящем эфире образовывалась смесь, содержащая по данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , 65 % амина **2a,h**, 5 % азометина **23b,c** и 30 % дипиридилметана **27a,b**.



Идентичность амина **2a** с образцом, полученным ранее, была установлена с помощью ИК-спектроскопии и ЯМР  $^1\text{H}$ . Строение *N*-(4,6-диметил-2-

метилтиопиридин-3-ил)метил(4,6-диметил-2-метилтиопиридин-3-ил)метиленамина (**23b**) подтверждено данными ИК-спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрометрии.

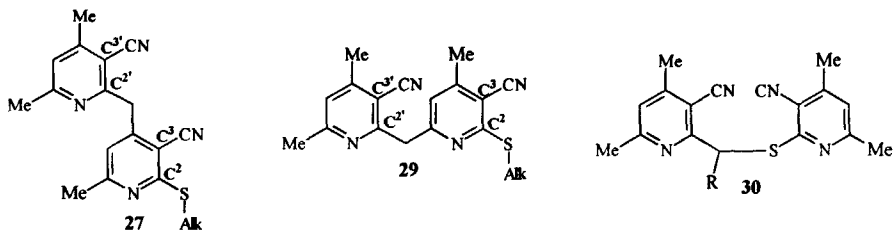
Механизм образования соединений **23** рассматривался выше. Что касается соединений **27a,b**, то такое направление реакции, вероятно, обусловлено тем, что БМА, помимо восстановительных, обладает и сильно выраженными основными свойствами.



Возможность образования соединения **27** можно объяснить тем, что алкилтиогруппа в 2-алкилтио-3-цианопиридинах **1** способна замещаться различными нуклеофильными агентами. В связи с этим механизм образования дипиридилметана **27** может выглядеть как генерация аниона  $\text{RCH}_2^-$  (**28**) из исходного 4,6-диметил-2-алкилтио-3-цианопиридина **1a,k** с участием метильной группы в положении 4. Последующая нуклеофильная атака аниона **28** во второе положение другой молекулы **1a,k** с отщеплением алкилтиогруппы приводит к образованию дипиридилметана **27**. Такое направление в принципе возможно, поскольку БМА является сильным основанием и способен генерировать анионы из различных соединений. Отличительной особенностью БМА среди других комплексных гидридов является то, что атомы кислорода в его заместителях способны к комплексообразованию с ионами щелочных металлов, подобно краун-эфирам, что в частности обуславливает высокую растворимость этого соединения в неполярных органических растворителях. Кроме того, при таком строении молекулы анионный центр не экранируется, что приводит к увеличению его реакционной способности. Этим же, вероятно, можно объяснить и

повышенную реакционную способность аниона, образовавшегося при отщеплении протона от метильной группы.

В нашем случае, исходя из описанного выше механизма, теоретически возможно образование трех структур: **27**, **29**, **30**.

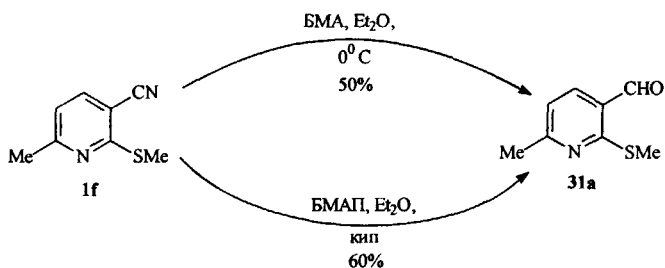


$\text{R} = \text{Me}, \text{H}$

Для образования соединения **27** анион генерируется из 4- $\text{CH}_3$  группы, а в случае структур **29** и **30** – из 6- $\text{CH}_3$  и S-Alk групп соответственно, причем образование всех трех типов анионов описано в литературе. Исключить из рассмотрения структуру **30** позволяют данные ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии. Сделать же выбор между соединениями **27** и **29** было более сложно, поскольку и тому и другому не противоречат данные ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ - спектроскопии, а также масс-спектрометрии. Для решения данного вопроса был записан двумерный  $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$  НМВС спекр, в котором наблюдается корреляция между сигналами протонов метиленовой группы и атомов C-3 и C-3' обоих пиридиновых колец, что подтверждает достоверность структуры **27**.

При снижении температуры реакции 6-метил-2-метилтио-3-цианопиридина (**1f**) с БМА ее направление менялось в сторону образования альдегида.

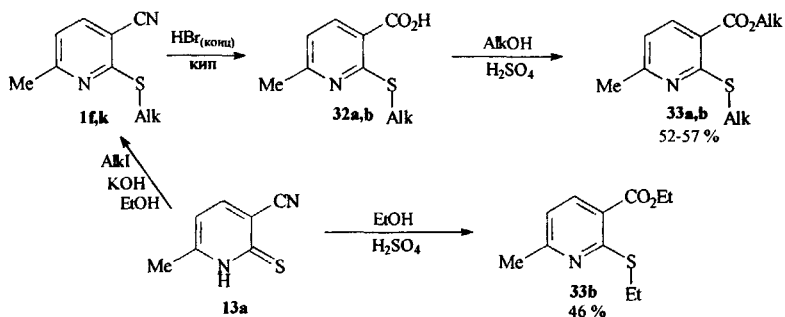
Оптимальными условиями при этом являлись соотношение БМА : нитрил 2 : 1 и температура реакционной смеси 0 °С. В этом случае содержание альдегида **31a** (в смеси с исходным нитрилом и незначительным количеством побочных продуктов), по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , достигало 50 %. Увеличение количества БМА приводило к возрастанию побочных продуктов, а дальнейшее снижение температуры – к уменьшению скорости реакции и, как следствие, к уменьшению содержания альдегида в реакционной смеси.



Применение более мягкого восстановителя - бис(2-метоксиэтокси)пиперидинилалюмогидрида натрия (БМАП), полученного из БМА действием пиперидина, не привело к существенному улучшению и содержание альдегида **31a** (в смеси с исходным нитрилом), по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , достигало 60% при кипячении в эфире и соотношении нитрил : БМАП 1 : 3, а увеличение количества БМА также приводило к росту содержания побочных продуктов.

## 5.2. Реакция бис(2-метоксиэтокси)алюмогидрида натрия со сложными эфирами.

Поскольку БМА восстанавливает не только нитрилы, но и сложные эфиры, последние были использованы нами для дальнейшего исследования. Эфиры **33a,b** были получены гидролизом соответствующих нитрилов **1f,k** до кислот **32a,b** с последующим действием спирта в присутствии минеральной кислоты. Гидролиз нитрильной группы 2-алкилтио-3-цианопиридинов **1** мы проводили в среде концентрированной  $\text{HBr}$  при нагревании. Полученную кислоту обрабатывали спиртом (метанолом или этанолом) в присутствии серной кислоты.

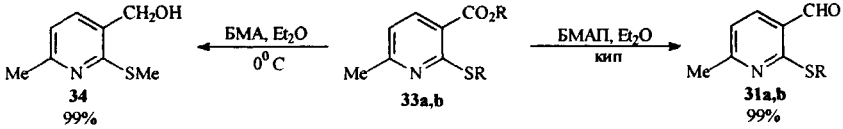


Эфир **33b** также был получен в одну операцию при действии на тион **13a** этанола в присутствии серной кислоты. Выход при этом сравним с суммарным



выходом трехстадийного процесса. В случае применения в этой реакции метанола, основным продуктом являлась кислота **32a** и было необходимо повторное ее введение в реакцию с метанолом и серной кислотой.

При действии БМА на сложный эфир **33a** в эфире при  $0^\circ\text{C}$  восстановление проходило дальше, чем в случае нитрила и с выходом 99 % образовывался 6-метил-2-метилтио-3-оксиметилпиридин (**34**).



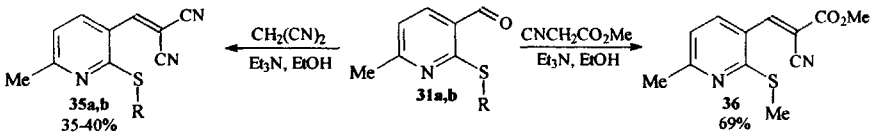
**31a, 33a** R = Me, **31b, 33b** R = Et

Строение соединения **34** было подтверждено данными ИК-спектроскопии, ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрометрии.

В отличие от БМА действие БМАП на 6-метил-2-метилтио-3-карбометокси- и 6-метил-2-этилтио-3-карбэтоксипиридин (**33a,b**) в эфире при кипячении приводило к 6-метил-2-метилтио-3-формилпиридину (**31a**) и 6-метил-2-этилтио-3-формилпиридину (**31b**) с выходами до 99 %.

Таким образом, нами найдено что реакция исследуемых нитрилов **1**, **13** и сложных эфиров **33** с БМА протекает в разных направлениях, в зависимости от условий ее проведения. 3-Циано-2-(1*H*)-тионы восстанавливаются БМА до аминов, 2-алкилтио-3-цианопиридин при кипячении до азометинов, аминов, дипиридилметанов, а при пониженной температуре до альдегида. Сложные эфиры восстанавливаются БМА до спиртов, а комплексом БМА с пиперидином – до альдегидов с высокими выходами. Последняя реакция может служить препаративным методом синтеза альдегидов.

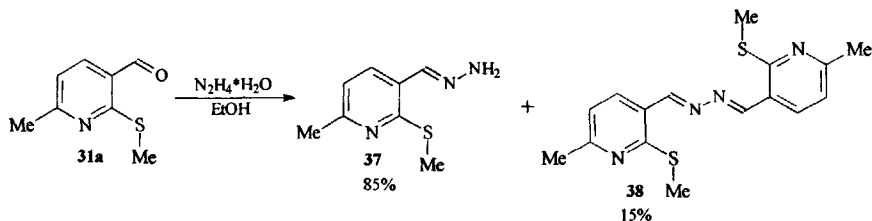
Альдегиды **31a,b** конденсируются с малонитрилом и метилцианацетатом с образованием соответствующих илиденовых производных **35a,b**, **36**.



**31a, 35a** R = Me, **31b, 35b** R = Et

Реакция альдегида **31a** с избытком гидразингидрата при нагревании приводила к соответствующему гидразону **37**, содержание которого составляло 85 %. Кроме него

также образовывался альдазин **38**. Последний был отделен от гидразона дробной кристаллизацией из горячего этанола.



Строение полученных соединений подтверждено данными ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии и масс-спектрометрии.

### ВЫВОДЫ.

1. Впервые изучено восстановление нитрильной группы в 2-метилтио-3-цианопиридинах в условиях каталитического гидрирования в присутствии скелетного никеля. В случае 4,6-диметил-2-метилтио-3-цианопиридина основными продуктами реакции являлись 4,6-диметил-3-аминометил-2-метилтиопиридин и 4,6-диметил-3-цианопиридин, содержание которых в реакционной смеси составляло 50% и 40% соответственно.
2. Разработан одностадийный метод синтеза 3-аминометилпиридинов, заключающийся в действии скелетного никеля на 2-метилтио-3-цианопиридины. В процессе реакции одновременно происходило как отщепление метилтиогруппы, так и восстановление нитрильной группы до аминотимильной. Использование определенного растворителя (тетрагидрофурана, первичного или вторичного спирта) позволило получить первичные, вторичные и третичные амины, причем последние два – продукты алкилирования аминогруппы спиртами.
3. Предложен способ получения 3-аминометилпиридин-2(1*H*)-тионов, основанный на действии литийалюминийгидрида или бис(2-метоксиэтокси)алюминийгидрида натрия (БМА) на 3-цианопиридин-2(1*H*)-тионы.
4. Исследовано восстановление 2-алкилтио-3-цианопиридинов в присутствии БМА и литийалюминийгидрида. Найдено, что в случае литийалюминийгидрида происходит восстановление нитрильной группы с образованием 3-аминометил-2-метилтиопиридинов с хорошими выходами. При действии БМА на 6-метил-2-

метилтио-3-цианопиридин продуктом является азометин пиридинового ряда, а в случае 4,6-диметил-2-алкилтио-3-цианопиридинов в реакционной смеси, помимо азометина, присутствуют 3-аминометилпиридин и дипиридилметан.

5. Разработан препаративный метод синтеза альдегидов 2-алкилтиопиридинового ряда, заключающийся в действии комплекса бис(2-метоксизетокси)алюмогидрида натрия с пиперидином на 3-карбалкоксо-2-алкилтиопиридины, полученные из соответствующих 2-алкилтио-3-цианопиридинов.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. А. А. Зубарев, В. К. Завьялова, В. П. Литвинов, “3-Цианопиридин-2(1H)-тионы в синтезе замещенных 3-(аминометил)пиридинов”, *Доклады АН*, 2003, № 1, 61-63.
2. А. А. Зубарев, В. К. Завьялова, В. П. Литвинов, “3-Цианопиридин-2(1H)-тионы и 2-(метилтио)-3-цианопиридины в синтезе замещенных 3-(аминометил)пиридинов”, *Изв АН, Сер хим*, 2003, (4) 926-31.
3. А. А. Зубарев, В. К. Завьялова, В. П. Литвинов, “ Бис(2-метоксизетокси)алюмогидрид натрия в реакции с 6-метил-3-цианопиридин-2(1H)-тионом и 6-метил(4,6-диметил)-2-метилтио-3-цианопиридинами”, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2004, (3) 597-601.
4. А. А. Зубарев, В. К. Завьялова, В. П. Литвинов, “ Синтез 2-алкилтио-6-метилпиридин-3-карбальдегидов”, *Изв. АН, Сер. хим*, 2005, (5), 1195-1198.
5. А. А. Зубарев, “ Восстановление нитрильной группы в 3-цианопиридин-2(1H)-тионах и их алкилтиозамещенных”, Тез. докл. I Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, 2005 с. 50-52.
6. А. А. Зубарев, В. К. Завьялова, В. П. Литвинов, “ Восстановительная десульфуризация замещенных 2-метилтио-3-цианопиридинов под действием скелетного никеля”, *Изв АН, Сер. хим.*, 2005, (11), 2497-2500.



Для заметок


Для заметок

Для заметок

---

Заказ № 59/02/06 Подписано в печать 07.02 2006 Тираж 100 экз. Усл. п. л. 0,71

---

 ООО "Цифровичок", тел. (095) 797-75-76; (095) 778-22-20  
[www.cfr.ru](http://www.cfr.ru) ; e-mail: [info@cfr.ru](mailto:info@cfr.ru)

2006A  
2958

№ - 2958