

УДК 547.46'054.74+547.582.4+547.826.7+547.46'054.72+547.562

СИНТЕЗ ФТОР- ИЛИ ХЛОРСОДЕРЖАЩИХ *n*-ПИРИДИНИЛОКСИЗАМЕЩЕННЫХ БЕНЗАМИДОКСИМОВ

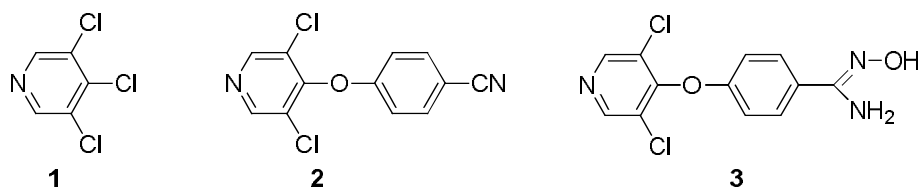
Т. П. Васильева*, Д. В. Воробьева

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
Российская Федерация, 119334 Москва, ул. Вавилова, 28, стр. 1
Факс: (499) 135 5085. E-mail: d-20@mail.ru*

Аннотация: Модельной реакцией трихлорпиридина **1** с 4-цианофенолом в присутствии K_2CO_3 в ДМФА получен новый 4-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)окси)бензонитрил **2**. В аналогичных условиях действием 4-цианофенола на 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин синтезирован ранее труднодоступный 4-((5-трифторметил)пиридин-2-ил)-окси)бензонитрил **4** с высоким выходом. На основе полученных нитрилов **2** и **4** разработаны препаративные методы синтеза новых фтор- или хлорсодержащих *n*-пиридилоксизамещенных бензамидоксимов **3** и **5**, пригодные для масштабирования.

Ключевые слова: 3,4,5-трихлорпиридин, 4-цианофенол, 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин, фтор- или хлорсодержащие *n*-пиридилоксизамещенные бензонитрилы и бензамидоксимы, гидроксилламин.

Ранее нами был разработан метод получения фторзамещенных бензамидов [1]. Данная работа посвящена другим производным – *n*-пиридилоксизамещенным бензонитрилам и амидоксимаам. Известно, что ключевые фрагменты диарилловых эфиров (в том числе и содержащих пиридиновое ядро) фигурируют в некоторых инсектицидах (пирипроксифен, феноксикарб) и гербицидах (фюзилад, хлометоксинил) [2]. В отличие от бензонитрилов бензамидоксимы (*N*-гидрокси-бензимидамиды) – малоизученный класс соединений с потенциальной биологической активностью. Так, сообщалось о высокой антималярийной активности амидоксима **3** [3], однако в работе нет методики его синтеза и физических характеристик. Мы предположили, что удобным исходным соединением для получения как вещества **3**, так и соответствующего нитрила **2** мог бы явиться легкодоступный 3,4,5-трихлорпиридин **1** (рисунок 1).

**Рисунок 1.**

Целью настоящей работы является разработка препаративных синтезов соединений **2** и **3** и использование этих методик для получения CF_3 -содержащих аналогов (нитрила и амидоксима). Известно, что фторсодержащие лекарства обладают повышенной активностью по сравнению с гидрированными аналогами [4,5]. До наших работ 3- или 4-пиридилоксизамещенные бензонитрилы получали реакцией 4- или 2-фторпиридинов с цианофенолами в среде ДМФА в присутствии Et_3N [2] или карбоната калия [6] (схема 1).

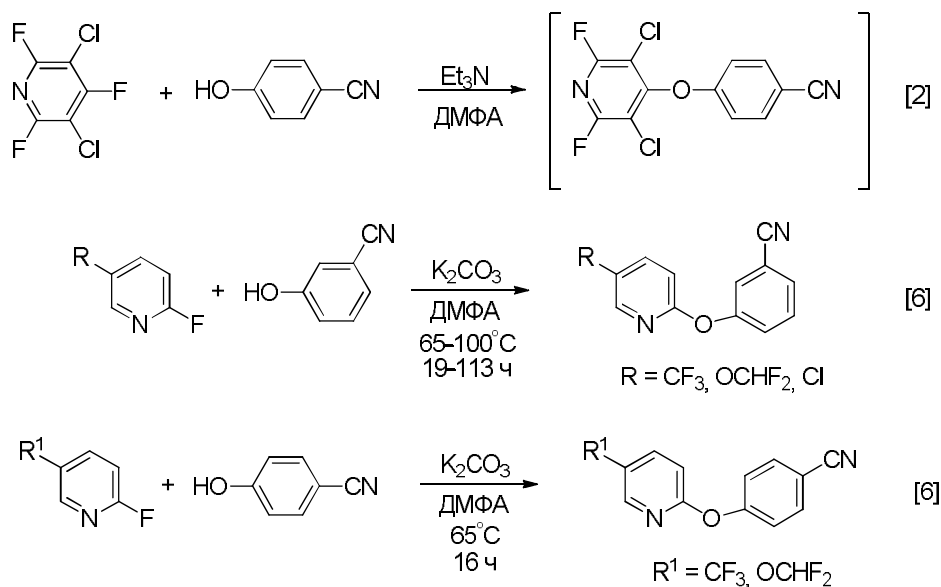


Схема 1. Известные способы получения *m*- или *p*-пиридилоксизамещенных бензонитрилов из 4- или 2-фторпиридинов [2,6].

Недостатком этих способов является высокая стоимость фторпиридинов (например, 2-фтор-5-трифторметилпиридина). Нами разработан более экономичный метод синтеза подобных нитрилов на основе доступных хлорпиридинов, в частности, трихлорпиридина **1**. Ранее **1** получали с низким выходом (наряду с другими продуктами) реакциями пиридина [7] или α -пиколина [8] с хлором. Известно также о синтезе **1** взаимодействием PCl_5 и POCl_3 с 3,5-дихлор-4-пиридоном (без указания выхода) [9], однако в этом случае из-за агрессивного реактива (PCl_5) и высокой температуры (125°C) происходило осмоление реакционной смеси. По нашим данным, оптимальным методом получения **1** является взаимодействие 3,5-дихлор-4-пиридоном с двойным избытком POCl_3 в присутствии каталитических количеств

диметилформаида и умеренном нагревании. Реакцией полученного таким способом трихлорпиридина **1** с 4-цианофенолом в присутствии K_2CO_3 нам удалось получить целевой нитрил **2** с высоким выходом, при этом происходило замещение атома хлора в положении 4 пиридинового цикла (схема 2).

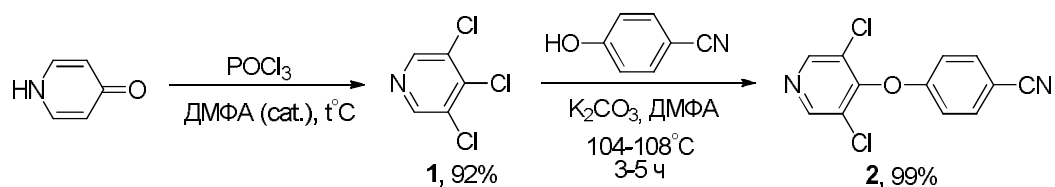


Схема 2. Синтез 4-((3,5-дихлорпиридин-4-ил)окси)-бензонитрила **2** из 3,4,5-трихлорпиридина **1**.

Для получения F-содержащего пиридилоксибензонитрила **4** в качестве исходного соединения мы использовали 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин, который значительно дешевле 2-фтор – аналога. Синтез проводили аналогично получению нитрила **2**, но в более жестких условиях – при 103-128°C в течение 8-10 ч (схема 3). Тем не менее 2-Cl-5-CF₃-пиридин оказался более реакционноспособным, чем 2-F – аналог, для которого время реакции составляло 16 ч [6] (см. схему 1).

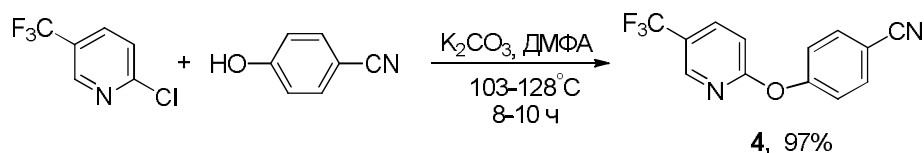


Схема 3. Синтез 4-((5-(трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрила **4** из 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина.

Пиридилоксизамещенные бензамидоксимы ранее получали нагреванием смеси соответствующих нитрилов, хлоргидрата гидроксиламина и бикарбоната натрия в водно-спиртовой среде, но образующиеся целевые продукты использовались в синтезе лекарственных средств без очистки [6] (схема 4).

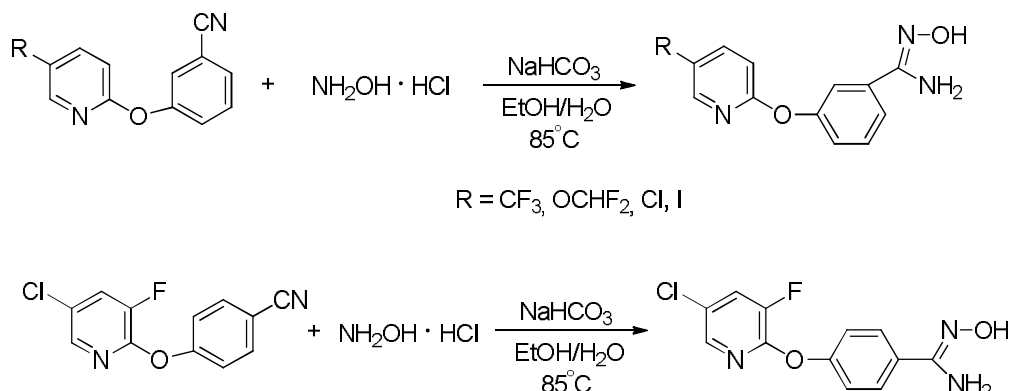


Схема 4. Описанные в литературе синтезы *m*- или *p*-пиридилоксизамещенных бензамидоксимов [6].

На примере получения гетероциклических амидоксимов **3** и **5** нами показано, что более чистые продукты образуются при проведении процесса в два этапа: 1) генерирование *in situ* гидроксилamina действием углекислого натрия на NH₂OH·HCl в воде; 2) прибавление раствора NH₂OH к нитрилам **2** или **4** в спирте с последующим нагреванием (схема 5).

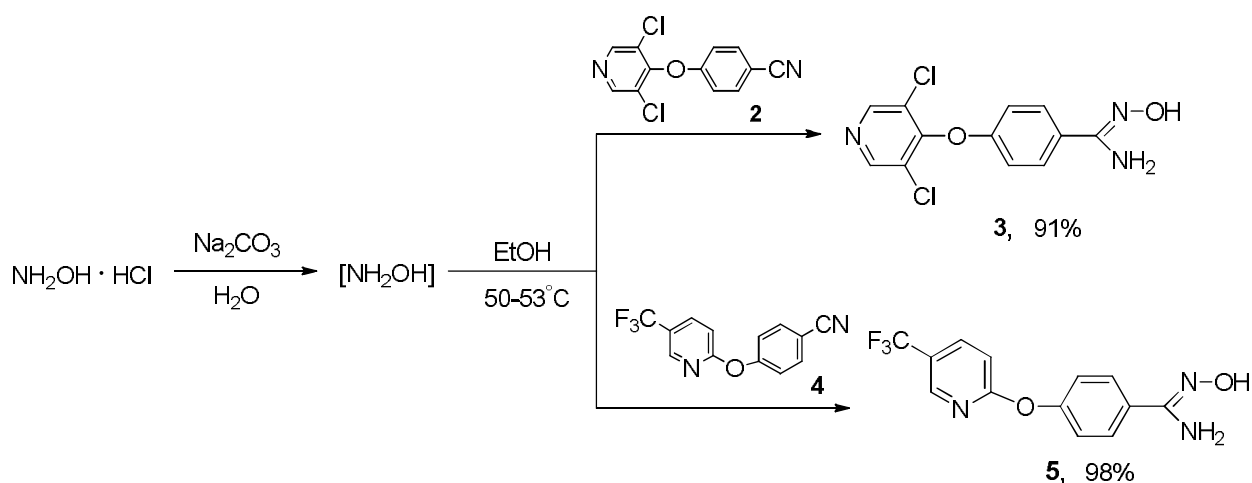


Схема 5. Синтез гетероциклических амидоксимов **3** и **5**.

Очевидно, что разработанный подход к синтезу соединений **3** и **5** может быть успешно применен для получения и других полифтор- и полифторалкилсодержащих амидоксимов. Синтезированные амидоксимы **3** и **5** – твердые кристаллические вещества, которые могут быть очищены переосаждением из раствора в водном бикарбонате натрия добавлением 2н соляной кислоты. Состав и строение этих соединений доказаны данными спектроскопии ЯМР и элементного анализа. В спектрах ¹H ЯМР **3**, **5** характерными являются синглеты гидроксильных протонов (=N-OH) при 9,62-9,67 м.д. и аминогрупп (NH₂) в области 5,80-5,86 м.д. Сигнал CF₃-группы амидоксима **5** в спектре ¹⁹F ЯМР наблюдается при -60,04 м.д. В масс-спектре **5** молекулярный ион является базовым.

Таким образом, в результате настоящей работы на основе 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина разработан экономичный синтез ранее труднодоступного нитрила **4** с высоким выходом. Это соединение является важным объектом с фармакофорным ядром и используется в синтезах триазиновых ингибиторов ангиогенеза (для лечения рака и макулодистрофии глаз) [10], гетероарильных производных аминпропанола, применимых при терапии астмы, аллергии и атеросклероза [6], а также производных 1,2,4-оксадиазолов, предложенных для лечения аутоиммунных и сосудистых болезней [11]. Что касается синтезированных амидоксимов, то поскольку дихлорзамещенное соединение **3** оказалось биологически активным [3], полученный нами новый CF_3 -содержащий аналог **5**, безусловно, представляет не меньший интерес для медицинской химии, чем исходный нитрил **4**. Это подтверждается тем, что некоторые бензамидоксимы, содержащие в *n*- или *m*-положении замещенные (пиридин-2-ил)окси-группы, часто используются для получения лекарственных веществ [6].

Экспериментальная часть.

Спектры ЯМР регистрировали на приборах «Bruker WM-250» и «Bruker Avance-300» с рабочими частотами 250 МГц и 300 МГц (внутренний стандарт SiMe_4) для ^1H ЯМР и 282 МГц для ^{19}F ЯМР (CFCl_3) соответственно. Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН. Контроль протекания реакций методом ТСХ осуществляли на пластинках фирмы «Merck» (силикагель 60 F_{254} , 0.25 мм). Значения R_f полученных соединений определены в системах ацетон- $\text{CCl}_4 = 1:10$ или этилацетат - петролейный эфир = 2:1. Исходные 3,5-дихлор-4-пиридон, 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин и 4-цианофенол являются коммерчески доступными реагентами. Все используемые растворители очищали по стандартным методикам.

3,4,5-Трихлорпиридин (**1**)

К смеси 46,0 г (0,28 моль) 3,5-дихлор-4-пиридона и 86,3 г (0,56 моль) хлорокси фосфора прибавляли по каплям 4,2 мл ДМФА. После перемешивания при 20°C в течение 1 часа реакционную смесь кипятили с обратным холодильником до завершения реакции (3-5 ч), затем выливали в стакан с ледяной водой (650 мл), и смесь нейтрализовали до pH~5-7 прибавлением 40%-ной NaOH (139 мл). Выпавший осадок отфильтровывали и трижды промывали холодной водой, затем холодным водным спиртом (1:1) (80 мл). Продукт сушили на воздухе, затем в вакууме – сначала над CaCl_2 , затем над P_2O_5 . Получали 47,09 г (92%) соединения **1** в виде порошка светло-бежевого цвета с т. пл. 78-79°C (в [7] 74-75°C,

в [8] 73-74°C, в [9] 76-77°C, R_F (раствор в CHCl_3) 0,82 (в системе $\text{CHCl}_3 - \text{MeOH} = 37:3$); 0,68 (в системе ацетон - $\text{CCl}_4 = 1:10$)

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , d , м.д.): 8,53 (с, 2H, 2CH).

4-((3,5-Дихлорпиридин-4-ил)окси)бензонитрил (2)

К раствору 46,8 г (0,26 моль) трихлорпиридина **1** и 30,52 г (0,26 моль) 4-цианофенола в 210 мл ДМФА прибавляли 42,47 г (0,31 моль) измельченного K_2CO_3 , затем реакционную смесь нагревали при перемешивании при 104-108°C до завершения реакции (3-5 ч). Содержимое колбы охлаждали и выливали в стакан с ледяной водой (1320 мл). Образующийся осадок отфильтровывали, трижды промывали холодной водой, затем сушили на воздухе. Получили 67,0 г (99%) соединения **2** в виде светлых кристаллов с т. пл. 141-143°C и $R_F = 0,35$ (раствор в CHCl_3 , в системе ацетон - $\text{CCl}_4 = 1:10$).

Спектр ^1H ЯМР (250 МГц, CDCl_3 , d , м.д., $J/\text{Гц}$): 6,91 (д, 2H, Ar, $J = 9,0$); 7,66 (д, 2H, Ar, $J = 9,0$); 8,61 (с, 2H, 2 CH_{Py}).

Найдено (%): С, 54,51; Н, 2,26; N, 10,59. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$.

Вычислено (%): С, 54,34; Н, 2,26; N, 10,57.

4-((3,5-Дихлорпиридин-4-ил)окси)-N'-гидроксибензимидамид (3)

Стадия 1. Получение раствора гидроксиламина в воде. К раствору 26,77 г (0,25 моль) Na_2CO_3 в 102 мл теплой (~42°C) воды постепенно прибавили 35,14 г (0,5 моль) солянокислого гидроксиламина, и перемешивали при этой температуре до прекращения выделения CO_2 .

Стадия 2. К суспензии 66,93 г (0,25 моль) нитрила **2** в 1100 мл этанола прибавляли теплый раствор NH_2OH (из стадии 1) при 43°C при перемешивании, затем полученную смесь нагревали при 51-53°C до завершения реакции (6-7 ч, ТСХ-контроль в системе этилацетат – петролейный эфир = 2:1). Реакционную смесь охлаждали до 0÷5°C, осадок отфильтровывали и промывали холодными растворителями: сначала водой (65 мл x 3 раза), затем метанолом (55 мл x 2 раза) и петролейным эфиром (45 мл x 2 раза). Продукт сушили на воздухе и в вакууме – сначала над CaCl_2 , затем над P_2O_5 . Получили 68,46 г (91%) соединения **3** в виде белого порошка с т. пл. 224-225°C и R_F (раствор в теплом метаноле) 0,27-0,35 (в системе этилацетат – петролейный эфир = 2:1); 0,59 (в этилацетате).

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO, d , м.д., $J/\text{Гц}$): 5,80 (с, 2H, NH_2); 6,93 (д, 2H, Ar, $J = 8,6$); 7,66 (д, 2H, Ar, $J = 8,6$); 8,79 (с, 2H, 2 CH_{Py}); 9,62 (с, 1H, =N-OH).

Найдено (%): С, 48,11; Н, 2,87; N, 13,99. $C_{12}H_9Cl_2N_3O$.

Вычислено (%): С, 48,32; Н, 3,02; N, 14,09.

4-((5-(Трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензонитрил (4)

Синтез проводили аналогично получению нитрила **2** из 89,58 г (0,49 моль) 2-хлор-5-(трифторметил)пиридина, 58,73 г (0,49 моль) 4-цианофенола и 81,73 г (0,59 моль) K_2CO_3 в 280 мл ДМФА, но при более длительном нагревании (8-10 ч), постепенно повышая температуру бани от 103°C до 128°C – до исчезновения цианофенола (ТСХ-контроль в системе ацетон - $CCl_4 = 1:10$). Продукт промывали водой и холодным петролейным эфиром (100 мл), сушили на воздухе, затем в вакууме над $CaCl_2$. Получили 126,4 г (97%) соединения **4** в виде белых кристаллов с т. пл. 85-87°C (из EtOH) и $R_F = 0,49$ (раствор в CH_2Cl_2 , в системе ацетон - $CCl_4 = 1:10$).

Спектр 1H ЯМР (ср. лит. [6]) (300 МГц, $CDCl_3$, d , м.д., $J/Гц$): 7,11 (д, 1H, CH_{Py} , $J = 7,1$); 7,24-7,29 (м, 2H, Ar); 7,71 (д, 2H, Ar, $J = 8,7$); 7,96 (дд, 1H, CH_{Py} , $J = 8,7$, $J = 1,8$); 8,41 (с, 1H, CH_{Py}).

N'-Гидрокси-4-((5-трифторметил)пиридин-2-ил)окси)бензимидамид (5)

Получали аналогично синтезу амидоксима **3**. Раствор гидроксиламина (из 23,65 г, 0,34 моль $NH_2OH \cdot HCl$ и 18,04 г, 0,17 моль Na_2CO_3 в 68 мл воды) прибавляли к раствору 63,7 г (0,24 моль) нитрила **4** в 980 мл этанола при 41-42°C, затем реакцию смесь перемешивали при 50°C в течение 5-6 ч. Температуру смеси доводили до 20°C, выпавший осадок ($NaCl$) отфильтровывали и промывали метанолом (50 мл x 2 раза). Маточник упаривали в вакууме до объема ~250 мл, остаток охлаждали и смешивали с холодной водой (500 мл). Образующийся осадок отфильтровывали, промывали холодной водой (80 мл по 2 раза) и сушили – сначала на воздухе, затем в вакууме (над $CaCl_2$ и P_2O_5). Получили 70,2 г (98%) соединения **5** в виде блестящих кристаллов белого цвета с т. пл. 138-141°C (после очистки переосаждением $NaHCO_3$ из раствора в 2N соляной кислоте т.пл. 140-143°C) и R_F (раствор в MeOH) 0,45 (в системе этилацетат – петролейный эфир = 2:1).

Спектр 1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO, d , м.д., $J/Гц$): 5,86 (с, 2H, NH_2); 7,21 (д, 2H, Ar, $J = 8,4$); 7,27 (д, 1H, CH_{Py} , $J = 7,8$); 7,74 (д, 2H, Ar, $J = 8,4$); 8,24 (д, 1H, CH_{Py} , $J = 7,8$); 8,57 (с, 1H, CH_{Py}), 9,67 (с, 1H, =N-OH).

Спектр ^{19}F ЯМР (282 МГц, d_6 -DMSO, d , м.д.): -60,04 (с, 3F, CF_3).

Масс-спектр, m/z: 297 [M^+], 100%.

Найдено (%): С, 52,59; Н, 3,31; N, 14,04. $C_{13}H_{10}F_3N_3O_2$.

Вычислено (%): С, 52,53; Н, 3,37; N, 14,14.

Благодарности

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-03-2023-642 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Список литературы

1. Vasilyeva T.P., Dyachenko V.I., Vorobyeva D.V., Fluorine notes, **2022**, 143(4), 3-4.
2. Литвак В.В., Майнагашев И.Я., Буханец О.Г., Изв. АН, Сер. Хим., **2007**, 945.
3. Rastelli G., Pacchioni S., Sirawaraporn W., Sirawaraporn R., Parenti M., Ferrari A., J. Med. Chem., **2003**, 46, 2834.
4. Ricci G., Ruzziconi R., J. Org. Chem., **2005**, 70, 611.
5. Zhu Y., Han J., Wang J., Shibata N., Sodeoka M., Soloshonok V.A., Coelho J., Toste F., Chem. Rev., **2018**, 118, 3887.
6. Kordikowski A., Liu Y., Lüönd R., Markert C., Miltz W., Roehn T., Spanka C., Thoma G., Xie T., WO 2022/219546A1, **2022**.
7. Wibaut J., Nicolai J., Rec. Trav. Chem. Pays-Bas, **1939**, 58, 709.
8. Шленкова Е.К., Куприянова Н.С., Буткова О.Л., Кацобашвили В.Я., Беэр А.А., Журн. орган. химии, **1977**, 13, 446.
9. Dohrn M., Diedrich P., Justus Liebigs Ann. Chem., **1932**, 494, 284.
10. Henkin J., Davidson D., Sheppard G., Woods K., McCroskey R., WO 99/31088, **1999**.
11. DAS, Jagabandhu, KO, Soo Sung, WO 2012/040532, **2012**.