



Научная статья

УДК 547.525.5

DOI: 10.52957/27821900_2022_02_30

ОДНОРЕАКТОРНОЕ ВОССТАНОВЛЕНИЕ И ГАЛОГЕНИРОВАНИЕ N-(2,4-ДИНИТРОФЕНИЛ)ПИПЕРИДИНА

Р. С. Бегунов, А. А. Соколов

Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, доцент

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия, begunov@bio.uni-
yar.ac.ru

Александр Андреевич Соколов, канд. хим. наук, старший научный сотрудник

Ярославский государственный технический университет, Ярославль, Россия.

Ключевые слова:

N-(2,4-динитрофенил)пиперидин, хлорид олова (II), восстановление, галогенирование, региоселективность

Аннотация. Разработан one-pot метод получения орто-хлоранилинов, содержащих пиперидиновый цикл, при восстановлении динитросубстратов хлоридом олова (II).

Для цитирования:

Бегунов Р.С., Соколов А.А. Однореакторное восстановление и галогенирование N-(2,4-динитрофенил)пиперидина // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, вып. 2. С. 30-36. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no2>

Введение

Атом хлора является одной из самых распространенных функциональных групп в лекарственных средствах, входя в состав более 15% из них [1]. Заболевания, для терапии которых применяют наибольшее количество хлорсодержащих препаратов, относятся к нервной (18%) и сердечно-сосудистой системам (17%) и онкологическим (14%) [2]. Атом галогена в этих средствах не обязательно является фармакофорной частью и часто используется для настройки других параметров, таких как липофильность. Кроме того, было показано, что для препаратов, местом действия которых является центральная нервная система, наличие галогена улучшает проницаемость гематоэнцефалического барьера [2]. Наиболее важное влияние на биологическую активность соединений неакционноспособный атом хлора оказывает в качестве заместителя в ароматическом или гетероароматическом фрагменте [3]. Введение атомов галогенов в разные положения (гет)аренов часто используется для установления взаимосвязи структура-биологическая активность при разработке кандидатов в новые лекарственные препараты [4].

В связи с этим актуальной задачей является создание методов хлорирования органических субстратов. Хотя газообразный Cl_2 представляет собой доступный и недорогой реагент, прямое галогенирование с использованием его избытка ограничено



неудобствами при работе с ним и образованием токсичного HCl [5]. Поэтому активно проводятся исследования по разработке новых методов хлорирования с высоким контролем региоселективности.

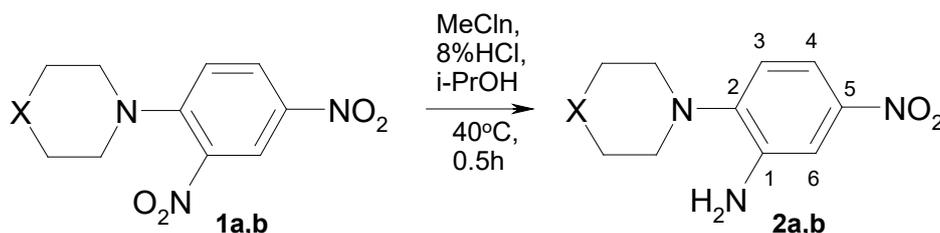
Ранее в работах [6,7] при восстановлении ароматических динитросубстратов хлоридом олова (II) были обнаружены побочные аминопродукты, содержащие атом Cl. При этом процесс галогенирования отдельно не изучался, и не были исследованы условия, позволяющие получать хлорнитроанилины, представляющие интерес в виду их высокой биологической активности [8-12], в чистом виде.

Поэтому цель данной работы заключалась в разработке метода селективного моно-восстановления динитробензолов с одновременным хлорированием молекулы.

Основная часть

Исследования по разработке каскадного способа синтеза хлорнитроанилинов, содержащих алифатический азгетероцикл, из соответствующих динитросубстратов в присутствии восстановителя, состояли из двух этапов. В ходе первого исследовалось влияние различных факторов на ориентацию моновосстановления. Второй был посвящен подбору условий, способствующих протеканию реакции хлорирования.

Для исследования селективности процесса моновосстановления в качестве восстанавливающих агентов применялись хлориды титана (III) и олова (II). Реакцию проводили, одновременно внося в реактор спиртовой раствор динитросубстрата и раствор восстановителя в 8%-ной соляной кислоте. В качестве субстрата выступали N-(2,4-динитрофенил)пиперидин (**1a**) и N-(2,4-динитрофенил)морфолин (**1b**). С целью избегания образования диаминопродукта, который мешал бы интерпретации результатов реакции моновосстановления, восстановитель брался в расчете 50% конверсии одной нитрогруппы. При использовании $TiCl_3$ и $SnCl_2$ для обоих исходных веществ при 40 °C наблюдалось образование нитроаминов **2**. Процесс восстановления не сопровождался галогенированием.



где **a** X=CH, **b** X=O, Me = Ti (n=3) или Sn (n=2)

Структура нитроанилинов **2a,b** была доказана с помощью ^1H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. ЯМР ^1H спектр 5-нитро-2-пиперидин-1-иланилина (**2a**) представлен на рис. 1. В отличие от динитросубстрата **1a** в спектре появлялся дополнительный пик в виде широкого синглета с интегральной интенсивностью 2 при 5.10 м.д., соответствующий протонам аминогруппы. Все три сигнала протонов бензольного кольца смещались в область низких частот из-за превращения электроноакцепторной NO_2 -группы в донорную NH_2 -группу. Наибольшее изменение химического



сдвига наблюдалось у H^6 – на 1.03 м.д. Сдвиг сигнала *para*-расположенного к аминогруппе H^4 уменьшался на 0.83 м.д., а у *meta*-расположенного H^5 – только на 0.45 м.д.

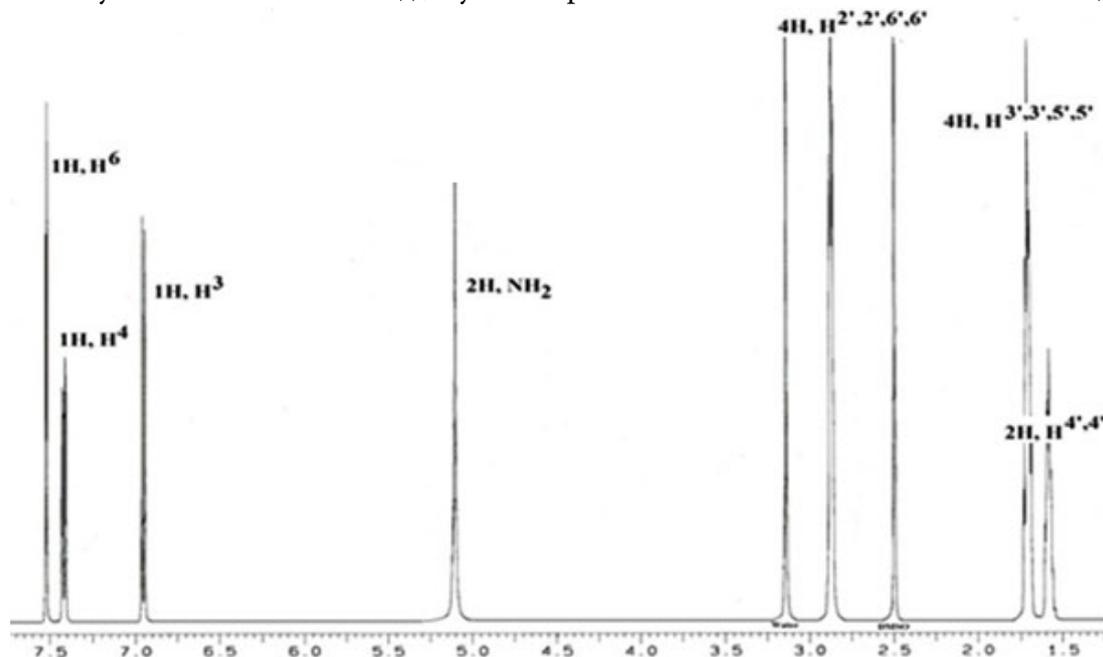


Рис. 1. 1H ЯМР-спектр 5-нитро-2-пиперидин-1-иланилина (**2a**) (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт $DMSO-d_6$)

На рис. 2 приведен 1H ЯМР спектр 5-нитро-2-морфолин-4-иланилина (**2b**). Он содержал пять сигналов от 13 протонов, отличаясь от **2a** только пиками от гетероцикла. Сигналы протонов морфолинового фрагмента имели вид мультиплетов при 3.21-3.32 м.д. от 4 ядер водородов $N(CH_2)_2$ и 3.65-3.82 м.д. от 4 ядер водородов $O(CH_2)_2$. Химические сдвиги и форма сигналов ароматических протонов были идентичны **2a**.

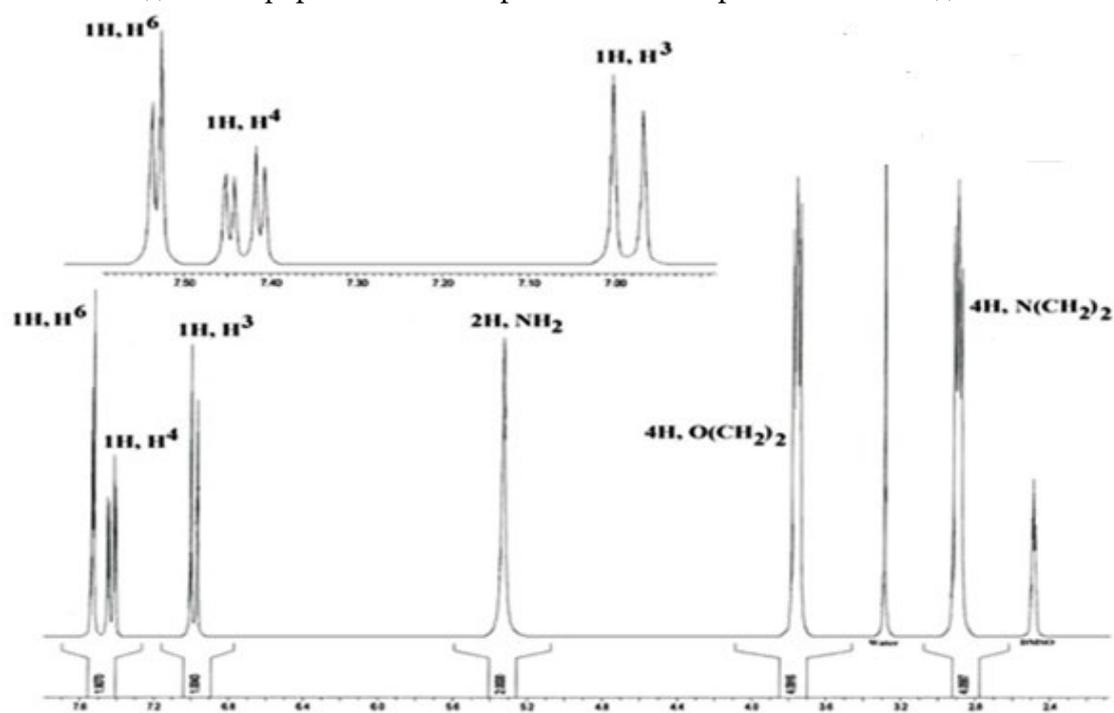


Рис. 2. 1H ЯМР-спектр 5-нитро-2-морфолин-4-иланилина (**2b**) (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт $DMSO-d_6$)



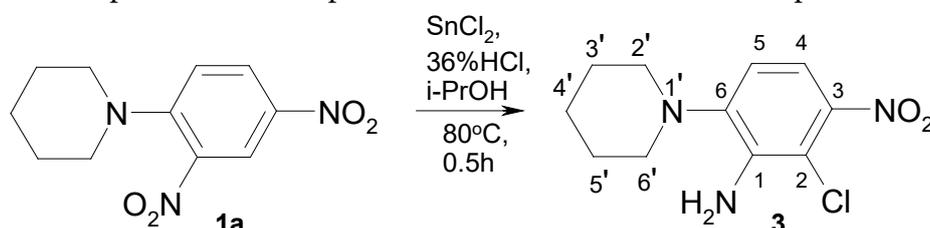
Таким образом, было показано, что оба динитроарена с разными гетероциклическими фрагментами высокоселективно восстанавливались с образованием продуктов восстановления *орто*-нитрогруппы. При этом процесса хлорирования не наблюдалось. Поэтому было проведено изучение влияния температуры и концентрации соляной кислоты на восстановление модельного соединения **1a**. Использование в качестве восстановителя TiCl_3 не позволило получить галогенированный продукт ни в одном из опытов, результаты для SnCl_2 представлены в таблице 1. Восстановитель брался из расчета 100%-ной конверсии на одну нитрогруппу.

Таблица 1. Влияние температуры и концентрации соляной кислоты на соотношение* 5-нитро-2-пиперидин-1-иланилина (**2a**) и 6-хлор-5-нитро-2-пиперидин-1-иланилина (**3**) при восстановлении **1a** SnCl_2

T, °C	Концентрация HCl, %				
	8	12	18	24	36
40	1	1/0.1	1/0.28	1/0.64	1/2.85
80	1/0.35	1/0.43	1/0.57	1/1.08	1/15.67

*- по данным ^1H ЯМР спектроскопии

Из данных таблицы видно, что при увеличении концентрации соляной кислоты и температуры реакции количество продукта хлорирования **3** увеличивалось. Поэтому для синтеза 6-хлор-5-нитро-2-пиперидин-1-иланилина (**3**) процесс восстановления проводили в смеси изопропилового спирта и 36%-ной соляной кислоты при 80 °C.



В ЯМР ^1H спектре полученного нитроанилина (рис. 3) в отличие от соединения **2a** в ароматической области отмечались только два пика: два дублета при 7.00 и 7.27 м.д. с $J = 8.6$ Гц. При этом наблюдался «эффект крыши», что указывало на *орто*-расположение ядер водорода, дающих сигналы. Таким образом, в молекуле отсутствовал протон между NH_2 и NO_2 группой, что возможно при его замещении на атом галогена.

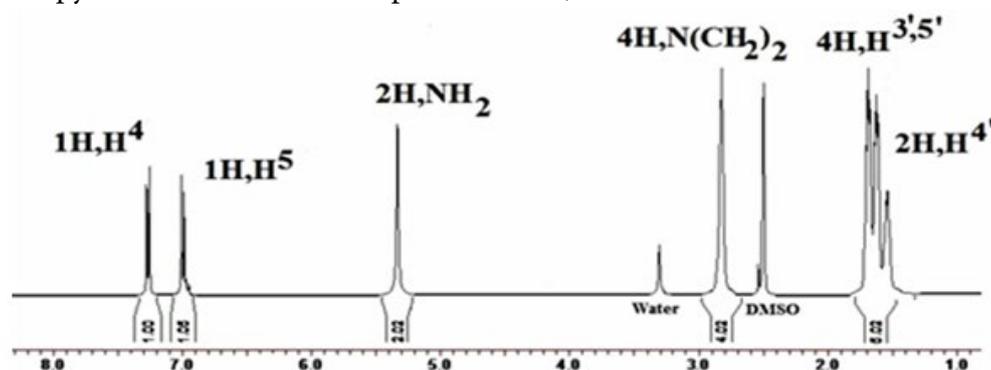


Рис. 3. ^1H ЯМР-спектр 2-хлор-3-нитро-6-(пиперидин-1-ил)анилина (**3**) (Bruker DRX400, SF=400 МГц, растворитель и внутренний стандарт DMSO-d_6)



В результате проведенного исследования были отработаны методики, во-первых, селективного моновосстановления динитробензолов, содержащих насыщенные гетероциклические фрагменты, в нитроамины, во-вторых, получения производных анилинов, имеющих в *орто*-положении к NH_2 -группе атом хлора.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания $3\text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$ и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» для растворов ДМСО- d_6 при $30\text{ }^\circ\text{C}$. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ^1H (δ 2.50 м.д.) и ЯМР ^{13}C (δ 39.5 м.д.). Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе «Bruker micrOTOF II» (Bruker Daltonics), метод ионизации – электрораспыление (ESI), диапазон сканирования масс (m/z 50) 3000 Da, шприцевой ввод вещества. Растворитель MeCN или MeOH, скорость потока раствора – $3\text{ мкл}/\text{мин}$. Температура интерфейса $180\text{ }^\circ\text{C}$, газ распылитель – азот ($4.0\text{ л}/\text{мин}$).

Методика синтеза соединений 2a,b

В трехгорлую колбу при перемешивании одновременно вносились предварительно нагретые до $40\text{ }^\circ\text{C}$ раствор (0.004 моль) **1a** или **1b** в 20 мл изопропилового спирта и раствор 2.708 г (0.012 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл 8%-ной соляной кислоты. Реакционная масса перемешивалась при $40\text{ }^\circ\text{C}$ в течении 0.5 ч. Затем реакционная смесь охлаждалась, подщелачивалась до $\text{pH} = 7-8$ и экстрагировалась горячим хлороформом. Хлороформ отгонялся. Полученный сухой остаток перекристаллизовывался в петролейном эфире.

5-нитро-2-пиперидин-1-иланилин (**2a**). Выход 87%. т. пл. = $78-80\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.55 (м, 2H, CH_2), 1.70 (м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 2.85 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 5.10 (с, 2H, NH_2), 6.95 (д, 1H, H^3 , J 8.0 Гц), 7.40 (дд, 1H, H^4 , J 8.0 Гц, J 1.5 Гц), 7.55 (д, 1H, H^6 , J 1.5 Гц). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ 222.1243 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено: 222.1231.

5-нитро-2-морфолин-4-иланилин (**2b**). Выход 93%. т. пл. = $153-155\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.95 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.80 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$), 5.20 (с, 2H, NH_2), 7.00 (д, 1H, H^3 , J 9.0 Гц), 7.45 (дд, 1H, H^4 , J 8.5 Гц, J 2.0 Гц), 7.55 (д, 1H, H^6 , J 2.0 Гц). HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ 224.1036 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено: 224.1036.

Методика синтеза 2-хлор-3-нитро-6-(пиперидин-1-ил)анилина (3)

К раствору 1.000 г (0.004 моль) N-(2,4-динитрофенил)пиперидина в 20 мл изопропилового спирта при $80\text{ }^\circ\text{C}$ вносился раствор 2.708 г (0.012 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 20 мл 36%-ной соляной кислоты. Реакционная масса перемешивалась при $40\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 0.5 ч. Затем реакционная смесь охлаждалась, подщелачивалась до $\text{pH} = 7-8$ и экстрагировалась горячим хлороформом. Хлороформ отгонялся. Полученный сухой остаток перекристаллизовывался в петролейном эфире.

2-хлор-3-нитро-6-(пиперидин-1-ил)анилин (**3**). Выход 81%. т. пл. = $103-107\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.55 (м, 2H, CH_2), 1.70 (м, 4H, $(\text{CH}_2)_2$), 2.82 (м,



4H, N(CH₂)₂), 5.36 (с, 2H, NH₂), 7.00 (д, 1H, H⁵, *J* 8.6 Гц), 7.27 (д, 1H, H⁴, *J* 8.6 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (ДМСО-*d*₆, 100 МГц): 24.4, 26.4, 52.0, 109.0, 114.0, 118.0, 141.2, 144.3, 145.0. HRMS: *m/z* вычислено C₁₁H₁₅ClN₃O₂ 256.0854 [M+H]⁺, найдено: 256.0854.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук № МК-3459.2022.1.3.

Список источников

1. Serafini M., Cargnin S., Massarotti A., Pirali T., Genazzani A.A. Essential Medicinal Chemistry of Essential Medicines // *J. Med. Chem.* 2020. 63(18). P. 10170-10187. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00415. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.0c00415>.
2. Smith B.R., Eastman C.M., Njardarson J.T. Beyond C, H, O, and N! Analysis of the Elemental Composition of U.S. FDA Approved Drug Architectures // *J. Med. Chem.* 2014. 57(23). P. 9764-9773. DOI: 10.1021/jm501105n. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jm501105n>.
3. Fang W.-Y., Ravindar L., Rakesh K.P., Manukumar H.M., Shantharam C.S., Alharbi N.S., Qin H.-L. Synthetic approaches and pharmaceutical applications of chloro-containing molecules for drug discovery: A critical review // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 173. P. 117-153. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.03.063. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523419302971?via%3Dihub>.
4. Filimonov S.I., Makarova E.S., Chirkova J.V., Kabanova M.V. Diastereomeric composition of the reaction of the formation of hexahydro-5h-chromeno[4,3-*d*]pyrimidin-5-ones // *From Chemistry Towards Technology Step-By-Step*. 2022. 3(1). P. 131-138. DOI: 10.52957/27821900_2022_01_131. URL: <http://chemintech.ru/index.php/tor/2022tom3no1>.
5. Liu F., Wu N., Cheng X. Chlorination Reaction of Aromatic Compounds and Unsaturated Carbon–Carbon Bonds with Chlorine on Demand // *Org. Lett.* 2021. 88(8). P. 3015-3020. DOI: 10.1021/acs.orglett.1c00704. URL: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.orglett.1c00704>.
6. Бегунов Р.С., Ноздрачева О.И., Косарева Т.Н., Орлов В.Ю. Минорные продукты при восстановлении 1-замещенных 2,4-динитробензолов // *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2006. Т.49, вып. 10. С. 33-34. URL: www.elibrary.ru/item.asp?id=9301463.
7. Бегунов Р.С., Косарева Т.Н., Валяева А.Н., Яковлева Ю.С. Основной и побочные процессы при восстановлении 2,4-динитроанизола хлоридом олова (II) // *Башкирский химический журнал*. 2010. № 4. С. 11-15. URL: www.elibrary.ru/item.asp?id=15608400.
8. Li Q.-S., Lv P.-C., Li H.-Q., Lu X., Li Z.-L., Ruan B.-F., Zhu H.-L. Synthesis and biological evaluation of novel N, N'-disubstituted urea and thiourea derivatives as potential anti-melanoma agents // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*. 2012. 27(5). P. 708-714. DOI: 10.3109/14756366.2011.608665. URL: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14756366.2011.608665>.
9. Zhao W., Yang Y., Zhang Y.-X., Zhou C., Li H.-M., Tang Y.-L., Liang X.-H., Chen T., Tang Y.-J. Fluoride-containing podophyllum derivatives exhibit antitumor activities through enhancing mitochondrial apoptosis pathway by increasing the expression of caspase-9 in HeLa cell // *Scientific Reports*. 2015. 5(17175). P. 1-15. DOI: 10.1038/srep17175. URL: <https://www.nature.com/articles/srep17175>.
10. Windsor M.A., Valk P.L., Xu S., Banerjee S., Marnett L.J. Exploring the molecular determinants of substrate-selective inhibition of cyclooxygenase-2 by lumiracoxib // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. 23(21). P. 5860-5864. DOI: 10.1016/j.bmcl.2013.08.097. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X13010469>.
11. Gómez-Santacana X., de Munnik S.M., Mocking T.A.M., Hauwert N.J., Sun S., Vijayachandran P., de Esch I.J.P., Vischer H.F., Wijtmans M., Leurs R. A toolbox of molecular photoswitches to modulate the CXCR3 chemokine receptor with light // *Beilstein J. Org. Chem.* 2019. V. 15. P. 2509-2523. DOI: 10.3762/bjoc.15.244. URL: <https://www.beilstein-journals.org/bjoc/articles/15/244>



12. De La Rosa M., Kim H.W., Gunic E., Jenket C., Boyle U., Koh Y.-h., Korboukh I., Allan M., Zhang W., Chen H., Xu W., Nilar S., Yao N., Hamatake R., Lang S.A., Hong Z., Zhang Z., Girardet J.-L. Tri-substituted triazoles as potent non-nucleoside inhibitors of the HIV-1 reverse transcriptase // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. 16(17). P. 4444-4449. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.06.048. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X06007128?via%3Dihub>

Поступила в редакцию 10.06.2022

Одобрена после рецензирования 17.06.2022

Принята к опубликованию 17.06.2022