

К. И. Кобраков, В. К. Королев, Д. М. Гафаров,
В. Г. Карцев, З. Г. Алиев

ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИНЫ

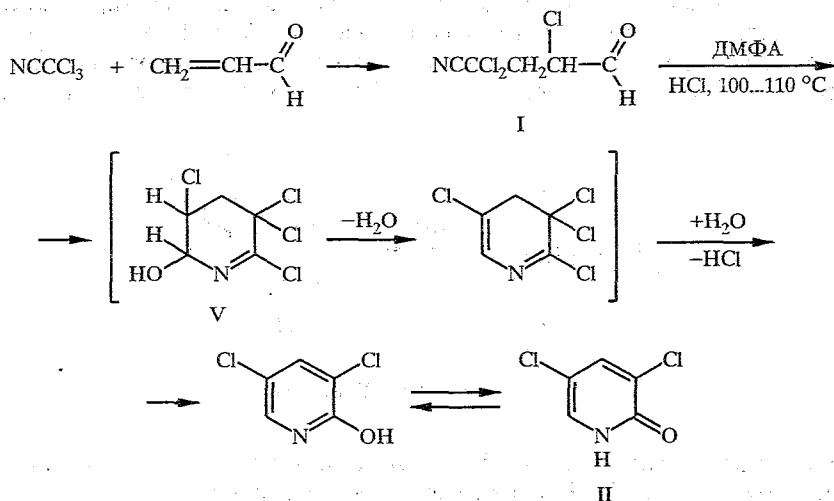
5*. О СТРОЕНИИ ПРОДУКТОВ ЦИКЛИЗАЦИИ ХЛОРЗАМЕЩЕННЫХ δ -ОКСОНИТРИЛОВ

Циклизацией нитрилов полихлорзамещенных δ -оксокислот — продуктов присоединения хлорала к акрилонитрилу и метакрилонитрилу — синтезированы хлорсодержащие тетрагидропиридины и изучено их строение и некоторые химические свойства.

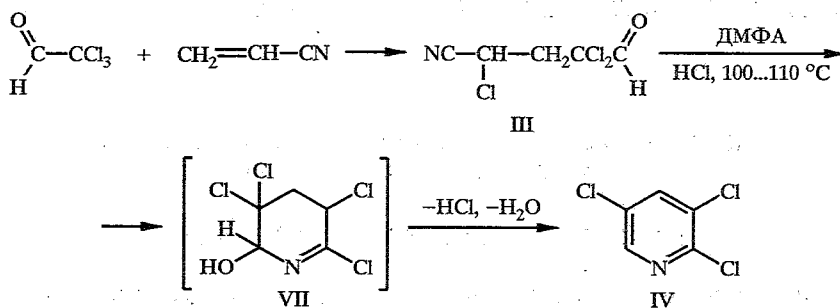
Для синтеза хлорзамещенных пиридинов эффективно используется циклизация соответствующих δ -оксонитрилов, содержащих определенное число атомов хлора в молекуле. Метод отличается высокой селективностью, мягкими условиями проведения реакции, экологичностью.

Исходные δ -оксонитрилы получают присоединением хлорзамещенных оксосоединений к нитрилам α,β -ненасыщенных карбоновых кислот [1—3] либо нитрилов полихлорзамещенных карбоновых кислот к α,β -непредельным карбонильным соединениям [4—6].

Установлено, что строение хлорзамещенных δ -оксонитрилов и особенно относительное расположение атомов хлора в молекуле во многом определяют строение образующегося в результате циклизации пиридинового основания. Так, циклизация в ДМФА при 100...120 °С оксонитрила I приводит к пиридону II [5], а оксонитрила III в тех же условиях — к 2,3,5-трихлорпиридину (IV) [1]. Реакции проходят, видимо, по следующим схемам:

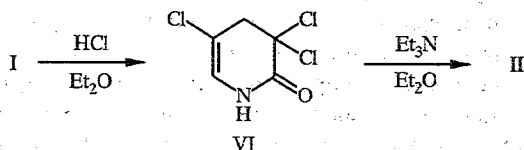


* Сообщение 4 см. [8].



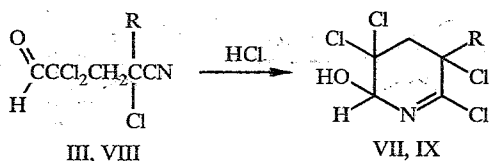
Очевидно, что выделение и изучение промежуточных продуктов циклизации позволит лучше понять химизм процессов и, тем самым, оптимизировать целевую реакцию.

Превращение промежуточно образующегося по первой схеме тетрагидропиридина V проходит через следующие стадии: отщепление воды, гидролиз хлора в положении 2, дегидрохлорирование из положений 3, 4. Такой ход реакций подтвержден экспериментально. При проведении реакции циклизации в абсолютном эфире при 20...30 °С был выделен дигидропиридон VI, который затем дегидрохлорировался в пиридон II [5].



Тетрагидропиридин VII, образование которого можно постулировать в качестве промежуточного продукта при циклизации (по второй схеме) оксонитрила III в трихлорпиридин IV, ранее выделен не был.

Изучая влияние условий проведения реакции циклизации δ-оксонитрилов на строение и выход пиридиновых оснований, мы обнаружили, что аддукты хлоралы с акрило- и метакрилонитрилом (III, VIII) при циклизации их под действием HCl в абсолютном эфире при температуре 0...5 °С превращаются в тетрагидропиридины VII и IX соответственно с выходами ~90%.



III, VII R = H; VIII, IX R = Me

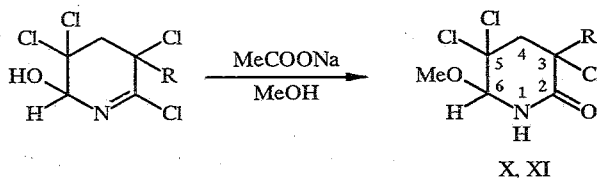
Строение и состав соединений VII, IX установлены на основании данных элементного анализа, ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии.

По-видимому, из-за отсутствия атома водорода в α-положении к гидроксигруппе в тетрагидропиридинах VII и IX становится невозможной реакция дегидратации в изученных условиях, а следовательно, и последующий гидролиз атома хлора в положении 2 и образование соответствующих дигидропиридонов.

Как отмечалось ранее, реакция циклизации нитрила III при повышенной температуре в среде ДМФА приводит к образованию пиридина IV, вероятно, в результате синхронно протекающих в этих условиях реакций дегидратации (1,4-отщепление из положений 3 и 6) и дегидрохлорирования из положений 4 и 5. Однако из оксонитрила VIII соответствующий хлорпиридин не удалось получить и при повышенной температуре (120...150 °C), так как отсутствие атома водорода в положении 3 цикла IX делает невозможным реакцию дегидратации по схеме 1, 4.

Изучение химического поведения тетрагидропиридинов VII и IX привело к ряду довольно неожиданных результатов. Тетрагидропиридин VII не удалось превратить в трихлорпиридин IV при нагревании как в кипящем бензоле, так и при 120...150 °C в ДМФА с одновременным пропусканием через раствор хлористого водорода. Кипячение соединений VII и IX с эквимольным количеством триэтиламина или N,N-диэтиланилина в диэтиловом эфире приводит к неустойчивым, быстроосмоляющимся соединениям, структуру которых установить не удалось. При использовании двухкратного мольного избытка триэтиламина образуются смолообразные неидентифицированные продукты.

При попытке дегидрохлорирования соединений VII и IX ацетатами натрия и калия в метанольном растворе при 50...60 °C в течение 4 ч получены не ожидаемые хлорпиридины, а производные X, XI.



X R = H; XI R = Me

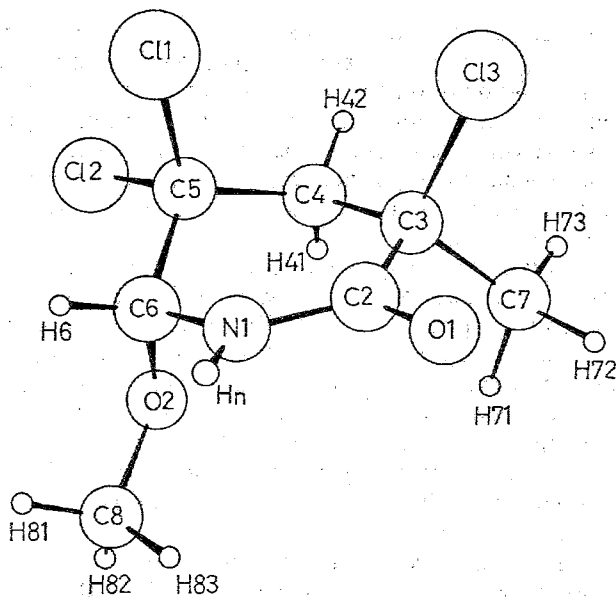
Образование соединений X и XI объясняется взаимодействием метанола с гидроксильной группой гетероцикла и последующим гидролизом атома хлора в положении 2. Очевидно, это взаимодействие оказывается более предпочтительным, чем другие возможные направления (например, дегидрохлорирование или замещение атома хлора на ацетоксигруппу). Установлено, что метанол действительно взаимодействует с гетероциклами VII и IX при комнатной температуре с образованием пиперидонов X, XI с выходом около 70%.

Строение соединений X и XI доказано данными спектров ПМР, а для цикла XI — также рентгеноструктурным исследованием. Общий вид молекулы XI показан на рисунке. Длины связей и валентные углы не отличаются от обычных значений (табл. 1 и 2) и не требуют особых комментариев. Гетероцикл имеет конформацию полукресла с перегибом по

Таблица 1

Длины связей для соединения XII

Связь	d, Å	Связь	d, Å
Cl(1)—C(5)	1,790(5)	Cl(2)—C(5)	1,783(5)
Cl(3)—C(3)	1,802(5)	O(1)—C(2)	1,216(7)
O(2)—C(6)	1,402(6)	O(2)—C(8)	1,415(7)
N(1)—C(2)	1,340(7)	N(1)—C(6)	1,440(7)
C(2)—C(3)	1,531(7)	C(3)—C(4)	1,551(7)
C(3)—C(7)	1,558(7)	C(4)—C(5)	1,489(6)
C(5)—C(6)	1,529(8)		



Строение молекулы 6-метокси-3-метил-3,5,5-трихлорпиперидин-2-она

линии $C(4) - C(6)$, равным $49,6^\circ$. Метильный и метоксильный заместители *цис*-ориентированы относительно друг друга. Группа CH_3 метоксильного заместителя и атом $C(5)$ находятся в *транс*-положениях относительно связи $C(6) - O(2)$, торсионный угол $C(8)O(2)C(6)C(5)$ равен 170° . По связям $C(4) - C(5)$ и $C(5) - C(6)$ конформация скрещенная. Конформация по связи $C(3) - C(4)$ близка к заслоненной — торсионный угол $C(2)C(3)C(4)C(5)$ равен 24° .

Попытки дегидрохлорирования соединений X и XI с двукратным избытком $(C_2H_5)_3N$ в бензоле в течение 20 ч к успеху не привели. Причиной этого, возможно, является неблагоприятная конформация молекулы для элиминирования HCl , обнаруженная в XI.

Для объяснения особенностей химического поведения тетрагидропиперидинов VII и IX необходимо изучить конформацию этих молекул, однако попытки провести рентгеноструктурное исследование соединения VII оказались безуспешными вследствие радиационной неустойчивости кристаллов — под действием рентгеновского излучения они приобретают коричневый цвет и теряют кристалличность.

Таблица 2

Валентные углы для соединения XII

Угол	ω , град	Угол	ω , град
$C(6) - O(2) - 2C(8)$	114,1(4)	$C(2) - N(1) - C(6)$	126,8(4)
$O(1) - 2C(2) - N(1)$	121,7(5)	$O(1) - C(2) - C(3)$	119,5(5)
$N(1) - C(2) - C(3)$	118,8(5)	$Cl(3) - C(3) - C(2)$	105,3(3)
$Cl(3) - C(3) - C(4)$	110,1(3)	$Cl(3) - C(3) - C(7)$	107,7(3)
$C(2) - C(3) - C(4)$	114,6(4)	$C(2) - C(3) - C(7)$	108,2(4)
$C(4) - C(3) - C(7)$	110,7(4)	$C(3) - C(4) - C(5)$	114,0(4)
$Cl(1) - C(5) - Cl(2)$	107,4(3)	$Cl(1) - C(5) - C(4)$	112,9(4)
$Cl(1) - C(5) - C(6)$	106,9(4)	$Cl(2) - C(5) - C(4)$	109,9(4)
$Cl(2) - C(5) - C(6)$	109,1(4)	$C(4) - C(5) - C(6)$	110,4(4)
$O(2) - C(6) - N(1)$	112,3(4)	$O(2) - C(6) - C(5)$	106,5(4)
$N(1) - C(6) - C(5)$	108,6(4)		

Координаты атомов в долях осей элементарной ячейки для соединения XII

Атом	x	y	z
Cl(1)	0,3695(1)	0,0700(2)	0,1587(1)
Cl(2)	0,3074(1)	-0,3733(2)	0,1042(1)
Cl(3)	0,6007(1)	0,0941(3)	0,1501(1)
O(1)	0,5883(3)	0,0006(7)	0,4009(3)
O(2)	0,3817(3)	-0,4839(6)	0,3250(3)
N(1)	0,4466(3)	-0,1334(8)	0,3717(3)
C(2)	0,5325(4)	-0,0904(9)	0,3384(4)
C(3)	0,5604(3)	-0,1573(8)	0,2182(4)
C(4)	0,4831(3)	-0,2708(8)	0,1467(4)
C(5)	0,3905(3)	-0,2132(8)	0,1824(5)
C(6)	0,3769(3)	-0,2566(8)	0,3097(5)
C(7)	0,6421(3)	-0,3083(8)	0,2285(5)
C(8)	0,3587(4)	-0,5574(9)	0,4361(5)
H(1)	0,434(5)	-0,09(1)	0,436(6)
H(41)	0,487(3)	-0,416(7)	0,148(4)
H(42)	0,499(3)	-0,228(9)	0,067(4)
H(6)	0,319(3)	-0,211(7)	0,335(3)
H(71)	0,628(5)	-0,47(1)	0,271(7)
H(72)	0,698(5)	-0,25(1)	0,291(7)
H(73)	0,669(3)	-0,330(8)	0,149(4)
H(81)	0,412(6)	-0,47(1)	0,499(8)
H(82)	0,350(5)	-0,72(1)	0,428(7)
H(83)	0,297(5)	-0,51(1)	0,449(7)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Bruker WM-250, внутренний стандарт ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba-110.

Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

Тетрагидропиридины VII и IX. Через охлажденный до -5°C раствор 0,1 моль оксонитрила III или VIII в 75 мл абсолютного эфира пропускают 1 ч сухой хлористый водород. Температуру при этом поддерживают не выше 0°C . Затем оставляют раствор в холодильнике на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают 25 мл холодного эфира и 25 мл пентана, перекристаллизуют из бензола.

6-Гидрокси-2,3,5,5-тетрахлор-3,4,5,6-тетрагидропиридин (VII, $\text{C}_5\text{H}_5\text{ONCl}_4$). $T_{\text{пл}}$ 134...135 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- D_6): 8,65 (1H, уш. с, OH), 6,25 (1H, м, 6-H), 4,87 (1H, м, 3-H), 3,43 (1H, м, 4б-H), 3,32 (1H, м, 4а-H). Выход 18,5 г (79%).

6-Гидрокси-3-метил-2,3,5,5-тетрахлор-3,4,5,6-тетрагидропиридин (IX, $\text{C}_6\text{H}_7\text{ONCl}_4$). $T_{\text{пл}}$ 130...131 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- D_6): 8,62 (1H, уш. с, OH), 6,24 (1H, м, 6-H), 3,11 (1H, м, 4б-H), 2,93 (1H, м, 4а-H), 1,38 (3H, с, CH_3). Выход 19,5 г (78%).

Паперидоны X и XI. А. К раствору 0,008 моль тетрагидропиридина VII или IX в 4 мл метилэтилкетона добавляют 0,012 моль ацетата натрия и при постоянном перемешивании 4 ч нагревают при 70°C . После охлаждения к реакционной смеси приливают 100 мл воды и оставляют на ночь в холодильнике. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и перекристаллизуют из бензола.

Б. Раствор 0,008 моль тетрагидропиридина VII в 2 мл метанола выдерживают при комнатной температуре 2 ч. Метанол упаривают, остаток кристаллизуют из смеси эфир—гексан (1 : 1).

6-Метокси-3,5,5-трихлорпиперидин-2-он (X, $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2\text{NCl}_3$). $T_{\text{пл}}$ 130...131 $^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- D_6): 7,40 (1H, уш. с, NH), 4,68 (1H, м, 6-H), 4,62 (1H, м, 3-H), 3,52 (3H, с, OCH_3), 3,20 (1H, м, 4б-H), 3,10 (1H, м, 4а-H). Выход 15,8 г (68%).

6-Метокси-3-метил-3,5,5-трихлорпиперидин-2-он (XI, $C_7H_{10}O_2NCl_3$). $T_{пл}$ 109...110 °С. Спектр ЯМР 1H (ацетон- D_6): 7,38 (1H, уш. с, NH), 4,65 (1H, м, 6-H), 4,51 (1H, м, 3-H), 3,51 (3H, с, OCN_3), 3,01 (1H, м, 4б-H), 2,93 (1H, м, 4а-H), 1,34 (3H, с, CH_3). Выход 17,6 г (71%) — метод А, 0,12 г (61%) — метод Б.

Рентгеноструктурные исследования пиперидона XI. Хорошо ограниченные бесцветные кристаллы $C_7H_{10}NO_2Cl_3$ принадлежат к моноклинной сингонии: $a = 14,765(4)$, $b = 6,092(2)$, $c = 11,738(3)$ Å, $\gamma = 92,87(4)^\circ$, $V = 1064,5(9)$ Å³, $M = 246,51$, $d = 1,553$ г/см³, $z = 4$, пространственная группа $P2_1/n$.

Экспериментальный материал в количестве 1267 независимых ненулевых отражений получен на автоматическом дифрактометре ДАР-УМ на $CuK\alpha$ -излучении с графитовым монохроматором.

Структура определена прямым статистическим методом. Атомы водорода локализованы объективно из разностного синтеза элементарной плотности. Уточнение структуры в полноматричном анизотропном (для атомов Н изотропном) приближении завершено при $R = 0,053$ ($R_w = 0,039$). Все расчеты проведены на РС-АТ по комплексу программ CSD [7]. Координаты атомов приведены в табл. 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Martin P., Steiner E., Streith J., Winkler T., Bellus D. // Tetrahedron. — 1985. — Vol. 41. — P. 4057.
2. Pews R., Lysenko S. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 5115.
3. Pat. 46475 Eur. / Steiner E., Martin P. // С. А. 1982. — Vol. 97. — 23629.
4. Швехгеймер Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // ХГС. — 1987. — № 8. — С. 1082.
5. Швехгеймер Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // ДАН. — 1987. — Т. 294. — С. 893.
6. Швехгеймер Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К. // ХГС. — 1989. — № 4. — С. 514.
7. Аксельруд Л. Г., Гринь Ю. Н., Завалий П. Ю., Печарский В. К., Фундаменский В. С. // Пакет программ для структурного анализа. — Львов: ЛГУ. — 1990.
8. Швехгеймер Г. А., Кобраков К. И., Тошходжаев Н. А. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 652.

Московская государственная текстильная академия им. А. Н. Косыгина, Москва 117918

Поступило в редакцию 26.12.94