

С. В. Чапышев

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ  
ДИМЕТИЛОВОГО ЭФИРА АЦЕТИЛЕНДИКАРБОНОВОЙ  
КИСЛОТЫ К 2,4,6-ТРИАЗИДОПИРИДИНАМ

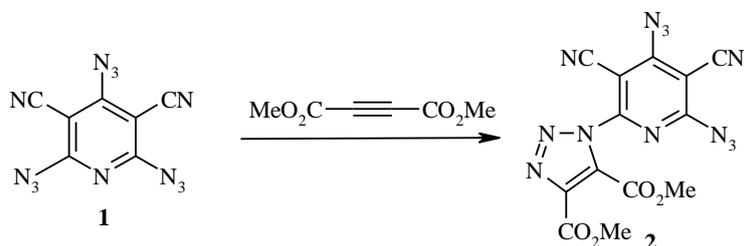
2,4,6-Триазидо-3,5-дихлорпиридин получен в реакции пентахлорпиридина с азидом натрия. Данный триазид при комнатной температуре взаимодействует с норборненом региоселективно по  $\gamma$ -азидной группе, образуя соответствующий 4-(3-азатрицикло[3.2.1.0]октанил)-2,6-диазидопиридин с выходом 88%. Циклоприсоединение диметилового эфира ацетилендикарбонной кислоты к этому триазиду протекает по азидным группам в положениях 2 и 6 пиридинового кольца, давая 4-азидо-2,6-ди(4',5'-диметоксикарбонил)-1Н-1,2,3-триазолопиридин. Аналогичная реакция 2,4,6-триазидо-3,5-дицианопиридина с диметиловым эфиром ацетилендикарбонной кислоты останавливается на стадии образования 2,4-диазидо-6-(4',5'-диметоксикарбонил)-1Н-1,2,3-триазолопиридина. В отличие от реакций с богатыми электронами диполярфилами циклоприсоединение электронодефицитных диполярфилов к 2,4,6-триазидопиридинам подчиняется термодинамическому контролю и в первую очередь протекает по азидным группам, несущим наиболее высокую орбитальную плотность ВЗМО.

**Ключевые слова:** азидопиридины, триазолы, циклоприсоединение, региоселективность, молекулярные орбитали, термодинамический контроль.

Циклоприсоединение богатых электронами диполярфилов к 2,4,6-триазидопиридинам протекает региоселективно по  $\gamma$ -азидогруппам вследствие более низкой энергии активации для этого пути реакции [1–6]. Энергия активации для таких реакций определяется распределением связывающей орбитальной плотности на азидных группах и оказывается тем ниже, чем меньше коэффициенты ВЗМО для атомов  $N_\alpha$  и  $N_\beta$  данных групп [6]. Из этого следовало, что кинетически контролируемое циклоприсоединение электронодефицитных диполярфилов к 2,4,6-триазидопиридинам также должно протекать по  $\gamma$ -азидогруппам, имеющим более низкую связывающую орбитальную плотность. Однако в случае подчинения реакций термодинамическому контролю циклоприсоединение электронодефицитных диполярфилов к 2,4,6-триазидопиридинам следовало ожидать по  $\alpha$ -азидным группам, несущим существенно более высокую орбитальную плотность ВЗМО [6].

С целью выяснения направления циклоприсоединения электронодефицитных диполярфилов к 2,4,6-триазидопиридинам в настоящей работе изучены реакции азидопиридинов **1** и **5** с диметиловым эфиром ацетилендикарбонной кислоты (ДМАД). Реакцию триазида **1** с избытком ДМАД проводили в растворе эфира при комнатной температуре в темноте

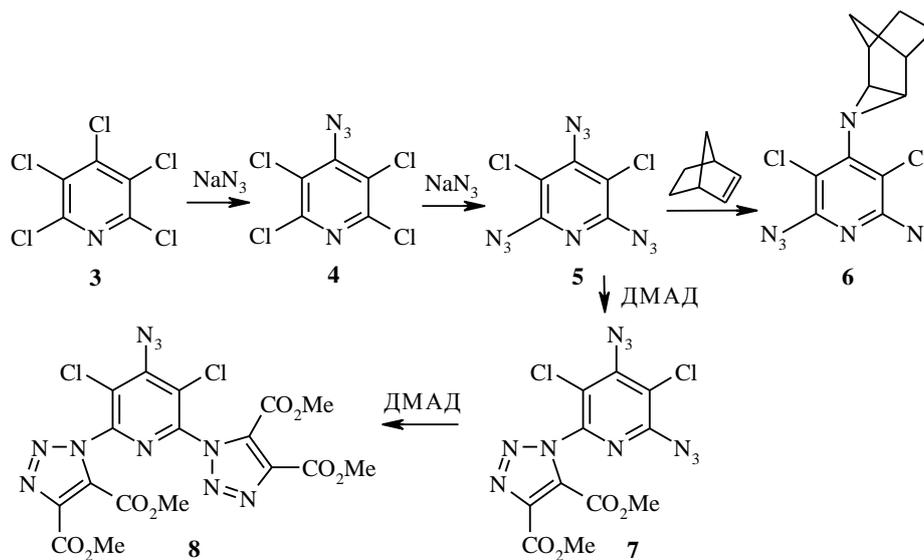
в течение шести недель. Выделение и очистка продуктов реакции позволили получить соединение **2** с выходом 34 %. Кроме того, из реакции было возвращено 52 % исходного триазида **1**.



Состав и строение аддукта **2** полностью согласуются с данными элементного анализа, спектров ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и масс-спектрометрии. Наличие в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **2** пяти сигналов атомов углерода пиридинового кольца при 93.1, 93.6, 151.2, 159.8 и 159.3 м. д. свидетельствует, что присоединение молекулы ДМАД к триазиду **1** протекает региоселективно по азидогруппе именно в положении 2 пиридинового кольца. Положение сигналов углеродных атомов триазольного цикла при 131.2 и 140.6 м. д., а также метоксикарбонильных групп при 53.4, 54.4, 157.2 и 160.1 м. д. в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  аддукта **2** хорошо согласуется с аналогичными характеристиками 4,5-диметоксикарбонил-1Н-1,2,3-триазолов [7, 8].

Образование циклоаддукта **2** показывает, что, в отличие от реакций с богатыми электронами диполярфилами, циклоприсоединение электронодефицитных диполярфилов к 2,4,6-триазидопиридинам подчиняется термодинамическому контролю и в первую очередь протекает по азидной группе, несущей более высокую орбитальную плотность ВЗМО. Невысокая реакционная способность соединения **1** по отношению к ДМАД и, как следствие, низкий выход продукта циклоприсоединения, очевидно, обусловлены низкой энергией ВЗМО исходного триазида. Еще ниже энергию ВЗМО имеет циклоаддукт **2** (таблица), который при комнатной температуре практически не реагирует с ДМАД.

Детальному изучению реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения 2,4,6-триазидопиридинов к электронодефицитным диполярфилам способствовал разработанный нами синтез триазида **5**, который имеет относительно слабые электроноакцепторные заместители в положениях 3 и 5 пиридинового кольца. Ранее сообщалось, что единственным продуктом реакции пентахлорпиридина **3** с азидом натрия в апротонных полярных растворителях (ДМФА, ДМСО) является моноазидопиридин **4**, выход которого в зависимости от условий реакции варьировал от 22 до 62% [9–12]. Хотя Паннэлл в своих патентах заявил также способ получения триазидопиридина **5**, физические характеристики и методика синтеза данного соединения не были приведены [11, 12]. Наше исследование показало, что при проведении реакции соединения **3** с избытком азидата натрия в растворе 10% водного ацетона при комнатной температуре выход азидата **4** повышается до 98%. Эта же реакция, но при кипячении в течение 72 ч позволила получить целевой триазидопиридин **5** с выходом 84 %.



Соединение **5**, по сравнению с изученными нами цианозамещенными 2,4,6-триазидопиридинами [5, 6], имеет более высокие энергии ВЗМО и НСМО (таблица). Это означает, что данный триазид должен быть более реакционноспособным по отношению к электронодефицитным и менее реакционноспособным по отношению к богатым электронами дипольрофилам. Анализ распределения граничной орбитальной плотности в ВЗМО и НСМО пиридина **5** показывает (рис. 1), что присутствие атомов хлора в пиридиновом кольце 2,4,6-триазидопиридинов усиливает дифференциацию электронных свойств  $\alpha$ - и  $\gamma$ -азидных групп данных соединений.

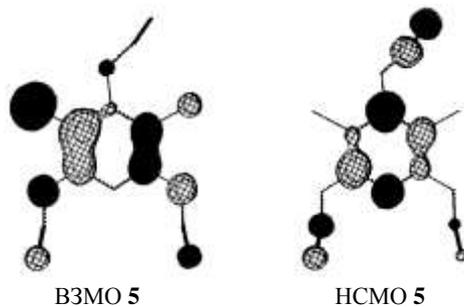


Рис. 1. Распределение орбитальной плотности в ВЗМО и НСМО соединения **5**

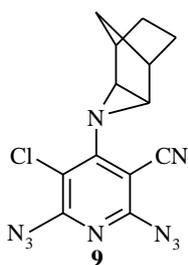
Энергии граничных орбиталей соединений **1**, **2**, **5–8**, норборнена и ДМАД

Соединение	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ	Соединение	ВЗМО, эВ	НСМО, эВ
<b>1</b>	-9.661	-1.707	<b>7</b>	-9.350	-1.615
<b>2</b>	-10.137	-2.157	<b>8</b>	-10.012	-2.098
<b>5</b>	-8.882	-1.176	Норборнен*	-8.97	1.70
<b>6</b>	-8.753	-0.802	ДМАД	-12.077	-0.941

\* Вместо расчетных значений энергий ВЗМО и НСМО приведены экспериментально измеренные потенциал ионизации [13] и средство к электрону [14].

С целью оценки реакционной способности соединения **5** по отношению к богатым электронами диполярфилам изучена его реакция с норборненом. Реакцию проводили в растворе диэтилового эфира при комнатной температуре в темноте в течение двух недель, используя четырехкратный избыток диполярфила. Как и в случае с 2,4,6-триазидо-3-хлор-5-цианопиридином [1, 2, 5], циклоприсоединение протекало регио-селективно и стереоспецифично, давая менее стерически затрудненный экзо-циклоаддукт **6** с выходом 88 %. Вследствие электронодонорного характера азиридинового заместителя образующийся циклоаддукт имел на 8.6 ккал/моль более высокую энергию НСМО по сравнению с исходным триазидом (таблица), что, по-видимому, и заставляло реакцию останавливаться на стадии присоединения только одной молекулы норборнена к триазиду **5**. Синтез соединения **6** показывает, что, несмотря на умеренную реакционную способность триазида **5** по отношению к богатым электронами диполярфилам, этот тип реакций с успехом может использоваться для мягкой и селективной модификации  $\gamma$ -азидной группы данного триазида.

Циклоприсоединение богатых электронами ацетиленов по  $\gamma$ -азидо-группам 2,4,6-триазидоцианопиридинов является более предпочтительным процессом, чем аналогичные реакции по азидным группам 2,6-дiazидо-4-1H-1,2,4-триазолопиридинов, несмотря на более низкие (на 5.5–6 ккал/моль) энергии НСМО последних [6]. Подобного рода эффекты для циклоприсоединения норборнена к 2,4,6-триазидопиридинам прежде не были выявлены [5]. Изученная здесь реакция триазида **5** с норборненом позволяет впервые проанализировать такой случай. Как уже упоминалось, циклоприсоединение норборнена к цианозамещенному производному триазида **5** при комнатной температуре останавливалось на стадии образования циклоаддукта **9**. Между тем, по данным расчетов методом РМЗ, энергия НСМО данного циклоаддукта ниже на 1.4 ккал/моль, чем у триазида **5**. Это свидетельствует о том, что, как и в случае с богатыми электронами ацетиленами, циклоприсоединение норборнена к 2,4,6-триазидопиридинам подчиняется кинетическому контролю и в первую очередь протекает по тем из азидных групп, которые имеют более низкую связывающую орбитальную плотность.



ВЗМО – 9.098 'D  
НСМО – 1.235 эВ

Реакцию соединения **5** с избытком ДМАД проводили в растворе диэтилового эфира при комнатной температуре в темноте в течение двух недель. Бисаддукт **8** был получен в качестве единственного продукта с выходом 75 %. Состав и строение соединения **8** полностью согласуются с данными элементного анализа, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. Так, наличие в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **8** только трех сигналов для атомов

углерода пиридинового кольца при 114.7, 142.9 и 149.8 м. д. свидетельствует, что триазольные заместители в молекуле данного соединения находятся в положениях 2 и 6 пиридинового кольца. Сигналы углеродных атомов триазольных заместителей в пиридиновом кольце бисаддукта **8** практически идентичны аналогичным характеристикам моноаддукта **2**.

На рис. 2 представлена диаграмма относительного расположения уровней энергий ВЗМО азидопиридинов **1**, **2**, **5**, **7** и **8**, построенная на основе данных таблицы и позволяющая сравнить реакционную способность перечисленных соединений по отношению к электронодефицитным диполярофилам. Видно, что триазидопиридин **1** имеет на 17.96 ккал/моль более низкую энергию ВЗМО по сравнению с его дихлорзамещенным производным **5** и, следовательно, должен значительно уступать последнему в реакционной способности по отношению к ДМАД.

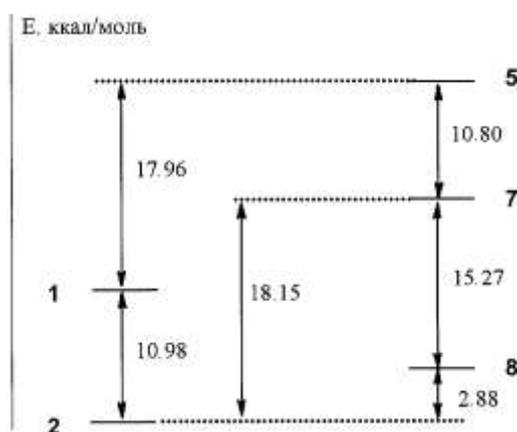
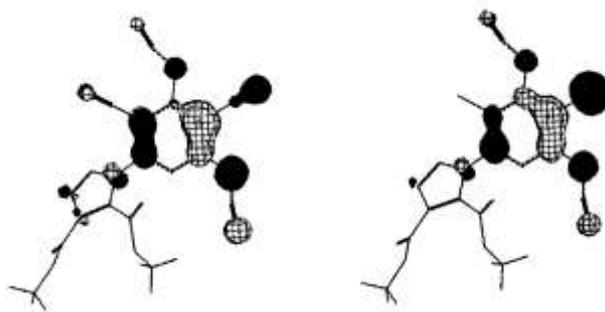


Рис. 2. Диаграмма энергетических уровней ВЗМО азидопиридинов **1**, **2**, **5**, **7** и **8**

Присоединение одной молекулы ДМАД к триазидам **1** и **5** понижает энергии ВЗМО обоих азидопиридинов почти на одну и ту же величину, равную примерно 11 ккал/моль. При этом образующийся моноаддукт **7** имеет на 7.16 ккал/моль более высокую энергию ВЗМО по сравнению с триазидом **1** и должен существенно превосходить последний в реакционной способности по отношению к ДМАД. Очевидно, именно этот фактор обуславливает быстрое превращение моноаддукта **7** в бисаддукт **8**. Присоединение молекулы ДМАД по  $\alpha$ -азидной группе моноаддукта **7** подчиняется термодинамическому контролю и осуществляется вследствие более высокой орбитальной плотности ВЗМО именно на этой группе соединения **7** (рис. 3). Интересно отметить, что еще большая орбитальная плотность ВЗМО сосредоточена на  $\alpha$ -азидной группе моноаддукта **2** (рис. 3), которая, тем не менее, не взаимодействует с ДМАД вследствие низкой энергии ВЗМО данного азида. Примерно такую же энергию ВЗМО имеет и бисаддукт **8**, который также не вступает в реакцию с ДМАД при комнатной температуре.



ВЗМО 2

ВЗМО 7

Рис. 3. Распределение орбитальной плотности в ВЗМО соединений 2 и 7

Проведенное исследование показало, что, в отличие от реакций с богатыми электронами диполярофилами, циклоприсоединение электронодефицитных диполярофилов к 2,4,6-триазидопиридинам подчиняется термодинамическому контролю и селективно протекает по  $\alpha$ -азидным группам, имеющим более высокую орбитальную плотность ВЗМО.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на спектрометре Specord M-80, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  – Bruker AMX-400 (400 МГц) с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе Bruker AM-400 (100.6 МГц), масс-спектры – Finnigan MAT-90 при энергии ионизации 70 эВ. Контроль за реакциями осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Расчет геометрии и электронных свойств соединений 2 и 5–8 проводился с помощью полуэмпирического метода PM3 [15], входящего в пакет программ Spartan [16]. Молекулярные структуры соединений рассчитывали с полной оптимизацией геометрических параметров.

Метод получения триазида 1 описан в [3]. В работе использовался пентахлорпиридин 3 фирмы Aldrich.

**2,4-Диазидо-6-(4',5'-диметоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазоло-3,5-дицианопиридин (2).** К перемешиваемому раствору 0.252 г (1 ммоль) соединения 1 в 100 мл сухого диэтилового эфира по каплям добавляют 0.568 г (4 ммоль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты и реакционную смесь оставляют в темноте при комнатной температуре в течение двух недель. Растворитель отгоняют под вакуумом, остаток промывают пентаном и хроматографируют на колонке с силикагелем, элюент бензол–этилацетат, 4 : 1. Продукт перекристаллизовывают из смеси гексан–бензол. После высушивания получают 0.134 г (34 %) соединения 2. Т. пл. 95–96 °С. ИК спектр (вазелин),  $\text{см}^{-1}$ : 2225, 2200 (C=N), 2160, 2140 (N<sub>3</sub>), 1734 (COOCH<sub>3</sub>), 1586, 1546 (C=N, C=C). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 3.96 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.01 (3H, с, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 53.4 и 54.4 (OCH<sub>3</sub>); 93.1 (C<sub>(5)</sub>); 93.6 (C<sub>(3)</sub>); 109.1 и 111.0 (C=N), 131.2 (C<sub>(5')</sub>); 140.6 (C<sub>(4')</sub>); 151.2 (C<sub>(4)</sub>); 157.2 (C=O); 159.3 (C<sub>(6)</sub>); 159.8 (C<sub>(2)</sub>); 160.1 (C=O). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 394 (M<sup>+</sup>, 25). Найдено, %: С 39.71; Н 1.77; N 42.51. C<sub>13</sub>H<sub>6</sub>N<sub>12</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 39.59; Н 1.52; N 42.64. Кроме того, из реакции возвращают 0.131 г (52 %) исходного соединения 1.

**2,4,6-Триазидо-3,5-дихлорпиридин (5).** К перемешиваемому раствору 2.51 г (1 моль) соединения 3 в 300 мл 10 % водного ацетона добавляют 2.6 г (4 моль) азида натрия. Реакционную смесь кипятят при 70 °С 72 ч. Ацетон отгоняют под вакуумом, к остатку добавляют 200 мл воды. Закристаллизовавшийся продукт отфильтровывают, сушат на воздухе, затем перекристаллизовывают из смеси гексан–бензол. После высушивания получают 2.28 г (84 %) соединения 5. Т. пл. 78–79 °С. ИК спектр (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 2148, 2131, 2099 (N<sub>3</sub>), 1576, 1559, 1555, 1544, 1541 (C=N, C=C), 1427, 1413, 1387, 1258, 1169, 1111, 936, 832, 778. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 109.1 (C<sub>(3,5)</sub>); 144.6 (C<sub>(4)</sub>); 148.7 (C<sub>(2,6)</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 270 (M<sup>+</sup>, 43). Найдено, %: С 22.26; N 51.57. C<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>. Вычислено, %: С 22.16; N 51.68.

**4-(3,3-Азатрицикло[3.2.1.0]октил)-2,6-диазидо-3,5-дихлорпиридин (6).** К перемешиваемому раствору 0.271 г (1 ммоль) соединения **5** в 100 мл сухого диэтилового эфира по каплям добавляют раствор 0.376 г (4 ммоль) норборнена в 30 мл сухого диэтилового эфира. Реакционную смесь оставляют в темноте при комнатной температуре в течение шести недель. Растворитель отгоняют под вакуумом, остаток промывают пентаном и перекристаллизовывают из смеси гексан–бензол. После высушивания получают 0.297 г (88 %) соединения **6**. Т. пл. 144–145 °С. ИК спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 2970, 2935, 2884 (CH), 2148 (N<sub>3</sub>), 1612, 1572 (C=N, C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д., J (Гц): 0.81 (1H, д, J = 10.2, 8-H<sub>син</sub>); 1.21 (2H, д, J = 7.5, 6- и 7-H<sub>акс</sub>); 1.35 (1H, д, J = 10.2, 8-H<sub>анти</sub>); 1.48 (2H, д, J = 7.5, 6- и 7-H<sub>эkv</sub>); 2.59 (2H, с, H<sub>мост</sub>); 2.71 (2H, с, NCH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 26.5 (CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>); 29.1 (CH—CH<sub>2</sub>); 37.3 (CH); 45.0 (NCH); 107.8 (C<sub>(3,5)</sub>); 148.5 (C<sub>(2,6)</sub>); 155.2 (C<sub>(4)</sub>). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 336 (M<sup>+</sup>, 55). Найдено, %: C 42.86; H 3.12; N 33.11. C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 42.75; H 2.99; N 33.24.

**4-Азидо-2,6-ди(4',5'-диметоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазоло-3,5-дихлорпиридин (8).** К перемешиваемому раствору 0.271 г (1 ммоль) соединения **5** в 100 мл сухого диэтилового эфира по каплям добавляют 0.568 г (4 ммоль) диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты. Реакционную смесь оставляют в темноте при комнатной температуре в течение двух недель. Растворитель отгоняют под вакуумом, остаток промывают пентаном и перекристаллизовывают из смеси гексан–бензол. После высушивания получают 0.416 г (75 %) соединения **8**. Т. пл. 139–140 °С. ИК спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 2956 (CH), 2144 (N<sub>3</sub>), 1736 (COOCH<sub>3</sub>), 1560 (C=N, C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.95 (3H, с, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 53.6 и 54.5 (OCH<sub>3</sub>); 114.7 (C<sub>(3,5)</sub>); 131.7 (C<sub>(5)</sub>); 140.2 (C<sub>(4)</sub>); 142.9 (C<sub>(4)</sub>); 157.4 (C=O); 149.8 (C<sub>(2,6)</sub>); 160.1 (C=O). Найдено, %: C 36.89; H 2.32; N 25.07. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 36.77; H 2.18; N 25.23.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. V. Chapyshev, T. Ibata, *Heterocycles*, **36**, 2185 (1993).
2. С. В. Чапышев, *XГС*, 1578 (1993).
3. С. В. Чапышев, У. Бергштрассер, М. Региц, *XГС*, 67 (1996).
4. С. В. Чапышев, В. М. Анисимов, *XГС*, 676 (1997).
5. С. В. Чапышев, В. М. Анисимов, *XГС*, 1521 (1997).
6. С. В. Чапышев, *XГС*, 1497 (2000).
7. T. Sasaki, S. Eguchi, M. Yamaguchi, T. Esaki, *J. Org. Chem.*, **46**, 1800 (1981).
8. О. А. Радченко, Е. В. Прошакова, А. Н. Котлинская, А. Я. Ильченко, *ЖОрХ*, **27**, 1463 (1991).
9. I. R. A. Bernard, G. E. Chivers, R. J. W. Cremllyn, K. G. Mootoosamy, *Aust. J. Chem.*, **27**, 171 (1974).
10. R. A. Abramovitch, S. R. Challand, Y. Yamada, *J. Org. Chem.*, **40**, 1541 (1975).
11. С. Е. Pannell, US Pat. 3773774 (1973); *Chem. Abstr.*, **80**, 59869 (1974).
12. С. Е. Pannell, US Pat. 3883542 (1975); *Chem. Abstr.*, **83**, 58670 (1975).
13. P. Bischof, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 1677 (1970).
14. H. Morrison, T. Singh, L. de Cardenas, S. Severance, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3862 (1986).
15. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, 209 (1989).
16. SPARTAN Version 4.0. Wavefunction, Inc., 18401 Von Karman Ave., # 370 Irvine, *Chem. Abstr.*, 92715 USA, 1995.

Институт проблем химической физики РАН,  
Черноголовка 142432, Московской обл.  
e-mail: chap@icp.ac.ru

Поступило в редакцию 15.11.99