

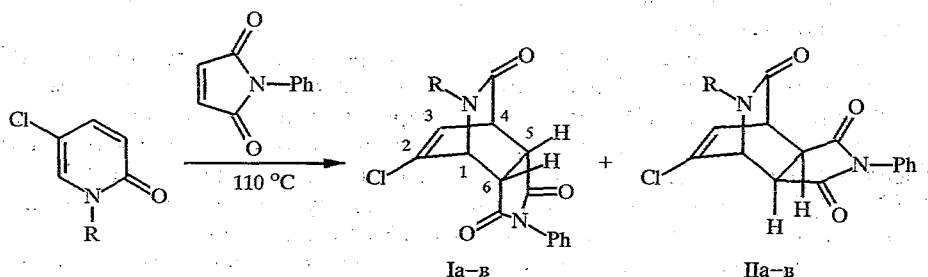
Р. А. Газзаева, Л. В. Дребенкова, Т. И. Лихоманова, Н. В. Зык

ДИЕНОВЫЙ СИНТЕЗ С 5-ХЛОР-1-АЛКИЛ-2-ПИРИДОНАМИ

Впервые описан диеновый синтез 5-хлор-1-алкил-2-пиридонов с N-фенилмалеинимидом и показано, что реакция протекает нестереоселективно с образованием смеси [4+2] циклоаддуктов *эндо*- и *экзо*-конфигурации. Получены 1,4-циклоаддукты с 4-фенил-1,2,4-триазолиндионом-3,5.

Реакции диенового синтеза с 2-пиридонами в качестве диенового компонента позволяют получить бициклические системы с эндазокарбонильным мостиком (производные азабицикло[2.2.2]октена). Весьма интересные в теоретическом аспекте данные были получены при изучении стереохимии диенового синтеза с этими шестичленными гетероциклами [1].

В настоящей работе впервые проведен диеновый синтез для 5-хлор-1-алкил-2-пиридонов с N-фенилмалеинимидом и 4-фенил-1,2,4-триазолиндионом-3,5. Можно было ожидать, что хлорзамещенные пиридоны, содержащие в молекуле элетроноакцепторный заместитель, должны вступать в реакцию диенового синтеза труднее, чем не содержащие галоид пиридоны, с которыми реакция Дильса—Альдера осуществлялась ранее при 140 °C [2]. Поэтому первоначально взаимодействие 5-хлор-1-метилпиридо-на с N-фенилмалеинимидом проводили при 180 °C (нагревание в декалине). Но так как шло сильное осмоление, то последующие опыты проводились при более низких температурах, причем варьировалась и продолжительность контакта реагентов. Наилучший выход циклоаддуктов (89%) получен при кипячении в растворе толуола в течение 40 ч. Достижение такого выхода в бензоле требовало значительно более продолжительного нагревания (90 ч). Оптимальное соотношение исходных реагентов пиридон—N-фенилмалеинимид 1 : 1,5.



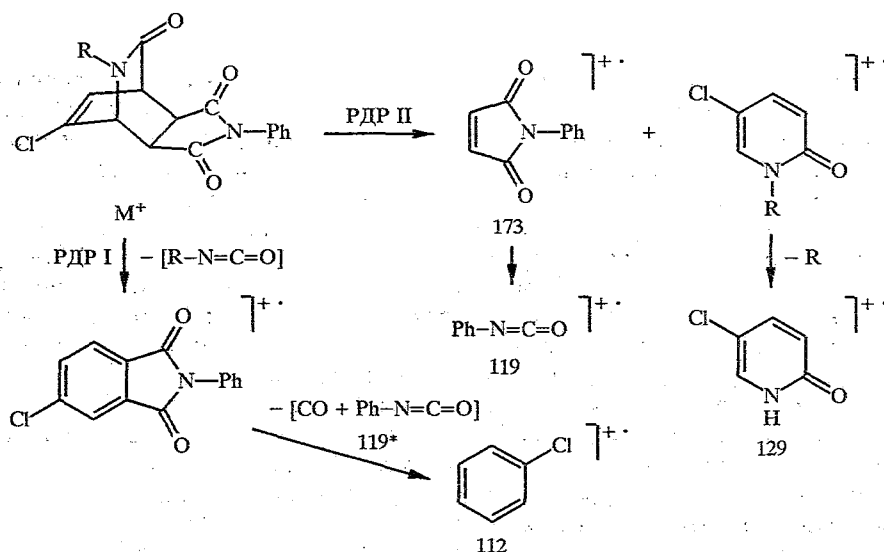
I, II a R=Me, б R=Et, в R=Bu

Во всех примерах были получены 1,4-циклоаддукты в виде смеси двух стереоизомеров, которые разделяли хроматографированием на окиси алюминия и дробной кристаллизацией.

Состав аддуктов Ia—в и IIa—в был установлен на основании данных элементного анализа и масс-спектров, а конфигурация — с помощью спектров ПМР и масс-спектрометрии.

В соответствии с закономерностью, найденной ранее для алкилзамещенных пиридонов [3, 4], аддуктам, КССВ мостиковых протонов которых с соседними протонами (J_{16} и J_{45}) были больше 3,5 Гц, приписана *эндо*-конфигурация, а для которых эти константы оказались меньше 3,5 Гц — *экзо*-конфигурация.

Ранее при изучении масс-спектров *эндо*- и *экзо*-аддуктов алкилзамещенных пиридонов [5] были выявлены особенности фрагментации этих изомеров и показана возможность установления конфигурации аддуктов при наличии обоих стереоизомеров. Распад 1,4-циклоаддуктов под действием электронного удара протекает по двум направлениям — с отщеплением эндазокарбонильного мостика (РДР I) и ретродиеновый распад с образованием исходных реагентов (РДР II).



* Здесь и далее для пиков ионов даны величины m/z .

Установлено, что для *эндо*-аддукта вероятность ретродиенового распада по обоим направлениям больше, чем для *экзо*-, а стабильность молекулярного иона несколько меньше.

Исследование масс-спектров стереоизомерных циклоаддуктов Iб и IIб, полученных из 5-хлор-1-этилпиридона, подтвердило сделанное нами на основании спектров ПМР отнесение конфигурации аддукта Iб к *эндо*-, а аддукта IIб — к *экзо*-ряду, так как для первого вероятность ретродиенового распада (РДР I 34%, РДР II 3,1%) больше, чем для второго (РДР I 26,8%, РДР II 1,7%). Кроме того, устойчивость молекулярного иона изомера Iб была меньше, чем для изомера IIб (0,7 и 0,8 соответственно).

С целью выяснения, является ли получение двух стереоизомеров результатом изомеризации первоначально образующегося *эндо*-аддукта или они образуются в результате двух кинетически независимых процессов, был проведен пиролиз *эндо*-аддукта Ia при 174 °C (в декане) в течение 20 ч. По данным тонкослойной хроматографии, *экзо*-аддукт IIб не образуется, что позволяет заключить, что *экзо*-аддукт IIб получается непосредственно из хлорпиридона и N-фенилмалесинимида.

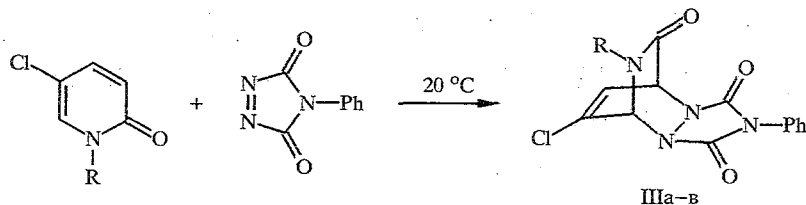
Таким образом, наличие хлора в молекуле пиридона влияет на стереохимию реакции. В отличие от алкилпиридонов (без заместителей на концах сопряженной системы кратных связей) реакции с хлорпиридонами протекали нестереоселективно с образованием обоих возможных изомеров (с

Характеристики синтезированных соединений I—III

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т _{пл.} , °C	R _f	Выход, %
		C	H	Cl	N			
Ia	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>60,78</u> 60,66	<u>4,27</u> 4,11	<u>11,30</u> 11,21	<u>8,90</u> 8,85	208...210	0,33	70
IIa	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	<u>60,45</u> 60,66	<u>4,07</u> 4,11	<u>11,08</u> 11,21	<u>8,60</u> 8,85	260...261	0,65	19
Iб	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	<u>61,79</u> 61,72	<u>4,59</u> 4,54	<u>10,46</u> 10,74	<u>8,30</u> 8,47	165...166	0,25	62
IIб	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	<u>61,68</u> 61,72	<u>4,50</u> 4,54	<u>10,51</u> 10,74	<u>8,40</u> 8,47	243...244	0,58	13
Iв	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	<u>63,31</u> 63,59	<u>5,58</u> 5,30	<u>10,11</u> 9,90	<u>7,84</u> 7,81	121...122	0,45	57
IIв	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	<u>63,69</u> 63,59	<u>5,43</u> 5,30	<u>9,76</u> 9,90	<u>7,62</u> 7,81	182...184	0,77	10
IIIa	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O ₃	<u>53,11</u> 52,75	<u>3,73</u> 3,45	<u>11,35</u> 11,14	<u>17,49</u> 17,58	154...156 (разл.)	—	73
IIIб	C ₁₅ H ₁₃ ClN ₄ O ₃	<u>54,16</u> 54,13	<u>4,13</u> 3,91	<u>10,51</u> 10,68	<u>17,18</u> 16,85	132...134 (разл.)	—	74
IIIв	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O ₃	<u>56,62</u> 56,58	<u>4,87</u> 4,72	<u>10,25</u> 9,85	<u>15,71</u> 15,53	98...100 (разл.)	—	74

преобладанием *эндо*-аддукта). В то же время, показано, что, вопреки данным об отрицательном влиянии электроакцепторных групп на выход 1,4-дихлоаддуктов, атом хлора практически не снижает реакционную способность галогензамещенных пиридонов в диеновом синтезе по сравнению с соответствующими алкилпиридонами.

Реакция 5-хлор-1-алкилпиридонов с фенилтриазаолиндионом протекала при комнатной температуре, но, в отличие от алкилпиридонов, с которыми реакция заканчивалась за 10...20 мин [3], требовался более длительный контакт реагентов — 10...15 ч (исчезновение красной окраски исходного триазаолиндиона).



III a R = Me, б R = Et, в R = Bu

Состав и строение полученных N-имидов 2-хлор-8-алкил-5,6,8-триаза-бисцикло[2.2.2]окт-2-ен-7-он-5,6-дикарбоновых кислот (IIIa—в) подтверждены результатами элементного анализа, ПМР и масс-спектрами.

В каждом примере было получено с хорошими выходами (~75%) по одному стереоизомеру IIIa—в, что согласуется с литературными данными о стереохимии диенового синтеза триазаолиндиона с 1-алкил-2-пиридонами [6—9].

Спектральные характеристики аддуктов I—III

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д. (J, Гц)	Конфигурация	Масс-спектр, значения m/z (I, %)
Ia	2,94 (3H, с, CH ₃); 3,23...3,74 (2H, м, 5-H, 6-H); 3,95 (1H, к, 4-H, $J_{45} = 3,70$); 4,52 (1H, к, 1-H, $J_{16} = 4,20$); 6,28 (1H, к, 3-H); 6,95...7,55 (5H, м, Ph)	эндо	316 ($M^+ 2,6$), 262 (6,5), 261 (16), 260 (21,5), 259 (45,6), 145 (4), 143 (11), 129 (5), 119 (100), 114 (7), 112 (27)
IIa	2,83 (3H, с, CH ₃); 3,20...3,72 (2H, м, 5-H, 6-H); 4,02 (1H, к, 4-H, $J_{45} = 3,30$); 4,51 (1H, к, 1-H, $J_{16} = 3,0$); 6,31 (1H, к, 3-H); 6,93...7,53 (5H, м, Ph)	экзо	316 ($M^+ 1,9$), 262 (3), 261 (8,2), 260 (10,2), 259 (22,5), 145 (2,5), 143 (5), 129 (2,3), 119 (100), 114 (4), 112 (15)
Iб	1,08 (3H, т, CH ₃); 2,80...3,88 (4H, м, CH ₂ , 5-H, 6-H); 3,98 (1H, к, 4-H, $J_{45} = 3,70$); 4,59 (1H, к, 1-H, $J_{16} = 4,25$); 6,32 (1H, к, 3-H); 6,95...7,55 (5H, м, Ph)	эндо	330 ($M^+ 1,9$), 262 (5), 261 (33), 260 (15), 259 (100), 159 (3), 157 (9), 131 (3), 129 (9), 119 (93), 114 (18), 112 (60)
IIб	1,00 (3H, т, CH ₃); 2,72...3,88 (4H, м, CH ₂ , 5-H, 6-H); 3,97 (1H, к, 4-H, $J_{45} = 3,30$); 4,56 (1H, к, 1-H, $J_{16} = 3,00$); 6,32 (1H, к, 3-H); 6,95...7,53 (5H, м, Ph)	экзо	330 ($M^+ 1,5$), 262 (2,4), 261 (15), 260 (7,3), 259 (45,4), 159 (1), 157 (3), 119 (100), 114 (8), 112 (25)
Iв	0,65...1,62 (5H, м, CH ₂ CH ₃); 3,08...3,70 (6H, м, CH ₂ CH ₂ , 5-H, 6-H); 3,87 (1H, к, 4-H, $J_{45} = 3,70$); 4,54 (1H, к, 1-H, $J_{16} = 4,20$); 6,29 (1H, к, 3-H); 6,95...7,52 (5H, м, Ph)	эндо	358 ($M^+ 1,4$), 262 (2), 261 (13,8), 260 (6,2), 259 (38,3), 143 (2,9), 131 (0,8), 129 (2,3), 119 (100), 114 (6,2), 112 (19,4)
IIв	0,57...1,51 (5H, м, CH ₂ CH ₃); 3,13...3,85 (6H, м, CH ₂ CH ₂ , 5-H, 6-H); 3,98 (1H, к, 4-H, $J_{45} = 3,20$); 4,51 (1H, к, 1-H, $J_{16} = 3,00$); 6,38 (1H, к, 3-H); 6,88...7,50 (5H, м, Ph)	экзо	358 ($M^+ 1,1$), 262 (1), 261 (6), 260 (3,3), 259 (20,1), 143 (1,3), 129 (1,2), 119 (100), 114 (3,3), 112 (9,5)
IIIa	3,05 (3H, с, CH ₃); 5,27 (1H, д, 4-H, $J_{43} = 6,3$); 5,76 (1H, д, 1-H, $J_{13} = 2,6$); 6,52 (1H, к, 3-H, $J_{31} = 2,6$, $J_{34} = 6,3$); 7,31...7,52 (5H, м, Ph)	—	318 ($M^+ 0,8$), 177 (20,3), 145 (35), 143 (100), 119 (50), 117 (15,5), 115 (47,5), 114 (11), 108 (9,5), 91 (16,4), 80 (92,5)
IIIб	1,13 (3H, т, CH ₃); 3,45 (2H, к, CH ₂); 5,27 (1H, д, 4-H, $J_{43} = 6,5$); 5,80 (1H, д, 1-H, $J_{13} = 2,7$); 6,49 (1H, к, 3-H, $J_{31} = 2,7$, $J_{34} = 6,5$); 7,31...7,43 (5H, м, Ph)	—	332 ($M^+ 0,7$), 177 (21), 159 (30), 157 (100), 119 (49), 117 (13), 129 (45), 128 (9,7), 122 (10), 91 (15), 80 (91,3)
IIIв	0,69...1,76 (7H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 3,38 (2H, т, CH ₂); 5,22 (1H, д, 4-H, $J_{43} = 6,5$); 5,75 (1H, д, 1-H, $J_{13} = 2,6$); 6,45 (1H, к, 3-H, $J_{31} = 2,6$, $J_{34} = 6,5$); 7,12...7,51 (5H, м, Ph)	—	360 ($M^+ 0,75$), 177 (20), 187 (29), 185 (100), 119 (50), 117 (10), 157 (30), 156 (5), 150 (9,3), 91 (16), 80 (92)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на спектрометре Tesla B3 467 при частоте 60 МГц в CDCl₃; внутренний стандарт ГМДС. Масс-спектры измерены на хромато-масс-спектрометре LKB-1091 с температурой ионизационной камеры 120...160 °С при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Хроматографирование проводили на колонке с Al₂O₃ (II степени активности по Брокману).

N-Фенилмалеймиды 2-хлор-8-алкил-8-азабицикло[2.2.2]окт-2-ен-7-он-5,6-дикарбоновой кислоты Ia—в, IIa—в. Кипятят растворы хлорпиридонов и N-фенилмалеймидов (0,006 и 0,009 моль соответственно) в 30 мл толуола 40 ч. Толуол отгоняют в вакууме, остаток несколько раз промывают эфиром от исходных веществ. Получают продукт реакции, который, по данным ТСХ, является смесью двух веществ. Перекристаллизацией из этилацетата выделяют изомеры Ia—в, имеющие, по данным спектров ПМР, *эндо*-конфигурацию.

Оставшийся после перекристаллизации раствор упаривают, остаток хроматографируют на колонке с Al_2O_3 в системе бензол—этилацетат, 3 : 2. Получают экзо-изомеры Па—в. Индивидуальность полученных аддуктов контролируют ТСХ на Al_2O_3 (бензол—этилацетат, 3 : 2).

N-Фенилимида 2-хлор-8-алкил-5,6,8-триазабицикло[2.2.2]окт-2-ен-7-он-5,6-дикарбоновой кислоты Ша—в. Перемешивают эфирные растворы (100 мл) эквимольных количеств хлорпиридонов и свежеевозогнанного фенилтриазолиндиона (по 0,003 моль) при комнатной температуре 10 ч. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, затем ацетоном и перекристаллизацией из бензола выделяют аддукты Ша—в.

Константы, выходы и данные элементного анализа приведены в табл. 1, спектры ПМР — в табл. 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шушерина Н. П. // Усп. химии. — 1974. — Т. 43. — С. 1771.
2. Пилипенко В. С., Шушерина Н. П. // ЖОрХ. — 1981. — Т. 17. — С. 2122.
3. Шушерина Н. П., Мохамед Саид // ДАН. — 1977. — Т. 233. — С. 606.
4. Гапеева М. В., Степанянц А. У., Шушерина Н. П., Книрель Ю. А., Левина Р. Я. // ЖОрХ. — 1971. — Т. 7. — С. 2426.
5. Шморгунов В. А., Соловьева О. Д., Терентьев П. Б., Шушерина Н. П. // Тез. докл. III Всесоюз. конф. по масс-спектрометрии. — Ленинград, 1981. — С. 80.
6. Шушерина Н. П., Мохамед Саид, Лихоманова Т. И. // ЖОрХ. — 1978. — Т. 14. — С. 841.
7. Kane V. V., Werblood H., Levine S. D. // J. Heterocycl. Chem. — 1976. — Vol. 13. — P. 673.
8. Шушерина Н. П., Мохамед Саид // ЖОрХ. — 1976. — Т. 12. — С. 2270.
9. Шушерина Н. П., Мохамед Саид // Вестник МГУ. Сер. 2. Химия. — 1976. — Т. 17. — С. 508.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899

Поступило в редакцию 03.03.97