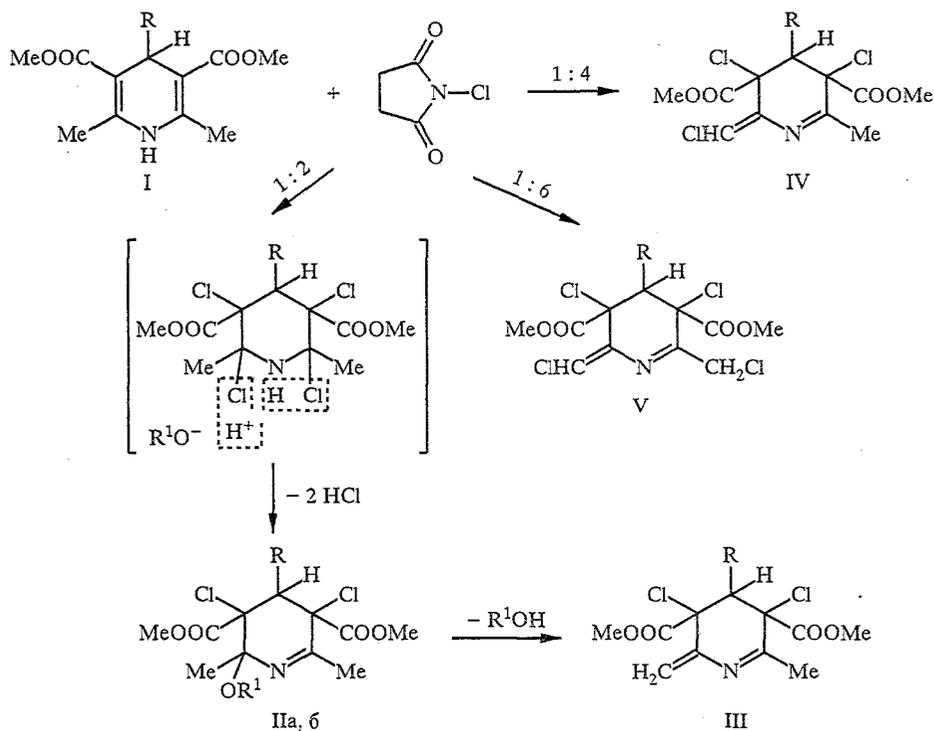


В. В. Кастрон, А. Ф. Мишнев, И. А. Скрастиныч,
Г. Я. Дубурс

СИНТЕЗ И ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ 3,5-ДИХЛОР-3,4,5,6-ТЕТРАГИДРОПИРИДИНОВ

Изучена реакция N-хлорсукцинимида с 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(2-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридином (форидоном). В зависимости от количества хлорирующего реагента получены 3,4,5,6-тетрагидропиридины с различной степенью хлорирования. Изучено пространственное строение 3,5-диметоксикарбонил-4-(2-дифторметоксифенил)-2-метил-6-хлорметил-3,5-дихлор-3,4,5,6-тетрагидропиридина.

Реакция N-хлорсукцинимида с 1,4-дигидропиридинами до наших работ [1] не была известна. В продолжение этих исследований изучено взаимодействие 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-4-(2-дифторметоксифенил)-1,4-дигидропиридина (I, форидон, риодипин) [2] с N-хлорсукцинимидом в растворе метанола или этанола. Реакцию проводили при комнатной температуре с двух-, четырех- и шестикратным избытком N-хлорсукцинимида. При действии двухкратного избытка N-хлорсукцинимида из реакционной смеси с хорошим выходом выделен 2,6-диметил-3,5-диметоксикарбонил-3,5-дихлор-4-(2-дифторметоксифенил)-6-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин (IIa). Можно предположить, что после присоединения хлора по двойным связям 1,4-дигидропиридинового кольца с образованием нестабильного промежуточного соединения происходит отщепление хлористого водорода и присоединение молекулы растворителя. При проведении



3,4,5,6-Тetraгидропиридины II—V

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ C$	УФ спектр, λ_{max} (lg ϵ)	ИК спектр, cm^{-1}	Выход, %
IIa	$C_{19}H_{21}Cl_2F_2NO_6$	81...83	207 (4,07)	1670, 1738	32
IIб	$C_{20}H_{23}Cl_2F_2NO_6$	79...81	207 (4,08)	1665, 1738, 1757	46
III	$C_{18}H_{23}Cl_2F_2NO_5$	80...83	208 (4,28), 290 пл. (3,40)	1610, 1633, 1747	44
IV	$C_{18}H_{16}Cl_3F_2NO_5$	141...144	208 (4,13), 249 (3,96), 303 пл. (3,38)	1625, 1750	43
V	$C_{18}H_{15}Cl_4F_2NO_5$	137...138	207 (4,14), 252 (3,94), 306 (3,38)	1627, 1751	11

реакции в этаноле наблюдается присоединение этоксигруппы растворителя и образование соединения IIб. Помимо тетрагидропиридина II из реакционной смеси выделен продукт отщепления молекулы растворителя — соединение III.

При взаимодействии I с четырехкратным количеством N-хлорсукцинимидом помимо присоединения хлора по двойным связям дигидропиридинового кольца отмечено хлорирование метильной группы в положении 6 и образование соединения IV. При увеличении количества хлорирующего агента до шестикратного хлорируется также метильная группа в положении 2 и образуется 3,4,5,6-тетрагидропиридин V.

В УФ спектрах продуктов хлорирования II—V не имеют длинноволнового максимума, характерного для 1,4-дигидропиридинов. В ИК спектрах отсутствует полоса поглощения группы NH_2 , а поглощение сложноэфирных групп наблюдается в области $1738...1751\text{ см}^{-1}$, что значительно выше, чем у исходного 1,4-дигидропиридина (табл. 1).

Строение продуктов реакции подтверждено также с помощью спектров ЯМР 1H и ^{13}C (табл. 2 и 3). Сильное различие химических сдвигов групп 3- и 5- $COOCH_3$ в спектрах ЯМР 1H (см. табл. 2) соединений II—V, очевидно, вызвано анизотропией фенильной группы в положении 4. Следовательно, группировки $COOCH_3$ ориентированы относительно 4-арильного заместителя несимметрично. В спектрах 1H ЯМР соединений II—IV наблюдаются сигналы только одной группы 2- CH_3 , присоединенной к двойной связи. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений III—V химические сдвиги для атомов C(6) и C(6R) этих соединений свидетельствуют (см. табл. 2, 3) об образовании экзоциклической двойной связи. Атомы C(3) и C(5) поглощают в спектрах ЯМР ^{13}C в области 65...60 м. д., что указывает на присоединение двух атомов хлора в этих положениях гетероцикла. Кроме того, в спектрах 1H ЯМР соединений II—V отсутствуют сигналы протона группы NH_2 .

Таблица 2

Параметры спектров ЯМР 1H соединений II—V

Соединение	H_{2-R}	H_{6-R}	H_4	$COOCH_3$	$OSCH_2$ (J, Гц)	H_{Ar}	H_{R^1}
IIa	2,26	1,68	5,72	3,36, 3,77	6,45(74)	6,8...7,4	3,42 (CH_3)
IIб	2,25	1,72	5,90	3,44, 3,80	6,47(74)	6,0...7,4	1,24 (CH_3), 3,40 (CH_2)
III	2,37	5,80, 6,04 ($^2J_{NH} = 0$)	5,02	3,19, 3,52	6,47(73)	7,0...7,2	—
IV	2,48	7,11	5,10	3,20, 3,56	6,52(72)	6,7...7,3	—
V	4,54	7,36	5,10	3,22, 3,52	6,50(78)	6,7...7,4	—

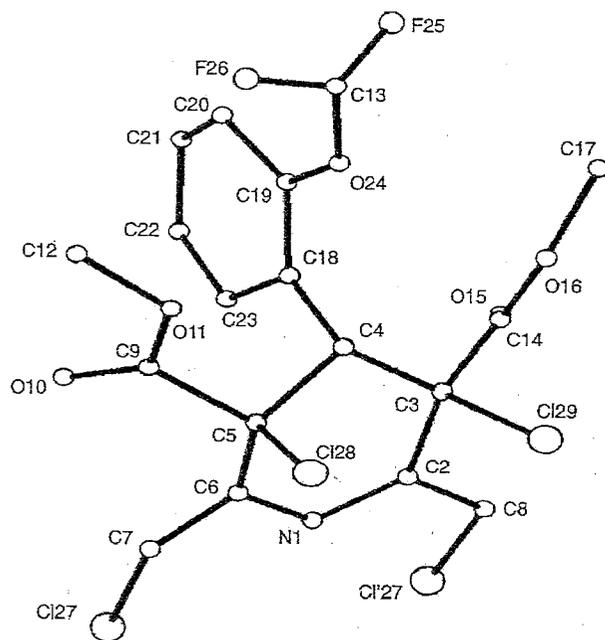
Спектры ЯМР ^{13}C соединений III—V

Соединение	C(2)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6)	2-R	3,5-R	6-R	OCHF ₂	C ₆ H ₄
III	158,84	64,81	48,28	61,72	143,95	23,57	166,20 и 166,05 (CO), 53,11 и 53,10 (OCH ₃)	120,39	116,49	123,50 (C α), 149,43 (C δ), 130,71 (C β), 116,26 (C м), 124,14 (C л), 129,42 (C ρ)
IV	161,49	64,89	48,50	62,06	137,49	24,02	164,75 и 165,76 (CO), 53,46 и 53,24 (OCH ₃)	124,36	116,36	123,10 (C α), 149,35 (C δ), 130,91 (C β), 116,36 (C м), 124,20 (C л), 129,03 (C ρ)
V	159,41	63,73	48,69	61,95	137,52	44,45	165,61 и 165,48 (CO), 53,67 и 53,54 (OCH ₃)	124,44	116,38	122,85 (C α), 149,38 (C δ), 131,18 (C β), 116,46 (C м), 124,25 (C л), 128,73 (C ρ)

Важнейшие длины связей в структуре соединения IV

Связь	δ	Связь	δ
C(7)—Cl(27)	1,84(2)	C(19)—O(24)	1,38(1)
C(8)—Cl'(27)	1,68(3)	C(3)—C(2)	1,58(2)
C(5)—Cl(28)	1,82(1)	C(8)—C(2)	1,47(3)
C(3)—Cl(29)	1,82(1)	C(4)—C(3)	1,53(2)
C(13)—F'(25)	1,65(4)	C(14)—C(3)	1,49(2)
C(13)—F(26)	1,15(2)	C(5)—C(4)	1,59(2)
C(13)—F'(26)	1,10(5)	C(18)—C(4)	1,53(1)
C(2)—N(1)	1,33(2)	C(6)—C(5)	1,42(2)
C(6)—N(1)	1,34(2)	C(9)—C(5)	1,56(2)
C(9)—O(10)	1,15(2)	C(7)—C(6)	1,34(2)
C(9)—O(11)	1,31(2)	C(14)—O(16)	1,31(2)
C(12)—O(11)	1,40(3)	C(17)—O(16)	1,52(3)
C(14)—O(15)	1,21(2)	C(13)—O(24)	1,34(2)

Для доказательства химической структуры и выяснения пространственного строения продуктов хлорирования проведено рентгеноструктурное исследование соединения IV. Модель молекулы представлена на рисунке. Во время эксперимента были замечены небольшие, но превышающие ошибку эксперимента изменения параметров элементарной ячейки кристалла. По-видимому, под воздействием рентгеновских лучей в кристалле происходит внутримолекулярная перегруппировка, связанная с миграцией атома хлора с углерода C(7) на C(8). На рисунке показаны оба положения хлора с заселенностью около 50% каждый. Изменения параметров ячейки, а также в некоторой степени обнаруженная статистическая разупорядоченность атомов фтора привели к значительным погрешностям в определении длин связей и валентных углов, что затрудняет их точную интерпретацию.



Строение молекулы соединения IV

Гетероцикл имеет конформацию полукресла с выходом атома С₍₄₎ на 0,491(5) Å из средней плоскости остальных атомов цикла. Сложноэфирные группировки в положениях 3 и 5 гетероцикла находятся в экваториальных положениях, наклон их плоскостей по отношению к гетероциклу составляет 40,6(6) и 49,1(5)° соответственно. Связи С₍₃₎—С₍₂₉₎ и С₍₅₎—С₍₂₈₎ имеют взаимную *цис*-ориентацию. Фенильное кольцо находится в аксиальном положении перпендикулярно (86,4°) плоскости гетероцикла.

Дальнейшая работа будет направлена на изучение деталей механизма обнаруженной перегруппировки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Perkin-Elmer 580 в виде суспензии в нуйоле, УФ спектры — на приборе Hitachi 557 в этаноле ($5 \cdot 10^{-5}$ ммоль/л). Спектры ЯМР сняты на приборах WH-90/DS и WH-360 при частотах 90 и 360 МГц (¹H); 22,63 и 90,5 МГц (¹³C), внутренний стандарт ТМС. Чистоту полученных соединений и течение реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе гексан—хлороформ—этилацетат, 1 : 1 : 1.

Данные элементного анализа на С, Н, N соответствуют вычисленным.

2,6-Диметил-3,5-диметоксикарбонил-3,5-дихлор-4-(2-диформетоксифенил)-6-метокси-3,4,5,6-тетрагидропиридин (II). К раствору 3,67 г (0,01 моль) соединения I в 100 мл метанола добавляют 2,67 г (0,02 моль) N-хлорсукцинимид, перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Приливают 50 мл воды, осадок соединения II фильтруют и кристаллизуют из 50% водного метанола. Фильтрат выдерживают двое суток в холодильнике, выпавшее соединение III фильтруют и кристаллизуют из метанола.

Аналогично получены соединения IIб при проведении реакции в этаноле, соединения IV (с 4 молями N-хлорсукцинимид) и V (с 6 молями N-хлорсукцинимид) (см. табл. 1).

Рентгеноструктурное исследование. Монокристаллы состава C₁₈H₁₆O₅NF₂Cl₃ ромбические: $a = 16,482(3)$, $b = 8,759(2)$, $c = 14,444(2)$ Å, $V = 2085,2$ Å³, $M = 470,7$, $d_{\text{ввч}} = 1,50$ г/см³, μ (MoK α) = 2,6 мм⁻¹, простр. группа Pna2₁, $Z = 4$. Интенсивности 2467 независимых отражений

Т а б л и ц а 5

Важнейшие валентные углы соединения IV

Угол	ω	Угол	ω
Cl(27)—C(7)—C(6)	121,5(13)	O(15)—C(14)—O(16)	123,6(13)
Cl'(27)—C(8)—C(2)	114,3(16)	O(15)—C(14)—O(3)	125,7(13)
Cl(28)—C(5)—C(4)	108,0(8)	O(16)—C(14)—C(3)	110,5(11)
Cl(28)—C(5)—C(6)	109,1(10)	C(14)—O(16)—C(17)	122,0(14)
Cl(28)—C(5)—C(9)	105,9(09)	C(13)—O(24)—C(19)	129,7(11)
Cl(29)—C(3)—C(2)	102,9(08)	O(24)—C(19)—C(18)	115,3(05)
Cl(29)—C(3)—C(4)	111,7(07)	O(24)—C(19)—C(20)	121,9(07)
Cl(29)—C(3)—C(14)	106,1(08)	C(2)—C(3)—C(4)	113,9(09)
F'(25)—C(13)—F(26)	100,4(22)	C(2)—C(3)—C(14)	111,9(09)
F'(25)—C(13)—O(24)	154,0(21)	C(3)—C(2)—C(8)	118,9(14)
F(26)—C(13)—O(24)	137,0(20)	C(3)—C(4)—C(5)	112,1(07)
F'(26)—C(13)—O(24)	103,7(26)	C(3)—C(4)—C(18)	108,4(10)
N(1)—C(2)—C(3)	119,3(10)	C(4)—C(3)—C(14)	109,9(09)
N(1)—C(2)—C(8)	121,8(13)	C(4)—C(5)—C(6)	112,7(12)
C(2)—N(1)—C(6)	124,1(09)	C(4)—C(5)—C(9)	105,9(10)
N(1)—C(6)—C(5)	125,1(14)	C(5)—C(4)—C(18)	111,7(10)
N(1)—C(6)—C(7)	114,2(13)	C(4)—C(18)—C(19)	119,5(05)
O(10)—C(9)—O(11)	125,3(15)	C(4)—C(18)—C(23)	122,9(05)
O(10)—C(9)—O(5)	123,8(15)	C(5)—C(6)—C(7)	119,6(15)
O(11)—C(9)—O(11)	110,9(12)	C(6)—C(5)—C(9)	114,9(13)
C(9)—O(11)—C(12)	110,7(14)		

Координаты неводородных атомов ($\times 10^4$) молекулы соединения IV

АТОМ	x	y	z
Cl(27)	-612(7)	-5039(9)	3577(8)
Cl'(27)	-555(6)	-4925(10)	513(7)
Cl(28)	255(2)	371(5)	3204(0)
Cl(29)	260(2)	379(5)	921(1)
F(25)	2245(9)	317(18)	1471(15)
F'(25)	-1891(8)	5041(13)	1275(10)
F(26)	-2904(6)	4943(11)	2236(10)
F'(26)	-2561(16)	4228(32)	2920(21)
N(1)	-534(3)	-2813(5)	2072(12)
O(10)	-1673(8)	-777(15)	4228(11)
O(11)	-1290(6)	1542(13)	3873(8)
O(15)	-1684(7)	-853(16)	-57(10)
O(16)	-1254(7)	1496(12)	231(8)
O(24)	-2044(3)	2870(5)	2047(13)
C(2)	-585(8)	-2156(14)	1244(10)
C(3)	-741(7)	-378(12)	1180(8)
C(4)	-1091(3)	317(7)	2064(11)
C(5)	-737(8)	-468(17)	2968(11)
C(6)	-650(9)	-2078(17)	2872(11)
C(7)	-535(19)	-2944(19)	3627(12)
C(8)	-475(20)	-3030(28)	384(16)
C(9)	-1300(8)	51(19)	3781(11)
C(12)	-1840(20)	2009(29)	4552(17)
C(13)	-2298(13)	4302(23)	2219(29)
C(14)	-1263(7)	24(15)	374(10)
C(17)	-1821(19)	2258(33)	-463(16)
C(18)	-2014(3)	200(6)	2022(12)
C(19)	-2478(4)	1524(7)	2027(14)
C(20)	-3325(4)	1493(11)	2147(19)
C(21)	-3699(4)	93(9)	2042(18)
C(22)	-3269(4)	-1248(9)	2056(15)
C(23)	-2427(4)	-1180(7)	2101(14)

измерены на дифрактометре Syntex P21 ($\theta/2\theta$ -сканирование, MoK α -излучение, графитовый монохроматор, $2\theta_{\max} = 50^\circ$). В расчетах использовано 1882 отражения с $I > 2\sigma$ (I). Структура расшифрована прямым методом по программе SHELX86 (Sheldrick, 1985) и уточнена методом наименьших квадратов в анизотропном приближении по программе SHELX76 (Sheldrick, 1976). Окончательный R-фактор 0,068. Координаты неводородных атомов, длины связей и валентные углы приведены в табл. 4—6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Скрастиньш И. П., Лиепиньш Э. Э., Кастрон В. В., Дубур Г. Я. // ХГС. — 1990. — № 4. — С. 491.
2. Kastron V. V., Dubur G. Y., Shatz V. D., Jagupolsky L. M. // Arzneim.-Forsch. — 1985. — Vol. 35, N 4. — P. 668.
3. Sheldrick G. M. // SHELX76. Programme for crystal structure determination. — Univ. of Cambridge, England, 1976.
4. Sheldrick G. M. // SHELX86. Crystallographic Computing 3 / Ed. by G. M. Sheldrick, C. Kruger, R. Goddard. — Oxford: Univ. Press, 1985. — P. 175.