

Г. А. Швехгеймер, К. И. Кобраков, Н. А. Тошходжаев

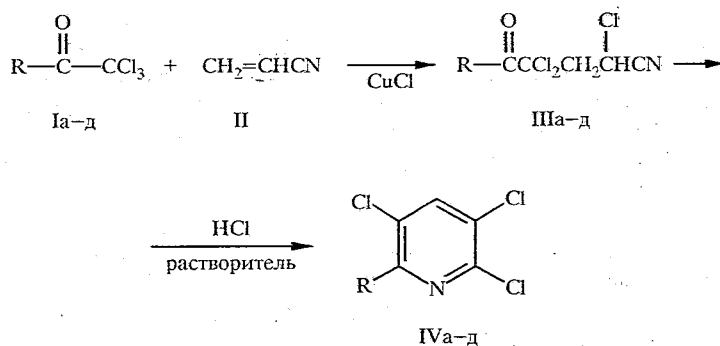
ГАЛОГЕНЗАМЕЩЕННЫЕ ПИРИДИНЫ

4*. СИНТЕЗ 2,3,5-ТРИХЛОРПИРИДИНОВ,
СОДЕРЖАЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛИ В ПОЛОЖЕНИИ 6

Присоединением алкил(арил)трихлорметилкетонов к акрилонитрилу в присутствии однохлористой меди получены хлорзамещенные δ-оксонитрилы. Циклизацией последних действием сухого хлористого водорода синтезированы соответствующие хлорсодержащие тетрагидропиридины и пиридины.

В последнее десятилетие активно разрабатывается способ получения хлорзамещенных пиридинов внутримолекулярной циклизацией соответствующих δ-оксонитрилов [1—4]. В частности, описан синтез 2,3,5-трихлорпиридинов, содержащих в положении 6 алкильные заместители [5], циклизацией алифатических δ-оксонитрилов, полученных присоединением гемполигалогеннитрилов к α,β-ненасыщенным карбонильным соединениям.

Мы исследовали другой путь синтеза хлорпиридинов, содержащих в положении 6 как алкильные, так и арильные заместители: присоединением трихлорацетильных производных (I) к акрилонитрилу (II) и последующей циклизацией образующихся δ-оксонитрилов (III) в пиридиновые основания (IV).



I, III, IV: а R = Me, б R = CCl₃, в R = Ph, г R = 4-PhC₆H₄, д R = 4-НОС₆H₄

Кипячение смеси трихлорметилкетона I, акрилонитрила II (мольное соотношение I:II = 1:4) и 5% (мольных) CuCl в колбе с обратным холодильником в течение 26 ч позволило нам получить целевые продукты III с невысокими выходами (12...18%). Последние удалось повысить до 90% в результате проведения процесса в запаянной стеклянной ампуле при 100...110 °C в течение 12...15 ч.

При более низких температурах и меньшей продолжительности процесса, а также использовании вместо CuCl каталитической системы CuCl·Ph₃P (1% мольный) в среде CH₃CN выходы соединений III снижались. Характеристики продуктов III приведены в таблице 1.

Циклизация полученных δ-кетонитрилов IIIa—д в 6-замещенные 2,3,5-трихлорпиридины IVa—д была осуществлена пропуском сухого

* Сообщение 3 см. [3].

Таблица 1

Характеристики нитрилов IIIa—д и VIIб,в

Соединение	Брутто-формула	T _{кип.} °C / Па	Спектр ПМР в CDCl ₃ , δ, м.д.*				Выход, %
			CH ₂ (2H, д, д)		CH (1H, с) или CH ₃ (3H, с)	R	
IIIa	C ₆ H ₆ Cl ₃ NO	72...73/33	3,23	3,04	4,59	2,44 (3H, с, CH ₃)	90
IIIб	C ₆ H ₃ Cl ₆ NO	107...108/13	3,47	3,34	4,88	—	93
IIIв	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ NO	113...115/13	3,37	3,01	4,68	7,06...7,48 (3H, м, м-Наром, п-Наром); 7,95...8,19 (2H, м, о-Наром)	87
IIIг	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₃ NO	144...145/27	3,66	3,09	4,80	2,30 (3H, с, CH ₃); 7,30 (2H, д, м-Наром); 8,12 (2H, д, о-Наром)	90
IIIд	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ NO ₂	—*2	3,71	3,10	4,85	6,83 (2H, д, м-Наром); 8,10 (2H, д, о-Наром)	92
VIIб	C ₇ H ₅ Cl ₆ NO	—*2	3,10		2,05	—	91
VIIв	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₃ NO	124...125/23	3,35		2,11	7,51 (3H, м, м-Наром и п-Наром); 8,22 (2H, м, о-Наром)	88

* Для соединений IIIa—д КССВ протонов группы CH₂ (H_A, H_B) и CH (H_C) составляют: ²J_{AB} — 9, ³J_{AC} — 3, ³J_{BC} — 4 Гц.

*2 Соединения очищены пропусканием через колонку с силикагелем L 100/250 (100×100 мм), элюент для IIIд — гексан, для VIIб — CCl₄.

Таблица 2

Характеристики замещенных пиридинов IVa—д и тетрагидропиридинов VIIб,в

Соединение	Брутто-формула	T _{пл.} °C (растворитель)	Спектр ПМР, δ, м.д.*		Выход, % (методика)
			4-Н (1H, с) или CH ₂ (2H, д, д)	R	
IVa	C ₆ H ₄ Cl ₃ N	70...71 (гексан)	7,70	2,59 (3H, с, CH ₃)	95 (А) 90 (Б)
IVб	C ₆ HCl ₆ N	58...59 (гексан)	7,50	—	90 (А) 88 (Б)
IVв	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ N	74...75 (гексан)	7,50	7,25 (3H, м, м-Наром); 7,53 (2H, м, о-Наром)	92 (А) 90 (Б)
IVг	C ₁₂ H ₈ Cl ₃ N	94...95 (гексан)	7,86	2,40 (3H, с, CH ₃); 7,23 (2H, д, о-Наром); 7,61 (2H, д, м-Наром)	91 (А) 86 (Б)
IVд	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ NO	87...88 (CCl ₄)	7,76	6,77 (2H, д, о-Наром); 7,57 (2H, д, м-Наром)	88 (А) 80 (Б)
VIIб*2	C ₇ H ₆ Cl ₇ NO	118...120 (бензол)	3,90	—	87 (А) 86 (Б)
VIIв*2	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₄ NO	175...177 (бензол)	3,30	7,45 (3H, м, м-Наром); 7,80 (2H, д, о-Наром)	85 (А)

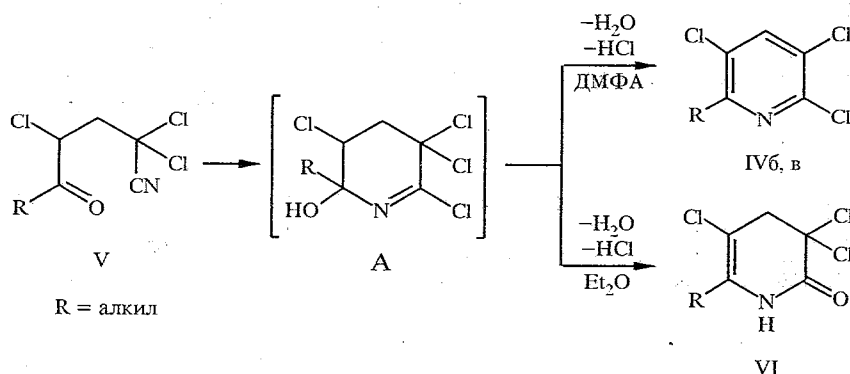
* Спектры соединений IV сняты в CDCl₃, VII — (CD₃)₂O.

*2 Сигналы протонов групп CH₃ соединений VIIб и VIIв имеют вид синглетов при 2,01 и 1,88 м.д. соответственно.

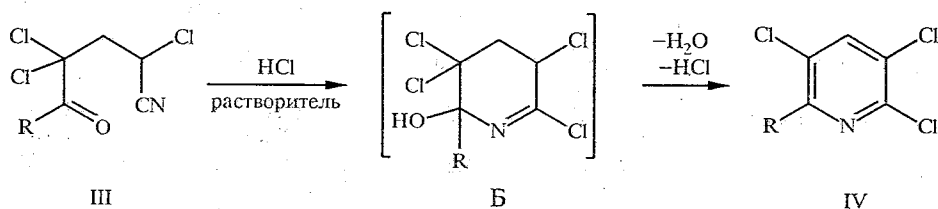
хлористого водорода через растворы соединений III в ДМФА в течение 45...60 мин. Температура реакции при этом за 15...20 мин самопроизвольно повышалась до 90...115 °С, а затем постепенно понижалась до комнатной. В результате были синтезированы замещенные пиридины IVa—д с выходами 85...95% (см. табл. 2).

Аналогичные продукты были получены при проведении циклизации нитрилов III в диэтиловом или дибутиловом эфире, бензоле или *n*-гексане.

С другой стороны, ранее было найдено [5], что иным образом замещенные δ-кетонитрилы (V) в указанных растворителях (кроме ДМФА) при действии сухого HCl (20...80 °С) превращаются в 6-алкил-3,3,5-трихлор-3,4-дигидропиридоны-2 (VI). Предложенная авторами работы [5] схема циклизации нитрилов V в среде ДМФА предполагает синхронное элиминирование под влиянием растворителя и повышенной температуры молекул HCl и H₂O от интермедиатов (A) с образованием производных пиридина IV, в то время как в других растворителях указанные интермедиаты первоначально претерпевают дегидратацию с последующим гидролизом атома хлора и образованием дигидропиридонов VI.



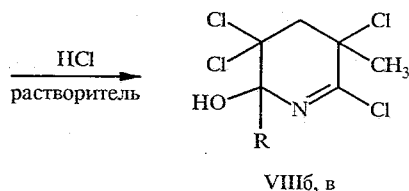
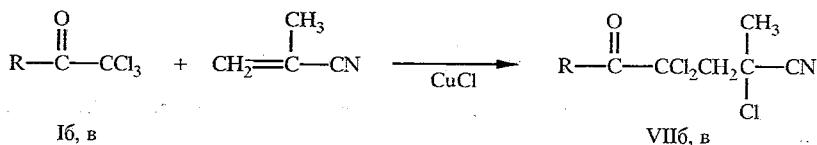
В случае нитрилов III первой стадией циклизации является, вероятно, образование интермедиата (Б), в котором из-за отсутствия вициальной гидроксильной группы атома водорода дегидратация из положений 5,6 невозможна и ароматизация цикла, независимо от природы растворителя, достигается за счет синхронно протекающих дегидратации из положений 3,6 и дегидрохлорирования из положений 4,5.



Для подтверждения предполагаемой схемы нами из кетонс Iб,в метакрилонитрила были синтезированы δ-кетонитрилы (VII). Реакцию проводили в запаянной стеклянной ампуле при температуре 130 °С, времени реакции 15 ч, мольном соотношении кетон I : метакрилонитрил 1 : 4 в присутствии 5% (мольных) CuCl.

Характеристики полученных δ-кетонитрилов VII приведены в табл. 1.

Синтезированные продукты VII в результате циклизации должны превратиться в производные тетрагидропиридина, в которых в положении 3 отсутствует атом водорода и, следовательно, в них невозможна дегидратация



из положений 3, 6. Действительно, в результате циклизации нитрилов VII независимо от использованного растворителя и температуры реакции (20...125 °С) в качестве единственных продуктов были получены 6-замещенные 2,3,4,4-тетрахлор-3-метил-6-гидрокси-3,4,5,6-тетрагидропиридины (VIII).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на спектрометре Bruker WM-250, внутренний стандарт ГМС, ИК спектры — на приборе Perkin-Elmer 983G в тонком слое или таблетках КВг. Газожидкостную хроматографию выполняли на приборе Chrom-5 ПИД, газ-носитель гелий, стеклянные колонки 3700 × 3 мм с 5% XE-60 на INERTON-SUPER. Тонкослойная хроматография проводилась на пластинках Silufol UV-254. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo-Erba-110. Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

Нитрилы 5-R-5-оксо-2,4,4-трихлорвалериановых кислот (IIIa—д). Смесь 100 ммоль трихлорметилкетона I, 150 ммоль акрилонитрила и 5 ммоль CuCl выдерживают в запаянной ампуле в автоклаве в течение 12 ч при 110 °С. После охлаждения ампулу вскрывают, избыток нитрила удаляют в вакууме, оставшуюся смесь разбавляют 100 мл эфира, фильтруют, эфир упаривают на роторном испарителе и остаток перегоняют в вакууме. Нитрил IIIд после перегонки дополнительно очищают колоночной хроматографией.

Нитрилы 5-R-2-метил-5-оксо-2,4,4-трихлорвалериановых кислот (VIIб,в). По аналогичной описанной выше методике из трихлорметилкетонеров и метакрилонитрила при 115 °С и времени реакции 15 ч получают нитрилы VII.

Нитрил VIIб дополнительно очищают на колонке с силикагелем.

6-R-2,3,5-трихлорпиридины (IVa—д). А. Раствор 10 ммоль оксонитрила III в 20 мл перегнанного ДМФА продувают аргоном и далее насыщают сухим HCl в течение 45 мин со скоростью, обеспечивающей температуру процесса 90...115 °С. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, экстрагируют эфиром (5 × 50 мл), суммарный экстракт сушат CaCl₂. После упаривания эфира получают пиридин IV, который перекристаллизовывают из соответствующего растворителя.

Б. Раствор 10 ммоль оксонитрила в 20 мл абсолютного диэтилового эфира продувают аргоном и насыщают сухим HCl в течение 1 ч при 10...15 °С. Реакционную смесь оставляют на ночь, выпавшие кристаллы продукта IV отфильтровывают и высушивают в вакууме.

6-R-6-гидрокси-3-метил-2,3,5,6-тетрахлортetraгидропиридины (VIIIб,в). Раствор 10 ммоль оксонитрила VII в 20 мл перегнанного ДМФА продувают аргоном и насыщают сухим HCl в течение 45...60 мин при 100...130 °С. Реакционную смесь выливают в ледяную воду, экстрагируют эфиром (5 × 50 мл), суммарный экстракт сушат CaCl₂ и после его упаривания получают продукт VII.

Тetraгидропиридины VIII получают также в среде абсолютного эфира по методике Б, описанной для получения пиридинов IV.

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. *Швехгеймер Г. А., Кобраков К. И., Сычев С. С., Промоненков В. К.* // *ХГС.* — 1989. — № 4. — С. 514.
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.

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

Поступило в редакцию 01.03.94