

Л. И. Беленький, И. С. Поддубный, С. И. Луйксаар,
М. М. Краюшкин

**НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ,
ОБРАЗУЮЩИХСЯ ИЗ ТРИХЛОРМЕТИЛАРЕНОВ,
С N- И C-НУКЛЕОФИЛАМИ***

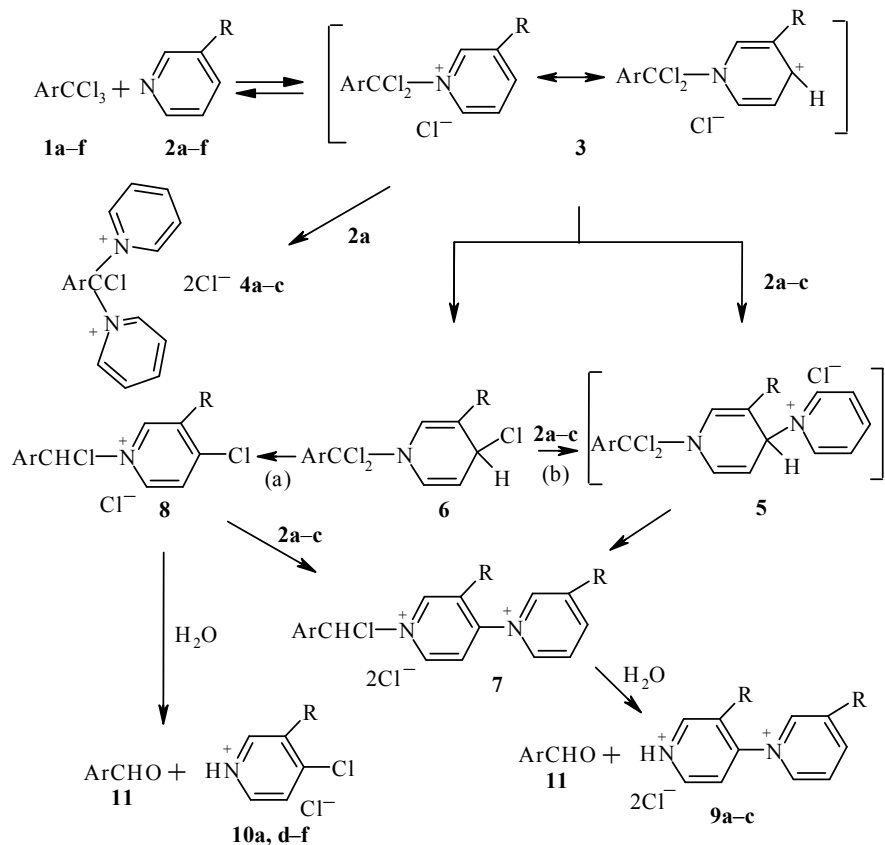
Взаимодействие солей N-(4-пиридил)пиридиния и 4-хлорпиридиния, образующихся из мезитотрихлорида и пиридина, с такими N-нуклеофилами, как пиперидин и морфолин, а также с C-нуклеофилами (N,N-диметиланилин, индол) протекает по схеме реакции гетарилирования и приводит к соответствующим 4-замещенным пиридинам. Соли N-(α,α -дихлорбензил)-пиридиния и N,N'-(α -хлорбензилиден)биспиридиния, образующиеся из бензотрихлорида, в реакции гетарилирования не вступают.

Ключевые слова: бензотрихлорид, 4-замещенные пиридины, N- и C-нуклеофилы, пиперидин, соли N-(4-пиридил)пиридиния, 4-хлорпиридиния, N-(α,α -дихлорбензил)пиридиния и N,N'-(α -хлорбензилиден)биспиридиния, 2,4,6-триметилбензотрихлорид.

Хлориды N-(α,α -дихлорарилметил)пиридиния **3**, образующиеся при взаимодействии трихлорметиларенов **1** с пиридинами **2**, нестабильны и подвергаются дальнейшим превращениям: со второй молекулой пиридина они образуют биспиридиниевые соли **4** или 4-пиридиниозамещенные 1,4-дигидропиридины **5**, а присоединяя хлорид-анион, дают 4-хлор-1,4-дигидропиридины **6** [1, 2]. Соединения **5** и **6** претерпевают далее ароматизацию с переносом водорода из положения 4 дигидропиридинового цикла на бензильную дихлорметиленовую группу и образованием дихлоридов N-(α -хлорарилметил)-4-(пиридинио)пиридиния **7** или хлоридов N-(α -хлорарилметил)-4-хлорпиридиния **8**, дающих при гидролизе пиридилпиридиниевые **9** или 4-хлорпиридиниевые соли **10** и ароматические альдегиды **11**. Эти превращения в присутствии гидросиламина или гидразинов приводят к соответствующим производным альдегидов **11**, которые ранее были идентифицированы в качестве продуктов обнаруженной нами реакции восстановительной конденсации трихлорметиларенов с гидросиламином или гидразинами в пиридине [3-5].

Приведенные на схеме соединения, кроме солей **5**, были выделены как таковые или в виде производных либо обнаружены инструментальными методами. Важно подчеркнуть, что биспиридиниевые соли **4** удается выделить только для трихлоридов **1a-c**, имеющих не более одной метильной группы в *o*-положении, а стабильные пиридилпиридиниевые соли **7** — лишь для мезитотрихлорида **1d**, 2,3,4,6-тетраметилбензотрихлорида **1e** и 2,3,5,6-тетраметилбензотрихлорида **1f** с двумя метильными группами в *o*- и *o'*-положениях [2].

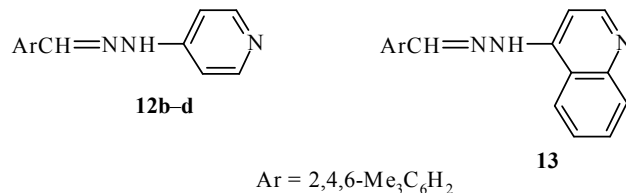
* Посвящается памяти А. Н. Коста в связи с 85-летием со дня рождения.



1, 11 a Ar = Ph, **b** Ar = 2,4-Me₂C₆H₃, **c** Ar = 2,4,5-Me₃C₆H₂, **d** Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂,
e Ar = 2,3,4,6-Me₄C₆H, **f** Ar = 2,3,5,6-Me₄C₆H, **4 a** Ar = Ph, **b** Ar = 2,4-Me₂C₆H₃,
c Ar = 2,4,5-Me₃C₆H₂, **2, 9, 10 a** R = H, **b** R = Me, **c** R = OH, **d** R = CONH₂, **e** R = COOEt,
f R = Br

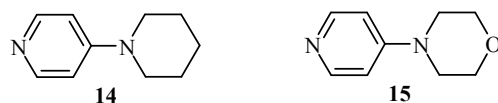
Строение монопиридиновых **3**, биспиридиновых **4**, а также 4-пиридилпиридиновых и 4-хлорпиридиновых солей **7** и **8** характеризуется наличием нескольких электрофильных центров, которые могут подвергаться атаке нуклеофилов. Действие воды или водного этанола на N-(4-пиридил)пиридиновые или 4-хлорпиридиновые соли **7** и **8** гладко приводит к альдегидам **11** и солям **9** или **10**, т. е. атака гидроксид-иона осуществляется по бензильному атому С с замещением пиридинового остатка и атома хлора. Аналогичное направление нуклеофильной атаки реализуется при действии гидразинов или гидроксилamina на соль **7** с образованием продуктов восстановительной конденсации.

Другим центром нуклеофильной атаки является положение 4 цикла в солях **3**, **7** или **8**. Присоединение по этому положению и последующее замещение атома Н или Cl либо остатка пиридиния должно приводить к 4-замещенным пиридинам. Нами обнаружено [5] образование 4-пиридилгидразонов и 4-хинолилгидразонов ароматических альдегидов (**12b-d** и **13**) как побочных продуктов в условиях восстановительной конденсации трихлорметиларенов **1b-d** с гидразином.

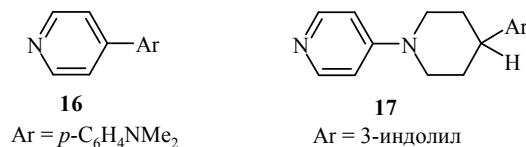


В присутствии сильного нуклеофила (гидразина) может происходить конкурирующее замещение гидразином, а не пиридином атома хлора в положении 4 хлордигидропиридинов **6** или, что вероятнее, хлорпиридиниевых солей **8**, причем образуется 4-пиридилгидразин, который при взаимодействии с соответствующими альдегидами **11** дает гидразоны **12b–d**. Аналогичное объяснение справедливо и для образования 4-хинолилгидразина, превращающегося в гидразон **13**. Уместно упомянуть, что синтез 4-пиридилгидразина из 4-хлорпиридина известен [6] и осуществляется в условиях, сходных с условиями восстановительной конденсации и контрастирующих с жесткими условиями синтеза этого гидразина из дихлорида N-(4-пиридил)пиридиния и гидразингидрата [7].

Одной из задач настоящей работы было выяснение способности пиридиниевых солей типа **3**, **4**, **7** и **8** реагировать с N- и C-нуклеофилами по схеме реакции гетарилирования, т. е. по одному из положений пиридинового цикла. При взаимодействии мезитотрихлорида **1d** с пиридином и пиперидином или морфолином наряду с мезитоальдегидом были получены с выходами 50–60% 4-пиперидино- или 4-морфолинопиридины (**14**, **15**).



В аналогичных условиях осуществлено гетарилирование N,N-диметиланилина и индола с образованием 4-замещенных пиридинов **16** и **17**. В случае индола наряду с соединением **17** с небольшим выходом выделен 4-(3-индолил)-1-(4-пиридил)-1,4-дигидропиридин (**18**), возникновение которого можно рассматривать как подтверждение промежуточного образования N-(α,α -дихлор-2,4,6-триметилбензил)-4-хлор-1,4-дигидропиридина (**6a**) либо как первый пример присоединения C-нуклеофила к пиридилпиридиниевой соли. γ -Селективность указанных превращений определяется, по-видимому, как стерическим экранированием α -положений пиридиниевой соли N-заместителем, так и относительно «мягким» нуклеофильным характером π -избыточных систем (ср. данные, приведенные в [8]).



Учитывая условия проведения обсуждаемых реакций, трудно сказать, какая из солей – **3**, **4**, **7** или **8** – ответственна за образование продуктов гетарилирования. Отметим при этом, что одними из наиболее изученных и эффективных реагентов при гетарилировании являются N-ацилпиридиниевые соли [9], которые можно рассматривать как аналоги солей типа **3**. Способность пиридилпиридиниевых солей к реакциям с различными нуклеофилами хорошо известна и достаточно широко используется для синтеза 4-замещенных пиридинов [10]. Не вызывает также сомнения возможность реакций с нуклеофилами 4-хлорпиридинов [11] и тем более соответствующих 4-хлорпиридиниевых солей **8**.

Примененные нами условия являются, по-видимому, слишком мягкими для аналогичного использованному в синтезе пиридилгидразина [7] обмена на гидразиновый фрагмент пиридиниевого остатка в пиридилпиридиниевых солях **7** и **9**. Чтобы проверить способность моно- и биспиридиниевых солей типа **3** и **4** вступать в реакцию гетарилирования, мы попытались получить соединения **14**, **15** с использованием вместо мезитотрихлорида бензотрихлорида **1a**, который дает с пиридином соли **4**, но не способен к образованию пиридилпиридиниевых и хлорпиридиниевых солей **7** и **8** [2]. Однако эти попытки не привели к успеху – лишь в одном случае были получены следы 4-пиперидинопиридина **14**. Не удалось получить желаемые соединения и из заранее полученной из бензотрихлорида и пиридина достаточно стабильной биспиридиниевой соли **4a**. Есть основания сомневаться и в способности нестабильных монопиридиниевых солей типа **3**, образуемых стерически незатрудненными трихлоридами **1a–c**, взаимодействовать с нуклеофилами по типу реакций гетарилирования, т. е. по положению 4 пиридиниевого цикла, поскольку вторая молекула пиридина атакует бензильный атом углерода с образованием биспиридиниевых солей **4a–c**.

Приведенные данные требуют пересмотра предложенной нами [1, 2] схемы восстановительной конденсации применительно к трихлорметиларенам **1a–c**, неспособным к образованию пиридилпиридиниевых и хлорпиридиниевых солей **7** и **8**. В этой связи необходимо рассмотреть другие схемы восстановительной конденсации, не требующие промежуточного образования солей типа **7** и **8**, что явится предметом отдельной работы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измерены в импульсном режиме с Фурье-преобразованием на спектрометре Bruker WM-250 (250 МГц). Стабилизация условий резонанса осуществлялась по сигналам ^1H растворителя. Масс-спектры получены на приборе Kratos MS-30 с прямым вводом образца в ионный источник, энергия ионизации 70 эВ, ток эмиссии 100 мкА. Температуры плавления измерены на микроскопном столике Voetius и не корректировались.

Взаимодействие 2,4,6-триметилбензотрихлорида **1d с пиридином и пиперидином.** К раствору 1.3 г (5.47 ммоль) трихлорида **1d** в 0.88 мл (11 ммоль) сухого пиридина и 5 мл сухого хлороформа добавляют по каплям 1.08 мл (11 ммоль) пиперидина и оставляют на 30 сут при комнатной температуре. Упаривают растворитель, остаток растворяют в 5 мл этанола и 0.3 мл воды, при перемешивании добавляют 0.8 мл (16.4 ммоль) гидразингидрата и оставляют на 12 ч при ~ 20 °С. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают

водой и спиртом, сушат, получают 0.25 г (31%) азина мезитоальдегида, идентичного описанному [4]. Фильтрат упаривают, остаток обрабатывают водой и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат над $MgSO_4$, упаривают эфир, остаток возгоняют в вакууме при комнатной температуре, получают 0.43 г (48%) 4-пиперидинопиридина **14**. Т. пл. 79–81 °С (из гексана), лит. [13] т. пл. 81–82 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 1.67 (6H, уш., CH_3); 3.31 (4H, уш., NCH); 6.62 (2H, д, 3- и 5-Н); 8.22 (2H, д, 2- и 6-Н); $J_{23} = J_{56} = 5.2$. Параметры спектра идентичны данным [14].

Взаимодействие бензотрихлорида 1a с пиридином и пиперидином. А. К раствору 2.7 мл (3.74 г, 19.1 ммоль) трихлорида **1a** в 4.6 мл (4.52 г, 57.3 ммоль) сухого пиридина и 5 мл сухого хлороформа добавляют по каплям 5.6 мл (4.85 г, 57.3 ммоль) пиперидина и кипятят смесь 2 ч. Растворитель упаривают, остаток растворяют в 5 мл этанола и 0.3 мл воды, затем кипятят 0.5 ч, добавляют 2.8 мл (57.3 ммоль) гидразингидрата и кипятят ~1 ч. Отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают спиртом, сушат, получают 0.38 г гидрохлорида гидразина, т. пл. 89–90 °С. Фильтрат упаривают, остаток разбавляют водой и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат над $MgSO_4$, упаривают эфир и получают в остатке масло, которое при стоянии при пониженной температуре частично кристаллизуется, отфильтровывают 0.04 г (4%) 4-пиперидинопиридина **15**, т. пл. 79–80 °С (из гексана).

Б. Раствор 2.7 мл (3.74 г, 19.1 ммоль) трихлорида **1a** в 4.6 мл сухого пиридина кипятят 1.5 ч, затем отгоняют избыток пиридина от образовавшейся биспиридиновой соли **4**, растворяют остаток в 5 мл сухого хлороформа, добавляют по каплям 3.7 мл (3.2 г, 38 ммоль) пиперидина и кипятят смесь 4 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы гидрохлорида пиперидина (0.38 г, т. пл. 244–247 °С; лит. [15] т. пл. 245–248 °С) отфильтровывают. Растворитель упаривают, к остатку добавляют ~0,5 мл воды, 5 мл этанола и 2.9 мл (57.3 ммоль) гидразингидрата. Полученную смесь кипятят 1.5 ч, отгоняют растворитель. Остаток разбавляют 50 мл воды и экстрагируют эфиром. Экстракт сушат над $MgSO_4$, упаривают и получают частично кристаллизующееся при стоянии малиново-красное масло, из которого в результате кристаллизации из этанола получают 0.14 г (7%) 3,6-дифенил-1,2-дигидро-1,2,4,5-тетразина, т. пл. 196–198 °С. Лит. [16] т. пл. 195–196 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 8.68 (2H, уш. с, NH); 7.62 (6H, м, *m*- и *n*-H); 8.68 (4H, м, *o*-H).

Взаимодействие 2,4,6-триметилбензотрихлорида 1d с пиридином и морфолином. Аналогично предыдущему из 1.3 г (5.47 ммоль) трихлорида **1d**, 0.88 мл (11 ммоль) пиридина и 0.96 мл (11 ммоль) морфолина получают 0.31 г (выход 39%) азина 2,4,6-триметилбензальдегида, т. пл. 170–171 °С и после возгонки 0.51 г (57%) 4-морфолинопиридина **15**, т. пл. 96–98 °С, лит. [11] т. пл. 90–95 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 3.29 (4H, т, NCH_2 , $J = 5$); 3.85 (4H, т, OCH_2); 6.67 (2H, м, 3- и 5-Н); 8.29 (2H, м, 2- и 6-Н). $M^+ = 164$.

Взаимодействие 2,4,6-триметилбензотрихлорида 1d с пиридином и N,N-диметиланилином. К раствору 1.3 г (5.47 ммоль) трихлорида **1d** в 0.44 мл (5.47 ммоль) сухого пиридина и 5 мл сухого хлороформа добавляют 0.66 г (5.47 ммоль) N,N-диметиланилина и выдерживают 15 сут при комнатной температуре. Упаривают растворитель, остаток растворяют в 5 мл этанола и 0.2 мл воды, добавляют 0.6 мл (12.3 ммоль) гидразингидрата, перемешивают и оставляют на 12 ч при ~20 °С. Отфильтровывают выпавший осадок азина альдегида **11d**, 0.37 г (46%), т. пл. 170–172 °С. Фильтрат упаривают, остаток обрабатывают водой и экстрагируют хлороформом. Экстракт упаривают, остаток перекристаллизуют из спирта, получают 0.32 г (30%) 4-(*n*-диметиламинофенил)пиридина **16**, т. пл. 230–233 °С, лит. [17] т. пл. 233–234 °С. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 3.05 (6H, с, NCH₃); 6.81 (2H, м, 3'- и 5'-Н фенильн.); 7.60 (2H, м, 2'- и 6'-Н фенильн.); 7.50 (2H, м, 3- и 5-Н пиридин.); 8.58 (2H, м, 2- и 6-Н пиридин.). $M^+ = 198$.

Взаимодействие 2,4,6-триметилбензотрихлорида 1d с пиридином и индолом. Реакцию проводят аналогично предыдущему опыту. Из 1.3 г (5.47 ммоль) трихлорида **1d**, 0.88 мл (10.94 ммоль) пиридина и 0.64 г (5.47 ммоль) индола в 5 мл CH_2Cl_2 (продолжительность реакции 30 сут) получают 0.47 г (59%) азина альдегида **11d**, т. пл. 170–172 °С. Из маточного спиртового раствора при частичном упаривании выпадает 0.71 г (выход 7%) 4-(3-индолил-1-(4-пиридил)-1,4-дигидропиридина **18**, т. пл. 181–182 °С, $M^+ = 273$. Найдено, %: C 78.77; H 5.43; N 15.46. $C_{18}H_{15}N_3$. Вычислено, %: C 79.10; H 5.53; N 15.37. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 4.52 (1H, уш., 4-Н дигидропиридин.); 5.06 (2H, д, 3-Н и 5-Н дигидропиридин., $J_{23} = J_{56} = 8.0$, $J_{34} = J_{45} = 3.7$); 6.93 (1H, м, 5-Н индол.); 6.98 (2H, д, 2-Н и 6-Н дигидропиридин.); 7.08 (1H, м, 5-Н индол.); 7.10 (1H, д, 2-Н индол.,

$J_{12} = 2.7$); 7.20 (2H, м, β-Н пиридин.); 7.37 (1H, д, 7-Н индол., $J_{67} = 8.1$); 7.57 (1H, д, 4-Н индол., $J_{45} = 8.0$); 8.33 (2H, м, α-Н пиридин.); 10.92 (1H, уш. с, NH). Приведенные параметры спектра ЯМР ^1H согласуются с данными для родственных 1,4-дигидропиридинов [18, 19]. После выделения продукта **18** маточный раствор упаривают, обрабатывают водой и экстрагируют хлороформом. Экстракт упаривают, остаток перекристаллизовывают из спирта, получают 0.56 г (53%) 4-(3-индолил)пиридина **17**, т. пл. 214–217 °С, $M^+ = 194$. Лит. [19] т. пл. 218–219 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L. I. Belen'kii, I. S. Poddubnyi, M. M. Krayushkin, *Tetrah. Lett.*, **36**, 5075 (1995).
2. Л. И. Беленький, И. С. Поддубный, М. М. Краюшкин, *XГС*, 830 (1995).
3. Д. Б. Броховецкий, Л. И. Беленький, М. М. Краюшкин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 748 (1989).
4. L. I. Belen'kii, D. B. Brokhovetskii, M. M. Krayushkin, *Tetrahedron*, **47**, 447 (1991).
5. Л. И. Беленький, И. С. Поддубный, М. М. Краюшкин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 1928 (1993).
6. F. Mann, A. F. Prior, T. Willcox, *J. Chem. Soc.*, 380 (1959).
7. Л. Н. Яхонтов, М. Ф. Маршалкин, *Синтезы гетероциклических соединений*, вып. 11, Изд. АН АрмССР, Ереван, 1979, 21.
8. И. С. Поддубный, *XГС*, 774 (1995).
9. А. К. Шейнкман, *XГС*, 3 (1974).
10. F. Grönke, *Angew. Chem.*, **65**, 605 (1953).
11. М. А. Юровская, О. Д. Митькин, *XГС*, 437 (1999).
12. D. Jerchel, L. Jacob, *Chem. Ber.*, **91**, 1266 (1958).
13. W. Brugel, *Z. Elektrochem*, **66**, 163 (1962).
14. *Beilst.*, **20**, 6 (1977).
15. K. Nakahara, M. Ohta, *Nippon Kagaku Zasshi.*, **77**, 388 (1956); *Chem. Abstr.*, **52**, 401 (1958).
16. А. Н. Кост, А. К. Шейнкман, Н. Ф. Казаринова, *ЖОХ*, **34**, 2044 (1964).
17. U. Eisner, J. Kuthan, *Chem. Rev.*, **72**, 1 (1971).
18. J. Kuthan, A. Kurfurst, *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 191 (1982).
19. J. Bergman, *J. Heterocycl. Chem.*, **7**, 1071 (1970).

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913
e-mail: LB@Iseptember.ru

Поступило в редакцию 06.11.99