

М. А. Юровская, И. Г. Хамлова, В. Н. Нестеров,
О. В. Шишкин, Ю. Т. Стручков

РЕГИООРИЕНТАЦИЯ РЕАКЦИЙ БОКОВОЙ ЦЕПИ АКТИВИРОВАННЫХ АЛКИЛПИРИДИНОВ С ЭЛЕКТРОФИЛАМИ

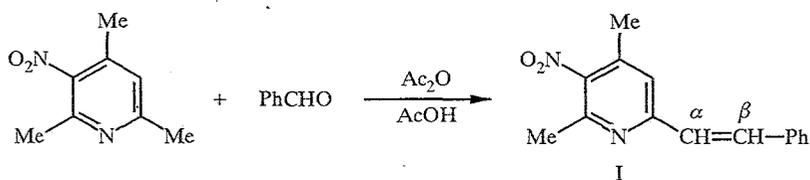
На основании данных РСА установлено, что конденсация *сим*-3-нитроколлидина с бензальдегидом проходит по метильной группе в положении 6. Наличие акцепторной группировки в боковой цепи 2,6-диметил-4-цианометил-3-нитропиридина приводит к конденсации по активированной метилсодержащей группе в положении 4.

α - и γ -Метильные группы в пиридине имеют довольно высокую СН-кислотность и способны конденсироваться в жестких условиях, в присутствии катализатора, с такими С-электрофилами, как карбонильные соединения. В обзоре [1], посвященном основному дейтеробмену гетероароматических соединений, приводятся данные по константам обмена метилпиридинов, содержащих и не содержащих нитрогруппу. В метилпиридинах в зависимости от положения гетероатома относительно обмениваемой метильной группы его влияние на СН-кислотность изменяется в следующем порядке: $4 > 2 > 3$. Введение группы NO_2 в положение 3 повышает СН-кислотность α -метильной группы примерно на 8 порядков, а γ -метильной группы — примерно на 6...7 порядков, так что, например, метильные группы 2,6-диметил-3-нитропиридина становятся способными к Н—D обмену в условиях межфазного катализа [2].

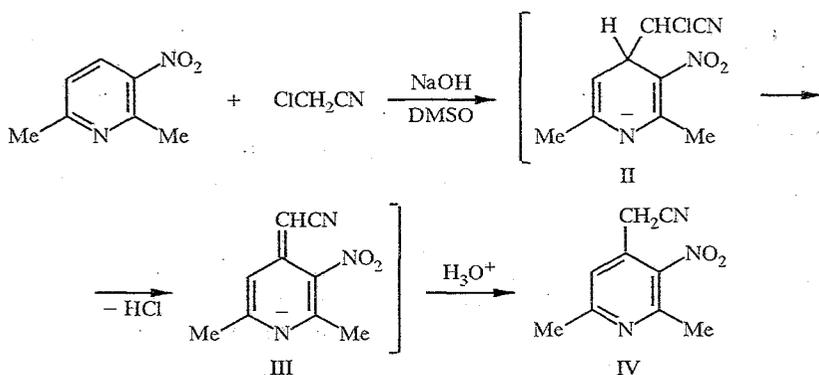
Показано, что проявление взаимных влияний в реакции дейтеробмена метильных производных гетероароматических соединений по своей природе близко к таковому в реакциях конденсации метильных групп с электрофилами.

Для полиалкилнитропиридинов основным является вопрос о региоориентации взаимодействия с электрофилами. Анализ литературных данных по конденсации диметил-3-нитропиридинов с бензальдегидом в присутствии ZnCl_2 свидетельствует, что процесс идет с низким выходом и малой селективностью (помимо моно- образуются дистирильные производные) [3—5]. Например, при конденсации 2,4-диметил-5-нитропиридина с бензальдегидом в присутствии ZnCl_2 с выходом 6% образуется 2,4-дистирил-5-нитропиридин. Использование в качестве катализатора уксусного ангидрида увеличивает селективность процесса: с выходом 30% выделен продукт конденсации по α -метильной группе [3]. На основании этих данных можно предположить, что конденсация 2,4,6-триметил-3-нитропиридина должна проходить аналогично, так как конденсация по пространственно-затрудненной группе 2- CH_3 менее вероятна. Однако авторы работы [6] при использовании ZnCl_2 выделили только монопроизводное с выходом 18%, предположительно считая его результатом конденсации по метильной группе в положении 6. Мы проводили конденсацию 3-нитро-*сим*-коллидина с бензальдегидом в системе Ac_2O — AcOH .

Из реакционной смеси хроматографически было выделено только одно соединение — 2-стирил-5-нитро-4,6-диметилпиридин (I). Константы соединения I совпадают с данными работы [6], что подтверждает предположение авторов. Данное направление процесса согласуется с величинами СН-кислотности α - и γ -метильных групп.



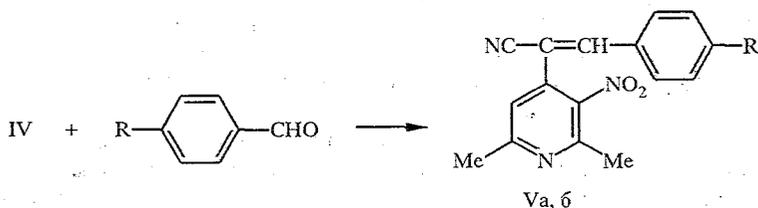
Изменить региоориентацию процесса можно селективным повышением СН-кислотности одной из алкильных групп, например введением акцепторного заместителя в боковую цепь. Поэтому в качестве следующей модели мы выбрали 2,6-диметил-4-цианометил-3-нитропиридин (IV). Наиболее рациональным, на наш взгляд, методом получения таких структур может быть викариозное нуклеофильное замещение. Действительно, нам впервые удалось ввести цианометильную группу в положение 4 2,6-диметил-3-нитропиридина по следующей схеме [7—8]:



В соответствии с общей схемой викариозного нуклеофильного замещения [7] процесс проходит через присоединение нуклеофила (NCCl), содержащего хорошо уходящую группу Cl^- , по положению 4 пиридинового ядра с образованием σ^{H} -аддукта II. Затем происходит инициируемое основанием β -элиминирование HCl , последующее протонирование образующегося при этом интермедиата III приводит к образованию ароматического продукта викариозного нуклеофильного замещения IV.

В ИК спектре соединения IV наблюдаются полосы валентных колебаний нитрогруппы (1350 и 1540) и группы CN (2260 см^{-1}). В спектре ПМР проявляется синглетный шестипротонный сигнал метильных групп в положениях 2 и 6 при 2,60 м. д. Синглет при 3,82 соответствует метиленовой группе, а при 7,15 м. д. — ароматическому протону 5-Н.

Как и следовало ожидать, конденсация с бензальдегидами идет исключительно по метиленовой группе, что подтверждено данными РСА для структуры Va.



Va R = H, б R = Br

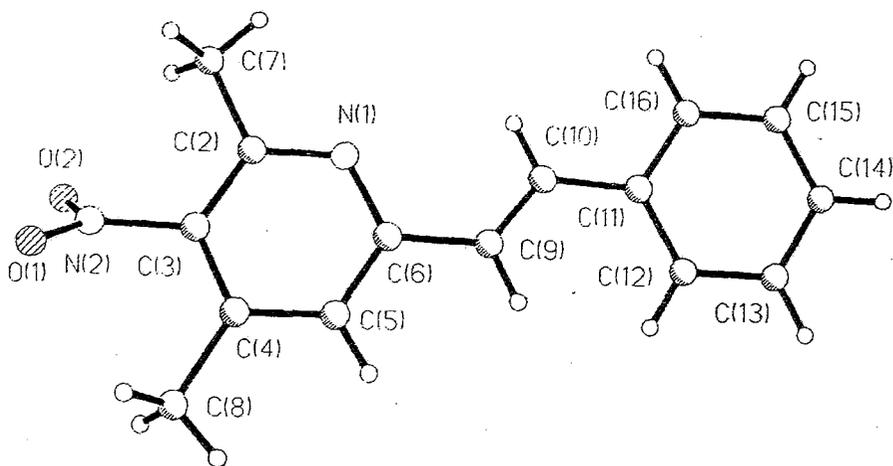


Рис. 1. Общий вид молекулы I

На рис. 1 и 2 показан общий вид молекул I и Va; длины связей и валентные углы приведены в табл. 1, 2 и 3,4 соответственно.

В молекулах I и Va можно выделить три плоских фрагмента: N(1)...C(6) (A), C(6)...C(11) в молекуле I или C(4)...C(11) в молекуле Va (B) и C(11)...C(16) (C). Двугранные углы A/B 5,1 (в I) и 40,0° (в Va), A/C 12,2 и 30,6°, B/C 14,7 и 10,0 характеризуют не совсем плоское строение исследованных молекул (особенно Va), что обусловлено наличием укороченных внутри-молекулярных невалентных контактов: в молекуле I — 9-H...12-H 2,17(1) Å; в Va — O(2)...C(9) 2,997(6); O(2)...C(17) 2,933(6), N(2)...C(17) 2,872(6), C(12)...C(17) 3,078(6), C(17)...H(12) 2,52(1) Å (суммы ван-дер-ваальсовых радиусов [9] O и C 3,22 Å, N и C 3,25 Å, C и H 2,90 Å; удвоенный ван-дер-ваальсов радиус H 2,40 Å, C 3,40 Å). По этой же причине наблюдается заметное увеличение валентных углов в плоском фрагменте B (см. табл. 3 и 4).

В молекулах I и Va довольно существенный разворот группы NO₂ относительно плоскости кольца гетероцикла (на 52,6 и 55,2° соответственно) можно объяснить стерическим влиянием заместителей при соседних с ней атомах (см. рис. 1 и 2).

В кристалле I обнаружены укороченные межмолекулярные контакты 2,60(1) и 2,79(1) Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2,90 Å) между атомом 7-H базисной молекулы и атомами C(10) и C(11) соответственно

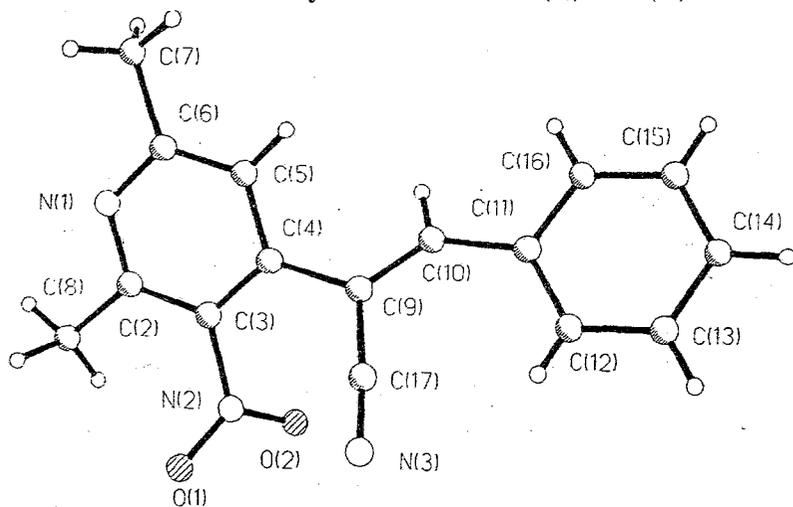


Рис. 2. Общий вид молекулы Va

Таблица 1

Длины связей (Å) в молекуле I

Связь	Å	Связь	Å	Связь	Å
O(1)—N(2)	1,221 (7)	C(3)—C(4)	1,379 (8)	C(11)—C(12)	1,379 (8)
O(2)—N(2)	1,226 (7)	C(4)—C(5)	1,380 (8)	C(11)—C(16)	1,397 (8)
N(1)—C(2)	1,319 (7)	C(4)—C(8)	1,522 (7)	C(12)—C(13)	1,383 (8)
N(1)—C(6)	1,348 (7)	C(5)—C(6)	1,394 (7)	C(13)—C(14)	1,394 (8)
N(2)—C(3)	1,474 (8)	C(6)—C(9)	1,451 (8)	C(14)—C(15)	1,373 (8)
C(2)—C(3)	1,394 (8)	C(9)—C(10)	1,343 (8)	C(15)—C(16)	1,390 (8)
C(2)—C(7)	1,502 (8)	C(10)—C(11)	1,454 (8)		

Таблица 2

Валентные углы ω (град.) в молекуле I

Угол	ω	Угол	ω
C(2)—N(1)—C(6)	119,5 (4)	N(1)—C(6)—C(5)	121,2 (5)
O(1)—N(2)—O(2)	123,7 (5)	N(1)—C(6)—C(9)	119,2 (5)
O(1)—N(2)—C(3)	119,3 (5)	C(5)—C(6)—C(9)	119,6 (5)
O(2)—N(2)—C(3)	116,9 (5)	C(6)—C(9)—C(10)	126,2 (5)
N(1)—C(2)—C(3)	120,2 (5)	C(9)—C(10)—C(11)	125,7 (5)
N(1)—C(2)—C(7)	117,3 (5)	C(10)—C(11)—C(12)	123,1 (5)
C(3)—C(2)—C(7)	122,5 (5)	C(10)—C(11)—C(16)	118,8 (5)
N(2)—C(3)—C(2)	119,0 (5)	C(12)—C(11)—C(16)	118,0 (5)
N(2)—C(3)—C(4)	118,2 (5)	C(11)—C(12)—C(13)	121,4 (5)
C(2)—C(3)—C(4)	122,8 (5)	C(12)—C(13)—C(14)	119,9 (5)
C(3)—C(4)—C(5)	115,1 (5)	C(13)—C(14)—C(15)	119,5 (5)
C(3)—C(4)—C(8)	124,4 (5)	C(14)—C(15)—C(16)	120,2 (5)
C(5)—C(4)—C(8)	120,4 (5)	C(11)—C(16)—C(15)	120,8 (5)
C(4)—C(5)—C(6)	121,0 (5)		

Таблица 3

Длины связей (Å) в молекуле Va

Связь	Å	Связь	Å	Связь	Å
O(1)—N(2)	1,228 (6)	C(3)—C(4)	1,393 (6)	C(10)—C(11)	1,463 (6)
O(2)—N(2)	1,209 (6)	C(4)—C(5)	1,394 (6)	C(11)—C(12)	1,396 (7)
N(1)—C(2)	1,346 (6)	C(4)—C(9)	1,494 (6)	C(11)—C(16)	1,403 (6)
N(1)—C(6)	1,350 (5)	C(5)—C(6)	1,378 (6)	C(12)—C(13)	1,368 (7)
N(2)—C(3)	1,487 (6)	C(6)—C(7)	1,509 (7)	C(13)—C(14)	1,380 (8)
N(3)—C(17)	1,144 (6)	C(9)—C(10)	1,347 (6)	C(14)—C(15)	1,378 (8)
C(2)—C(3)	1,380 (6)	C(9)—C(17)	1,446 (6)	C(15)—C(16)	1,375 (7)
C(2)—C(8)	1,510 (7)				

молекулы, связанной с исходной симметрическим преобразованием $x, 0,5 - y, 0,5 + z$. Молекулы I и Va в кристалле образуют стопки вдоль c и a соответственно с межплоскостным расстоянием $\sim 3,5$ Å (рис. 3 и 4).

Остальные геометрические параметры молекул и кристаллов I и Va имеют обычные значения [10].

Четкое установление строения соединения I на основании данных РСА позволило однозначно отнести сигналы протонов в его спектре ПМР. Прежде всего это относится к идентификации сигналов метильных групп:

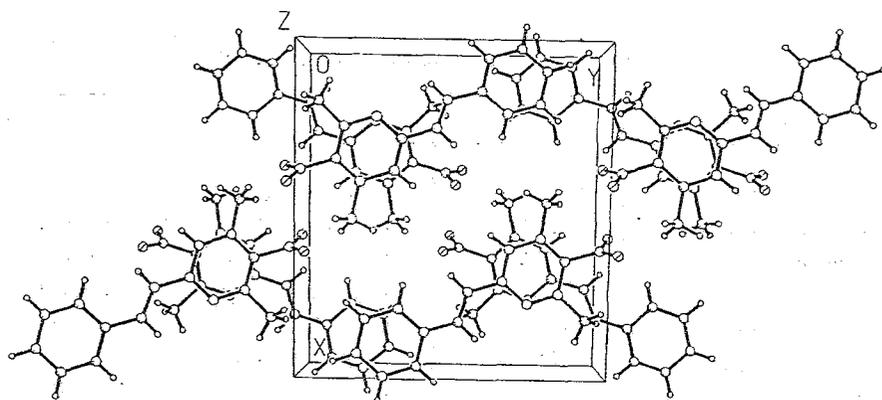


Рис. 3. Проекция *ab* кристаллической структуры I

изолированная группа 2-СН₃ проявляется в виде синглета при 2,47, тогда как группа 4-СН₃, имеющая по соседству *орто*-протон, — в виде дублета при 2,27 м. д. ($J = 0,76$ Гц). Взаимодействующий с группой 4-СН₃ протон дает уширенный синглет при 7,25 м. д. Сигналы протонов винильного фрагмента проявляются в виде двух дублетов с КССВ 16,07 Гц, что свидетельствует об их *транс*-расположении. Сигнал протона β-Н расположен при 6,88, а сигнал α-Н претерпевает сильный слабополюный сдвиг (7,66 м. д.) из-за соседства акцепторного пиридинового ядра.

Отнесение сигналов протонов в спектре ПМР соединения Va проведено на основе экспериментов по двойному резонансу. Основная задача состояла в идентификации сигналов винильного протона и протона 5-Н. Поскольку единственным сигналом, мультиплетность которого претерпевает изменения при облучении на частоте сигналов метильных групп, является сигнал при 7,166 м. д., то именно он был отнесен к сигналу протона 5-Н. Следовательно, сигнал винильного протона проявляется при 7,284 м. д. Химические сдвиги метильных групп составляют 2,533 (2-СН₃) и 2,586 м. д. (6-СН₃). Спектральные характеристики соединения Vб соответствуют характеристикам структуры Va с учетом изменения строения арильного заместителя.

Таким образом, мы экспериментально подтвердили предположение о том, что региоориентация конденсации полиалкил-3-нитропиридинов с карбонильными соединениями определяется СН-кислотностью алкильных заместителей.

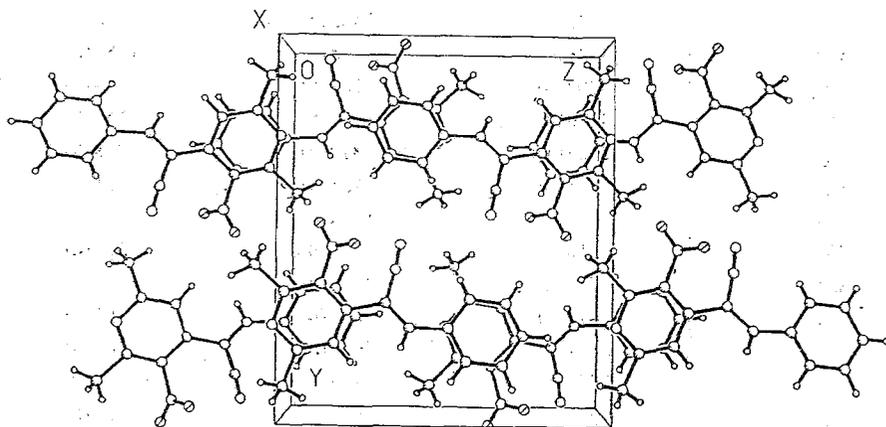


Рис. 4. Проекция *bc* кристаллической структуры Va

Таблица 4

Валентные углы ω (град.) в молекуле Va

Угол	ω	Угол	ω
C(2)—N(1)—C(6)	118,5(4)	N(1)—C(6)—C(7)	116,4(4)
O(1)—N(2)—O(2)	125,0(4)	C(5)—C(6)—C(7)	121,0(4)
O(1)—N(2)—C(3)	116,9(4)	C(4)—C(9)—C(10)	121,6(4)
O(2)—N(2)—C(3)	118,2(4)	C(4)—C(9)—C(17)	115,2(3)
N(1)—C(2)—C(3)	120,8(4)	C(10)—C(9)—C(17)	123,0(4)
N(1)—C(2)—C(8)	115,0(4)	C(9)—C(10)—C(11)	131,7(4)
C(3)—C(2)—C(8)	124,2(4)	C(10)—C(11)—C(12)	125,5(4)
N(2)—C(3)—C(2)	118,7(4)	C(10)—C(11)—C(16)	116,8(4)
N(2)—C(3)—C(4)	119,2(4)	C(12)—C(11)—C(16)	117,7(4)
C(2)—C(3)—C(4)	122,0(4)	C(11)—C(12)—C(13)	120,4(5)
C(3)—C(4)—C(5)	115,8(4)	C(12)—C(13)—C(14)	121,3(5)
C(3)—C(4)—C(9)	124,9(4)	C(13)—C(14)—C(15)	119,4(5)
C(5)—C(4)—C(9)	119,2(4)	C(14)—C(15)—C(16)	119,9(5)
C(4)—C(5)—C(6)	120,3(4)	C(11)—C(16)—C(15)	121,2(5)
N(1)—C(6)—C(5)	122,6(4)	N(3)—C(17)—C(9)	175,7(5)

Таблица 5

Координаты атомов ($\times 10^4$) в структуре I

Атом	x	y	z
O(1)	4232(3)	-92(3)	3038(6)
O(2)	3751(3)	-294(3)	175(6)
N(1)	2283(3)	2578(3)	346(6)
N(2)	3860(4)	242(4)	1561(7)
C(2)	2576(4)	1585(5)	583(8)
C(3)	3538(4)	1358(4)	1386(8)
C(4)	4202(4)	2133(5)	2059(7)
C(5)	3870(4)	3161(5)	1764(8)
C(6)	2924(4)	3370(4)	868(8)
C(7)	1825(4)	735(4)	25(8)
C(8)	5258(4)	1918(5)	2939(8)
C(9)	2616(4)	4459(4)	500(8)
C(10)	1753(4)	4778(4)	-433(7)
C(11)	1470(4)	5871(4)	-857(7)
C(12)	2137(4)	6698(5)	-703(9)
C(13)	1831(5)	7734(5)	-1041(9)
C(14)	838(4)	7951(5)	-1637(8)
C(15)	170(4)	7132(5)	-1869(8)
C(16)	480(4)	6096(5)	-1490(8)

Координаты атомов ($\times 10^4$; для H — 10^3) в структуре Va

Атом	x	y	z
O(1)	1783(7)	4861(2)	1343(3)
O(2)	3830(6)	5367(3)	2413(3)
N(1)	2011(5)	7442(2)	15(3)
N(2)	2662(6)	5471(3)	1754(3)
N(3)	-89(7)	5399(3)	3672(3)
C(2)	2359(7)	6605(3)	365(3)
C(3)	2245(6)	6403(3)	1405(3)
C(4)	1808(6)	7053(3)	2138(3)
C(5)	1440(6)	7911(3)	1752(3)
C(6)	1559(6)	8082(3)	707(3)
C(7)	1128(10)	9002(3)	271(4)
C(8)	2903(10)	5937(4)	-456(4)
C(9)	1618(6)	6878(3)	3271(3)
C(10)	2188(6)	7478(3)	3988(3)
C(11)	2024(6)	7495(3)	5116(3)
C(12)	1473(8)	6773(4)	5728(4)
C(13)	1340(8)	6871(4)	6777(4)
C(14)	1732(7)	7680(4)	7257(4)
C(15)	2280(7)	8402(4)	6669(4)
C(16)	2472(7)	8305(3)	5617(4)
C(17)	685(7)	6054(3)	3530(3)
H(5)	109(5)	839(3)	223(3)
H(7.1)	41(8)	932(4)	84(5)
H(7.2)	61(8)	894(4)	-38(5)
H(7.3)	225(9)	932(4)	6(5)
H(8.1)	326(7)	622(3)	-109(4)
H(8.2)	379(7)	550(4)	-18(4)
H(8.3)	176(8)	568(4)	-82(5)
H(10)	284(6)	796(3)	374(3)
H(12)	113(6)	630(3)	545(3)
H(13)	92(7)	640(3)	717(4)
H(14)	151(5)	772(3)	800(4)
H(15)	266(6)	896(3)	696(4)
H(16)	282(6)	878(3)	520(3)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Varian VXR-400 в растворах CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС. Отнесение сигналов в спектрах ПМР соединений Va, б сделано на основании экспериментов по двойному резонансу.

Параметры ячеек и интенсивности 1546 в I и 2608 в Va независимых отражений измерены на четырехкружном автоматическом дифрактометре Siemens P3/PC (λ MoK α), графитовый монокроматор, $\theta/2\theta$ -сканирование до $\theta_{\text{max}} = 30^\circ$ и 28° .

Структуры расшифрованы прямым методом, выявившим все неводородные атомы, и уточнены полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по 743 и 1424 отражениям с $I > 3\sigma(1)$. В молекуле I положения водородных атомов рассчитаны геометрически и уточнены по модели «наездника» с фиксированным $u_{\text{H30}} = 0,08 \text{ \AA}$ [10]. В молекуле Va все атомы водорода объективно выявлены разностными синтезами и включены в уточнение в изотропном приближении. Окончательные значения факторов расходимости в I $R = 0,058$, $R_w = 0,052$; в Va

$R = 0,057$, $R_w = 0,057$. Все расчеты проведены по программе SHELXTL PLUS [11] (версия PC). Координаты атомов даны в табл. 5 и 6 (тепловые параметры атомов можно получить у авторов).

Кристаллы соединения I моноклинные, при 20 °C $a = 13,652(5)$, $b = 12,610(5)$, $c = 7,453(5)$ Å, $\beta = 98,05(1)^\circ$, $V = 1270(2)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1,434$ г/см³, пространственная группа P2₁/C, $Z = 4$.

Кристаллы соединения Va моноклинные, при 20 °C $a = 7,365(2)$, $b = 14,853(3)$, $c = 12,911(4)$ Å, $\beta = 91,02(2)^\circ$, $V = 1412(1)$ Å³, $d_{\text{выч}} = 1,389$ г/см³, $Z = 4$, пространственная группа P2₁/n.

2-Стирил-3-нитро-4,6-диметилпиридин (I, C₁₅H₁₄N₂O₂). Нагревают 1,2 г 2,4,6-триметил-3-нитропиридина, 1 мл бензальдегида, 1 мл уксусной кислоты, 1 мл безводного уксусного ангидрида при 130...140 °C в течение 22 ч. Затем смесь хроматографируют на колонке с силикагелем, в качестве элюента используют бензол. Получают 280 мг (17%) желтого кристаллического вещества, $T_{\text{пл}} 97^\circ\text{C}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 2,270 (3H, д, $J = 0,76$ Гц, 4-CH₃), 2,466 (3H, с, 2-CH₃), 6,88 (1H, д, $J = 16,07$ Гц, β-Н), 7,25 (1H, уш. с, 5-Н), 7,30...7,57 (м, Ph, 5-Н), 7,66 м. д. (1H, д, $J = 16,07$ Гц, α-Н).

4-Цианометил-2,6-диметил-3-нитропиридин (IV, C₉H₉N₃O₂). Раствор хлорацетонитрила (0,76 г, 0,01 моль) и 3-нитро-2,6-лутидина (1,5 г, 0,01 моль) в 10 мл ДМСО по каплям добавляют к сильноперемешиваемой суспензии NaOH в ДМСО так, чтобы температура не превышала 20 °C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем выливают в холодную 5% HCl, экстрагируют хлороформом, сушат Na₂SO₄. Растворитель упаривают, остаток очищают хроматографически на колонке с силикагелем (40 × 100 мк) в системе бензол—этилацетат, 10 : 1. Выход 0,8 г (42%). ИК спектр (пленка): 1350 (ν_s NO₂), 1540 (ν_{as} NO₂), 2260 см (ν CN). Спектр ПМР (CDCl₃): 2,60 (6H, с, 2-CH₃, 6-CH₃), 3,82 (2H, с, -CH₂-CN), 7,15 м. д. (1H, с, 5-Н).

4-(α-Циано-β-фенилвинил)-2,6-диметил-3-нитропиридин (Va, C₁₆H₁₃N₃O₂). Раствор 4-цианометил-2,6-диметил-3-нитропиридина (0,025 моль), бензальдегида (0,03 моль) и пиперидина (0,005 моль) в этаноле (10 мл) кипятят с обратным холодильником до начала выпадения осадка, затем охлаждают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Выход 83%. Желтые кристаллы с $T_{\text{пл}} 175...178^\circ\text{C}$. Спектр ПМР (CDCl₃): 2,533 (3H, с, 2-CH₃), 2,586 (3H, с, 6-CH₃), 7,166 (1H, с, 5-Н), 7,284 (1H, с, β-Н), 7,46...7,80 м. д. (5H, м, Ph).

Аналогично синтезируют соединение Vb. Выход 64%. Желтые кристаллы с $T_{\text{пл}} 185...187^\circ\text{C}$.

Авторы выражают благодарность Российскому фонду фундаментальных исследований (гранты 93-03-4593 и 94-03-08338) за поддержку данной работы, а также ISF (грант NBD 300), ГК РФ по ВО, НТП «Тонкий органический синтез» (грант ФТ-28).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зацепина Н. Н., Тупицын И. Ф. // ХГС. — 1974. — № 12. — С. 1587.
2. Spillone W. J., Kavanagah P., Young F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. I. — 1981. — N 6. — P. 1763.
3. Achremovicz L., Skrowaczewska Z. // Roczn. Chem. — 1965. — Vol. 39. — P. 1417.
4. Achremovicz L., Skrowaczewska Z. // Roczn. Chem. — 1967. — Vol. 41. — P. 1555.
5. Bonas T., Skrowaczewska Z. // Roczn. Chem. — 1969. — Vol. 43. — P. 739.
6. Kogl F., Want van der C. M., Salemnik C. A. // Rec. trav. chim. — 1948. — Vol 67. — P. 29.
7. Makosza M. // Synthesis. — 1991. — N 2. — P. 103.
8. Makosza M., Golinski J., Baran J. // J. Org. Chem. — 1984. — Vol. 49. — P. 1488.
9. Bondi A. // J. Phys. Chem. — 1966. — Vol. 170. — P. 3006.
10. Allen F. H., Kennard O., Watson D. G., Brammer L., Orpen A. G., Taylor R. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. II. — 1987. — P. 1.
11. Robinson W., Sheldick G. M. // Crystallographic computing—techniques and new technologies. — Oxford: Oxford Univ. Press, 1988. — P. 366.

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

Поступило в редакцию 10.06.95

Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова, Москва 117813