

УДК 547.754.04:543.422

С. И. Бобровский, Е. В. Бабаев, Ю. Г. Бундель

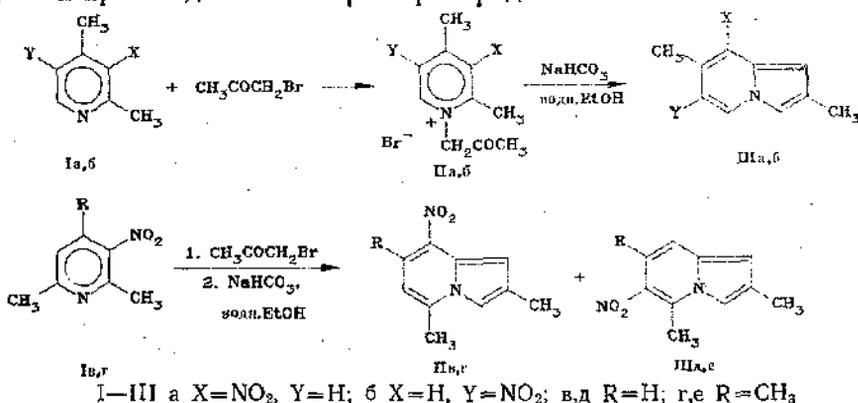
СТРОЕНИЕ И АМБИФИЛЬНАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ИНДОЛИЗИНОВ

1. ИЗОМЕРНЫЕ 6- И 8-НИТРОИНДОЛИЗИНЫ

Реакцией бромацетона с доступными метил-β-нитропиридинами синтезирован ряд 6- и 8-нитроиндолизинов. В случае α,α'-диметил-β-нитропиридинов образуются как 8-, так и 6-нитроиндолизины.

В индолизинах — квазиароматических соединениях, содержащих избыточный пиррольный цикл, конденсированный с π-дефицитной пиридиновой системой, реакции электрофильного замещения легко протекают по положению 3 (и 1) [1], тогда как нуклеофильная атака для незамещенного индолизина не наблюдается. Найдено, однако, что активированные 6- и 8-нитроиндолизины легко присоединяют нуклеофилы — амины и гидроксил-ион; осуществлена изомеризационная рециклизация с образованием нитроиндолов [2]. Подробному изучению изомеризационной рециклизации и других «нуклеофильных» реакций в ряду индолизинов препятствовала малая доступность исходных 6(8)-нитроиндолизинов, синтез которых требует нескольких стадий [3].

Целью данной работы являлся синтез (и последующее изучение амбифильной реакционной способности) потенциально способных к рециклизации 6- и 8-нитроиндолизинов по Чичибабину, из бромацетона и доступных производных метил-β-нитропиридинов.



Реакции нитролутидинов Ia,b с бромацетоном в растворе метилэтилкетона привели с хорошими выходами к солям IIa,b. При обработке водно-спиртовым раствором бикарбоната натрия соли IIa,b превращены в нитроиндолизины IIIa,b (табл. 1), для выделения и очистки которых использовался метод ТСХ. В реакции бромацетона со смесью нитролутидинов Ia,b получена смесь индолизинов IIIa,b, разделяемая хроматографически. Поскольку разделение изомерных нитроиндолизинов проще, чем исходных изомеров Ia,b (см. экспериментальную часть), для получения небольших количеств нитроиндолизинов IIIa,b эта методика более удобна.

Нитропиридины IV,r могут приводить к изомерным 6- либо 8-нитроиндолизинам в зависимости от того, какая метильная группа в бромацетонилате — пара- или орто- (по отношению к группе NO₂) — вступает в реакцию циклоконденсации. Оказалось, что из-за сильного осмоления выделить промежуточные соли II не удается. После обработки

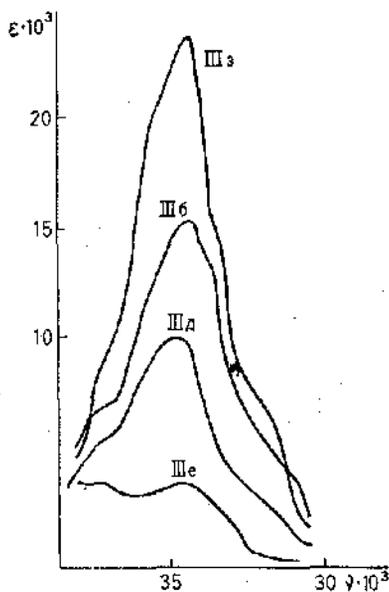
Соединение	Время реакции, ч	Т _{пл.} , °С (из гексана)	R _f (силу-фол. тек-са-эфир, 4:1)	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		M*	Выход, %
				С (Н)	N		С (Н)	N		
IIIa	15	101—102	0,24	63,4 (5,5)	14,7	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂	63,2 (5,3)	14,7	190	100
IIIб	22	98—100	0,48	62,1 (5,3)	14,4	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂	63,2 (5,3)	14,7	190	62
IIIв	34	115	0,25	—	14,7	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂	—	14,7	190	1
IIIг	34	143—145	0,31	—	13,3	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	—	13,7	204	3
IIIд	34	92—93	0,47	—	—	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂	—	—	190	0,1
IIIе	34	66—68	0,50	—	—	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	—	—	204	0,6

реакционных смесей основанием с низким выходом получены* смеси 6- и 8-нитроиндолизинов IIIв,д и IIIг,е, с заметным преобладанием в обоих случаях 8-нитропроизводных. Хотя полученные данные не позволяют, разумеется, сравнивать реакционную способность *орто*- и *пара*-метильных групп, отметим все же, что как экспериментальные [4], так и расчетные данные [5] соответствуют большей кислотности *орто*-метильной группы (в положении 2) в 3-нитро-1,2,4,6-тетраметилпиридиниевом катионе. Низкие выходы нитроиндолизинов IIIв—е могут объясняться стерическими препятствиями, создаваемыми второй α -метильной группой на стадии кватернизации. Так, 2,5-диметилиндолизин получен с низким выходом ($\leq 5\%$) [6].

Для разделения образующихся смесей 6- и 8-нитроиндолизинов был использован метод ТСХ, причем показано, что для всех полученных нами соединений, а также их низших гомологов — 2-метил-8- и 6-нитроиндолизинов (IIIж,з) — хроматографическая подвижность 6-нитропроизводных выше, чем 8-нитроизомеров (см. табл. 1, а также [7]).

Для интерпретации спектров ПМР соединений IIIa—e (табл. 2) полезным оказалось сравнение со спектрами индолизинов IIIж,з. Введение метильных групп упрощает вид ароматической части спектра; при этом сигналы протонов, находящихся в *орто*-положении к метильной группе, несколько смещаются в сильное поле. Резонансные сигналы протонов 1-Н в 8-нитроиндолизинах (но не в 6-нитропроизводных) существенно смещаются в слабое поле под действием *пери*-расположенной магнитно-анизотропной нитрогруппы. Таким образом удалось отнести изомеры IIIв,д, а также полностью провести отнесение резонансных сигналов в соединениях IIIa—в,д. В случае же триметилзамещенных нитроиндолизинов IIIг,е такой сравнительный анализ недостаточно доказателен.

Ранее было отмечено [3] различие в электронных спектрах поглощения



Электронные спектры поглощения нитроиндолизинов IIIб, д, е, з в области 260—330 нм (в гексане).

* Реакцию проводили в полярном растворителе — ацетонитриле. В метилэтилкетоне и толуоле выходы ниже; в растворе этанола нитроиндолизин не образуется вовсе.

Данные спектров ПМР метилнитроиндолизинов и их катионов

Соединение	Растворитель	Спектр ПМР, δ , м. д.						
		1-Н	2-CH ₃	3-Н	5-Н (5-CH ₃)	6-Н	7-Н (7-CH ₃)	8-Н
IIIa	CCl ₄	6,75	2,40	7,20	7,95	6,35	(2,60)	—
	CF ₃ COOH	7,53	2,93	5,90	9,21	8,03	(2,50)	—
IIIб	CCl ₄	6,25	2,35	7,25	8,95	—	(2,65)	7,05
	CF ₃ COOH	6,60	2,10	5,25	9,37	—	(2,66)	7,60
IIIв	CCl ₄	7,10	2,38	7,15	(2,51)	6,39	7,80	—
	CF ₃ COOH	7,85	3,06	5,50	(2,67)	7,90	9,23	—
IIIг	CCl ₄	6,77	2,41	6,99	(2,58)	6,18	(2,58)	—
	CF ₃ COOH	7,12	2,79	5,27	(2,79)	7,52	(2,45)	—
IIIд	CCl ₄	6,37	2,37	7,20	(2,90)	—	7,36	7,20
IIIе	CCl ₄	6,33	2,34	7,11	(2,56)	—	(2,36)	7,11
IIIж	CCl ₄	7,05	2,35	7,20	8,05	6,45	7,25	—
	CF ₃ COOH	8,14	3,00	6,10	9,72	8,40	9,62	—
IIIз	CCl ₄	6,35	2,35	7,25	8,90	—	7,12—7,42	—
	CF ₃ COOH	6,75	2,20	5,30	9,50	—	8,80	7,80

6- и 8-нитроиндолизинов: более глубокой окраской обладает 8-нитро-изомер (см. также [8]). Синтезированные нами соединения имеют такой же вид спектра, что и их низшие гомологи (табл. 3); это позволяет по данным электронных спектров однозначно определять принадлежность нитроиндолизинов к ряду 6- либо 8-изомеров. Таким образом была подтверждена правильность отнесения изомерных индолизинов IIIв,д и проведено отнесение изомеров IIIг,е.

Для 6-нитроиндолизинов наблюдается падение интенсивности первой и второй полос поглощения при переходе к высшим гомологам (см. рисунок). Такой гипохромный эффект, возрастающий в ряду соединений IIIз→IIIб→IIIд→IIIе, может быть связан с различной степенью поворота группы NO₂ (относительно плоскости индолизинового ядра) вследствие стерического отталкивания со стороны орто-расположенных метильных групп. Большее влияние группы CH₃ из положения 5 (в соеди-

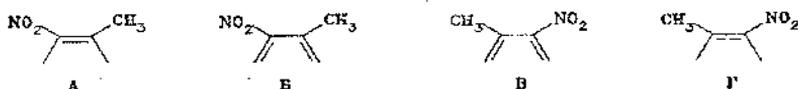
Таблица 3

Данные электронных спектров нитроиндолизинов III и их катионов

Соединение	Растворитель*	λ_{\max} , нм	$\lg \epsilon$
IIIa	С	211, 261, 268, 345, 468	4,47; 4,23; 4,25; 3,57; 3,38
	К	287	3,06
IIIб	С	233, 302, 440	4,30; 4,09; 2,97
	Г	234, 297, 422	4,33; 4,18; 2,98
IIIв	К	327	4,05
	С	210, 260—267, 351, 477	4,48; 4,17; 4,18; 3,52; 3,47
IIIг	К	300	4,00
	С	219, 263—270, 345, 465	4,37; 4,17; 4,20; 3,37; 3,37
IIIд	К	310	3,96
	Г	234, 293, 410	4,12; 3,98; 2,96
IIIе	Г	241, 298, 401	4,34; 3,81; 2,78
IIIж	С	203, 258—265, 353, 480	4,34; 4,17; 4,18; 3,55; 3,33
	К	293	3,11
IIIз	С	226, 303, 436	4,53; 4,51; 3,36
	Г	230, 297, 418	4,38; 4,45; 3,16
	К	332	4,37

* С — 96% этанол; К — 1 н. HCl в 50% этаноле; Г — гексан.

нения IIIд), по сравнению с положением 7 (в IIIб), может объясняться меньшим расстоянием между группами CH₃ и NO₂ в структуре типа А в сравнении со структурой типа Б.



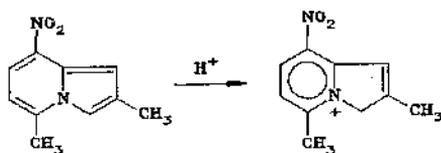
Действительно, данные рентгено-структурного анализа указывают на значительное альтернирование связей С—С в пиридиновой части 2-фенил-6-нитроиндолизина [9]. Гипохромный эффект максимален для нитроиндолизина IIIе с двумя *орто*-метильными группами. По известной формуле: $\cos^2 \varphi = \varepsilon/\varepsilon_0$ [10], где ε_0 относится к соединению IIIз, можно оценить угол поворота группы NO₂ $\varphi = 43, 54, 61^\circ$ для соединений IIIб, д, е соответственно. (Расчет проведен для более интенсивной второй полосы поглощения в электронных спектрах; см. табл. 3.)

Характер масс-спектров полученных нитроиндолизинов определяется участием группы NO₂ в фрагментации молекулярного иона, что типично для ароматических и гетероароматических нитросоединений. Так, наблюдается элиминирование группы NO₂ ($[M-46]^+/M^+ = 0,38-0,76$); отщепление атома кислорода и радикала NO менее существенно. Для соединений IIIа,б,г—е основным направлением масс-спектральной фрагментации является элиминирование гидроксила ($[M-17]^+/M^+ = 0,46; 0,97; 0,47; 0,39$ и $0,91$ соответственно) за счет «*орто*-эффекта» [11], например:



В случае индолизина IIIв, не содержащего *орто*-расположенных групп CH₃ и NO₂, такой путь фрагментации не осуществляется. Это позволяет различать изомерные нитроиндолизины IIIв,д на основании масс-спектральных данных. (Ранее подобный масс-спектральный критерий был использован для отнесения изомерных 1,2,7-триметил-3-карбэтокси-4- и 6-нитроиндолов [12].) Оказалось, что для соединений IIIб,е, в которых есть *орто*-расположенные группы 7-CH₃ и 6-NO₂, разделенные системой связей В, «*орто*-эффект» выражен сильнее, чем для нитроиндолизинов IIIа,г,д со структурой типа Г. Аналогичная ситуация имеет место в случае 2-фенил-7-метил-6- и 8-нитроиндолизинов [13], а также в ряду 1- и 3-нитроиндолизинов [14].

В настоящей работе изучено также протонирование полученных нитроиндолизинов. Ранее найдено, что протонирование 2-метил-, 2-фенил- и некоторых других индолизинов в условиях кинетически контролируемой реакции приводит к смеси катионов 3Н- и 1Н-индолизиния (~3:1). В условиях термодинамического контроля 1Н-изомер необратимо превращается в более стабильный 3Н-катион [15, 16]. Показано, что 6-, 7- и 8-карбэтоксииндолизины в среде трифторуксусной кислоты образуют катионы 3Н-индолизиния в качестве единственного продукта протонирования [17, 18]. С использованием методов ПМР и электронной спектроскопии (см. табл. 2, 3) нами обнаружено, что нитроиндолизины III протонируются исключительно по положению 3, например:



В спектре ПМР протоны группы CN_2 появляются при 5,25—6,10 м. д., что однозначно свидетельствует [19] о протонировании по атому $\text{C}_{(3)}$. Для катионных форм 8-нитроиндолизинов IIIa, в, д, ж сохраняется слабо-полюный сдвиг протона 1-Н под действием *перу*-расположенной группы NO_2 . В целом изменения в ПМР и УФ спектрах при протонировании индолизинов IIIa—з соответствуют ожидаемым (см., например, [8, 17—21]).

Изомеризационная рециклизация метилнитроиндолизинов будет описана в одном из последующих сообщений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ*

Индивидуальность полученных соединений контролировали на пластинках Silufol. Разделение изомеров проводили хроматографически на колонке (силикагель L, 40/100) и на пластинке (Silreatl UV-254). УФ спектры сняты на приборах Spesord M-40 UV-vis и Cary-219 в 96% этаноле, гексане или 1 н. HCl (в 50% этаноле); спектры ПМР сняты на приборах Tesla BS-467 (60 МГц) и XL-100 в CCl_4 и CF_3COOH , внутренний стандарт — TMC. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-212 ($E=100$ эВ) с прямым вводом образца.

3-Нитро-2,6-лутидин и 3-нитро-2,4,6-коллвидин синтезированы по известной методике [22]. 2-Метил-6- и 8-нитроиндолизинны описаны ранее [3].

3- и 5-Нитро-2,4-лутидины. Смесь нитролутидинов, полученную нитрованием 2,4-лутидина [23], перегоняют в вакууме. Фракция с $T_{\text{кип}} 116\text{—}118^\circ$ (12 мм) представляет собой чистый 5-нитро-2,4-лутидин. Из фракции с $T_{\text{кип}} 102\text{—}106^\circ$ (12 мм) осаждением нерастворимого в ацетоне сульфата [23] и дальнейшей обработкой водной содой, с последующей экстракцией эфиром и перегонкой выделяют чистый 3-нитро-2,4-лутидин.

1-Ацетонил-2,4-диметил-3-нитропиридинный бромид (IIa). Смесь 1,54 г (10 ммоль) 3-нитро-2,4-лутидина и 4,10 г (30 ммоль) бромацетона кипятят в 30 мл метилэтилкетона 10 ч. Выпавшие при охлаждении серые кристаллы соли IIa отфильтровывают, промывают метилэтилкетонам и эфиром. Выход 1,75 г (60%), $T_{\text{пл}} 201\text{—}202^\circ$ (из метанола, с разл.). Найдено: N 9,7%. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено: N 9,7%.

1-Ацетонил-2,4-диметил-5-нитропиридинный бромид (IIб) синтезируют аналогично соли IIa, выход 65%, $T_{\text{пл}} 162\text{—}163^\circ$ (из метанола, с разл.). Найдено: C 41,9; H 4,5; N 9,6%. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено: C 41,5; H 4,5; N 9,7%.

2,7-Диметил-8-нитроиндолизин (IIIa). Раствор 1,46 г (5 ммоль) соли IIa в 100 мл 40% этанола обрабатывают при кипячении избытком твердого бикарбоната натрия. Раствор охлаждают, экстрагируют хлороформом, экстракт упаривают и хроматографируют на колонке (SiO_2 , гексан—эфир, 4:1). Собирают фракцию с $R_f 0,24$. Выделяют 0,95 г (5 ммоль) темно-красных кристаллов.

2,7-Диметил-6-нитроиндолизин (IIIб). Синтезируют аналогично индолизину IIIa; ярко-красные кристаллы, $R_f 0,48$ (гексан—эфир, 4:1).

Реакция бромацетона со смесью 3- и 5-нитро-2,4-лутидинов. Кипятят 3,14 г (20,7 ммоль) смеси Ia, б (1:1) 20 ч с 6,44 г (47,0 ммоль) бромацетона в 30 мл метилэтилкетона. Реакционную смесь упаривают и обрабатывают при нагревании HCl (pH 2). После экстракции хлороформом водный слой обрабатывают избытком твердого бикарбоната натрия при кипячении, охлаждают и экстрагируют эфиром. Упаренный экстракт хроматографируют на колонке (SiO_2 , гексан—эфир, 4:1). Выделяют индолизинны IIIa (0,19 г; 1,0 ммоль) и IIIб (0,095 г; 0,5 ммоль).

Реакция бромацетона с 3-нитро-2,6-лутидином. Смесь 16,9 г (110 ммоль) Ib кипятят 34 ч с 27,4 г (200 ммоль) бромацетона в 80 мл ацетонитрила. Значительно осмолняющуюся реакционную смесь упаривают и обрабатывают при нагревании HCl (pH 3), а затем экстрагируют хлороформом. Водный слой обрабатывают избытком NaHCO_3 и кипятят 1 ч; затем экстрагируют хлороформом и экстракт упаривают. Остаток хроматографируют на пластинке (гексан—эфир, 4:1): Выделяют 0,209 г (1,10 ммоль) темно-красных кристаллов 2,5-диметил-8-нитроиндолизина (IIIв) и 0,019 г (0,10 ммоль) оранжевых кристаллов 2,5-диметил-6-нитроиндолизина (IIIд).

* При участии студента А. Коссаковского.

Реакция бромацетона с 3-нитро-2,4,6-коллидином. Смесь 2,52 г (15,2 ммоль) Ig кипятят 34 ч с 4,11 г (30 ммоль) бромацетона в 20 мл ацетонитрила. Реакционную смесь обрабатывают аналогично предыдущей. Выход 0,086 г (0,42 ммоль) темно-красных пгл 2,5,7-триметил-8-нитроиндолизина (IIIг) и 0,018 г (0,09 ммоль) желтого порошка 2,5,7-триметил-6-нитроиндолизина (IIIе).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Fittsch W.* In: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / Ed. A. R. Katritzky, C. W. Rees. Pergamon Press, 1984, vol. 4, p. 443.
2. *Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П.* ДАН, 1976, т. 230, с. 1106.
3. *Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П.* ХГС, 1976, № 7, с. 922.
4. *Сагитуллин Р. С., Громов С. П., Кост А. Н.* ДАН, 1977, т. 236, с. 634.
5. *Высоцкий Ю. Б., Земский Б. П., Ступникова Т. В., Сагитуллин Р. С., Кост А. Н., Швайка О. П.* ХГС, 1979, № 11, с. 1496.
6. *Tschitschibabin A. E.* Ber., 1927, Bd 60, S. 1607.
7. *Бабаев Е. В., Лушников Д. Е.* В кн.: *Современные проблемы синтеза и исследования органических соединений.* Тр. XII Межвуз. конф. молодых ученых. Л., 1985.
8. *Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Громов С. П., Пасешищенко К. А., Бундель Ю. Г.* ХГС, 1987, № 2, с. 209.
9. *Тафеенко В. А., Асланов Л. А.* ЖСХ, 1980, т. 21, с. 69.
10. *Казицина Л. А., Куплетская Н. Б.* Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектрокопии в органической химии. М.: Изд-во МГУ, 1979, с. 44.
11. *Хмельницкий Р. А., Терентьев П. Б.* Усп. химии, 1979, № 5, с. 854.
12. *Кост А. Н., Юдин Л. Г., Зинченко Е. Я., Беликов А. Б., Соловьев О. А.* ХГС, 1974, № 3, с. 375.
13. *Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Васильев Ю. О., Бундель Ю. Г.* Вестн. МГУ. Химия, 1987, № 1.
14. *Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г.* Вестн. МГУ. Химия, 1985, № 2, с. 227.
15. *Алексеева Л. М., Дворянцева Г. Г., Шейнкер Ю. Н., Дружинина А. А., Палей Р. М., Кочергин П. М.* ХГС, 1976, № 1, с. 70.
16. *Простаков Н. С., Кузнецов В. И., Савина А. А., Ряценцева М. А., Зволинский В. П.* ХГС, 1977, № 5, с. 649.
17. *Алексеева Л. М., Дворянцева Г. Г., Гойзман М. С., Лосева Т. С., Янина А. Д., Михлина Е. Е., Шейнкер Ю. Н., Яхонтов Л. Н.* ХГС, 1976, № 11, с. 1540.
18. *Лосева Т. С., Гойзман М. С., Алексеева Л. М., Шварц О. Р., Михлина Е. Е., Яхонтов Л. Н.* ХГС, 1978, № 6, с. 802.
19. *Fraser M., McKenzie S., Reid D. H.* J. Chem. Soc., B, 1966, N 1, p. 44.
20. *Artarego W. L. F.* J. Chem. Soc., B, 1966, N 1, p. 191.
21. *Artarego W. L. F.* J. Chem. Soc., 1964, N 11, p. 4226.
22. *Plažek E.* Ber., 1939, Bd 72B, S. 577.
23. *Achremowicz L., Batkowski T., Scrowaczewska Z.* Roczn. Chem., 1964, vol. 38, p. 1317.