

УДК 547.759

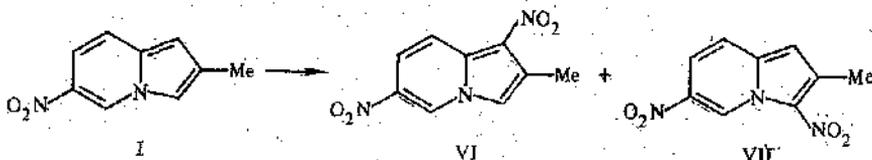
**СТРОЕНИЕ И АМБИФИЛЬНАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ
ИНДОЛИЗИНОВ. 4. ДИНИТРОИНДОЛИЗИНЫ***

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

(кафедра органической химии)

В предыдущих сообщениях [1,2] мы описали синтез доступных 7-метильных гомологов 6- и 8-НИ (здесь и далее НИ — нитроиндолизин) и их поведение в условиях реакции изомеризационной рециклизации. В продолжение наших исследований реакционной способности замещенных индолизинов в настоящей работе изучено нитрование 2-метил-6- и 8-НИ (I, II) и поведение полученных дНИ в щелочной среде, в том числе в условиях реакции изомеризационной рециклизации.

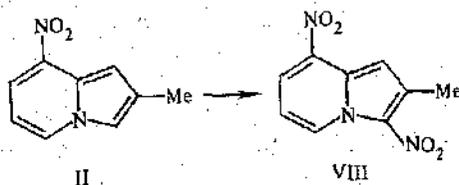
Ранее найдено, что реакция 2-метилиндолизина (III) со смесью $\text{HNO}_3\text{—Ac}_2\text{O}$ при -70° приводит к образованию 2-метил-3-НИ (IV) в качестве единственного продукта [3], тогда как при нитровании III в среде H_2SO_4 образуется в основном 2-метил-1-НИ (V) (также 1,5% IV) [4]. Оказалось, что нитрование I в среде уксусного ангидрида приводит к смеси почти равных количеств 2-метил-1,6- и 3,6-дНИ (VI, VII):



Таким образом, на примере нитрования I удалось обнаружить редкий в химии индолизинов пример проявления амбидентных свойств в $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ -реакциях при введении заместителя. (Описанное ранее образование I- и 3-изомеров в реакциях электрофильного замещения 2,5-диметилиндолизина [5] обусловлено, по всей видимости, стерическими факто-

* Сообщение 3 [1].

рами.) Нитрование II в среде уксусного ангидрида при -70° приводит к образованию 2-метил-3,8-динИ (VIII) в качестве единственного продукта реакции:



В данном случае не наблюдается образование изомерного 2-метил-1,8-динИ, по-видимому, *пери*-расположенная нитрогруппа препятствует атаке электрофила по положению 1.

Нитрование I в среде H_2SO_4 привело к образованию небольших количеств (9%) тех же продуктов, т. е. VI и VII (~1:1), тогда как II в тех же условиях практически нацело осмольется. Образование V из III в смеси $HNO_3-H_2SO_4$ объяснено участием в реакции нитрования (по положению 1) образующегося в кислой среде катиона 3Н-индолизиния [4]. В случае 6(8)-НИ, существенно менее основных, чем не содержащие O_2N -группу индолизиния [6], доля протонированных форм ниже. Учитывая, что реакционная способность катионов нитроиндолизиния [2] должна быть понижена (в сравнении с не содержащими O_2N -группу индолизиниями), можно предположить, что и в среде H_2SO_4 нитрованию подвергаются непротонированные 6(8)-НИ. Низкие выходы динИ при нитровании I и отсутствие продуктов нитрования II объясняются в этом случае низкой равновесной концентрацией нейтральной формы I (II).

Разделение полученных изомерных динИ VI, VII и очистка VI—VIII проведены с использованием метода колоночной хроматографии. Для однозначного определения строения этих соединений оказался достаточным сравнительный анализ спектров ПМР I—V и динИ VI—VIII (табл. 1). В соединениях IV, VII, VIII наблюдается существенный

Таблица 1
Данные спектров ПМР индолизинов I—VIII (в $CDCl_3$; внутренний стандарт — TMC)

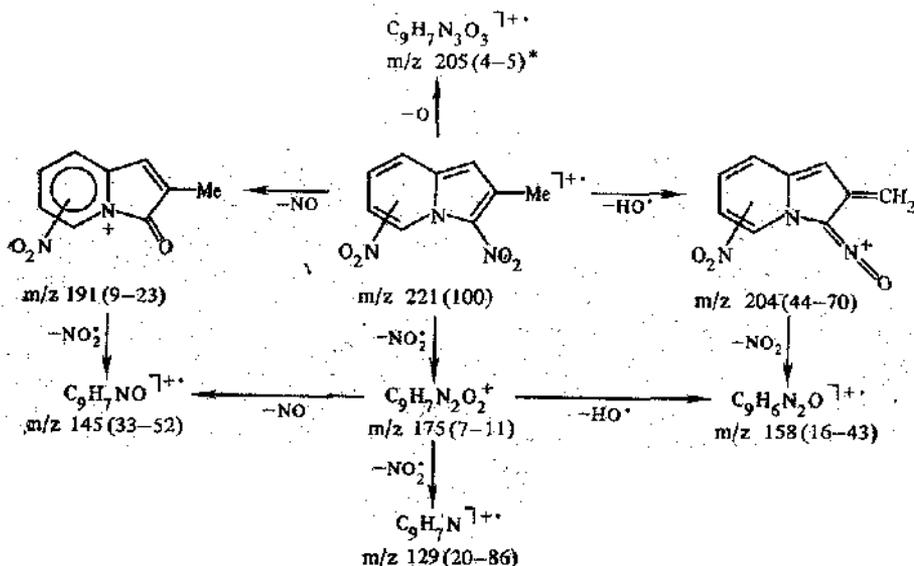
Соединение	H-1	2-Me	H-3	H-5	H-6	H-7	H-8
I	6,35	2,35	7,25	8,90	—	7,40	7,15
II	7,05	2,35	7,20	8,05	6,45	7,25	—
III	6,15	2,25	6,75	7,40	6,10	6,35	7,25
IV [3]	6,44	2,65	—	9,66	—	6,8—7,7	—
V	—	2,50	7,00	8,30	6,65	7,35	8,00
VI*	—	2,35	7,2	9,15	—	7,4	7,4
VII	6,9	2,65	—	10,4	—	8,15	8,15
VIII	7,35	2,75	—	9,9	7,05	8,35	—

* В растворе $(CD_3)_2CO$.

слабопольный сдвиг резонансного сигнала протона H-5 (в сравнении с III, I и II соответственно) под действием находящейся в *пери*-положении магнитно-анизотропной нитрогруппы, тогда как в соединениях

V и VI (ср. с III и I) в слабое поле сдвигается резонансный сигнал протона H-8, находящийся в *peri*-положении к NO₂-группе. Поскольку сигналы протона H-5 и несколько более экранированного протона H-8 остаются наиболее слабopольными во всех изученных соединениях, положение их в спектре ПМР является диагностичным для определения строения продуктов нитрования I и II.

В настоящей работе получены и проанализированы масс-спектры диНИ VI—VIII¹. Введение второй NO₂-группы (ср. с фрагментацией моноНИ I, II, IV, V [7—9]) в целом не приводит к понижению стабильности молекулярного иона, но селективность масс-спектра падает. Основными направлениями первичной фрагментации VI—VIII являются, как и в случае моноНИ, IV, V, элиминирование HO· в результате «орто-эффекта» и для VII, VIII нитро-нитритная перегруппировка, тогда как элиминирование NO₂-группы, характерное для I, II, и отщепление атома кислорода менее существенны. Интенсивные ионы *m/z* 158, 145, 129 образуются в результате фрагментации первичных осколочных ионов (*m/z* 191, 175, 158), что подтверждает наличие двух нитрогрупп в соединениях VI—VIII; ионы *m/z* 128, 130 являются, вероятно, результатом элиминирования молекул NO и CO из иона *m/z* 158. Ниже приведена предполагаемая общая схема фрагментации, включающая возможные направления распада молекулярного иона и первичных осколочных ионов (на примере VII, VIII; в скобках приведены интервалы соотношений интенсивностей осколочных ионов и молекулярного иона, в %).



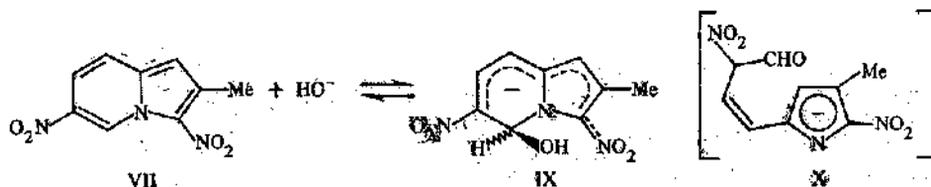
При изучении поведения диНИ в щелочной среде обнаружено, что в спиртовом растворе щелочи желтая окраска VI—VIII резко изменяется до малиновой или синей (табл. 2) вследствие образования анионных комплексов, например:

¹ С учетом изотопной поправки.

* См. сообщение [7].

Данные электронных спектров поглощения дивитроиндолизинов VI—VIII и их анионных σ -комплексов

Соединение	λ , нм (lg ϵ); 96%-й этанол	λ , нм (lg ϵ); 2,5 н. КОН в 96%-м этаноле
VI	225(3,05); 285(3,10); 383(3,00)	пл. 230(3,78); 295—305(3,55); 390(3,67); 476(3,76)
VII	213(2,92); 287(3,10); 377(2,58); 422(2,81)	278(3,77); 328(3,69); 429(3,47); 504(3,33)
VIII	232(2,92); 313(3,12); 398(2,96)	231(3,54); 307(3,57); 395(3,48); 458(3,78)



что позволяет рекомендовать динИ VI—VIII (в особенности 1,6-динИ VI, образующий стабильный анионный комплекс) в качестве щелочных индикаторов. Ранее показано [10], что аналогичные анионные σ -комплексы, образующиеся из моноИ I и II, обладают желтой окраской. Более глубокая окраска аддуктов типа IX обусловлена, вероятно, наличием большей цепи сопряжения, включающей две нитрогруппы. С этой точки зрения можно объяснить и более глубокую окраску анионного комплекса IX, образованного из VII, в сравнении с аналогичными комплексами из VI или VIII.

Наличие акцепторной ацильной группы в третьем положении 6(8)-ИИ приводит к существенному ускорению изомеризационной рециклизации; продуктами являются соответствующие 2-ацил-5(7)-нитроиндолы [11]. Оказалось, что в водно-спиртовом растворе щелочи динИ VII и VIII нестабильны и через 1—2 сут при комнатной температуре (или 10—15 мин кипячения) нацело осмолются. При этом хроматографически не обнаруживается соединения индольного или индолизинового ряда. По-видимому, находящаяся в положении 3 нитрогруппа (как и ацильные группы) облегчает раскрытие пиридинового цикла в анионном σ -комплексе (IX), но в отличие от ацильных групп препятствует циклизации (и последующему образованию бензольного ядра индола) вследствие пониженной нуклеофильности нитропиррольного аниона, являющегося фрагментом раскрытой формы (X).

Полученные в настоящей работе данные, наряду с опубликованными ранее результатами [1, 6, 10—12], позволяют очертить границы применимости перегруппировки Коста—Сагитуллина в ряду индолизинов.

Экспериментальная часть. Масс-спектры снимали на приборе *Varian MAT-111* ($E=80$ eV). Масс-спектры высокого разрешения снимали на приборе *Varian MAT-212* ($E=70$ eV); репер масс — перфторкеросин; измерения масс производили вручную. Электронные спектры сняты на приборе *Specord M-40*; спектры ПМР — на приборе *BS-467* (60 МГц), внутренний стандарт — ТМС. Индивидуальность полученных соединений контролировали хроматографически на пластинках *Silufol UV-253*. Разделение и очистку полученных соединений проводили

методом колоночной хроматографии на силикагеле L 40/100. Соединения I, II [13], IV [3], V [4] синтезировали по описанным методикам.

Нитрование 2-метил-6-нитроиндолизина*. К смеси 0,30 г (1,7 ммоль) I и 10 мл уксусного ангидрида при -70° добавляли при перемешивании 0,2 мл HNO_3 (d 1,4) в 1 мл As_2O_5 . Через 30 мин реакционную смесь вылили в 20 мл ледяной воды, нейтрализовали раствором соды до pH 7, экстрагировали хлороформом, и экстракт упарили. После хроматографирования (элюент-хлороформ) получили две фракции. Из первой выделено 0,08 г (21%) желто-коричневых кристаллов 2-метил-1,6-динитроиндолизина (VI), R_f 0,52, т. пл. 185° . Найдено: M-221,0441 (масс-спектр высокого разрешения). $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено: M-221,0437. Масс-спектр **: 222(12), 221(100), 205(11), 204(70), 191(9), 175(11), 159(8), 158(43), 146(6), 145(33), 129(20), 128(6), 117(10), 104(7), 103(11), 102(20), 90(14), 89(11), 78(13), 77(17), 76(20), 75(11), 64(6), 63(5), 62(12), 52(14), 51(17), 50(11), $W_m=21,6$; $S_{1/2}=4$. Из второй фракции выделено 0,09 г (24%) желтого порошка 2-метил-3,6-динитроиндолизина (VII), R_f 0,38, т. пл. 225° . Найдено, %: C 49,0; H 3,6; N 18,7. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 49,0; H 3,2; N 19,0. Масс-спектр: 222(10), 221(100), 205(8), 204(44), 191(18), 175(7), 158(16), 145(46), 130(17), 129(21), 128(17), 117(18), 116(8), 103(18), 102(26), 101(10), 90(26), 89(17), 78(18), 77(20), 76(18), 75(16), 74(9), 63(17), 57(8), 52(11), 51(20), 50(14). $W_m=15,7$; $S_{1/2}=8$.

2-Метил-3,8-динитроиндолизин. Получен по аналогичной методике в количестве 0,18 г (48%) из 0,30 г (1,7 ммоль) II. Желтовато-коричневый порошок, R_f 0,31 (бензол), т. пл. $218-222^{\circ}$. Найдено: M=221,0441 (масс-спектр высокого разрешения). $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено: M=221,0437. Масс-спектр: 222(15), 221(100), 205(10), 204(50), 191(23), 186(12), 175(9), 158(18), 149(10), 145(52), 130(32), 129(86), 128(64), 118(7), 117(48), 104(18), 103(46), 102(100), 101(26), 91(18), 90(40), 89(92), 79(34), 78(26), 76(36), 75(48), 74(36), 64(16), 63(32), 62(20), 52(30), 51(48), 50(44). $W_m=8$; $S_{1/2}=9$.

Нитрование 2-метил-6-нитроиндолизина в среде H_2SO_4 . Растворяли 0,30 г (1,7 ммоль) I в 2 мл 98%-й H_2SO_4 и при перемешивании добавляли по каплям 0,8 мл HNO_3 (d 1,4). Через 5 мин реакционную смесь вылили в 20 мл ледяной воды, нейтрализовали содой до pH 7, экстрагировали хлороформом, и экстракт упарили. После хроматографирования выделено 0,20 г (67%) исходного I, 0,014 г (4%) VI и 0,018 г (5%) VII.

При нитровании 0,30 г II по аналогичной методике после хроматографирования сильно осмолившейся смеси удается выделить лишь 0,012 г (14%) исходного II.

Взаимодействие 2-метил-3,6-динитроиндолизина со щелочью. Раствор 0,08 г (0,36 ммоль) VII в 15 мл 5 н. раствора KOH в 50%-м этаноле нагрели до кипения. Малиново-красный раствор заметно темнеет; через 15 мин исходный VII хроматографически не обнаруживается. Реакционную смесь после охлаждения нейтрализовали уксусной кислотой и экстрагировали бензолом. В экстракте хроматографически не обнаруживаются соединения индолизинового или индольного ряда.

Аналогичным образом протекает реакция VIII со щелочью; в осмолившейся реакционной смеси хроматографически не удается обнаружить соединения индолизинового или индольного ряда.

* При участии студента А. Коссаковского.

** В скобках приведены интенсивности пиков ионов (в %) по отношению к интенсивности молекулярного иона, пика которого в масс-спектрах VI-VIII максимальны. Перечислены ионы с интенсивностью не менее 1% от полного ионного тока.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Васильев Ю. О., Бундель Ю. Г. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2, Химия. 1987. 28. С. 82. [2] Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г. // ХГС. 1987. № 2. С. 203. [3] Vogt E. T., Holland D. O., Kenyon J. // J. Chem. Soc. 1946. N 11. P. 1077. [4] Nickshap J. A., Wibberley C. W. // J. Chem. Soc. Perkin II. 1972. N 23. P. 2954. [5] Gibson W. K., Leaver D. // J. Chem. Soc. C. 1966. N 3. P. 324. [6] Бабаев Е. В. Автореф. канд. дис. М., 1987. [7] Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2, Химия. 1985. 26. С. 222. [8] Терентьев П. Б., Соловьев О. А., Хмельницкий Р. А., Громов С. П., Сагитуллин Р. С. // ХГС. 1982. № 6. С. 765. [9] Бобылева М. С., Куликов Н. С., Бобровский С. И. // ХГС. 1988. № 12. С. 1631. [10] Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П. // ДАН СССР. 1976. 230. С. 1106. [11] Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г. // ЖОрХ. 1987. 23. С. 2240. [12] Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Громов С. П., Пасешниченко К. А., Бундель Ю. Г. // ХГС. 1987. № 2. С. 209. [13] Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П. // ХГС. 1976. № 7. С. 922.

Поступила в редакцию
18.03.88