

Е. В. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, В. Б. Рыбаков,  
С. Г. Жуков, А. В. Ефимов

## ГЕТЕРОЦИКЛЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

### 13\*. АНОМАЛЬНЫЙ ПРИМЕР СУЛЬФИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕТИЛ-СУЛЬФАТА ПРИ ПОПЫТКЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ 5-АМИНОИНДОЛИЗИНА. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 5-МОРФОЛИЛ-2-(*n*-НИТРОФЕНИЛ)ИНДОЛИЗИН-1-СУЛЬФОКИСЛОТЫ

В реакции 5-морфолино-2-(*n*-нитрофенил)индолизина с диметилсульфатом образуется продукт сульфирования — метиловый эфир 5-морфолил-2-(*n*-нитрофенил)индолизин-1-сульфокислоты, структура которого доказана методом РСА.

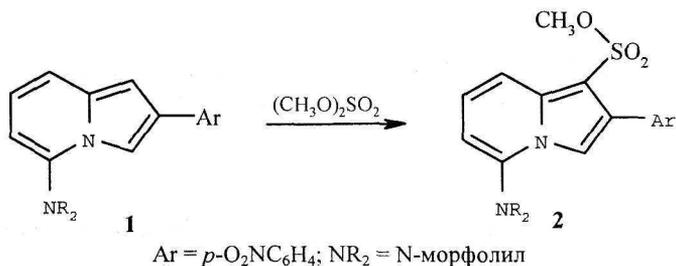
**Ключевые слова:** индолизин, оксазол, оксазоло[3,2-*a*]пиридин, пиридин, пиррол, рентгеноструктурный анализ, рециклизация с участием ацетилацетона, перхлорат 5-метил-2-(*n*-нитрофенил)оксазоло[3,2-*a*]пиридиния, 1-ацетил-2,5-диметилиндолизин.

Ранее нами предложен новый подход к синтезу неизвестного подкласса 5-аминоиндолизинов [2–4] рециклизацией солей оксазоло[3,2-*a*]пиридиния; дальнейшего изучения реакционной способности таких индолизинов не проводилось. Алкилирование 5-аминоиндолизинов по аминогруппе могло бы приводить к образованию четвертичных солей с уходящей группой у атома C<sub>(5)</sub>, что открывало бы возможность варьировать заместитель в этом положении реакциями нуклеофильного замещения. Хотя в литературе упоминалась возможность неселективного алкилирования алкилиндолизинов в ядро [5], слабая степень сопряжения группы 5-NR<sub>2</sub> с индолизиновым остатком [4] позволяла ожидать селективной атаки алкилирующего агента именно по аминогруппе.

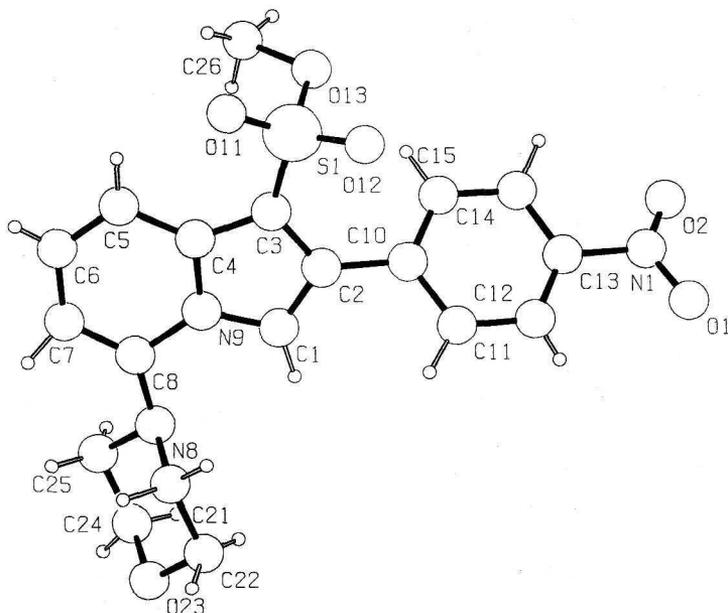
Нами предпринята попытка метилирования 5-морфолил-2-(*n*-нитрофенил)индолизина **1**. При использовании в качестве алкилирующего агента иодистого метила наблюдалась лишь регенерация исходного вещества. В реакции индолизина **1** с диметилсульфатом исходное вещество полностью вступило в реакцию. С целью выделить ионную компоненту алкилирования (соль индолизил-5-триалкиламмония), реакционная смесь была обработана эфиром, а выпавший осадок растворен в серной кислоте и переосажден хлорной кислотой. Выделенное вещество по данным рентгеноструктурного анализа представляло собой метиловый эфир 5-морфолино-2-(*n*-нитрофенил)индолизинсульфокислоты-1 (**2**).

Структура образующегося соединения однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. По данным РСА группа SO<sub>2</sub>OMe ковалентно связана с атомом C<sub>(1)</sub>, хотя отклонение атома серы от плоскости индолизинового цикла довольно велико и составляет почти 20°.

\* Сообщение 12 см. [1].



Фенильный цикл образует с плоским индолизиновым фрагментом угол  $44^\circ$ , а с нитрогруппой —  $16^\circ$ . Как и в случае других индолизинов (см. обсуждение в работе [4]), в скелете молекулы **2** наблюдается отчетливое альтернирование длин простых и двойных связей по цепочке  $\text{C}_{(5)}\text{C}_{(6)}\text{C}_{(7)}\text{C}_{(8)}\text{C}_{(9)}\text{C}_{(1)}\text{C}_{(2)}\text{C}_{(3)}$ . Аминогруппа в положении 5 отделена тремя двойными связями от 1-метилсульфогруппы, и заместители находятся в формальном сопряжении друг с другом. Такое сопряжение можно выявить на структурном уровне, сопоставляя геометрию фрагментов  $\text{N-C}_{(5)}\text{C}_{(6)}\text{C}_{(7)}\text{C}_{(8)}\text{C}_{(9)}\text{C}_{(1)}$  в индолизине **2** и 5-аминоиндолизине, не содержащем акцептора в положении 1 (ср. данные РСА для 5-гексаметиленимино-2-(*p*-нитрофенил)индолизина [4]). Оказывается, что введение акцепторной группы в положение 1 приводит к укорочению связей  $\text{N-C}_{(5)}$ ,  $\text{C}_{(6)}-\text{C}_{(7)}$  и  $\text{C}_{(9)}-\text{C}_{(1)}$ , тогда как связи  $\text{C}_{(5)}-\text{C}_{(6)}$  и  $\text{C}_{(8)}-\text{C}_{(9)}$  незначительно удлиняются.



Нумерация атомов и структура соединения **2**

Координаты атомов ( $\times 10^4$ ) и эквивалентные изотропные параметры ( $U_{eq} \times 10^3$ ) в исследованной структуре

Атом	x	y	z	$U_{eq}$
C <sub>(1)</sub>	3360(7)	698(13)	3745(3)	23(2)
C <sub>(2)</sub>	4426(7)	398(14)	3635(3)	23(2)
C <sub>(3)</sub>	4817(7)	137(13)	3230(3)	24(2)
C <sub>(4)</sub>	3962(7)	-1430(14)	3121(3)	30(2)
C <sub>(5)</sub>	3910(8)	-3325(14)	2815(3)	31(3)
C <sub>(6)</sub>	2962(8)	-4591(15)	2844(3)	38(3)
C <sub>(7)</sub>	2046(8)	-4108(14)	3131(3)	35(3)
C <sub>(8)</sub>	2060(7)	-2325(14)	3429(3)	30(2)
N <sub>(9)</sub>	3071(5)	-1028(11)	3433(2)	26(2)
C <sub>(10)</sub>	5084(6)	3103(11)	3940(3)	26(2)
C <sub>(11)</sub>	4501(7)	4924(11)	4091(3)	32(3)
C <sub>(12)</sub>	5110(6)	6386(14)	4414(3)	38(3)
C <sub>(13)</sub>	6259(6)	6013(12)	4581(3)	36(3)
C <sub>(14)</sub>	6861(7)	4212(12)	4444(3)	42(3)
C <sub>(15)</sub>	6259(6)	2793(14)	4105(3)	41(3)
N <sub>(1)</sub>	6901(7)	7512(13)	4938(3)	50(2)
O <sub>(1)</sub>	6434(6)	9239(12)	4985(2)	71(2)
O <sub>(2)</sub>	7789(6)	6928(10)	5178(2)	60(2)
N <sub>(8)</sub>	1269(6)	-1609(11)	3763(2)	36(2)
C <sub>(21)</sub>	443(8)	-24(16)	3552(4)	45(3)
C <sub>(22)</sub>	-233(10)	878(18)	3975(4)	67(4)
O <sub>(23)</sub>	-867(6)	-808(11)	4207(2)	71(2)
C <sub>(24)</sub>	-91(11)	-2400(20)	4406(5)	73(4)
C <sub>(25)</sub>	594(9)	-3346(17)	3982(4)	55(3)
S <sub>(1)</sub>	5954(2)	561(4)	2858(1)	43(1)
O <sub>(11)</sub>	5722(5)	-513(10)	2380(2)	52(2)
O <sub>(12)</sub>	6192(5)	2762(11)	2845(2)	65(2)
O <sub>(13)</sub>	7068(5)	-347(10)	3163(2)	48(2)
C <sub>(26)</sub>	7112(10)	-2710(18)	3204(4)	58(3)
H <sub>(1)</sub>	2850(50)	1140(90)	4020(20)	7(17)
H <sub>(5)</sub>	4540(60)	-3600(110)	2590(20)	40(20)
H <sub>(6)</sub>	2980(70)	-5490(130)	2620(30)	60(30)
H <sub>(7)</sub>	1190(60)	-4630(110)	3120(20)	40(20)
H <sub>(11)</sub>	3650(70)	5020(130)	3950(30)	70(30)
H <sub>(12)</sub>	4750(80)	7360(150)	4560(30)	90(30)
H <sub>(14)</sub>	7760(70)	3810(140)	4620(30)	80(30)
H <sub>(15)</sub>	6660(80)	1540(170)	4030(30)	100(30)
H <sub>(211)</sub>	-170(70)	-430(120)	3200(30)	60(20)
H <sub>(212)</sub>	860(70)	1220(140)	3370(30)	70(30)
H <sub>(221)</sub>	230(50)	1060(100)	4280(20)	20(20)
H <sub>(222)</sub>	-850(60)	1360(110)	3740(20)	30(20)
H <sub>(241)</sub>	-330(170)	-2700(300)	4560(70)	240(90)
H <sub>(242)</sub>	410(50)	-1720(100)	4650(20)	13(19)
H <sub>(251)</sub>	40(60)	-3910(120)	3690(30)	50(20)
H <sub>(252)</sub>	1120(60)	-4000(120)	4240(30)	50(20)
H <sub>(261)</sub>	6430(80)	-2970(130)	3450(30)	80(30)
H <sub>(262)</sub>	6900(50)	-2950(100)	2870(20)	20(20)
H <sub>(263)</sub>	7730(70)	-2770(130)	3490(30)	70(30)

Длины связей  $d$  (Å) в молекуле исследованного соединения

Связь	$d$	Связь	$d$
C <sub>(1)</sub> —C <sub>(2)</sub>	1.352(10)	C <sub>(12)</sub> —C <sub>(13)</sub>	1.371(7)
C <sub>(1)</sub> —N <sub>(9)</sub>	1.382(9)	C <sub>(13)</sub> —C <sub>(14)</sub>	1.390(8)
C <sub>(2)</sub> —C <sub>(3)</sub>	1.420(10)	C <sub>(13)</sub> —N <sub>(1)</sub>	1.475(10)
C <sub>(2)</sub> —C <sub>(10)</sub>	1.499(10)	C <sub>(14)</sub> —C <sub>(15)</sub>	1.394(8)
C <sub>(3)</sub> —C <sub>(4)</sub>	1.404(11)	N <sub>(1)</sub> —O <sub>(2)</sub>	1.205(8)
C <sub>(3)</sub> —S <sub>(1)</sub>	1.709(8)	N <sub>(1)</sub> —O <sub>(1)</sub>	1.225(9)
C <sub>(4)</sub> —N <sub>(9)</sub>	1.378(10)	N <sub>(8)</sub> —C <sub>(21)</sub>	1.452(11)
C <sub>(4)</sub> —C <sub>(5)</sub>	1.434(11)	N <sub>(8)</sub> —C <sub>(25)</sub>	1.483(12)
C <sub>(5)</sub> —C <sub>(6)</sub>	1.354(11)	C <sub>(21)</sub> —C <sub>(22)</sub>	1.508(13)
C <sub>(6)</sub> —C <sub>(7)</sub>	1.372(12)	C <sub>(22)</sub> —O <sub>(23)</sub>	1.447(12)
C <sub>(7)</sub> —C <sub>(8)</sub>	1.364(11)	O <sub>(23)</sub> —C <sub>(24)</sub>	1.411(13)
C <sub>(8)</sub> —N <sub>(8)</sub>	1.382(10)	C <sub>(24)</sub> —C <sub>(25)</sub>	1.526(15)
C <sub>(8)</sub> —N <sub>(9)</sub>	1.418(10)	S <sub>(1)</sub> —O <sub>(12)</sub>	1.416(7)
C <sub>(10)</sub> —C <sub>(15)</sub>	1.391(7)	S <sub>(1)</sub> —O <sub>(11)</sub>	1.418(6)
C <sub>(10)</sub> —C <sub>(11)</sub>	1.402(7)	S <sub>(1)</sub> —O <sub>(13)</sub>	1.553(6)
C <sub>(11)</sub> —C <sub>(12)</sub>	1.393(8)	O <sub>(13)</sub> —C <sub>(26)</sub>	1.495(12)

Рационально объяснить обнаруженное направление реакции достаточно трудно. Следует полагать, что 2-*n*-нитрофенильная группа серьезно дезактивирует пиррольный фрагмент индолизина **1** по отношению к электрофильной атаке. Так, нам не удалось осуществить с соединением **1** стандартных для индолизинов реакций ацилирования (ацетилирования уксусным ангидридом или бензоилирования хлористым бензоилом). Аминогруппа в положении 5 также оказывается дезактивированной, причем возможно не столько по причине сопряжения, а из-за стерических факторов (неподеленная пара в аминоиндолизинах по данным РСА направлена в сторону *peri*-расположенного протона 3-Н). Кроме того, 5-аминогруппа по-видимому стерически препятствует атаке электрофила в положение 3. Так, по нашим предварительным данным, трифторацетилирование индолизина **1** приводит к смеси 1- и 3-трифторацетилпроизводных, тогда как 2-ариндолизины образуют обычно исключительно 3-изомер [6]. Таким образом, положение 3 ядра индолизина (и вся молекула в целом) дезактивировано по отношению к реакции метилирования. Не вполне ясно, однако, почему в этом случае диметилсульфат проявляет нетипичные сульфлирующие свойства.

Валентные углы  $\omega$  (град.) в молекуле исследованного соединения

Угол	$\omega$	Угол	$\omega$
C <sub>(2)</sub> —C <sub>(1)</sub> —N <sub>(9)</sub>	108.0(7)	C <sub>(12)</sub> —C <sub>(13)</sub> —C <sub>(14)</sub>	122.9(8)
C <sub>(1)</sub> —C <sub>(2)</sub> —C <sub>(3)</sub>	108.7(7)	C <sub>(12)</sub> —C <sub>(13)</sub> —N <sub>(1)</sub>	120.1(7)
C <sub>(1)</sub> —C <sub>(2)</sub> —C <sub>(10)</sub>	123.0(7)	C <sub>(14)</sub> —C <sub>(13)</sub> —N <sub>(1)</sub>	116.9(7)
C <sub>(3)</sub> —C <sub>(2)</sub> —C <sub>(10)</sub>	128.0(7)	C <sub>(13)</sub> —C <sub>(14)</sub> —C <sub>(15)</sub>	117.1(8)
C <sub>(4)</sub> —C <sub>(3)</sub> —C <sub>(2)</sub>	106.6(7)	C <sub>(10)</sub> —C <sub>(15)</sub> —C <sub>(14)</sub>	121.2(8)
C <sub>(4)</sub> —C <sub>(3)</sub> —S <sub>(1)</sub>	123.3(6)	O <sub>(2)</sub> —N <sub>(1)</sub> —O <sub>(1)</sub>	125.2(8)
C <sub>(2)</sub> —C <sub>(3)</sub> —S <sub>(1)</sub>	129.4(6)	O <sub>(2)</sub> —N <sub>(1)</sub> —C <sub>(13)</sub>	118.9(7)
N <sub>(9)</sub> —C <sub>(4)</sub> —C <sub>(3)</sub>	106.9(7)	O <sub>(1)</sub> —N <sub>(1)</sub> —C <sub>(13)</sub>	115.8(7)
N <sub>(9)</sub> —C <sub>(4)</sub> —C <sub>(5)</sub>	118.7(8)	C <sub>(8)</sub> —N <sub>(8)</sub> —C <sub>(21)</sub>	115.5(7)
C <sub>(3)</sub> —C <sub>(4)</sub> —C <sub>(5)</sub>	134.0(8)	C <sub>(8)</sub> —N <sub>(8)</sub> —C <sub>(25)</sub>	113.0(7)
C <sub>(6)</sub> —C <sub>(5)</sub> —C <sub>(4)</sub>	117.1(8)	C <sub>(21)</sub> —N <sub>(8)</sub> —C <sub>(25)</sub>	108.0(7)
C <sub>(5)</sub> —C <sub>(6)</sub> —C <sub>(7)</sub>	123.6(9)	N <sub>(8)</sub> —C <sub>(21)</sub> —C <sub>(22)</sub>	110.1(8)
C <sub>(8)</sub> —C <sub>(7)</sub> —C <sub>(6)</sub>	121.2(9)	O <sub>(23)</sub> —C <sub>(22)</sub> —C <sub>(21)</sub>	109.4(9)
C <sub>(7)</sub> —C <sub>(8)</sub> —N <sub>(8)</sub>	130.5(8)	C <sub>(24)</sub> —O <sub>(23)</sub> —C <sub>(22)</sub>	110.7(8)
C <sub>(7)</sub> —C <sub>(8)</sub> —N <sub>(9)</sub>	116.7(7)	O <sub>(23)</sub> —C <sub>(24)</sub> —C <sub>(25)</sub>	111.1(9)
N <sub>(8)</sub> —C <sub>(8)</sub> —N <sub>(9)</sub>	112.7(7)	N <sub>(8)</sub> —C <sub>(25)</sub> —C <sub>(24)</sub>	107.8(9)
C <sub>(4)</sub> —N <sub>(9)</sub> —C <sub>(1)</sub>	109.7(7)	O <sub>(12)</sub> —S <sub>(1)</sub> —O <sub>(11)</sub>	118.1(4)
C <sub>(4)</sub> —N <sub>(9)</sub> —C <sub>(8)</sub>	122.4(7)	O <sub>(12)</sub> —S <sub>(1)</sub> —O <sub>(13)</sub>	102.8(4)
C <sub>(1)</sub> —N <sub>(9)</sub> —C <sub>(8)</sub>	127.9(7)	O <sub>(11)</sub> —S <sub>(1)</sub> —O <sub>(13)</sub>	110.7(4)
C <sub>(15)</sub> —C <sub>(10)</sub> —C <sub>(11)</sub>	120.0(7)	O <sub>(12)</sub> —S <sub>(1)</sub> —C <sub>(3)</sub>	108.9(4)
C <sub>(15)</sub> —C <sub>(10)</sub> —C <sub>(2)</sub>	119.4(7)	O <sub>(11)</sub> —S <sub>(1)</sub> —C <sub>(3)</sub>	109.0(4)
C <sub>(11)</sub> —C <sub>(10)</sub> —C <sub>(2)</sub>	120.4(6)	O <sub>(13)</sub> —S <sub>(1)</sub> —C <sub>(3)</sub>	106.7(4)
C <sub>(12)</sub> —C <sub>(11)</sub> —C <sub>(10)</sub>	119.0(7)	C <sub>(26)</sub> —O <sub>(13)</sub> —S <sub>(1)</sub>	115.2(6)
C <sub>(13)</sub> —C <sub>(12)</sub> —C <sub>(11)</sub>	119.6(8)		

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Реакция индолизина 1 с диметилсульфатом.** Индолизин **1** (0.165 г, 0.51 ммоль) нагревают в растворе 2.8 г диметилсульфата 36 ч при 80 °С. Прозрачный раствор выливают в 50 мл эфира, образовавшийся осадок отфильтровывают, высушивают, растворяют в 4 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, добавляют 5 мл хлорной кислоты и разбавляют водой до объема 80 мл. После охлаждения раствора до 5 °С выпавший осадок индолизина **2** отфильтровывают и используют монокристаллы для РСА. Выход вещества (до обработки кислотой) 0.14 г (65%).

**Рентгеноструктурное исследование соединения 2** проведено на автоматическом монокристалльном дифрактометре САD-4 на излучении  $\lambda$ МоК $\alpha$ . Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли в интервале 8–10 углов  $\theta$  по 25 рефлексам. Кристаллы изученного соединения относятся к моноклинной сингонии (пространственная группа  $P2_1/n$ ) с параметрами элементарной ячейки  $a = 11.456(3)$ ,  $b = 6.309(3)$ ,  $c = 25.952(13)$  Å,  $\beta = 94.91(3)^\circ$ ,  $Z = 4$ . Структура решена прямыми методами по комплексу программ

SHELXS-97 [7] и уточнена полноматричным МНК по комплексу SHELXL-97 [8] в анизотропном приближении для атома серы. Остальные атомы уточнены в изотропном приближении. Все атомы водорода локализованы из разностного Фурье-синтеза электронной плотности и так же уточнены изотропно. Окончательный  $R$ -фактор составил 0.0705 по 903 независимым отражениям с  $I > 2\sigma(I)$ .

Позиционные параметры атомов в исследованном соединении и изотропные тепловые параметры, эквивалентные соответствующим анизотропным, приведены в табл. 1. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 2 и 3 — соответственно. Пространственное расположение атомов в молекуле и их нумерация представлены на рисунке [9].

*Работа выполнялась при поддержке РФФИ (Грант 99-03-33076а). Авторы также выражают благодарность РФФИ за финансовую поддержку в оплате лицензии на пользование Кембриджским банком структурных данных (проект № 96-07-89187).*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, *XTC*, 401 (2000).
2. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, *XTC*, 998 (1997).
3. E. V. Babaev, A. V. Efimov, D. A. Maiboroda, K. Jug, *Ann. Europ. J. Org. Chem.*, 193 (1998).
4. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, С. Г. Жуков, В. Б. Рыбаков, *XTC*, 983 (1998).
5. D. O. Holland, J. H. C. J. Naylor, *J. Chem. Soc.*, 6, 1657 (1955).
6. Е. В. Бабаев, С. И. Бобровский, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 1570 (1988).
7. G. M. Sheldrick, *SHELXS-97. Program for the Solution of Crystal Structures.*, University of Göttingen. Germany, 1997.
8. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures.*, University of Göttingen. Germany, 1997.
9. A. L. Spec, *PLUTON-92. Molecular Graphics Program.*, University of Utrecht. The Netherlands, 1992.

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899,  
Россия  
e-mail: babaev@org.chem.su

Поступило в редакцию 18.03.99