

УДК 547.759.4; 548.737

СИНТЕЗ 2,3-ДИГИДРОИНДОЛИЗИНОВ РЕАКЦИЕЙ ИЛИДОВ *N*-ФЕНАЦИЛ-2-ХЛОРПИРИДИНИЯ С АКТИВИРОВАННЫМИ АЛКЕНАМИ

Г.Е.Хорошилов, И.В.Демчак, В.С.Броварец*, Э.Б.Русанов**

Луганский национальный педагогический университет им. Тараса Шевченко
91011, г. Луганск, ул. Оборонная, 2. E-mail: demchak@mail.ru

* Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины

** Институт органической химии НАН Украины

Ключевые слова: илиды пиридиния; транс-1,1-дициано-1,3-бутадиены; 2,3-дигидроиндолизины; реакция Михаэля

Взаимодействием илидов *N*-фенацил-2-хлорпиридиния с транс-1,1-дициано-1,3-бутадиенами или ω -нитростиролом получены замещенные 2,3-дигидроиндолизины, строение которых доказано спектральными методами и РСА.

THE SYNTHESIS OF 2,3-DIHYDROINDOLIZINES BY THE REACTION OF *N*-PHENACYL-2-CHLOROPYRIDINIUM YLIDES WITH ACTIVATED ALKENES

G. Ye. Khoroshilov, I. V. Demchak, V. S. Brovarets, E. B. Rusanov

*The substituted 2,3-dihydroindolizines have been obtained by the interaction of *N*-phenacyl-2-chloropyridinium ylides with trans-1,1-dicyano-1,3-butadienes or ω -nitrostyrole. The structure of the compounds obtained has been proven by the spectral methods and X-ray diffraction analysis.*

СИНТЕЗ 2,3-ДИГИДРОИНДОЛІЗИНІВ РЕАКЦІЄЮ ІЛІДІВ *N*-ФЕНАЦИЛ-2-ХЛОРПІРИДИНІЮ З АКТИВОВАНИМИ АЛКЕНАМИ

Г.Є.Хорошилов, І.В.Демчак, В.С.Броварець, Е.Б.Русанов

*Взаємодією ілідів *N*-фенацил-2-хлорпіридинію з транс-1,1-диціано-1,3-бутадієнами або ω -нітростиролом отримані заміщені 2,3-дигідроіндолізини, будову яких доведено спектральними методами та РСА.*

Илиды пиридиния находят широкое применение в синтезе аннелированных гетероциклических систем с мостиковым атомом азота [1-3].

Ранее было показано [4, 5], что при взаимодействии илидов *N*-фенацилпиридиния, содержащих в положении 3 пиридинового кольца нитрильную или сложноэфирную группу, с транс-1,1-дициано-1,3-бутадиенами образуются замещенные 1,2,3,9-тетрагидроиндолизины. При этом реакция протекает как $[\pi^4s + \pi^2s]$ -циклоприсоединение илида к диену [6]. При реакции илидов *N*-фенацилпиридиния, не содержащих заместителей в пиридиновом ядре, с арилметиленмалононитрилами и арилметилениацетидами в зависимости от условий получают функционализированные циклопропаны, 2,3-дигидрофены и 1,2,3,4-тетрагидропиридиния [7-13]. При взаимодействии же арилметиленмалононитрилов с илидами *N*-фенацил-2-хлор(бром)пиридиния образуются 1-(2-арил-1-ароилвинил)-2-дицианометил-1,2-дигидропиридиния [14-16].

Продолжая начатые ранее исследования [17], мы изучили взаимодействие илидов *N*-фенацил-2-хлорпиридиния **1** с такими активированными алкенами как ω -нитростирол **2** и транс-1,1-дициано-1,3-бутадиены **4**. В результате были полу-

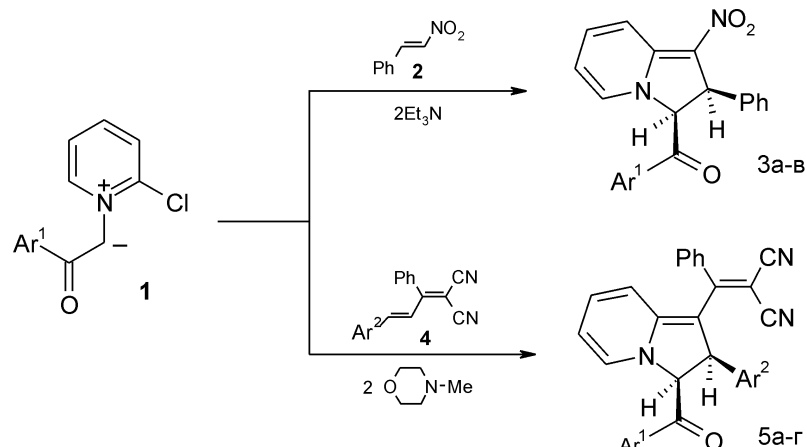
чены неизвестные ранее труднодоступные замещенные 2,3-дигидроиндолизины **3,5** (схема 1).

По-видимому, процесс гетероциклизации протекает по ионному двустадийному механизму. Илид **1** присоединяется по Михаэлю к активированной двойной связи соединений **2,4** с образованием интермедиатов **A**. Последующее внутримолекулярное замыкание пиррольного фрагмента приводит к 1,2,3-тригидроиндолизинам **B**, в результате дегидрогалогенирования которого образуются 2,3-дигидроиндолизины **3,5** (схема 2).

Строение соединений **3,5** подтверждено комплексными спектральными и рентгеноструктурными исследованиями. Так, в ИК-спектрах соединений **3,5** в области 1684-1696 cm^{-1} присутствуют характерные полосы поглощения карбонильной группы бензоильного фрагмента, связанного с sp^3 -гибридным атомом углерода. Кроме того, соединения **3** характеризуются полосами поглощения нитрогруппы в области 1540-1542 cm^{-1} (*as*) и 1376-1378 cm^{-1} (*s*).

В спектрах ЯМР ^1H производных индолизина **3,5** протоны Н-2 и Н-3 проявляются в виде дублетов при 4,32-5,16 м.д. и 5,72-6,50 м.д. соответственно.

С учетом значений КССВ по уравнению Карплуса-Конроя [17] были рассчитаны торсионные



Ar¹ = C₆H₅ (**3a**), 4-ClC₆H₄ (**3b**), 4-C₂H₅C₆H₄ (**3в**); Ar¹ = Ar² = C₆H₅ (**5a**); Ar¹ = C₆H₅, Ar² = 4-ClC₆H₄ (**5b**); Ar¹ = 4-CH₃OC₆H₄, Ar² = C₆H₅ (**5в**); Ar¹ = 4-*n*-C₄H₉OC₆H₄, Ar² = 4-ClC₆H₄ (**5г**)

Схема 1

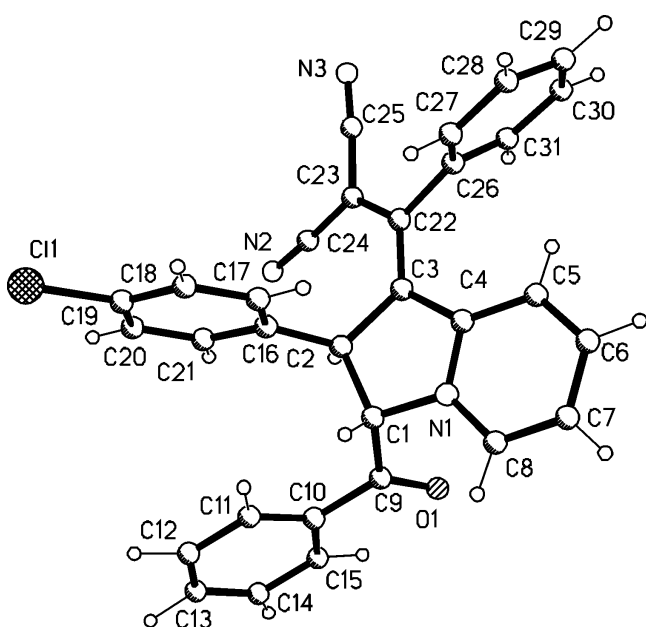


Рис. Общий вид молекулы **5b**.

углы Н-2-С-С-Н-3 (табл. 1), которые показывают, что атомы водорода Н-2 и Н-3 синтезированных соединений имеют *цис*-ориентацию. Отметим, что протоны Н-2 и Н-3 в замещенных 1,2,3,4-тетрагидроиндолизах находятся в *транс*-положении [4,5].

Для однозначного подтверждения структуры полученных веществ нами проведено рентгеноструктурное исследование соединения **5b**. Общий вид молекулы показан на рис., основные геометрические параметры приведены в табл. 2.

Центральная бициклическая система N1C1-C8 практически планарна — среднеквадратичное отклонение атомов из плоскости составляет 0,020 Å. Бензольный цикл C16-21 развернут относительно этой плоскости практически ортогонально на 91°, в то время как атомы C3C22C23C26 образуют двугранный угол в 16,8°, что способствует эффективному сопряжению π-систем связей C3 = C22 с пиридиновым циклом N1C4-C8 и терминальными CN группами. При этом наблюдается делокализация электронной плотности в системе связей

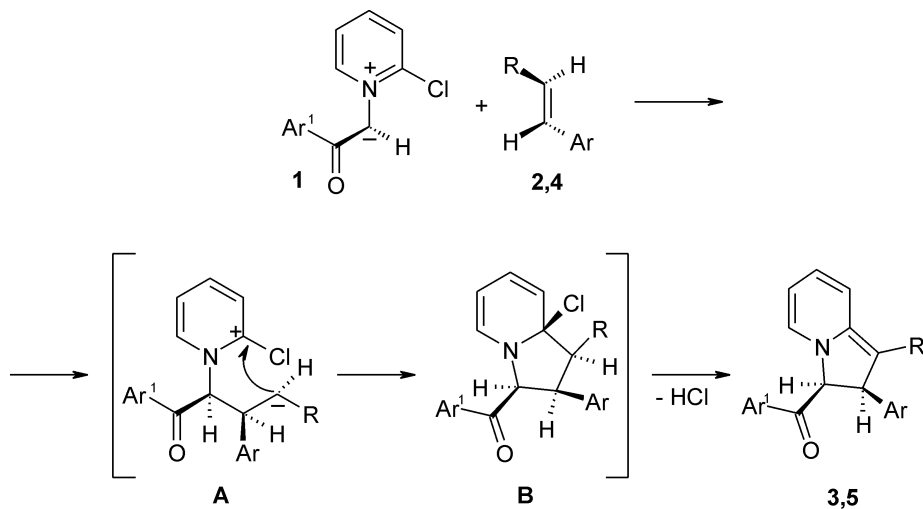


Схема 2

Таблица 1

Торсионные углы Н-2-С-С-Н-3
для соединений 3а-в и 5а-г

Соединение	КССВ, J, Гц	Торсионный угол φ°
3а	3,22	66,2
3б	2,98	68,5
3в	3,14	66,9
5а	2,58	72,8
5б	3,06	67,7
5в	2,54	73,3
5г	2,72	71,2

С4С3С2С2С23, а длины этих связей выравниваются и находятся в диапазоне 1,387-1,420, что характерно для связи С-С в ароматических соединениях. Другие длины связей С-Н1 и С-С в пятичленном цикле N1C1-C4, а также длины связей и валентные углы в молекуле в целом не имеют особенностей и типичны для подобного рода систем.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н синтезированных соединений получены на приборе "Bruker DRX-500", 500 МГц (ДМСО-d₆), внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры записаны на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Температуры плавления измерены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ (пластины Silufol UV-254, ацетон-гексан 3:5, проявитель — пары йода).

Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **5б** с линейными размерами

Таблица 2

Избранные длины связей и валентные углы
в молекуле соединения 5б

Длины связей (А°)	Валентные углы (град.)
C1 N1 1,466(2)	
C1 C9 1,519(3)	N1 C1 C2 104,48(14)
C1 C2 1,561(3)	C3 C2 C1 103,68(14)
C2 C16 1,519(2)	C4 C3 C2 108,58(15)
C2 C3 1,531(2)	N1 C1 C9 111,50(16)
C3 C22 1,388(2)	C9 C1 C2 111,58(16)
C3 C4 1,420(2)	C16 C2 C3 115,22(15)
C4 N1 1,367(2)	C16 C2 C1 110,13(15)
C22 C23 1,407(2)	C22 C3 C4 125,78(16)
C22 C26 1,494(2)	C22 C3 C2 125,64(15)
C23 C24 1,417(3)	N1 C4 C5 115,46(16)
C23 C25 1,419(3)	N1 C4 C3 110,57(15)
C9 O1 1,208(2)	C5 C4 C3 133,91(17)
C24 N2 1,149(2)	C6 C5 C4 120,30(19)
C25 N3 1,144(3)	

0,45 x 0,30 x 0,20 мм проведено при комнатной температуре на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λMoKα-излучение, графитовый монохроматор, θ_{макс} 28,34°, сегмент сферы -20° ≤ h ≤ 19, -12° ≤ k ≤ 19, -26° ≤ l ≤ 30). Всего было собрано 24762 отражения, из которых 6154 являются независимыми (R-фактор усреднения 0,0417). Кристаллы соединения **5б** ромбические, пространственная группа P_{всп}, a = 15,2293(3), b = 14,2662(3), c = 22,7540(5) Å, V = 4943,63(18) Å³, Z = 8, d_c = 1,306, μ 0,184 мм⁻¹, F(000) 2016. Структура расшифрована прямым методом и уточнена методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении с использованием программ SHELXS97 и SHELXL97 [19, 20]. В уточнении использовано 3480 отражений с I > 2σ (I), (405 уточняемых параметров, число отражений на параметр — 8,59, использована весовая схема ω = 1/[σ²(Fo²) + (0,0423P)² + 1,2387P], где P = (Fo² + 2Fc²)/3, отношение максимального(среднего) сдвига к погрешности в последнем цикле — 0,002 (0,000). Была введена коррекция поглощения по программе SADABS (отношение минимальной к максимальной коррекции T_{мин} / T_{макс} = 0,828310). Все атомы водорода выявлены объективно из разностного ряда Фурье и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расходимости R1 0,0482, R_w(F²) 0,1019, GOF 1,010 по отражениям с I > 2σ (I); по всем независимым отражениям R1(F) 0,0993, R_w(F²) 0,1235, GOF 1,010. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье после последнего цикла уточнения — 0,18 и -0,32 е/А°.

Илиды N-фенацил-2-хлорпиридиния **1** генерировались в реакционной смеси без выделения при обработке соответствующих бромидов N-фенацил-2-хлорпиридиния третичным основанием. Транс-1,1-дициано-1,3-бутадienes **4** синтезированы по методике [4, 5].

2,3-Дигидроиндолизин 3а-в. К суспензии 2,5 ммоль соли **1** и 2,5 ммоль ω-нитростирола **2** в 10 мл этанола при перемешивании добавляют 5,0 ммоль триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течении 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают этанолом, затем гексаном и перекристаллизовывают из этанола или n-бутанола.

3-Бензил-1-нитро-2-фенил-2,3-дигидроиндолизин (3а). Выход — 56%. Т.пл. — 154-156°С (nBuOH). Найдено, %: С — 73,28; Н — 4,72; N — 8,09. С₂₁Н₁₆Н₂О₃. Вычислено, %: С — 73,24; Н — 4,68; N — 8,13. М. 344,36. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1696 (C=O); 1540 (NO₂, as); 1378 (NO₂, s). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 4,32 д (1H, Н-2, J = 3,22 Гц), 6,50 д (1H, Н-3, J = 3,22 Гц), 7,06 т (1H, Н-6, J = 6,71 Гц), 7,15 д (2H, аром, J = 6,87 Гц), 7,31-7,40 м (3H, аром), 7,61 т (2H, аром, J = 7,78 Гц), 7,75-7,83 м (3H, аром), 8,06 т (1H, Н-7, J = 7,91 Гц), 8,12 д (1H, Н-8, J = 8,65 Гц), 8,18 д (1H, Н-5, J = 6,40 Гц).

1-Нитро-2-фенил-3-(4-хлорбензоил)-2,3-дигидроиндолизин (3б). Выход — 51%. Т.пл. — 224–226°C (*n*-BuOH). Найдено, %: С — 66,65; Н — 4,02; N — 7,48. С₂₁H₁₅N₂ClO₃. Вычислено, %: С — 66,58; Н — 3,99; N — 7,40. М. 378,81. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1684 (C=O); 1540 (NO₂, *as*); 1376 (NO₂, *s*). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4,34 д (1H, H-2, J = 2,98 Гц), 6,48 д (1H, H-3, J = 2,98 Гц), 7,06 т (1H, H-6, J = 6,71 Гц), 7,16 д (2H, аром, J = 7,34 Гц), 7,30–7,40 м (3H, аром), 7,70 д (2H, аром, J = 8,28 Гц), 7,81 д (2H, аром, J = 8,39 Гц), 8,05 т (1H, H-7, J = 8,00 Гц), 8,12 д (1H, H-8, J = 8,54 Гц), 8,16 д (1H, H-5, J = 6,45 Гц).

1-Нитро-2-фенил-3-(4-этилбензоил)-2,3-дигидроиндолизин (3в). Выход — 48%. Т.пл. — 139°C (разл.) (EtOH). Найдено, %: С — 74,25; Н — 5,38; N — 7,49. С₂₃H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: С — 74,18; Н — 5,41; N — 7,52. М. 372,42. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1688 (C=O); 1542 (NO₂, *as*); 1378 (NO₂, *s*). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1,21 т (3H, CH₂CH₃, J = 7,59 Гц), 2,72 кв (2H, CH₂CH₃, J = 7,55 Гц), 4,32 д (1H, H-2, J = 3,14 Гц), 6,48 д (1H, H-3, J = 3,14 Гц), 7,07 т (1H, H-6, J = 6,72 Гц), 7,17 д (2H, аром, J = 7,05 Гц), 7,31–7,40 м (3H, аром), 7,45 д (2H, аром, J = 8,11 Гц), 7,74 д (2H, аром, J = 8,18 Гц), 8,05 т (1H, H-7, J = 7,75 Гц), 8,12 д (1H, H-8, J = 8,76 Гц), 8,16 д (1H, H-5, J = 6,39 Гц).

2,3-Дигидроиндолизины 5а-г. К суспензии 2,5 ммоль соли **1** и 2,5 ммоль бутадиена **4** в 10 мл метанола при перемешивании добавляют 5,0 ммоль *N*-метилморфолина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течении 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают охлажденным метанолом, затем гексаном и перекристаллизовывают из ацетонитрила.

3-Бензоил-1-(1-фенил-2,2-дициановинил)-2-фенил-2,3-дигидроиндолизин (5а). Выход — 43%. Т.пл. — 264°C (разл.). Найдено, %: С — 82,51; Н — 4,63; N — 9,42. С₃₁H₂₁N₃O. Вычислено, %: С — 82,46; Н — 4,69; N — 9,31. М. 451,52. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2190 (CN); 2164 (CN); 1696 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 5,16 д (1H, H-2, J = 2,58 Гц), 5,46 д (1H, H-8, J = 9,17 Гц), 5,76 д (1H, H-3, J = 2,58 Гц), 6,50 т (1H, H-7, J = 6,77 Гц), 7,10 м (3H, аром), 7,26 с (1H, аром), 7,31–7,64 м (10H, аром), 7,72 т (1H, аром, J = 7,21 Гц), 7,91 д (2H, аром, J = 8,34 Гц).

3-Бензоил-1-(1-фенил-2,2-дициановинил)-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидроиндолизин (5б). Выход — 41%. Т.пл. — 242–244°C. Найдено, %: С — 76,60; Н — 4,19; N — 8,71. С₃₁H₂₀ClN₃O. Вычислено, %:

С — 76,62; Н — 4,15; N — 8,65. М. 485,96. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2192 (CN); 2164 (CN); 1694 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 5,14 д (1H, H-3, J = 2,84 Гц), 5,47 д (1H, H-8, J = 9,52 Гц), 5,72 д (1H, H-2, J = 2,84 Гц), 6,52 т (1H, аром, J = 6,81 Гц), 7,00–7,20 м (3H, аром), 7,26 с (1H, аром), 7,32–7,64 м (9H, аром), 7,74 т (1H, аром, J = 7,6 Гц), 7,88 д (2H, аром, J = 7,4 Гц).

3-(4-Метоксибензоил)-1-(1-фенил-2,2-дициановинил)-2-фенил-2,3-дигидроиндолизин (5в). Выход — 46%. Т.пл. — 203–205°C. Найдено, %: С — 79,78; Н — 4,95; N — 8,71. С₃₂H₂₃N₃O₂. Вычислено, %: С — 79,81; Н — 4,81; N — 8,73. М. 481,54. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2192 (CN); 2166 (CN); 1692 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3,91 с (3H, OCH₃), 4,89 д (1H, H-2, J = 2,54 Гц), 5,47 д (1H, H-8, J = 9,13 Гц), 6,46 д (1H, H-3, J = 2,54 Гц), 6,94 т (1H, H-6, J = 6,71 Гц), 7,15 д (1H, аром, J = 7,45 Гц), 7,20 д (2H, аром, J = 8,89 Гц), 7,30 д (1H, аром, J = 6,82 Гц), 7,35 д (2H, аром, J = 7,20 Гц), 7,39 д (1H, аром, J = 7,31 Гц), 7,49 м (4H, аром), 7,55 м (2H, аром), 7,91 д (2H, аром, J = 8,89 Гц), 8,06 д (1H, H-5, J = 6,37 Гц).

3-(4-*n*-Бутоксибензоил)-1-(1-фенил-2,2-дициановинил)-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидроиндолизин (5г). Выход — 39%. Т.пл. — 217–219°C. Найдено, %: С — 75,39; Н — 5,02; N — 7,58. С₃₅H₂₈ClN₃O₂. Вычислено, %: С — 75,33; Н — 5,06; N — 7,53. М. 558,07. ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2194 (CN); 2166 (CN); 1690 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0,95 т (3H, CH₂CH₃, J = 7,41 Гц), 1,46 дд (2H, CH₂CH₃, J = 14,95 Гц, 7,43 Гц), 1,74 дд (2H, OCH₂CH₂, J = 14,73 Гц, 6,70 Гц), 4,14 дт (2H, OCH₂, J = 6,43 Гц, 6,36 Гц, 2,33 Гц), 4,83 д (1H, H-2, J = 2,72 Гц), 5,47 д (1H, H-8, J = 9,11 Гц), 6,47 д (1H, H-3, J = 2,72 Гц), 6,95 т (1H, H-6, J = 6,66 Гц), 7,16 д (1H, аром, J = 7,51 Гц), 7,19 д (2H, аром, J = 8,86 Гц), 7,30 д (1H, аром, J = 6,68 Гц), 7,35 д (2H, аром, J = 8,44 Гц), 7,48–7,57 м (6H, аром), 7,87 д (2H, аром, J = 8,88 Гц), 8,06 д (1H, H-5, J = 6,34 Гц).

Выводы

1. В результате взаимодействия илидов *N*-фенил-2-хлорпиридиния с активированными алкенами образуются труднодоступные замещенные 2,3-дигидроиндолизины.

2. Изучены спектральные характеристики синтезированных соединений, проведено рентгеноструктурное исследование 3-бензоил-(1-фенил-2,2-дициановинил)-2-(4-хлорфенил)-2,3-дигидроиндолизина.

Литература

1. Литвинов В.П. // *ЖОрХ*. — 1994. — Т. 30, №10. — С. 1572–1598.
2. Литвинов В.П. // *ЖОрХ*. — 1995. — Т. 31, №10. — С. 1441–1481.
3. Литвинов В.П. // *ЖОрХ*. — 1997. — Т. 33, №7. — С. 975–1014.
4. Шестопалов А.М., Литвинов В.П., Шаранин Ю.А., Хорошилов Г.Е. // *Докл. АН СССР*. — 1990. — Т. 312. — С. 1156–1160.
5. Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А., Нестеров В.Н. и др. // *ХГС*. — 1991, №10. — С. 1354–1360.
6. Джилкрист С., Сторр Р. *Органические реакции и орбитальная симметрия*. — М.: Мир, 1976. — 352 с.

7. Шестопалов А.М., Богомолова О.П., Литвинов В.П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. — 1991. — №7. — С. 1630-1637.
8. Шестопалов А.М., Богомолова О.П., Родиновская Л.А. и др. // Докл. АН СССР. — 1991. — Т. 317, №1. — С. 112-117.
9. Родиновская Л.А., Богомолова О.П., Шестопалов А.М., Литвинов В.П. // Докл. АН СССР. — 1992. — Т. 324, №3. — С. 585-588.
10. Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Богомолова О.П., Литвинов В.П. “Тез. докл. V Всесоюз. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений”. — Черногловка, 1991. — Ч. 1. — 94 с.
11. Shestopalov A.M., Bogomolova O.P., Litvinov V.P. “XIV Intern. symp. on the organic chemistry of sulfur”. — Lodz, Poland, 1990. — 17 p.
12. Shestopalov A.M., Bogomolova O.P., Litvinov V.P. // Synthesis. — 1991. — №4. — P. 277-278.
13. Bogomolova O.P. In: “VIII conf. of young sci. on organic and bioorganic chemistry”. — Riga, 1991. — 47 p.
14. Хорошилов Г.Е. // ХГС. — 2001, №10. — С. 1245-1249.
15. Нестеров В.Н. // Изв. АН. Сер. хим. — 1998. — №1. — С. 181-183.
16. Автонов А.И., Нестеров В.Н., Шаранин Ю.А., Стручков Ю.Т. // Изв. АН. Сер. хим. — 1996. — №2. — С. 434-436.
17. Гюнтер Х. Введение в курс спектроскопии ЯМР. — М.: Мир, 1984. — 478 с.
18. Sheldrick G.M. (1997) SHELXS97. Program for the Solution of Crystal Structure, University of Gottingen, Germany.
19. Sheldrick G.M. SHELXL97. Program for the Refinement of crystal Structures, University of Gottingen, Gottingen, Germany.

Надійшла до редакції 25.02.2008 р.