

С. В. Толкунов, М. Н. Кальницкий, С. Н. Лящук,
С. Ю. Суйков, М. Ю. Зубрицкий, В. И. Дуленко

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИДИНОВЫЕ ОСНОВАНИЯ.
ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ
В 1,7-ДИМЕТИЛ-3(2Н)-БЕНЗО[*b*]ФУРО[2,3-*c*]ПИРИДОНЕ

Изучены нитрование, бромирование, роданирование и ацилирование 1,7-диметил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридона. Показано, что в зависимости от условий нитрования образуется либо 4-нитро-, либо 4,6-динитропроизводное. Бромирование бромом и роданирование диороданом приводит к бромпроизводному по положению 4. При ацилировании хлористым ацетилом получается продукт замещения по атому С(6), а хлористым бензоилом — по атомам С(4) и С(6). Обобщены результаты расчетов в приближении МПДП.

Продолжая наши исследования изостеров β-карболинов [1—3], мы изучили особенности электрофильного замещения в 1,7-диметил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридононе (I). Соединение I интересно тем, что электрофильное замещение в нем может направляться как в конденсированное бензольное кольцо, так и в положение 4 пиридинового кольца [4, 5]. Действительно, расчеты электронной структуры 1-метил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридона и его протонированной формы в приближении МПДП [6] указывают, что наибольший отрицательный заряд сосредоточен на атоме С(4) пиридинового кольца (рис. 1), причем при переходе от непротонированной к протонированной форме наблюдается как абсолютное, так и относительное приращение отрицательного заряда на указанном атоме:

$$Q(C_{(4)}) : Q(C_{(6)}) : Q(C_{(8)}) \text{ (нейтр.)} = 1 : 0,93 : 0,77 ;$$

$$Q(C_{(4)}) : Q(C_{(6)}) : Q(C_{(8)}) \text{ (катион)} = 1 : 0,51 : 0,46$$

Для коэффициентов АО ВЗМО наблюдается противоположная ситуация

$$\psi^2(C_{(4)}) : \psi^2(C_{(6)}) : \psi^2(C_{(8)}) \text{ (нейтр.)} = 1 : 0,29 : 0,13 ;$$

$$\psi^2(C_{(4)}) : \psi^2(C_{(6)}) : \psi^2(C_{(8)}) \text{ (катион)} = 1 : 16,7 : 18,4.$$

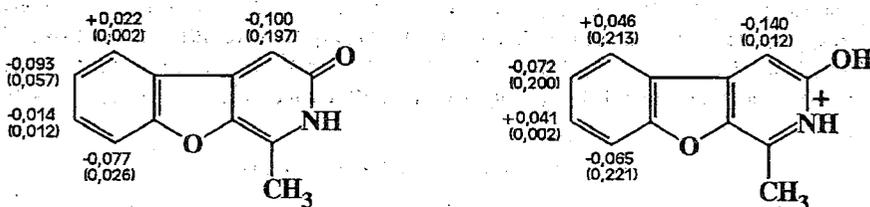
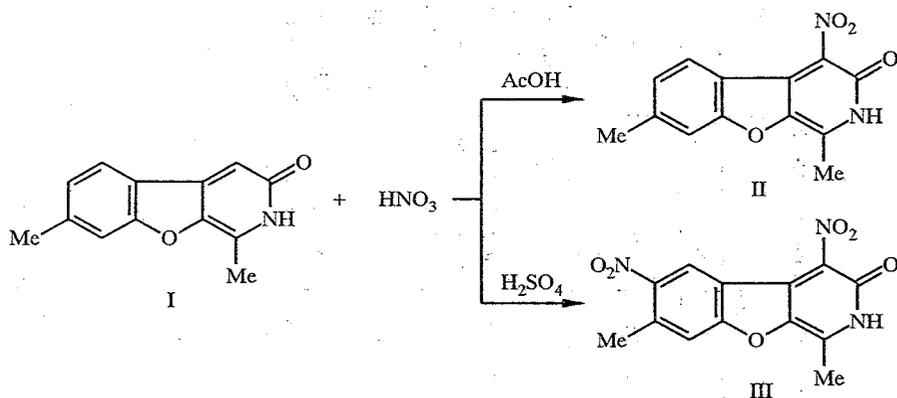


Рис. 1. Эффективные заряды на атомах 1-метил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридона и его протонированной формы (квадраты коэффициентов АО в ВЗМО указаны в скобках)

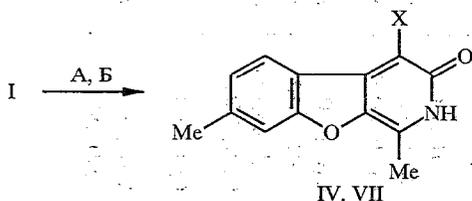
Так как реакции электрофильного замещения проводятся в средах с высокой кислотностью, то прогнозирование направления этого процесса следует проводить с использованием электронных характеристик катиона. Основываясь на результатах расчетов и предыдущих исследованиях [1—3], можно предположить, что «жесткие» электрофилы (например, NO₂⁺) будут атаковать преимущественно атом С(4) пиридинового кольца катиона, так как кулоновские взаимодействия в реакциях таких электрофилов являются доминирующими. Положение 6 гораздо менее подвержено электрофильной

атаке «жестким» электрофилом, хотя она в принципе не исключена и может иметь место при ужесточении условий реакции. Иная ситуация наблюдается при взаимодействии пиридона с «мягкими» электрофилами (например, CH_3CO^+), которое происходит, в основном, по атомам, с максимальными коэффициентами АО, входящим в ВЗМО. Кулоновские взаимодействия в этом случае значительно меньше влияют на ориентацию и могут проявляться лишь в тех случаях, когда коэффициенты АО различных атомов близки. Так, учитывая, что $\psi^2\text{C}(8) \sim \psi^2\text{C}(6)$, но $[\text{Q}(\text{C}(8))] < [\text{C}(6)]$, прогнозируемым направлением атаки ацилийкатиона является атом $\text{C}(6)$. В том случае, когда используется электрофил «средней жесткости» (PhCO^+), следует ожидать его равновероятного взаимодействия с катионом по положениям 4 и 6.

Полученные нами результаты хорошо согласуются с приведенными выше рассуждениями. Так, нитрование бензофуоропиридона I 99% азотной кислотой в среде уксусной кислоты приводит к 4-нитропроизводному (II) с хорошим выходом (см. табл. I). В более жестких условиях — при нитровании смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот — образуется 4,6-динитропроизводное (III).



Бромирование соединения I одним эквивалентом брома в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия (A) приводит к его 4-бромзамещенному (IV). Ожидалось, что при использовании двух эквивалентов брома реакция будет происходить также и по группе $1-\text{CH}_3$, поскольку ранее нами было показано, что в этих условиях 1-метилзамещенные бензо[b]фуоро[2,3-с]пиридин легко бромруются с образованием смеси монобромметильных и дибромметильных производных [7]. Однако в случае бензо[b]фуоро[2,3-с]пиридина I использование избытка брома не привело к продуктам бромирования по метильной группе и был получен только бромид IV. Возможно, он образуется в первую очередь и далее выводится из сферы реакции вследствие плохой растворимости.



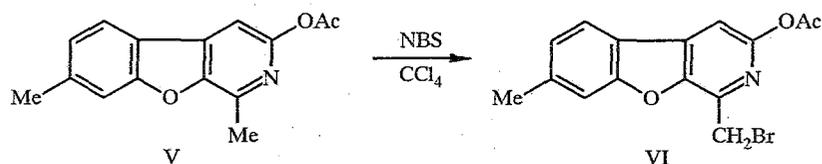
A Br_2 , AcOH , AcONa ; B KSCN , Br_2 , AcOH , IV X = Br, VII X = SCN

Следует отметить, что в случае 1,7-диметил-3-ацетоксибензо[b]фуоро[2,3-с]пиридина (V), представляющего собой «закрепленную» енольную форму соединения I, бромирование N-бромсукцинимидом проходит

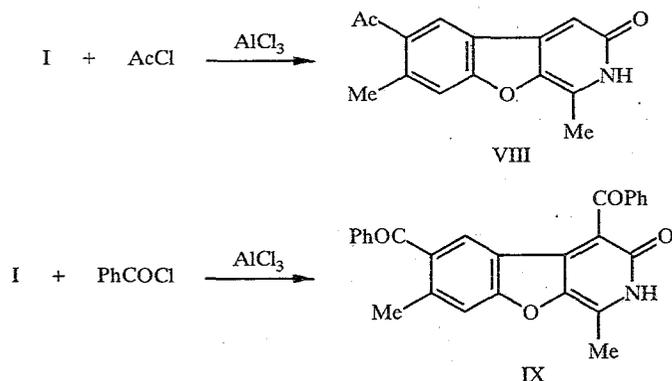
Характеристики соединений II—XI

Соединение	Брутто-формула	Найдено, %				Вычислено, %				Тпл., °С	R _f	Система для ТСХ	Выход, % (метод)
		С	Н	N	Br (S)	С	Н	N	Br (S)				
II	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₄	60,5	3,9	10,8	—	60,5	3,9	10,9	—	>350	0,62	Бензол—этанол, 6 : 1	68
III	C ₁₃ H ₁₉ N ₃ O ₆	49,9	6,1	13,4	—	49,8	6,1	13,4	—	>350	0,21	Бензол—этанол, 20 : 1	65
IV	C ₁₃ H ₁₀ NO ₂ Br	53,4	3,5	4,7	27,3	53,5	3,5	4,8	27,4	276...279 (разл.)	0,42	Бензол—этанол, 10 : 1	51 (А), 57 (Б)
V	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	70,5	5,2	5,5	—	70,6	5,1	5,5	—	117,5...119	0,81	Бензол—этилацетат, 1 : 1	90
VI	C ₁₃ H ₁₂ NO ₃ Br	54,0	3,6	4,2	24,0	53,9	3,6	4,2	23,9	126,5...128	0,74	Бензол—этилацетат, 1 : 1	79
VII	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	62,2	3,8	10,3	(11,9)	62,2	3,7	10,4	(11,9)	>350	0,42	Метанол	26
VIII	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	70,6	5,1	5,5	—	70,6	5,1	5,5	—	291...294	0,27	Бензол—этанол, 10 : 1	84 (А), 64 (Б)
IX	C ₂₇ H ₁₉ NO ₄	76,9	4,6	3,3	—	77,0	4,5	3,3	—	286...289	0,91	Бензол—этанол, 20 : 1	29 (А), 48 (Б)
X	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃	75,7	4,7	4,4	—	75,7	4,8	4,4	—	134...136	0,79	Бензол—этанол, 6 : 1	82
XI	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃	75,7	4,8	4,5	—	75,7	4,8	4,4	—	320 (разл.)	0,67	Бензол—этанол, 6 : 1	85

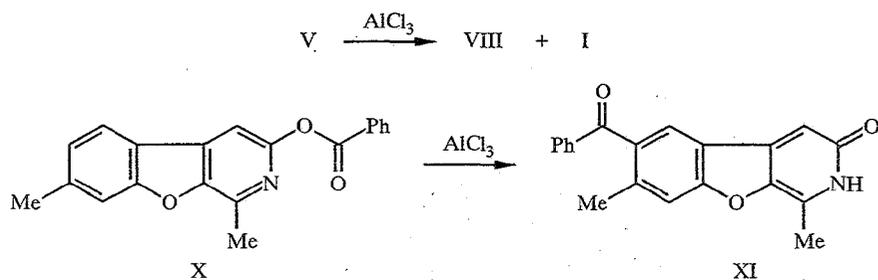
избирательно по 1-метильной группе и с выходом 79% получается соответствующий 1-бромметилпиридин (VI).



Роданирование пиридона I (B) протекает аналогично бромированию и при этом с небольшим выходом образуется 4-роданпроизводное (VII). Ацилирование пиридона I хлористым ацетилом в присутствии AlCl_3 при температуре 130...135 °C приводит к единственному продукту — 6-ацетилпроизводному (VIII). При бензоилировании соединения I нами был выделен только продукт (IX), содержащий две бензоильные группы в положениях 4 и 6. Указанное дибензоильное производное образуется как при эквимолярном соотношении реагентов, так и при использовании трехкратного избытка ацилирующего агента.



С целью получения 4-ацетил-3-оксипиридина была сделана попытка провести перегруппировку Фриса с 3-ацетоксипиридином V. Однако вместо ожидаемого продукта были получены соединения VIII с выходом 64% и пиридон I. В случае 3-бензоилоксипиридина (X) выход 6-бензоильного производного (XI) составил 85%, а пиридон I выделен не был.



Для доказательства строения синтезированных соединений мы использовали данные ПМР и ИК спектров (табл. 2). В случае продукта IX из-за перекрытия сигналов *m*- и *n*-протонов двух заместителей PhCO и сигналов ароматических протонов бензофуropyридонона оказалось затруднительным

Спектральные характеристики соединений II—XI

Соединение	ИК спектр, см ⁻¹	Спектр ПМР, м. д., КССВ (J), Гц						Прочие протоны
		1-CH ₃ с	7-CH ₃ с	4-Н с	5-Н	6-Н	8-Н с	
II	1340, 1510 (NO ₂), 1640 (C=O)	2,39	2,63	—	8,32 д, J = 10,0	7,18 д, J = 10,0	7,42	—
III	1340, 1510 (NO ₂), 1640 (C=O)	2,63	2,79	—	9,07 с	—	7,75	—
IV	1640 (C=O), 520 (C—Br)	2,39	2,58	—	8,51 д, J = 8,4	7,20 д, J = 8,4	7,42	—
V	1690 (O—C=O)	2,63	2,59	7,45	7,90 д, J = 10,0	7,42 д, J = 10	7,65	2,70 с (CH ₃ CO)
VI	1670, 1690 (O—C=O), 570 (C—Br)	—	2,58	7,43	7,91 д, J = 10,0	7,41 д, J = 10,0	7,65	2,77 с (CH ₃ CO), 4,63 с (1-CH ₂ Br)
VII	1640 (C=O), 1410 (C=S)	2,41	2,61	—	8,40 д, J = 8,0	7,19 д, J = 8,0	7,40	—
VIII	1640, 1690 (C=O)	2,69	2,67	7,37	8,63 с	—	7,46	2,76 с (CH ₃ CO)
IX	1640, 1670 (C=O)	2,49	2,76	—	8,23 с	—	*	7,30...7,60 м (4 <i>m</i> -H _{Ph} ; 2- <i>p</i> -H _{Ph} , 8-Н), 7,89 д, J = 8,6 (2 <i>o</i> -H _{Ph}); 8,19 д, J = 8,8 (2 <i>o</i> -H _{Ph})
X	1680 (O—C=O)	2,40	2,73	7,49	7,93 д, J = 8,0	7,19 д, J = 8,0	7,74	7,47 т (1- <i>p</i> -H _{Ph}); 7,58 т (2 <i>m</i> -H _{Ph}); 8,39 д, J = 7,1 (2 <i>o</i> -H _{Ph})
XI	1640, 1670 (C=O)	2,40	2,73	7,33	8,17 с	—	7,56	7,49 т (2 <i>m</i> -H _{Ph}), 7,58 т (1 <i>p</i> -H _{Ph}), 7,99 д, J = 7,1 (2 <i>o</i> -H _{Ph})

* Сигнал перекрывается мультиплетом H_{Ph}.

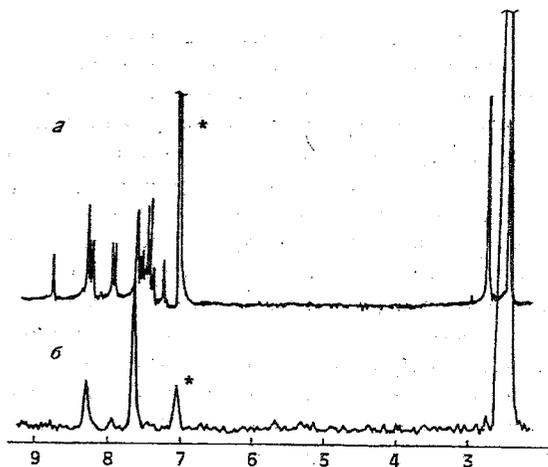


Рис. 2. Спектры ПМР соединения IX: а — 1М спектр; б — 2М спектр (сечение по частоте метильной группы при 2,76 м.д., звездочкой отмечен артефакт — «завернутый» сигнал ТМС)

сделать вывод о месте присоединения указанных бензоильных групп. Для решения этой задачи мы использовали методику 2М COSY. В 2М спектре (рис. 2) только у одной из метильных групп (2,76 м.д.), которую мы отнесли к 7-СН₃, имеются два кросс-пика с сигналами ароматических протонов, причем интенсивности кросс-пиков различаются более чем в два раза. Таким образом, удалось идентифицировать сигналы двух протонов конденсированного бензольного кольца и установить, что по отношению к метильной группе их положения не одинаковы. Для имеющегося скелета молекулы это возможно только при нахождении бензоильной группы в положении 6. Отсутствие кросс-пика у группы 1-СН₃ указывает на то, что вторая бензоильная группа находится в положении 4 конденсированного пиридинового кольца.

Таким образом, рассмотренные примеры и полученные ранее [2, 3] результаты свидетельствуют о том, что использование в качестве статистических индексов реакционной способности эффективных зарядов и квадратов коэффициентов АО ВЗМО для оценок наиболее вероятных направлений электрофильного замещения в изомерах β-карболинов является полностью оправданным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе GEMINI-200 (200 МГц) в пиридине-D₅ (внутренний стандарт ТМС) в случае соединений II—IV, VII—XI или хлороформе-D (внутренний стандарт ГМДС) для соединений V, VI. ИК спектры записаны на приборе Spesord M-80 в таблетках KBr. Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, а данные ПМР и ИК спектров — в табл. 2. Контроль за чистотой и содержанием изомеров проводили с помощью ТСХ на пластинах Alufol (VII) и Silufol UV-254 (остальные соединения).

Данные элементного анализа соединений II—XI на С, Н, Вг, N, S соответствуют вычисленным (см. табл. 1).

Исходный бензофуоропиридон I синтезирован по методике работы [8].

1,7-Диметил-4-нитро-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридон (II). К суспензии 4,7 ммоль соединения I в 7 мл ледяной уксусной кислоты добавляют по каплям 1,25 мл азотной кислоты (*d* 1,520), поддерживая температуру 13...15 °С. Реакционную смесь выдерживают далее, при температуре 25...30 °С в течение 20 мин, при этом осадок растворяется, а затем почти сразу выпадает желтый осадок продукта II, который отфильтровывают, промывают на фильтре небольшим количеством холодного эфира и сушат на воздухе.

1,7-Диметил-4,6-динитро-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридон (III). К раствору 4,7 ммоль соединения I в 10 мл серной кислоты (*d* 1,832) при -5...0 °С и перемешивании добавляют по каплям

5 мл азотной кислоты (*d* 1,520). Реакционную смесь выдерживают при указанной температуре в течение 1 ч, далее выливают на лед с аммиаком. Осадок продукта III отфильтровывают, промывают водой, высушивают на воздухе и перекристаллизовывают из смеси бензол—этанол.

4-Бром-1,7-диметил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридон (IV). А. К суспензии 2,34 ммоль соединения I в 5,5 мл десятиной уксусной кислоты, содержащей 0,3 г ацетата натрия, добавляют по каплям 2,5 ммоль брома. При этом происходит одновременное растворение пиридон I и образование осадка бромид IV. Реакционную смесь выдерживают 1 ч при температуре 18...20 °С. Продукт IV отфильтровывают, промывают на фильтре последовательно водой (четырекратно), ацетоном, эфиром, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из ДМФА.

Б. По описанной выше методике, но с использованием 5 ммоль брома из пиридон I также получают продукт IV, идентичный образцу, синтезированному по методике А (*R_f*, *T_{пл}*).

3-Ацетокси-1,7-диметилбензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридин (V). Смесь 1,41 ммоль соединения I и 30 мл уксусного ангидрида кипятят 20 мин, далее избыток уксусного ангидрида отгоняют, к остатку добавляют эфир, осадок продукта V отфильтровывают, промывают эфиром, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси бензол—гексан.

3-Ацетокси-1-бромметил-7-метилбензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридин (VI). К раствору 1,45 ммоль соединения I в 15 мл четыреххлористого углерода добавляют 1,45 ммоль N-бромсукцинимид. Смесь кипятят до исчезновения осадка (16 ч). Сукцинимид отфильтровывают, промывают четыреххлористым углеродом. Фильтрат упаривают, остаток — продукт VI—перекристаллизовывают из смеси бензол—гексан.

1,7-Диметил-4-родан-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридон (VII). В раствор 4,22 ммоль KSCN в 5 мл охлажденной до 15 °С ледяной уксусной кислоты вносят 3,50 ммоль брома и полученную смесь добавляют к суспензии 1,41 ммоль соединения I в 5 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную массу выдерживают при 15 °С 6 ч. Выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и хроматографируют на колонке с окисью алюминия (элюент метанол), собирая фракцию с *R_f* 0,42. Элюент упаривают, остаток — продукт VII — перекристаллизовывают из смеси бензол—метанол.

6-Ацетил-1,7-диметил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридон (VIII). А. Смесь 2,6 ммоль соединения I, 7,8 ммоль хлористого алюминия и 7,8 ммоль хлористого ацетила выдерживают при 130...135 °С 3 ч. Далее охлажденную реакционную массу переносят в подкисленную ледяную воду, осадок продукта VIII отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси хлороформ—этанол.

Б. Смесь 0,56 г (2,19 ммоль) соединения V и 1,47 г (11 ммоль) хлористого алюминия выдерживают при 140...145 °С в течение 3 ч (условия перегруппировки Фриса). Далее реакционную массу охлаждают, переносят в воду, отфильтровывают осадок, который промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и хроматографируют на колонке с силикагелем. Смесь бензол—этанол, 10 : 1, элюируют 0,36 г соединения VIII, а затем этанолом — 0,14 г пиридон I. Смешанная проба полученного разными способами (А, Б) вещества VIII не дает депрессии температуры плавления.

4,6-Дибензоил-1,7-диметил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридон (IX). А. Смесь 2,6 ммоль соединения I, 7,8 ммоль хлористого алюминия и 3,0 ммоль бензоилхлорида выдерживают при 130...135 °С 3 ч, далее охлаждают, переносят в сильно щелочную ледяную воду, осадок продукта IX отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси бензол—хлороформ.

Б. По описанной выше методике, но с использованием 7,8 ммоль бензоилхлорида и 7,8 ммоль хлористого алюминия получают продукт IX. Смешанная проба полученного по методикам А и Б соединения IX не дает депрессии температуры плавления.

3-Бензоилокси-1,7-диметил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридин (X). К суспензии 2,34 ммоль соединения I в 20 мл хлороформа, содержащего триэтиламин, добавляют при перемешивании 3,51 ммоль хлористого бензоила. Смесь кипятят на водяной бане 15 мин, далее охлаждают, выливают в воду, отделяют органический слой, который затем промывают водным раствором бикарбоната натрия и водой, сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют, а остаток продукта X перекристаллизовывают из этилацетата.

6-Бензоил-1,7-диметил-3(2Н)-бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридон (XI). Смесь 1,48 ммоль соединения X и 7,41 ммоль хлористого алюминия выдерживают при 140...145 °С 3 ч. Охлажденную реакционную массу переносят в сильно щелочную воду, осадок продукта XI отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из смеси хлороформ—этанол.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Дуленко В. И. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 706.
2. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Лящук С. Н., Дуленко В. И. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 701.
3. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Дуленко В. И., Лящук С. Н. // ХГС. — 1995. — № 5. — С. 694.
4. Kanojia R. M., Press J. B., Lever O. W., Williams L., McNally J. J., Tobia A. J., Falotico R., Moor J., Jr. // J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 31. — P. 1363.
5. Press J. B., McNally J. J. // J. Heterocycl. Chem. — 1988. — Vol. 25. — P. 1571.
6. Dewar M. T. S., Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 4899.
7. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Хижан А. И., Суйков С. Ю., Зубрицкий М. Ю., Дуленко В. И. // ХГС. — 1995. — № 8. — С. 1124.
8. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Земская Е. А. // ХГС. — 1991. — № 11. — С. 1552.

Институт физико-органической химии
и углеродов им. Л. М. Литвиненко
НАН Украины, Донецк 340114

Поступило в редакцию 28.06.95
После переработки 09.02.96