

С. В. Толкунов, М. Н. Кальницкий, В. И. Дуленко, С. Н. Лящук

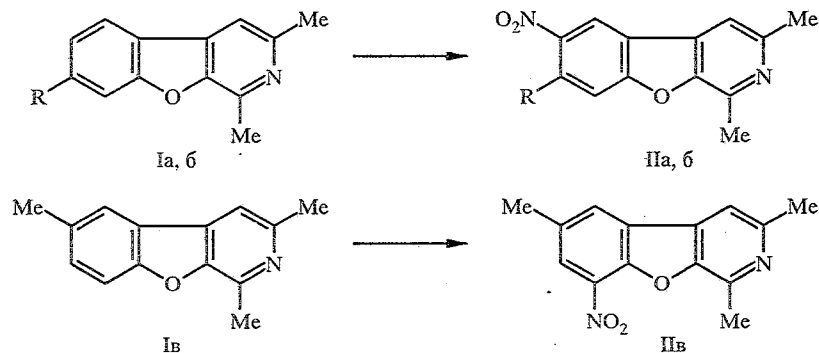
**ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ
В БЕНЗО[*b*]ФУРО[2,3-*c*]ПИРИДИНАХ.
НИТРОВАНИЕ, АЦИЛИРОВАНИЕ**

Показано, что нитрование и ацилирование замещенных бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридинов происходит исключительно по положению 6 бензольного кольца. Если положение 6 блокировано заместителем, то образуется монопродукт замещения по атому С(8). Выполнен расчет исследуемых молекул в приближении МПДП.

Настоящая работа является продолжением исследований реакционной способности изостеров β-карболинов. Ранее мы исследовали особенности нитрования и ацилирования бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов. Было показано, что в зависимости от условий в бензольное кольцо вводится одна (по С(6)) или две (по С(6) и С(8)) нитрогруппы. Если же положение 6 блокировано, то образуется смесь продуктов нитрования [1]. Ацелирование же происходит по положению 8, тогда как бензоилирование ведет к смеси продуктов замещения по С(6) и С(8) [2].

В настоящей работе мы изучили нитрование и ацилирование (ацелирование, бензоилирование) бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридинов [3].

Нитрование пиридинов Ia—в проводили в тех условиях, что и бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов [1]. Так, при нитровании 1,3-диметилбензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридина Ia образуется только 6-нитропроизводное IIa. Аналогичная картина наблюдается и для 1,3,7-триметилбензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридина (Iб). Если положение 6 блокировано метильной группой, как в случае 1,3,6-триметилбензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридина (Iв), то образуется продукт замещения по атому С(8) IIв.



Ацилирование бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридинов проводили при нагревании соответствующего пиридинового основания или его гидрохлорида с двухкратным избытком AlCl₃ и ацилирующего агента при 130...135 °С без растворителя (оптимальная температура ацилирования бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов 100...110 °С). Увеличение температуры реакции со 100 до 130 °С необходимо для получения приемлемых выходов ацилпроизводных, так как при температуре 100...110 °С выходы не превышают 30%. Мы установили, что как ацелирование, так и бензоилирование приводит к соответствующим 6-производным.

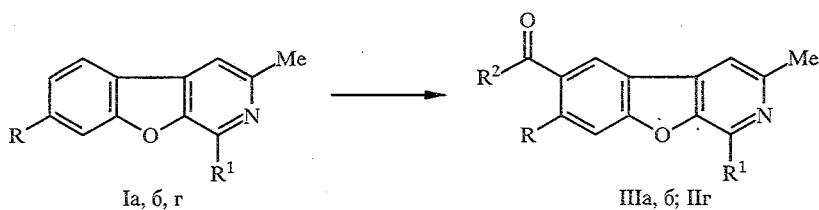
Таблица 1

Характеристики соединений II—III

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	R _f	Элюент для хроматографии	Выход, %
		C	H	N				
IIa	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₃	<u>64,4</u>	<u>4,2</u>	<u>11,7</u>	177...180	0,94	Бензол—хлороформ, 2 : 1*	68
		64,5	4,2	11,6				
IIб	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>65,5</u>	<u>4,7</u>	<u>10,9</u>	169...171	0,46	Бензол—этилацетат, 10 : 1* ²	71
		65,6	4,7	10,9				
IIв	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	<u>65,5</u>	<u>4,8</u>	<u>10,9</u>	150...153	0,83	Бензол—хлороформ, 20 : 1*	66
		65,6	4,7	10,9				
IIг	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂	<u>79,9</u>	<u>5,4</u>	<u>4,4</u>	154...156	0,70	Бензол—этилацетат, 1 : 2* ²	66
		80,0	5,4	4,4				
IIд	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₃	<u>71,7</u>	<u>4,4</u>	<u>8,8</u>	282...285	0,92	Бензол—хлороформ, 5 : 1*	86
		71,7	4,4	8,8				
IIе	C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₅	<u>61,8</u>	<u>3,2</u>	<u>12,0</u>	325...327	0,92	Бензол—хлороформ, 2 : 1*	66
		61,9	3,2	12,0				
IIа	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂	<u>75,4</u>	<u>5,6</u>	<u>5,9</u>	148...150	0,53	Бензол—этилацетат, 1 : 2* ²	65
		75,3	5,5	5,9				
IIIб	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂	<u>80,0</u>	<u>5,3</u>	<u>4,4</u>	240...242	0,77	Бензол—этилацетат, 6 : 1* ²	59
		80,0	5,4	4,4				
IIIд	C ₂₁ H ₁₇ NO ₂	<u>79,9</u>	<u>5,5</u>	<u>4,4</u>	133...134	0,66	Бензол*	59
		80,0	5,4	4,4				

* Alufol.

*2 Silufol UV-254.



Ia R = H, R¹ = Me, б R = R¹ = Me, г R = Me, R¹ = Et; IIa R = H, R¹ = R² = Me,
б R = R¹ = Me, R² = Ph; II г R = H, R¹ = Et, R² = Ph

Таким образом, электрофильное замещение в бензо[*b*]фууро[2,3-*c*]пиридинах носит более селективный характер по сравнению с электрофильным замещением в бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинах. Для выяснения причин этого мы провели полуэмпирические квантово-химические расчеты бензо[*b*]фууро[2,3-*c*]пиридинов в приближении МПДП [4] (табл. 3). В качестве исходного геометрического приближения использовали структуры молекул, полученные путем полной оптимизации геометрии с применением метода молекулярной механики (силовое поле ММХ [5]).

Таблица 2

Спектральные характеристики соединений II—V

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д. (КССВ, J, Гц)
IIa* ³	2,72 (3H, с, 3-CH ₃), 2,79 (3H, с, 1-CH ₃), 7,63 (1H, с, 4-H), 7,75 (1H, д, J = 10, 8-H), 8,51 (1H, д, J = 10, 7-H), 9,02 (1H, с, 5-H)
IIб*	2,55 (3H, с, 3-CH ₃), 2,64 (3H, с, 1-CH ₃), 3,39 (3H, с, 7-CH ₃), 7,79 (1H, с, 4-H), 7,81 (1H, с, 8-H), 8,23 (1H, с, 5-H)
IIв* ³	2,57 (3H, с, 3-CH ₃), 2,64 (3H, с, 1-CH ₃), 2,79 (3H, с, 3-CH ₃), 7,22 (1H, с, 4-H), 7,46 (1H, с, 5-H), 8,74 (1H, с, 7-H)
IIг* ³	1,53 (3H, т, 1 β -CH ₃), 2,73 (3H, с, 3-CH ₃), 2,21 (2H, к, 1 α -CH ₂), 7,47...7,72 (4H, м, 4-H, 3',4',5'-H ₃), 7,79 (1H, д, J = 12,6, 8-H), 8,03 (2H, д, J = 8, 2',6'-H ₂), 8,22 (1H, д, J = 12,6, 7-H), 8,65 (1H, с, 5-H)
IIд*	1,49 (3H, т, 1 β -CH ₃), 3,23 (2H, к, 1 α -CH ₂), 8,11 (1H, д, J = 10, 8-H), 8,33...8,52 (4H, м, 4-H, 3',4',5'-H ₃), 8,58 (1H, д, J = 10, 7-H), 9,12 (2H, д, J = 3,6, 2',6'-H ₂), 9,36 (1H, с, 5-H)
IIе* ³	2,92 (3H, с, 3-CH ₃), 7,18 (1H, с, 4-H), J = 7,89 (1H, д, = 10,5, 8-H), 8,51 (2H, д, J = 6,3, 2',6'-H ₂), 8,60 (1H, д, J = 10,5, 7-H), 8,71 (2H, д, J = 6,3, 3',5'-H ₂), 9,14 (1H, с, 5-H)
IIIa* ³	2,51 (3H, с, 3-CH ₃), 2,54 (3H, с, 1-CH ₃), 2,61 (3H, с, 6-Ac), 7,34 (1H, с, 4-H), 7,52 (1H, д, J = 10, 8-H), 8,13 (1H, д, J = 10, 7-H), 8,61 (1H, с, 5-H)
IIIб* ³	2,42 (3H, с, 3-CH ₃), 2,51 (3H, с, 1-CH ₃), 2,55 (3H, с, 7-CH ₃), 6,86 (1H, с, 4-H), 7,27 (1H, с, 8-H), 7,43 (1H, т, PhCO), 7,49 (2H, д, J = 8, PhCO), 7,62 (1H, т, PhCO), 7,82 (1H, с, 5-H), 7,89 (1H, т, PhCO)
IIIд* ³	1,55 (3H, т, 1 β -CH ₃), 2,72 (3H, с, 6-Ac), 3,27 (2H, к, 1 α -CH ₂), 7,48 (1H, т, 4'-H), 7,60 (2H, т, 3',5'-H ₂), 7,78 (1H, д, J = 8, 8-H), 8,37 (1H, д, J = 8, 7-H), 8,42 (2H, д, J = 10, 2',6'-H ₂), 8,96 (1H, с, 5-H)
IVд*	1,44 (3H, т, 1 β -CH ₃), 2,64 (3H, с, 4'-Ac), 2,70 (3H, с, 6'-Ac), 3,18 (2H, к, 1 α -CH ₂), 7,90 (1H, д, J = 10, 8-H), 8,08 (2H, д, J = 8,6, 2',6'-H ₂), 8,25 (1H, д, J = 10, 7-H), 8,31 (2H, д, J = 8,6, 3',5'-H ₂), 8,82 (1H, с, 4-H), 8,96 (1H, с, 5-H)
Vд*	1,45 (3H, т, 1 β -CH ₃), 2,64 (3H, с, 3'-Ac), 2,70 (3H, с, 6-Ac), 3,19 (2H, к, 1 α -CH ₂), 7,67 (1H, т, 5'-H), 7,90 (1H, д, J = 10, 8-H), 8,03 (1H, д, J = 8, 6'-H), 8,25 (1H, д, J = 10, 7-H), 8,45 (1H, д, J = 8, 4'-H), 8,70 (1H, с, 2'-H), 8,83 (1H, с, 4-H), 8,98 (1H, с, 5-H)

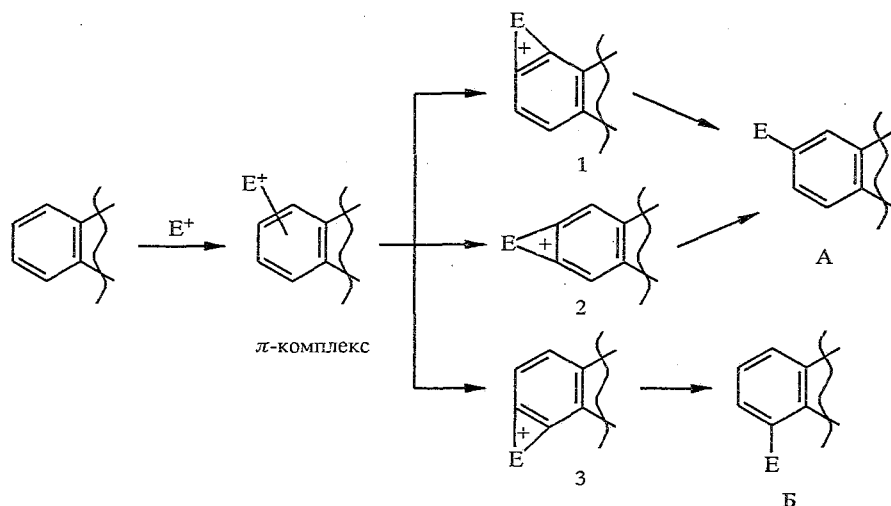
* ДМСО-D₆, ТМС.
*² Хлороформ-D, ГМДС.
*³ Пиридин-D₅, ТМС.

Результаты квантово-химических расчетов
бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридинов в приближении МПДП

Соединение	Эффективные заряды на атомах (а. е.) и квадраты коэффициентов ЛКАО для ВЗМО (в скобках)			
	C(5)	C(6)	C(7)	C(8)
Бензо[<i>b</i>]фуоро[2,3- <i>c</i>]пиридин	-0,010 (0,087)	-0,084 (0,143)	-0,026 (0,000)	-0,063 (0,128)
Ia	0,010 (0,068)	-0,084 (0,118)	-0,027 (0,000)	-0,063 (0,106)
6-Метилбензо[<i>b</i>]фуоро[2,3- <i>c</i>]пиридин	0,029 (0,088)	-0,126 (0,162)	-0,010 (0,002)	-0,066 (0,118)
7-Метилбензо[<i>b</i>]фуоро[2,3- <i>c</i>]пиридин	0,006 (0,088)	-0,066 (0,143)	-0,067 (0,000)	-0,047 (0,127)
Катион бензо[<i>b</i>]фуоро[2,3- <i>c</i>]пиридиния	0,044 (0,246)	-0,066 (0,193)	0,034 (0,007)	-0,059 (0,251)
Катион Ia	0,042 (0,234)	-0,066 (0,195)	0,031 (0,005)	-0,060 (0,240)
Катион 6-метилбензо[<i>b</i>]фуоро[2,3- <i>c</i>]пиридиния	0,055 (0,219)	-0,099 (0,247)	0,045 (0,003)	-0,060 (0,162)
Катион 7-метилбензо[<i>b</i>]фуоро[2,3- <i>c</i>]пиридиния	0,043 (0,250)	-0,055 (0,108)	0,005 (0,042)	-0,053 (0,314)

По сравнению с тиаоаналогами [2] бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридины имеют на C(6) и C(8) атомах более высокую электронную плотность, возникающую вследствие более сильного мезомерного влияния кислородного атома на бензольный фрагмент молекулы. Однако это различие не столь велико, чтобы можно было объяснить только этим фактором наблюдаемую высокую позиционную селективность этих соединений к электрофильному замещению (см. табл. 3).

Предполагая при электрофильном замещении образование трех типов σ -комплексов, образующихся при участии *p*-АО ВЗМО соответственно атомов C(5-6), C(6-7), C(7-8), можно оценить способность системы образовывать эти интермедиаты, допуская, что она пропорциональна сумме квадратов коэффициентов АО смежных атомов.

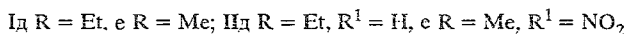
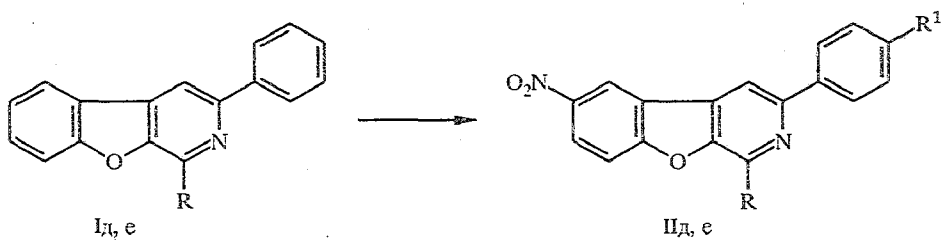


Действительно, отношение $\Sigma(\psi_5^2 + \psi_6^2) / \Sigma(\psi_6^2 + \psi_7^2) / \Sigma(\psi_7^2 + \psi_8^2)$ для бензо[*b*]фуоро[2,3-*c*]пиридинов — 0,230/0,143/0,128 заметно отличается от такового для бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов [2] — 0,172/0,104/0,105 и

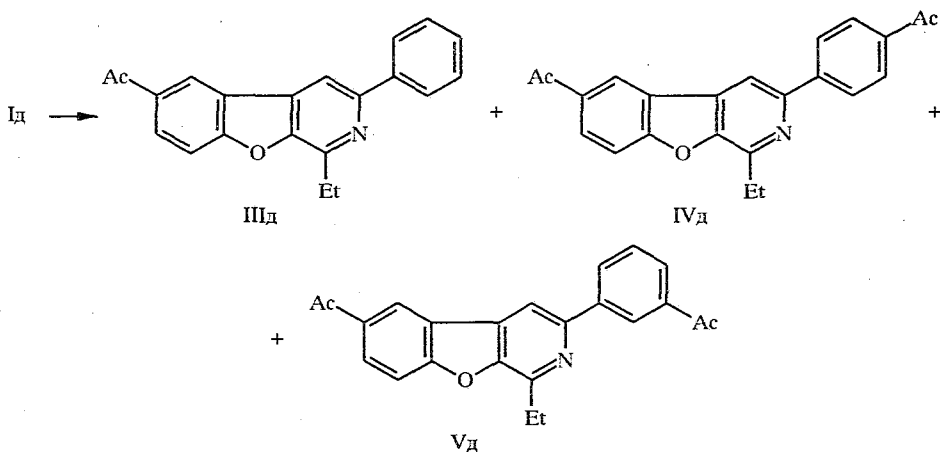
указывает на то, что доля замещения в положение 6 в первом случае должна быть значительно выше, чем во втором. Сходная картина наблюдается и для протонированных форм исследуемых соединений: в первом случае — 0,439/0,200/0,258, во втором — 0,353/0,157/0,225 [2]. В том случае, когда положение 6 занято заместителем, электрофильное замещение должно идти в положение 8, что и наблюдается в эксперименте.

Таким образом, информация о ВЗМО и АО, полученная теоретическими методами, может служить удобным ориентиром в предсказании качественной картины направления преимущественного позиционного ориентирования в процессах электрофильного замещения в изостерах β -карболинов.

Представляло интерес изучить особенности нитрования и ацилирования в 1-метил(этил)-3-фенилбензо[*b*]фууро[2,3-*c*]пиридинах Iд,е, так как замещение может идти как в аннелированное бензольное кольцо, так и в 3-фенильный заместитель. Действительно, при обработке соединения Iд 99% азотной кислотой при температуре 18...20 °С образуется 6-нитропроизводное IIд, тогда как нитрование соединения Iе смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот ведет к динитропроизводному, причем вторая нитрогруппа вступает в *para*-положение 3-фенильного заместителя.



Ацилирование соединения Iд хлористым ацетилем ведет к трем продуктам замещения, основным из которых является 6-ацетил IIIд, другие два вещества представляют собой диацетильные производные, где одна ацетильная группа находится в положении 6 аннелированного бензольного кольца, а вторая — в *para*-положении 3-фенильного заместителя IVд или в *meta*-положении Vд. Разделить соединения IVд и Vд не удалось, так как они близки по хроматографической подвижности (R_f 0...0,18). Однако в спектре ПМР смеси (табл. 2) четко различимы сигналы протонов 3-фенильного заместителя, которые характерны для изомеров IVд (два дублета протонов в



положениях 2', 6' и 3', 5') и Vд (синглет 2'-H, два дублета 4'-H и 6'-H, а также триплет протона в положении 5') (см. табл. 2).

В ИК спектрах продуктов замещения бензо[b]фуоро[2,3-с]пиридинов наблюдаются полосы поглощения, характерные для нитрогруппы (1340 и 1510), а также полосы для ацильных групп (1690 — ацетил и 1670 см⁻¹ — бензоил).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Gemini-200 в ДМСО-D₆, хлороформе-D, пиридине-D₅, внутренний стандарт ТМС. ГМДС. Характеристики и данные спектров ПМР соединений II—V приведены в таблицах 1, 2. Контроль за чистотой и содержанием изомеров проводили с помощью ТСХ на пластинах Alufof и Silufof UV-254. Разделение изомеров проводили с помощью колоночной хроматографии на оксиде алюминия (нейтральном) и силикагеле (табл. 1) с последующей перекристаллизацией из подходящего растворителя.

Данные элементного анализа соединений II—III на С, Н, N соответствуют расчетным.

Соединения Ia—e получены по методике [3].

Общая методика нитрования соединений Ia—в,д,е. А. К раствору 4,7 ммоль соединений Ia—в,д,е в 10 мл H₂SO₄ (d = 1,832) при -5...0 °С добавляют по каплям при перемешивании 5 мл азотной кислоты (d = 1,520). Реакционную смесь выдерживают при этой температуре 1 ч, выливают в воду со льдом и аммиаком, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают на воздухе.

Б. Добавляют к 4,9 мл азотной кислоты (d = 1,520) при охлаждении колбы ледяной водой 4,7 ммоль соединений Ia—в,д,е. Реакционную смесь выдерживают при температуре 18...20 °С в течение 1 ч. Выливают в воду со льдом и аммиаком, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают на воздухе.

Общая методика ацилирования соединений Ia,б,г,д. Смешивают 2,6 ммоль соединения Ia,б,г,д, 5,2 ммоль хлористого алюминия и ацилхлорида. Смесь нагревают при 130...135 °С в течение 3 ч. Выделение соединений проводят в зависимости от ацилирующего агента. В случае хлористого ацетила реакционную смесь переносят в подкисленную ледяную воду, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат на воздухе. В случае бензоилхлорида реакционную смесь переносят в сильнощелочную ледяную воду, выделившийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой и сушат на воздухе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Дуленко В. И. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 706.
2. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Ляцук С. Н., Дуленко В. И. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 701.
3. Дуленко В. И., Толкунов С. В. // ХГС. — 1987. — № 7. — С. 889.
4. Dewar M. J. S., Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 4899.
5. Serena Software. P. O. Box 3076. Bloomington. IN.

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

Поступило в редакцию 22.03.95