

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

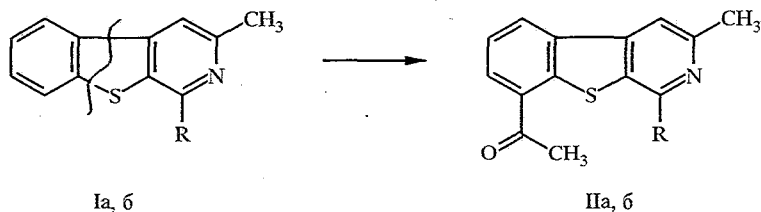
ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В БЕНЗО[*b*]ТИЕНО[2,3-*c*]ПИРИДИНАХ. АЦИЛИРОВАНИЕ

Изучено ацелирование и бензоилирование замещенных бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов. Показано, что ацелирование идет исключительно по положению 8, тогда как бензоилирование приводит к смеси продуктов замещения по положениям 6 и 8. Выполнен расчет исследуемых молекул в приближении ППП и МПДП.

Недавно мы сообщали об особенностях нитрования в ряду бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов [1]. Было показано, что в отличие от нитрования β -карболинов, где образуются два изомерных мононитросоединения по положениям 6 и 8, нитрование незамещенных в бензольном кольце бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов идет исключительно по положению 6 независимо от условий проведения реакции (концентрации азотной кислоты, температуры).

В продолжение изучения электрофильного замещения в бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинах мы провели ацилирование (ацелирование, бензоилирование) ряда этих пиридинов. Реакцию проводили при нагревании смеси соответствующего пиридинового основания (или его гидрохлорида) с двукратным избытком $AlCl_3$ и ацилирующего агента при 100...110 °С. Очистку и разделение изомеров проводили методом колоночной хроматографии на Al_2O_3 или силикагеле (табл. 1), а их идентификацию — по спектрам ПМР (табл. 2).

Мы обнаружили, что ацилирование 1,3-диметилбензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридина Ia ацетилхлоридом приводит к образованию исключительно 8-ацетилпроизводного IIa с выходом 68%. Аналогичная картина наблюдается и для 1-этил-3-метилбензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридина Ib.

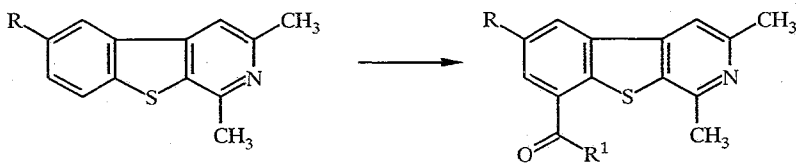


Ia, б

IIa, б

Ia, IIa R = CH₃; Ib, IIb R = C₂H₅

Ацилирование 1,3,6-триметил-(Iв) и 1,3-диметил-6-хлор-(Iг)бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов также приводит к их 8-ацетил(бензоил) производным.

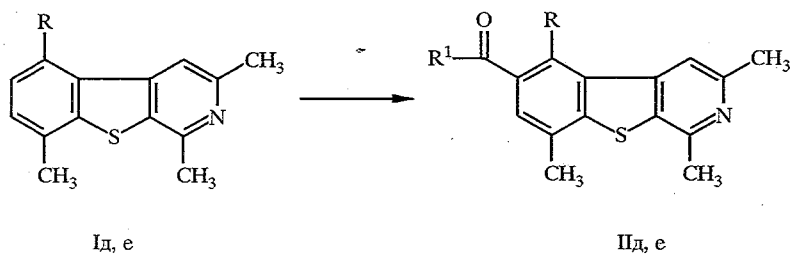


Iв, г

IIв, IIIв, IIг

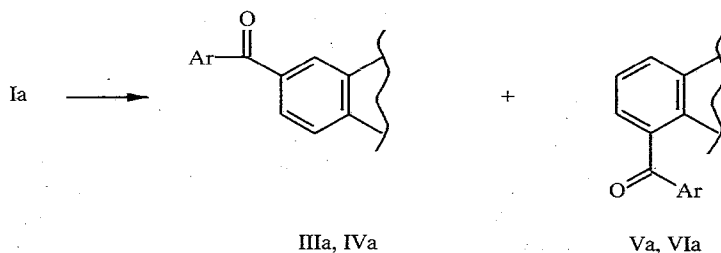
Iв, IIв R = R¹ = CH₃; IIIв R = CH₃, R¹ = Ph; Iг, IIг R = Cl, R¹ = CH₃

Если положение 8 блокировано метильной группой как в 1,3,8-триметилбензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридине (Ie), то образуются продукты ацилирования по положению 6.



Iд, IIд R = H, R¹ = Ph; Ie, IIe R = R¹ = CH₃

Иное распределение изомеров наблюдается при бензоилировании Ia бензоилхлоридом и 4-хлорбензоилхлоридом. В этом случае нами выделены два продукта замещения по положениям 6 и 8, причем преимущественно образуются 6-производные (табл. 1).

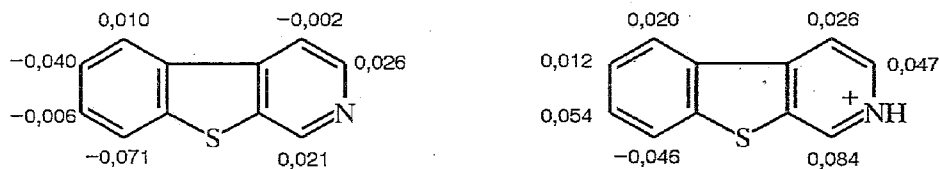


IIIa, Va Ar = Ph; IVa, VIa Ar = 4-ClC₆H₄

Для идентификации продуктов ацилирования удобно использовать данные спектров ПМР (табл. 2). Наиболее информативен сигнал протона в положении 5. Он представляет собой синглет при замещении в положении 6 и дублет при замещении в положении 8.

В ИК спектрах ацильных производных бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов наблюдаются полосы поглощения, характерные для ацильных групп. В области 1690 — ацетил и 1670 см⁻¹ — ароил.

Обращает на себя внимание существенное различие в направлении замещения при нитровании и ацилировании бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридинов (табл. 3). С целью выяснения причин этих различий нами был выполнен расчет исследуемых молекул в π -электронном приближении (вариант ППП), поскольку позиционная реакционная способность в гетероциклических соединениях обычно связывается с распределением остаточных зарядов и где эта концепция работает наиболее удовлетворительно. Для характеристики атомов серы и азота использовались параметры, которые в рамках данной схемы были применены для сложных молекул красителей [2], когда для простоты параметры S: не отличаются от параметров C: . Исходная геометрия базировалась на равносторонних шестиугольниках и равноугольном



Распределение остаточных зарядов в молекуле бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридина

Характеристики соединений II—VI.

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	R_f	Элюент для хроматографии	Выход, %
IIa	C ₁₅ H ₁₃ NOS	221...222	0,71	Бензол—ацетонитрил, 5 : 1	68,5
IIIa	C ₂₀ H ₁₅ NOS	127,5...128,5	0,32	Бензол—этилацетат, 5 : 1*	81**
IVa	C ₂₀ H ₁₄ CINOS	193...195	0,38	Бензол—этилацетат, 5 : 1*	63**
Va	C ₂₀ H ₁₅ NOS	201...203	0,18	Бензол—этилацетат, 5 : 1*	19**
VIa	C ₂₀ H ₁₄ CINOS	203,5...205,5	0,19	Бензол—этилацетат, 5 : 1*	37**
IIб	C ₁₆ H ₁₅ NOS	236...237	0,67	Бензол—ацетонитрил, 5 : 1	70
IIв	C ₁₆ H ₁₅ NOS	265...267	0,39	Бензол—хлороформ, 6 : 1	74
IIIв	C ₂₁ H ₁₇ NOS	170...172	0,61	Бензол—хлороформ, 6 : 1	76
IIIг	C ₁₅ H ₁₂ CINOS	252...254	0,63	Бензол—хлороформ, 6 : 1	33
IIд	C ₂₁ H ₁₇ NOS	179...181	0,52	Бензол—хлороформ, 15 : 1	52
IIе	C ₁₇ H ₁₇ NOS	146...146,5	0,64	Бензол—хлороформ, 15 : 1	81

* Silufol UV-254.

** Содержание изомера (%) в смеси.

пятиугольнике (см. рисунок). Для суждения о реалистичности используемого приближения в той же расчетной схеме [3] нами проведен расчет химических сдвигов протонов бензольного фрагмента для исходной молекулы бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридина (табл. 2). Оценка позиционной реакционной способности в приближении ППП показывает, что как для протонированной, так и для непротонированной форм рассматриваемых молекул атака электрофила должна происходить по положению 8, что в действительности наблюдается только для ацилирования. С целью получения дополнительной информации нами был проведен расчет исследуемых соединений в полуэмпирическом приближении МПДП [4].

Вследствие существующих трудностей в установлении шкалы индексов реакционной способности гетероциклических соединений для различных процессов, в частности электрофильного замещения, при использовании приближения изолированной молекулы [5] мы анализировали влияние как эффективного заряда атомов, так и величин коэффициентов ЛКАО на направление электрофильного замещения в бензольном кольце (табл. 4). «Жесткие» электрофилы типа NO₂⁺ присоединяются по положению 6: в этом случае направление электрофильного замещения определяется величиной эффективного отрицательного заряда на атомах бензольного кольца, который максимален на атоме С(6). Для «мягких» электрофилов (СН₃СО⁺) определяющей в ориентации, по-видимому, является электронная плотность ВЗМО на атомах, которая пропорциональна квадратам коэффициентов ЛКАО. При этом предпочтительно замещение у атома С(8). Как показано выше, аналогичная картина наблюдается и при использовании приближения ППП. Для «средних» по жесткости электрофилов (AgСО⁺) оба положения — С(6) и С(8) приблизительно равноценны для электрофильной атаки. В том случае, когда реакционное положение в бензо[*b*]тиено[2,3-*c*]пиридине занято заместителем, реализуются альтернативные варианты электрофильного замещения.

Авторы благодарят проф. М. М. Местечкина за неоценимую помощь при расчете исследуемых молекул и критические замечания при обсуждении результатов.

Спектральные характеристики соединений II—VI

Соединение	Спектр ПМР, δ , м. д. (КССВ, J, Гц)
Ia	7,55 (4-Н), 8,02 (5-Н), 7,40 (6-Н, 7-Н), 7,80 (8-Н)
Ia*	7,63 (4-Н), 7,92 (5-Н), 7,18 (6-Н), 7,21 (7-Н), 7,50 (8-Н)
IIa	2,77 (6H, с, 1,3-(CH ₃) ₂), 2,88 (3H, с, 8-CH ₃ (CO)), 7,65 (1H, т, 6-Н), 7,88 (1H, с, 4-Н), 8,23 (1H, д, J = 8,7, 5-Н), 8,53 (1H, д, J = 8,7, 7-Н)
IIб	1,64 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2,99 (3H, с, 3-CH ₃), 3,18 (3H, с, 8-CH ₃ (CO)), 3,32 (2H, к, CH ₂ CH ₃), 7,67 (1H, т, 6-Н), 7,85 (1H, с, 4-Н), 8,25 (1H, д, J = 8,5, 5-Н), 8,56 (1H, д, J = 8,5, 7-Н)
IIв	2,75 (3H, с, 6-CH ₃), 2,76 (6H, с, 1,3-(CH ₃) ₂), 2,80 (3H, с, 8-CH ₃ (CO)), 7,86 (1H, с, 4-Н), 8,35 (1H, с, 5-Н), 8,63 (1H, с, 7-Н)
IIг	2,76 (3H, с, 3-CH ₃), 2,77 (3H, с, 1-CH ₃), 2,81 (3H, с, 8-CH ₃ (CO)), 7,87 (1H, с, 4-Н), 8,35 (1H, с, 5-Н), 8,63 (1H, с, 7-Н)
IIд	2,58 (3H, с, 8-CH ₃), 2,75 (3H, с, 3-CH ₃), 2,84 (3H, с, 1-CH ₃), 7,51...7,66 (3H, м, Ph(CO)), 7,78 (1H, с, 5-Н), 7,94 (1H, с, 4-Н), 8,06...8,14 (2H, м, Ph(CO)), 8,68 (1H, с, 7-Н)
IIе	2,46 (3H, с, 8-CH ₃), 2,69 (3H, с, 5-CH ₃), 2,72 (3H, с, 3-CH ₃), 2,78 (3H, с, 1-CH ₃), 2,91 (3H, с, 6-CH ₃ (CO)), 7,56 (1H, с, 7-Н), 7,86 (1H, с, 4-Н)
IIIa	2,71 (3H, с, 3-CH ₃), 2,76 (3H, с, 1-CH ₃), 7,48...7,66 (3H, м, Ph(CO)), 7,80 (1H, с, 4-Н), 8,00...8,07 (2H, м, Ph(CO)), 8,10 (2H, с, 7,8-Н), 8,83 (1H, с, 5-Н)
IIIв	2,45 (3H, с, 6-CH ₃), 2,75 (3H, с, 3-CH ₃), 2,81 (3H, с, 1-CH ₃), 7,48...7,63 (3H, м, Ph(CO)), 7,81 (1H, с, 5-Н), 7,87 (1H, с, 4-Н), 7,93...8,00 (2H, м, Ph(CO)), 8,26 (1H, с, 7-Н)
IVa	2,73 (3H, с, 3-CH ₃), 2,79 (3H, с, 1-CH ₃), 7,58 (2H, д, J = 10, 4-ClC ₆ H ₄ (CO)), 7,97 (1H, с, 4-Н), 7,99 (2H, д, J = 10, 4-ClC ₆ H ₄ (CO)), 8,11 (1H, д, J = 8, 8-Н), 8,19 (1H, д, J = 8, 7-Н), 8,87 (1H, с, 5-Н)
Va	2,78 (3H, с, 3-CH ₃), 2,85 (3H, с, 1-CH ₃), 7,48...7,68 (5H, м, 4-Н, 6-Н, Ph(CO)), 7,87...7,95 (2H, м, Ph(CO)), 8,04 (1H, д, J = 7,6, 5-Н), 8,54 (1H, д, J = 7,6, 7-Н)
VIa	2,77 (3H, с, 3-CH ₃), 2,85 (3H, с, 1-CH ₃), 7,58 (2H, д, J = 7,3, 4-ClC ₆ H ₄ (CO)), 7,68 (1H, т, 6-Н), 7,84 (1H, с, 4-Н), 7,91 (2H, д, J = 7,3, 4-ClC ₆ H ₄ (CO)), 8,04 (1H, д, J = 7,3, 5-Н), 8,62 (1H, д, J = 7,3, 7-Н)

* Расчетные данные.

Таблица 3

Сравнение нитрования и ацилирования различных бензо[b]тиено[2,3-с]пиридинов

Соединение	Распределение изомеров (%)*	
	нитрование [1]	ацилирование
Ia	6-NO ₂ (55), 6,8-NO ₂ (45)	8-CH ₃ CO (68,5), 6-PhCO (81), 8-PhCO (19), 6-(4-ClC ₆ H ₄ CO) (63), 8-(4-ClC ₆ H ₄ CO) (37)
Iв	5-NO ₂ (88), 8-NO ₂ (8), 5,7-(NO ₂) ₂ (4)	8-CH ₃ CO (74,3), 8-PhCO (76,5)
Id	6-NO ₂ (71)	6-PhCO (52,5)
Iг	5-NO ₂ (20), 7-NO ₂ (32), 8-NO ₂ (48)	8-CH ₃ CO (33)

* В случае одного изомера — выход (%).

Результаты квантово-химических расчетов бензо[*b*]тиено[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>]тиено[2,3- <i>c</i>]пиридин	-0,012 (0,068)	-0,066 (0,104)	-0,040 (0,000)	-0,035 (0,105)
Ia	-0,012 (0,045)	-0,066 (0,089)	-0,040 (0,001)	-0,035 (0,079)
6-Хлорбензо[<i>b</i>]тиено[2,3- <i>c</i>]- пиридин	0,004 (0,046)	-0,011 (0,108)	-0,024 (0,004)	-0,032 (0,076)
Iг	0,003 (0,035)	-0,010 (0,086)	-0,025 (0,003)	-0,032 (0,063)
6-Метилбензо[<i>b</i>]тиено[2,3- <i>c</i>]- пиридин	0,006 (0,059)	-0,107 (0,127)	-0,023 (0,005)	-0,038 (0,088)
8-Метилбензо[<i>b</i>]тиено[2,3- <i>c</i>]- пиридин	-0,008 (0,075)	-0,069 (0,104)	-0,022 (0,000)	-0,075 (0,118)
Катион бензо[<i>b</i>]тиено[2,3- <i>c</i>]- пиридиния	0,037 (0,200)	-0,062 (0,153)	0,027 (0,004)	-0,034 (0,221)
Катион 6-хлорбензо[<i>b</i>]тиено[2,3- <i>c</i>]- пиридиния	0,049 (0,158)	-0,016 (0,205)	0,038 (0,010)	-0,029 (0,124)
Катион 6-метилбензо[<i>b</i>]тиено[2,3- <i>c</i>]- пиридиния	0,049 (0,179)	-0,095 (0,211)	0,037 (0,005)	-0,036 (0,147)
Катион 8-метилбензо[<i>b</i>]тиено[2,3- <i>c</i>]- пиридиния	0,038 (0,212)	-0,065 (0,104)	0,039 (0,024)	-0,067 (0,252)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Gemini-200 (200 МГц), растворитель — пиридин-*D*₅, внутренний стандарт ТМС. Характеристики и данные спектров ПМР соединений II—VI приведены в таблицах 1, 2. Контроль за чистотой и содержанием изомеров проводили с помощью ТСХ на пластинах Alufol и Silufol UV-254. Разделение изомеров проводили с помощью колоночной хроматографии на Al₂O₃ (нейтральной) или силикагеле (табл. 1) с последующей перекристаллизацией из ацетонитрила.

Данные элементного анализа соединений II—VI на С, N, H, S, Cl соответствуют расчетным.

Общая методика ацилирования соединений Ia—e. Смешивают 2,6 ммоль соединения Ia—e, 5,2 ммоль ацилирующего агента и 5,2 ммоль AlCl₃. Смесь нагревают при 100...110 °С в течение 3 ч. Выделение соединений проводят в зависимости от ацилирующего агента. В случае хлористого ацетила реакцию смесь переносят в подкисленную ледяную воду, фильтруют, осадок промывают на фильтре водой и сушат на воздухе. В случае арилхлорида реакцию смесь переносят в сильно щелочную ледяную воду, фильтруют, осадок промывают на фильтре водой и сушат на воздухе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толкунов С. В., Кальницкий М. Н., Дуленко В. И. // ХГС. — 1993. — № 10. — С. 706.
2. Вайман Г. Е., Козик О. И., Местечкин М. М., Покровский В. А. // Металлоорганическая химия. — 1990. — Т. 3, № 5. — С. 1108.
3. Высоцкий Ю. Б. // Журн. структур. химии. — 1974. — Т. 15. — С. 56, 566.
4. Dewar M. J. S., Thiel W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1977. — Vol. 99. — P. 4899.
5. Абронин И. А., Жидомиров Г. М. // Пятичленные ароматические гетероциклы. — Рига: Зинатне, 1979. — С. 5.