

М. А. Юровская, А. З. Афанасьев, И. А. Орлова,
В. А. Чертков

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ СОЛЕЙ АЛКИЛ-3-НИТРОПИРИДИНИЯ С ДИЭТИЛАЦЕТАЛЕМ ДИМЕТИЛФОРМАМИДА

Показано, что соли алкил-3-нитропиридиния в реакции с диэтилацеталем ДМФА образуют β -аминовинильные производные в гораздо более мягких условиях, чем соответствующие основания. Изучена региоселективность этого процесса в зависимости от строения и расположения алкильных заместителей в молекуле исходной соли.

Несколько лет назад было обнаружено, что соли полиалкил-3-нитропиридиния I являются удобными и перспективными синтонами для получения различных карбо- и гетероциклов [см., например, 1]. Это обусловлено их способностью подвергаться атаке как нуклеофилов по электрофильным положениям 2, 4 и 6 ядра (с рядом последующих превращений), так и электрофилов по СН-кислотным алкильным заместителям в этих положениях.

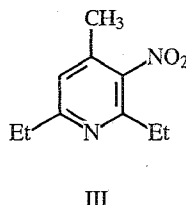
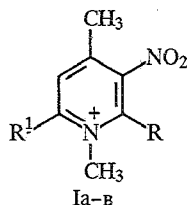
Среди обнаруженных трансформаций солей I под действием кетонов в присутствии оснований некоторые, по-видимому, идут (в случае 4-метилсодержащих 3-нитропиридиниевых солей) с первоначальной конденсацией электрофила (кетона) по группе 4-CH₃. К таким превращениям, идущим через промежуточное образование 4-винил-3-нитропиридиниевых солей, можно отнести получение 2,2-бис(4-индолил)пропанов при взаимодействии солей I с ацетоном в присутствии вторичных аминов и превращение в циклические нитродиенамины под действием диалкилкетонов и метиламина (схемы этих превращений приведены в обзоре [1]). Однако в обоих случаях выделить промежуточные винильные производные не удалось, и их образование было лишь постулировано.

Можно предположить, что указанные превращения не являются единственными, и химия солей винил-3-нитропиридиния сулит еще много интересного. Поэтому мы поставили перед собой задачу синтезировать соли 3-нитропиридиния с винильными заместителями в различных положениях ядра.

В качестве электрофила для образования двойной связи при конденсации с СН-кислотными алкильными группами солей I мы выбрали диэтилацеталь ДМФА (II).

В литературе отсутствуют сведения о конденсациях солей типа I с ацеталами ДМФА, известны лишь такие реакции для оснований алкил-3-нитропиридинов, которые идут при температурах 80...95 °C [2—8].

В качестве объектов для исследований конденсаций с ацеталем II были использованы соли Ia—в, содержащие от одной до трех метильных групп,

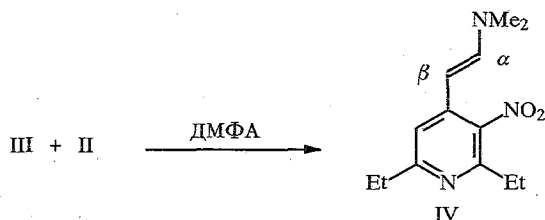


I а R = R¹ = Et; б R¹ = H, R = Me; в R¹ = R = Me

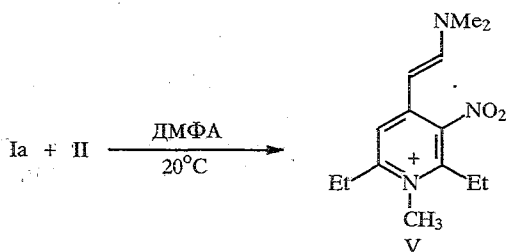
способных к конденсации, а также (для сравнения) — основание 4-метил-2,6-диэтил-3-нитропиридина (III). Такой набор солей позволил нам исследовать региоселективность процесса конденсации электрофила с учетом стерических и электронных факторов.

Известная СН-кислотность α - и γ -алкильных заместителей в 3-нитропиридинах еще более усиливается при переходе к солям за счет акцепторности кватернизованного атома азота.

Действительно, если конденсация основания III с ацеталем II при температуре 140...150 °С приводит к образованию соответствующего 4-(2-диметиламиновинил)-3-нитропиридина IV с выходом всего 32%, то реакция всех выбранных солей Ia—в с ацеталем II идет при комнатной температуре с практически количественным выходом.



Из-за высокой активности как метиленовой, так и карбонильной компоненты трудно было ожидать высокой селективности конденсации при наличии нескольких метильных групп в молекулах солей I. Наиболее однозначно протекает процесс для соли 1,4-диметил-2,6-диэтил-3-нитропиридиния (Ia). Конденсация, как и в случае основания III, идет только по 4-метильной группе и по данным спектров ПМР не обнаружено даже следов другого региоизомера.



Как и следовало ожидать, и в случае основания III и соли Ia активность метиленовых групп оказалась существенно ниже, чем метильной в силу электронных (уменьшение СН-кислотности метиленовых групп за счет +I-эффекта метильных заместителей) и пространственных факторов.

Полученный нитропиридиленамин IV существует исключительно в *транс*-форме, о чем свидетельствует величина $J_{\alpha\beta} = 17,06$ Гц в его спектре ПМР. Сигналы винильных протонов представляют собой систему АХ (4,80, α -H и 7,09 м. д., β -H). Отнесение сигналов α - и β -протонов сделано по аналогии со спектрами ПМР нитроенаминов [9].

В спектрах ПМР соединения V, по сравнению со спектром соединения IV, наблюдается смещение всех сигналов в область слабых полей. Так, сигналы протонов 5-H и β -H смещаются на 1,14 и 1,59 м. д. соответственно, в то время как сигнал α -H смещается всего на 0,09 м. д. Кроме того, наличие в спектрах ПМР соединения V (табл. 1) сигналов протонов двух неэквивалентных этильных групп при 3,05 и 2,74 (к, 2-CH₂ и 6-CH₂) и 1,39 и 1,36 м. д. (т, 2-CH₃ и 6-CH₃), а также винильных протонов β -H (8,68) и α -H (4,70 м. д.) полностью подтверждает предложенную структуру. Обращает на себя внимание магнитная неэквивалентность протонов метильных групп у атома

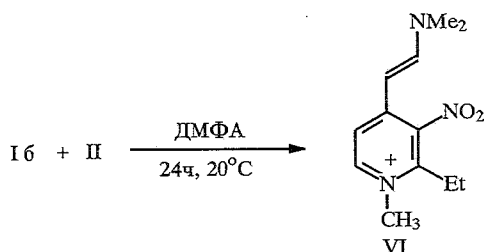
Таблица 1

Параметры спектров ПМР исходной соли Iв и соединений V—VII

Соединение	Место замещения	Химический сдвиг, δ , м.д. и КССВ, J, Гц								
		1-CH ₃	2-R	4-CH ₃	5-H	6-R	α -H	β -H	NMe ₂	$J_{\alpha\beta}$
V	4	3,81	1,29 3,05	—	8,06	1,36 2,74	4,70	8,68	2,99 3,71	12,14
VI	4	4,01	2,48	—	8,10 $J_{56} = 7,56$ Гц	8,44	4,85	8,80	3,02 3,55	12,45
VIIa	4	3,74	2,43	—	8,01	2,57	4,63	8,50	2,94 3,32	12,30
VIIб	6	3,72	2,32	2,50	8,05	—	5,30	8,50	3,12 3,37	12,20
Iв		4,08	2,48	2,71	8,22	2,84	—	—	—	—

азота енаминного фрагмента. В спектре наблюдаются два сигнала протонов этих групп при 2,97 и 3,71 м. д.

Для соли Iб, имеющей 2- и 4-метильные группы, существует альтернативная возможность конденсации по α -метильной группе. Однако, по данным спектров ПМР (см. табл. 1), реакция с ацеталем II нацело идет по метильной группе в положении 4.



По-видимому, такая региоселективность обусловлена большей стерической доступностью этой метильной группы.

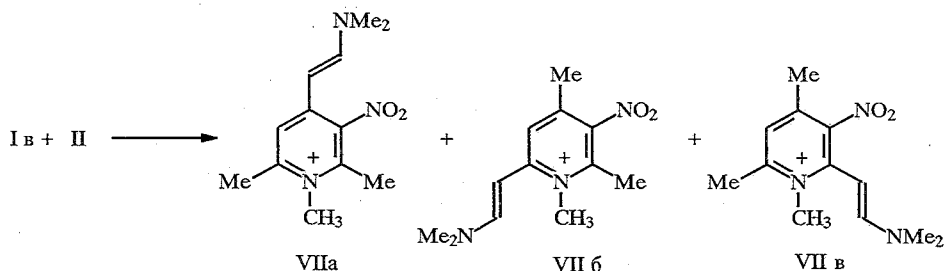
Для йодметилата 2,4,6-тринитропиридина (Iв) мы проводили реакцию с ацеталем II в разных растворителях: ДМФА, CH₂Cl₂ и спирте. Наиболее

Таблица 2

Условия проведения реакций образования солей V—VII и некоторые их константы

Соединение	Анион	Брутто-формула	Растворитель	Время реакции, ч	Соотношение изомеров 4:6:2	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	УФ спектр, $\lambda_{max}, \text{нм}$ (lgE)	Выход, %
V	MeSO ₄ ⁻	C ₁₅ H ₂₅ N ₃ O ₆ S	ДМФА	5	Только 4	176...178		97
VI	Г	C ₁₁ H ₁₆ IN ₃ O ₂	ДМФА	24	Только 4	145...147	398 (4,98) 600 (2,98)	88
VII	Г	C ₁₂ H ₁₈ IN ₃ O ₂	ДМФА	4	2,13 : 1 : 0	192...195	396 (4,54) 601 (3,45)	96
	Г		Спирт	240	Только 4	243...245		12
	ClO ₄ ⁻	C ₁₂ H ₁₈ ClN ₃ O ₆	CH ₂ Cl ₂	10	1,35 : 1 : 1,12	186...188	400 (4,45) 600 (3,45)	98

медленно реакция шла в спирте (табл. 2) и при этом образовывался только один из трех возможных изомеров — VIIa.



В ДМФА реакция шла наиболее быстро, но наблюдалось образование смеси двух изомеров VIIa и VIIб, преобладающим из которых является изомер VIIa. В хлористом метиле процесс идет лишь немногим медленнее, но наименее селективно — образовывались все три возможных изомера.

Три метильные группы катиона Iв примерно одинаково способны к конденсации с электрофилами, в связи с чем на первый план выступают тонкие стерические и электронные особенности. Так, 2-метильная группа является наиболее пространственно затрудненной, и, несмотря на значительную СН-кислотность, конденсация по ней наименее вероятна. Хотя стерические требования для конденсации по метильным группам в положениях 4 и 6 приблизительно одинаковы, электронные факторы, по-видимому, делают более предпочтительной атаку по метильной группе в положении 4.

Доказательство строения изомеров VIIa—в с помощью спектров ЯМР представляет собой отдельную задачу. С этой целью были детально изучены спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений VIIa и VIIб. Характерной особенностью их спектров ПМР следует считать отсутствие мультиплетной структуры, вызываемой спин-спиновым взаимодействием протонов между собой (за исключением единственной константы $J_{\alpha\beta}$), что характерно для спектров ПМР полиалкилзамещенных aromaticеских структур. Действительно, КССВ aromaticеских протонов с протонами алкильных групп невелики и, как правило, не превышают по модулю 1 Гц (см., например, обсуждение данных в обзоре [10]). Регистрация этих, в принципе, достаточно информативных параметров требует проведения специальных экспериментов. Весьма важную информацию о структуре можно получить с помощью дальних КССВ $^{13}C-H$, однако для молекул исследуемого типа протонно связанные спектры имеют достаточно сложную мультиплетную структуру, что вызывает определенные трудности при их регистрации и интерпретации. Ранее [11] для решения подобных проблем мы успешно использовали методику SESE (Spin Echo with Selective Excitation). Эта новая методика позволяет достаточно быстро получить качественную информацию о дальних константах $^{13}C-H$ и особенно эффективна для отнесения четвертичных атомов углерода и для прямого определения положения протонов относительно углеродного скелета молекулы. На начальном этапе расшифровки спектров ЯМР мы использовали данные эксперимента $^{13}C-H$ COSY [12], которые по константам $^{13}C-H$ через одну связь ($J_{опт} = 140$ Гц) позволили соотнести сигналы метильных групп в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Значительно более детальную информацию о структуре изучаемых соединений мы получили с использованием эксперимента SESE. На рис. 1 приведена диаграмма дальних констант $^{13}C-H$, экспериментально полученная нами для соединения VIIa. На ней стрелками обозначены главные отклики в разностных спектрах ЯМР ^{13}C , полученных при селективном возбуждении соответствующего протона. При проведении

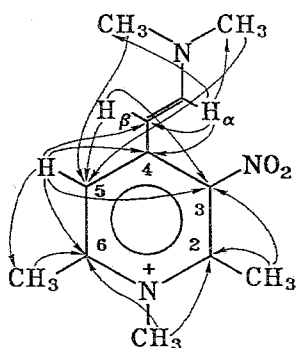


Рис. 1. Диаграмма корреляции протонов и ядер ^{13}C в соединении VIIa по данным КССВ $^{13}\text{C}-\text{H}$

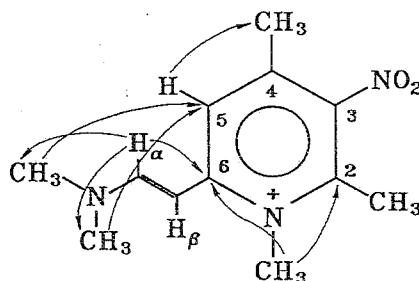


Рис. 2. Диаграмма корреляции протонов и ядер ^{13}C в соединении VIIб по данным КССВ $^{13}\text{C}-\text{H}$

эксперимента мы использовали задержку $D2 = 0,2$ с, что соответствует оптимальным условиям при величине константы $^{13}\text{C}-\text{H}$ порядка 5 Гц для протонов метиновых и метильных групп. Как видно из приведенной диаграммы, наблюдается множество дальних констант $^{13}\text{C}-\text{H}$, которые были использованы для однозначного отнесения сигналов и установления структуры соединения VIIa. В этом плане наиболее важным оказалось наличие связи протонов метильной группы 1- CH_3 и атомов углерода C(2) и C(6); группы 2- CH_3 и атомов углерода C(2) и C(3); группы 6- CH_3 и атома C(6); сигнала протона β -H и атомов углерода C(3), C(4) и C(5); α -H и C(4); протона пиридинового кольца 5-H с атомами углерода C(3), C(4), C(5) и 2- CH_3 . Все отмеченные выше взаимодействия соответствуют нашим представлениям о дальних константах $^{13}\text{C}-\text{H}$, которые «должны принимать большие значения, если протон и связанный с ним углеродный атом разделены двумя или тремя связями» [13]. Помимо этого следует отметить дальние константы между протонами алифатических N-метильных групп и атомом углерода C(5). Проявление таких дальних констант (через 6 связей) не является удивительным, поскольку соответствует благоприятной для передачи спин-спинового взаимодействия конфигурации «зигзаг» (при учете *транс*-замещения при двойной связи).

Для минорного изомера VIIб из-за более низкого соотношения сигнал — шум мы получили значительно меньшее число корреляций (см. рис. 2), которых оказалось вполне достаточно для однозначного отнесения сигналов и установления структуры.

Окончательные данные параметров спектров ЯМР ^1H и ^{13}C для соединений VIIa и VIIб представлены в табл. 1 и 3. В этих таблицах приведены также полученные нами данные для исходного йодида 1,2,4,6-тетраметил-3-нитропиридиния (Iv), которые мы детально проанализировали с тем, чтобы получить однозначное отнесение сигналов ЯМР ^{13}C . Эти данные могли бы служить точкой опоры для оценки электронных эффектов, вызываемых заменой группы CH_3 на $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NMe}_2$ при переходе от соединения Iv к соединениям VIIa и VIIб. При этом наиболее четкая картина прослеживается по данным спектров ЯМР ^{13}C (см. табл. 3). Как видно из этих данных, замена группы CH_3 на $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NMe}_2$ сопровождается нетривиальным перераспределением электронной плотности внутри пиридинового цикла. Наибольшее изменение претерпевает сигнал атома C(5), который в спектрах обоих изомеров VIIa,б смещается примерно на 16...17 м. д. в сторону слабого поля. Значительный эффект наблюдается и для сигнала атома C(3) (6...7 м. д. в сильное поле) и еще более слабый эффект

Таблица 3

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C исходной соли Ib и соединений VIIa,б

Атом углерода	Ib	VIIa	VIIб	Атом углерода	Ib	VIIa	VIIб
C(2)	148,87	145,71	145,12	4-CH ₃	17,67	—	17,56
C(3)	147,86	140,54	141,47	6-CH ₃	21,96	20,92	—
C(4)	147,38	144,44	139,89	1-CH ₃	41,89	38,59	40,00
C(5)	129,07	154,75	155,74	C(β)	—	114,53	117,77
C(6)	157,89	150,78	156,01	C(α)	—	84,17	86,74
2-CH ₃	17,54	17,78	17,30	N-CH ₃	—	37,47	38,21
						45,43	45,56

для сигнала C(2) (3...3,5 м. д. в сильное поле). Экранирующее действие наблюдается также и для атома C(6) ($\Delta\delta$ 7,1) для соединения VIIa и атома C(4) ($\Delta\delta$ 7,5 м. д.) в изомере VIIб. В то же время эффект для атомов C(4) для соединения VIIa и C(6) для VIIб относительно небольшой (2...3 м. д. в сильное поле). Все эти эффекты могут быть объяснены в рамках модели, в которой происходит сильное перераспределение электронов между донорной енаминной группировкой и акцепторным нитропиридиниевым циклом, в результате которого для атомов C(2), C(4) и C(6) в обоих изомерах VIIa,б наблюдается повышение электронной плотности (эффект экранирования) относительно соединения Ib. Большее сопряжение группы NO₂ с π -системой молекулы сказывается в уменьшении заряда на атоме C(3), но увеличении положительного заряда на атоме C(5).

О наличии сильного сопряжения свидетельствует и очень интенсивная окраска солей V—VII. В кристаллическом состоянии они имеют ярко-фиолетовую окраску, в аморфном — зеленую, которая сохраняется в растворах в отраженном свете и изменяется в проходящем на красную. В электронных спектрах (см. табл. 2) наблюдаются два длинноволновых максимума поглощения в областях 398...400 (lg ϵ 4,45...4,98) и 600...602 нм (lg ϵ 2,98...3,45). По-видимому, одной из причин появления максимума при 600 нм является внутримолекулярный перенос заряда по цепи сопряжения от донорного енаминного к акцепторному нитропиридиниевому фрагменту. Действительно, в спектре основания IV, где такой перенос заряда выражен слабее из-за меньшей акцепторности некваaternизованного пиридинового ядра, присутствует только один длинноволновый максимум при 344 нм (lg ϵ 4,39).

Можно предположить, что другой причиной столь глубокой окраски солей может служить образование КПЗ с анионом йода или межмолекулярное взаимодействие двух молекул соли. Для того, чтобы исключить образование КПЗ с анионом йода в соли VII, мы заменили анион на ClO_4^- . При этом полное сохранение характера спектра, положения и интенсивностей максимумов позволило нам исключить комплексообразование с анионом йода как причину наблюдаемой окраски.

Отсутствие изменений в электронных спектрах при разбавлении свидетельствует также и об отсутствии межмолекулярных КПЗ. Таким образом, единственной причиной глубокой окраски следует считать внутримолекулярный перенос заряда по системе сопряженных связей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР зарегистрированы на приборах Bruker AC-200 и AM-360 и Varian VXR-400 в растворах ДМСО-*d*₆. Эксперименты SESE проводили с использованием импульсной последовательности SEL 2DJ [14, 15], УФ спектры — на приборе Cary-219 в метаноле.

Данные элементных анализов синтезированных соединений на С, Н и N соответствуют вычисленным.

4-(2-Диметиламиновинил)-2,6-диэтил-3-нитропиридин (IV, $C_{13}H_{19}N_3O_2$). Смесь 0,97 г (5 ммоль) 2,6-диэтил-4-метил-3-нитропиридина [16], 2 мл (1,72 г, 11 ммоль) диэтилацетата ДМФА в 5 мл ДМФА нагревают в течение 5 ч при температуре 140...150 °С. Растворитель и остатки ацетата упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из гексана, $T_{пл}$ 71...73 °С, выход 400 мг (32%). УФ спектр, λ_{max} (lgε): 246 (4,03), 344 нм (4,39). Спектр ПМР ($CDCl_3$): 1,27 (3H, т, 6- CH_2CH_3); 1,28 (3H, т, 2- CH_2CH_3); 2,67 (2H, к, 6- CH_2CH_3); 2,71 (2H, к, 2- CH_2CH_3); 2,91 (6H, с, NMe₂); 4,80 (1H, д, α-Н, $J_{\alpha\beta}$ = 17,06 Гц); 6,92 (1H, с, 5-Н); 7,09 м. д. (1H, д, β-Н, $J_{\beta\alpha}$ = 17,06 Гц).

Соли 1-метил-(2-диметиламиновинил)полиалкил-3-нитропиридиния V—VII. Смесь 10 ммоль соли Ia—в и 15 ммоль диэтилацетата ДМФА в 10 мл растворителя перемешивают при комнатной температуре 4...240 ч. Растворитель и непрореагировавший ацеталь отгоняют, остаток перекристаллизовывают из смеси изопропиловый спирт—ацетонитрил, 1 : 10. Выходы, константы и условия реакций приведены в табл. 3.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 93-03-4593).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаев Е. В., Теренин В. И., Юровская М. А., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1992. — № 6. — С. 792.
2. Азимов В. А., Яхонтов Л. Н. // ХГС. — 1977. — № 10. — С. 1425.
3. Прокопов А. А., Яхонтов Л. Н. // ХГС. — 1978. — № 4. — С. 496.
4. Pat. 133309 BDR / Los M. // С. А. — 1985. — Vol. 103. — 87872.
5. Прокопов А. А., Яхонтов Л. Н. // ХГС. — 1977. — № 8. — С. 1135.
6. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y. // Heterocycles. — 1978. — Vol. 9. — P. 108.
7. Kalinowski J., Carboni S. // Chem. Papers. — 1989. — Vol. 43. — P. 51.
8. Battersly A. R., McDonald E., Wurzig H. K. W. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1975. — N 3. — P. 493.
9. Rajappa S. // Tetrahedron. — 1981. — Vol. 37. — P. 1453.
10. Чертков В. А., Юровская М. А. // ХГС. — 1993. — № 7. — С. 899.
11. Юровская М. А., Афанасьев А. З., Чертков В. А., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1990. — № 9. — С. 1214.
12. Дероум А. Современные методы ЯМР для химических исследований. — М.: Мир, 1992.
13. Hansen P. E., Jakobson H. J. // J. Magn. Reson. — 1975. — Vol. 20. — P. 520.
14. Чертков В. А. // IX Междунар. летняя школа по магнитному резонансу: Тез. докл. — Новосибирск, 1987. — С. 133.
15. Gridnev I. D., Leshcheva I. F., Sergeev N. M., Chertkov V. A. // Magn. Res. Chem. — 1992. — Vol. 30. — P. 817.
16. Юровская М. А., Афанасьев А. З., Чертков В. А., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1988. — № 9. — С. 1213.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899

Поступило в редакцию 10.11.93