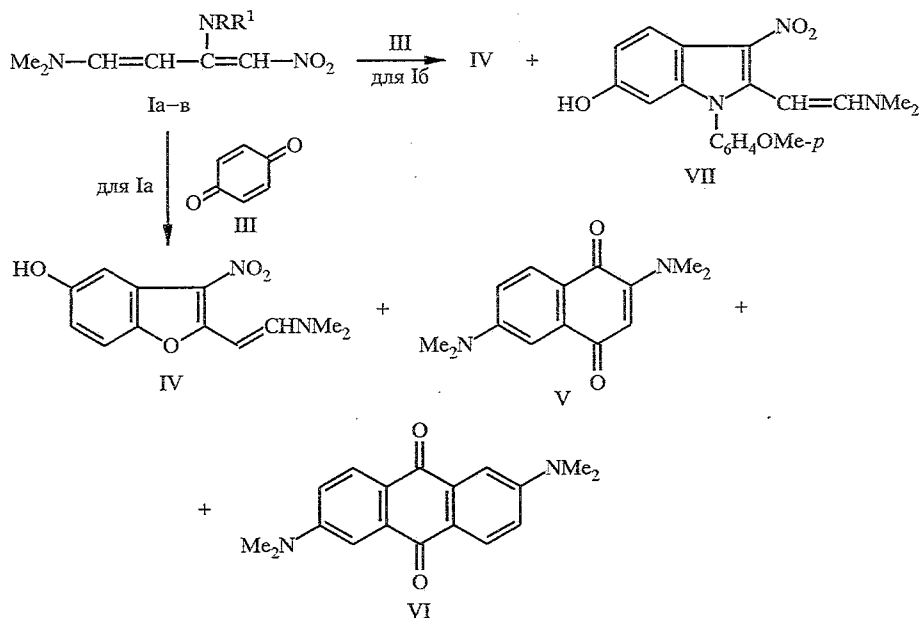


Л. М. Алексеева, В. М. Любчанская, Т. И. Муханова,
Е. К. Панишева, В. Г. Граник

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ ЯМР ¹Н ДИЕНДИАМИНОВ — ИСХОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ В СИНТЕЗЕ ИНДОЛОВ И БЕНЗОФУРАНОВ ПО РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКУ

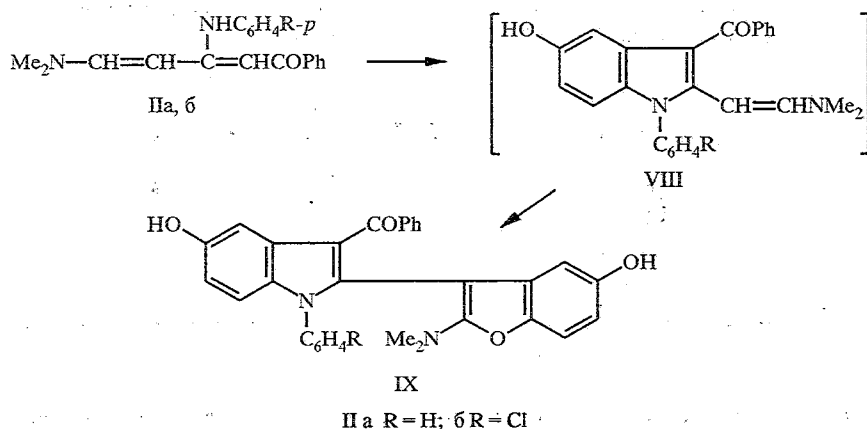
Проведены исследования методом ЯМР ¹Н диендиаминов — исходных соединений в синтезе индолов и бензофуранов по реакции Неницеску. Изучены протонирование диендиаминов; их конфигурационные и конформационные особенности.

Недавно мы установили, что нитродиендиамины I [1, 2] и диендиаминокетоны II [3, 4] могут быть исходными соединениями для синтеза бензофурановых и индольных производных по реакции Неницеску. Для нитродиендиаминов I при взаимодействии с *п*-бензохиноном (III) в реакции Неницеску доминирует образование замещенного бензофурана IV. Кроме того, бистретичный диендиамин Ia взаимодействует с хиноном по типу реакции 1,4-циклоприсоединения с образованием замещенных нафто-V и антрахинонов VI. Реакция нитродиендиамин Ia, имеющего в δ-положении вторичную ариламиногруппу, с хиноном III также приводит к бензофурану IV, как основному продукту реакции. Лишь с помощью масс-спектрометрии обнаружено наличие производного индола VII; в этом случае зафиксировать образование продуктов 1,4-циклоприсоединения не удалось [2]:

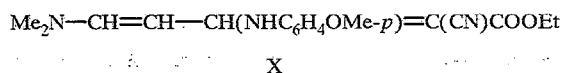


Ia R = R¹ = Me; б R = *p*-MeOC₆H₄, R¹ = H; в R = Ph, R¹ = H

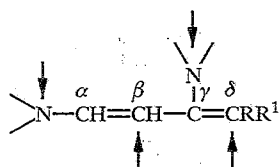
По-иному взаимодействуют с хиноном III диендиаминокетоны Па,б. В этом случае в результате первичной реакции Неницеску образуются индольные интермедиаты VIII, которые вступают в новую конденсацию с хиноном III, что, в конечном итоге, приводит к бензофурилиндолам IX [3, 4]:



Наконец, диендиамин X, имеющий в δ -положении два заместителя — циано- и этоксикарбонильный, вообще не удалось ввести в реакцию Неницеску — наблюдалось осмоление реакционной массы, не сопровождавшееся, по-видимому, индольным (или бензофурановым) синтезом.



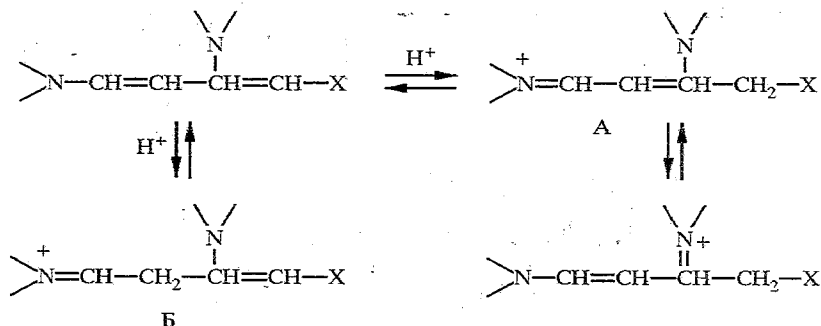
Целью настоящей работы явилось изучение протонирования диендиаминов I, II, X — взаимодействия, моделирующего, в известной степени, реакции с электрофильными реагентами, такими, как хинон III. Диендиамины представляют собой усложненную по сравнению с обычными енаминами систему, протонирование которой может протекать по атомам азота обеих аминогрупп, β - и δ -углеродным атомам, а в случае диендиаминокетонов — также и по атому кислорода карбонильной группы:



Кроме того, казалось, что изучение конфигурационных и конформационных особенностей строения исследуемых диендиаминов может дать дополнительную информацию для осмысления основных и побочных процессов, протекающих в ходе взаимодействия диендиаминов с хиноном.

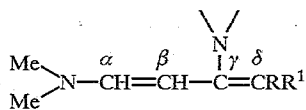
Методом, использованным в настоящей работе для решения поставленных задач, явилась спектроскопия ЯМР ^1H . Сопоставление спектров ЯМР ^1H соединений Ia и Ib (Iв) в дейтерохлороформе со спектрами соединений Ia, в в CDCl_3 с добавлением CF_3COOH показывает, что протонирование избирательно протекает по δ -углеродному атому. Как видно из данных таблицы, вместо сигнала протона в δ -положении соединения Ia при 6,62 м. д. (1H, с, δ -CH) возникает сигнал протонов группы δ' -CH₂, 5,94 м. д. (2H, с, δ -CH₂), а остальные сигналы, как и следовало ожидать, сдвигаются в слабое поле. Аналогичная картина наблюдается и для других нитродиендиаминов и диендиаминокетонов (таблица). Так, для соединения IIб сигнал протона группы δ -CH при 5,91 (1H, с, δ -CH) при протонировании превращается в двухпротонный синглет протонов группы δ -CH₂ при 4,64 м. д. Однозначное протонирование диендиаминов I и II в δ -положение обусловлено, по-видимому, значительно большей термодинамической стабильностью

катиона А по сравнению с катионом Б, вызванной существенно большей делокализацией положительного заряда в первом:



В то же время вполне очевидно, что электронная плотность в β -положении в основном состоянии выше, чем в δ -положении. Например, для соединения Ia в спектре ЯМР ^1H наблюдаются сигналы (CDCl_3): 4,64 (1H, д, β -CH) и 6,62 (1H, с, δ -CH), а для соединений IIa: 4,80 (1H, д, β -CH) и 5,91 м. д. (1H, с, δ -CH), что также свидетельствует в пользу такого заключения. На основании этого можно ожидать, что скорость протонирования по β -положению (и, конечно, N- и O-протонирование — см., например, [5]) выше, чем по δ -положению и конечный результат — δ -протонирование — обусловлен исключительно термодинамическим

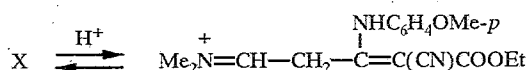
Химические сдвиги (δ , м. д.) в спектрах ЯМР ^1H оснований и протонированных форм диенаминов I, II



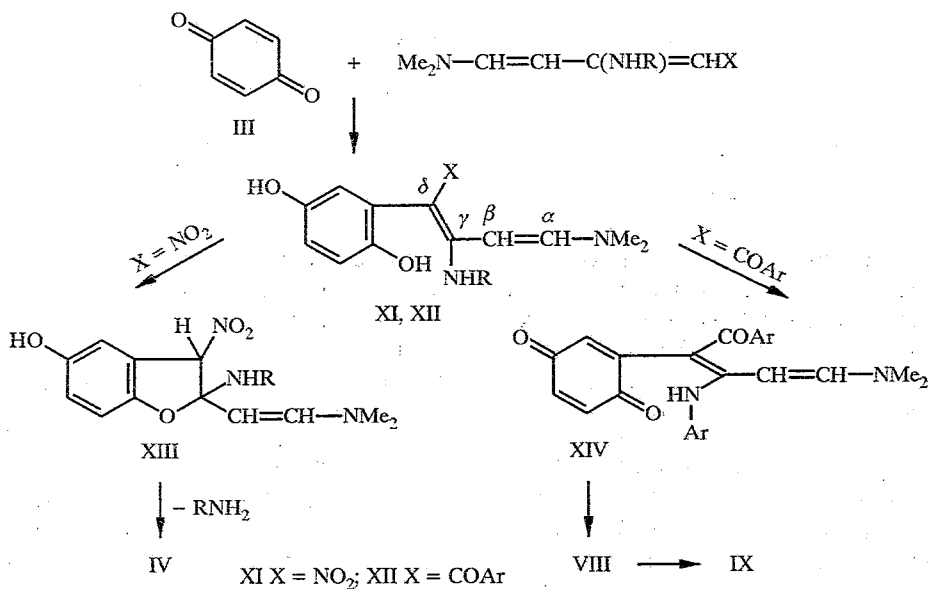
Соединение	α -CH	β -CH	δ -CH	$\text{C}\delta\text{-N}(\text{Me})_2$	$\text{C}\delta\text{-NHAgr}$	R^1	Растворитель
Ia	7,30 д $J = 12,2$ Гц	4,64 д $J = 12,2$ Гц	6,62 с	3,01 уш. с 3,14 с	—	—	CDCl_3
Ia · H ⁺	8,36 д $J = 12,2$ Гц	5,21 д $J = 12,2$ Гц	5,94 с (2H)	3,17 с; 3,27 с; 3,37 с; 3,43 с	—	—	$\text{CDCl}_3 + 2\text{к}$ CF_3COOH
Ib	7,21 д $J = 13,2$ Гц	4,71 д $J = 13,2$ Гц	7,00 с	2,90 ш. с	12,2 уш. с 7,19...7,29 м	—	CDCl_3
Ib · H ⁺	8,10 д $J = 12$ Гц	5,55 д $J = 12$ Гц	5,79 с (2H)	3,02 с 3,40 с	9,62 ш. с. 7,18...7,50 м	—	$\text{CDCl}_3 + 3\text{к}$ CF_3COOH
IIa	*	4,80 д $J = 13,2$ Гц	5,91 с	2,86 с	13,4 уш. с 7,10...7,90 м	7,10...7,90 м	CDCl_3
IIa · H ⁺	7,79 д $J = 12,4$ Гц	5,41 д $J = 12,4$ Гц	4,63 с (2H)	3,30 с	9,3 уш. с 7,24...8,00 м	7,24...8,00 м	$\text{CDCl}_3 + 10\text{к}$ CF_3COOH
IIб	7,26 д $J = 12,4$ Гц	4,81 д $J = 12,4$ Гц	5,91 с	2,89 с	13,4 уш. с 7,20...7,90 м	7,20...7,90 м	CDCl_3
IIб · H ⁺	7,81 д $J = 12$ Гц	5,42 д $J = 12$ Гц	4,62 с (2H)	2,99 с 3,31 с	9,00 уш. с 7,16...8,12 м	7,16...8,12 м	$\text{CDCl}_3 + 10 \text{к}$ CF_3COOH

* Сигнал протона попадает в область сигналов протонов фенильных заместителей.

фактором. Учитывая, что при взаимодействии диендиаминов с хиноном зафиксированы исключительно продукты δ -электрофильной атаки, рассмотренные данные могут свидетельствовать либо о том, что первая стадия этого процесса — реакция Михаэля — обратима, либо что β -атака хинона приводит к малоустойчивым интермедиатам, трансформирующимся в смолообразные соединения, а не индольные и (или) бензофурановые производные*. В пользу того, что атака хинона по β -положению диендиаминов не приводит к синтезу целевых гетеробикарболов, свидетельствует изучение протонирования диендиамина X, который не дает продуктов реакции Неницеску при взаимодействии с хиноном III. В спектре ЯМР ^1H этого соединения в CDCl_3 наблюдаются сигналы 1,32 (т) и 4,21 (к) группы COOEt ; 2,82 (уш. с, NMe_2); 7,51 (д, $J = 13,2$ Гц, α -CH); 4,50 (д, $J = 13,2$ Гц, β -CH); 3,80 (с, OMe); 7,96 (A_2B_2 -система, C_6H_4); 10,94 м. д. (с, NH). При добавлении CF_3COOH большая часть сигналов сдвигается в слабое поле, возникают сигналы при 3,50 и 3,70 (N^+Me_2), 8,36 (α -CH) и, главное, сигнал группы CH_2 при 4,03 м. д. (2H, ш. с, β -CH $_2$), указывающий на β -протонирование енамина X^{*2} . Этот сигнал практически отсутствует при использовании в качестве протонирующего агента CF_3COOD (возникновение группы CD_2). Таким образом, β -протонирование диендиаминов действительно препятствует протеканию реакции Неницеску по обычным направлениям.



Вопрос о том, почему для нитродиендиаминов в ходе реакции Неницеску реализуется, в основном, бензофурановый, а для диендиаминокетонов — индольный синтез, следует обсуждать исходя из структуры интермедиатов этой реакции. Хорошо известно [6, 7], что на первом этапе взаимодействия хинонов с енаминами образуются так называемые гидрохинон-аддукты, в нашем случае это соединения XI, XII, дальнейшая судьба которых зависит от стереохимических и электронных факторов.

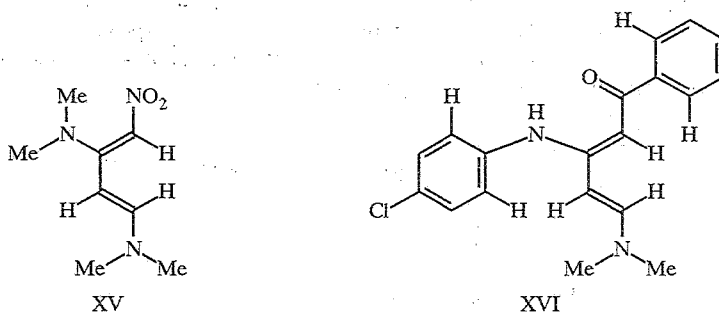


* Однозначный ответ на этот вопрос осложнен тем обстоятельством, что для реакции Неницеску вообще характерны достаточно сильное осмоление и относительно низкие выходы целевых соединений.

*2 При протонировании соединения X возникают и дополнительные сигналы, возможно, за счет гидролитических или других процессов, часто наблюдаемых для енаминов в кислой среде.

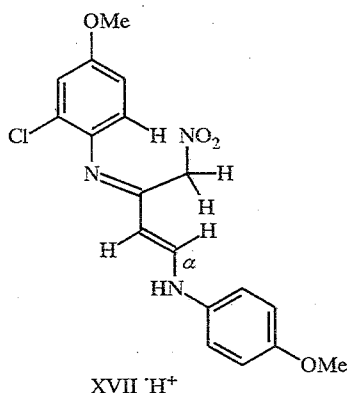
Для нитродиендиаминов в образующихся гидрохинон-аддуктах XI за счет мощного электроноакцепторного эффекта нитрогруппы в γ -положении локализован значительный положительный заряд, вследствие чего происходит быстрая атака по этому положению пары электронов оксигруппы с образованием интермедиата XIII, превращающегося в производное бензофурана IV [1, 3]. Кроме того, обеднение электронами замещенного гидрохинонового кольца (за счет того же эффекта группы NO₂) препятствует его окислению в хинон-аддукт и, таким образом, ингибирует возможность индольного синтеза для этой системы. Заметим, что окисление для нитроенаминов не наблюдалось и ранее [8, 9]. Для диендиаминокетонов ситуация иная: в этом случае снижение электроноакцепторного влияния заместителя приводит, с одной стороны, к замедлению образования фуранового кольца и, с другой — к ускорению окисления до хинон-аддукта XIV с дальнейшей индольной циклизацией в соединение VIII [2, 4].

Взаиморасположение заместителей и двойных связей в диендиаминидах I, II установлено с помощью спектроскопии ЯМР ¹H. Для решения этой проблемы применялся гомоядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО), позволяющий установить взаиморасположение отдельных группировок в системе. Так, для нитродиендиамина Ia насыщение сигнала при 7,30 м. д., относящегося к протону α -H, приводит к отклику сигнала 6,62 м. д. (δ -H) (ЯЭО 10...11%), т. е. эти протоны сближены в пространстве. Аналогично реагирует дублет при 7,30 м. д. на подавление синглета 6,62 м. д. При подавлении сигналов N-метильных групп 3,02 м. д. (уш. с) и 3,14 м. д. (с) ЯЭО наблюдается для β -протона 4,64 м. д. (д, β -CH) — 24% и α -протона 7,30 м. д. — 10%. Таким образом, пространственное расположение группировок в соединении Ia выглядит следующим образом (структура XV):

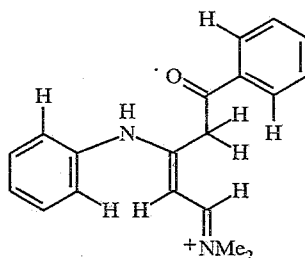


Подобная картина наблюдается и для диендиаминокетона IIб: при подавлении сигнала протона группы NH при 13,73 м. д., отклик наблюдается для *o*-протонов *n*-хлорфенильного ядра (A₂B₂-система) с 7,27 м. д. — 5%, подавление сигнала 7,84 м. д. (д, α -CH) вызывает ЯЭО для сигнала δ -CH при 6,17 м. д. (с) — 10%. Далее даны: подавляющий сигнал, сигнал, для которого наблюдается ЯЭО, и его величина: 6,17 (с, δ -CH); 7,84 (д, α -CH), 12%; 6,17 (с, δ -CH); 7,49 (*o*-протоны C₆H₅), 8%; 4,81 (д, β -CH, $J = 13,2$ Гц); 7,27 (*o*-протоны A₂B₂-системы), 6%; 4,81 (д, β -CH); 2,91 (уш. с, NMe₂), 6%; 2,91 (NMe₂); 4,81 (β -CH), 9%; 2,91 (NMe₂); 7,84 м. д. (α -CH), 7%. Полученные результаты наилучшим образом согласуются со структурой XVI. Основанная на данных ЯЭО пространственная структура нитроендиаминов XV хорошо согласуется с возможностью 1,4-циклоприсоединения нитроендиамина Ia к хинону III. В то же время такая реакция встречает, по-видимому, значительные стерические препятствия для диендиаминокетонов IIа,б из-за бензоильного, а в переходном состоянии и ариламиного остатка. То же относится, вероятно, и к соединению Ib и к 1-*n*-толиламино-3-*n*-метоксифениламино-4-нитробутадиену (XVII), для которых 1,4-циклоприсоединение не зафиксировано. Для полноты картины методом ЯЭО изучено

пространственное строение и в протонированных формах енаминов — под формулами ниже приведены подавляемые сигналы и сигналы, проявляющие ЯЭО:



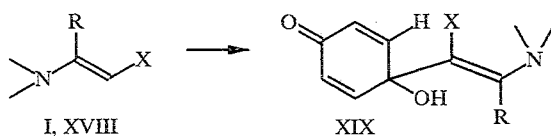
CDCl₃ + 10 капель CF₃COOH
(наблюдается еще одна, минорная
протонированная по δ-положению
форма с другой конформацией,
определить которую точно не удалось).
5,74 м. д. (2H, с, CH₂);
8,42 м. д. (κ, α-CH), 14%



CDCl₃ + 4 капли CF₃COOH
4,62 м. д. (2H, с, CH₂), 7,85 м. д.
(д, J = 12 Гц, α-CH), 18%.
4,62 м. д. (CH₂), 8,00 м. д.
(o-протоны C₆H₅), 12%

Другими словами, взаиморасположение связей и заместителей в протонированных формах сходны с таковыми в основных состояниях диендиаминов.

В заключение некоторые соображения о различиях поведения диендиаминов и соответственно замещенных енаминов в реакции Неницеску. Известно, что β-нитроенамины типа XVIII (X = NO₂) при взаимодействии с хиноном III дают не только бензофураны, но и 6-оксииндолы [8]. Как подчеркнуто выше, для нитродиендиаминов I более характерен бензофурановый синтез. Образование 6-оксииндолов объяснено [8] атакой енамина по углеродному атому C=O хинонов с образованием весьма стерически нагруженной системы XIX.



I R = CH=CHNMe₂
XVIII R = H, Me (X = NO₂)

R = H, Me для енаминов (XVIII)
R = CH=CH—NR₂¹ для диендиаминов (I)
(X = NO₂)

Увеличение объема заместителя R для нитродиендиаминов и приводит, по нашему мнению, к минимизации индольного синтеза на их основе.

Для енаминокетонов, наоборот, скорее характерно образование 5-оксибензофурановых, чем 5-оксииндольных производных [10]. Можно полагать, что в диендиаминокетонах введение дополнительного электроно-донорного заместителя — енаминового фрагмента — существенно облегчает процесс окисления гидрохинон-аддуктов типа XIV до хинон-аддуктов XV и, тем самым, сдвигает процесс в сторону индолизации [2, 4].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Unity Plus 400 (МГц) (Varian), внутренний стандарт ТМС. Вещества растворяли в $0,5\text{ см}^3\text{ CDCl}_3$, записывали спектр, затем в этот раствор добавляли от 3 до 10 капель CF_3COOH и сразу же записывали спектр. В качестве стандарта использовали CDCl_3 (7,26 м. д.).

Настоящая работа выполнена благодаря гранту от РФФИ (96-03-32225).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lyubchanskaya V. M., Alekseeva L. M., Granik V. G. // *Mendelev Communications*. — 1995. — N 2. — P. 68.
2. Mukhanova T. I., Alekseeva L. M., Anisimova O. S., Granik V. G. // *Mendelev Communications*. — 1995. — N 2. — P. 69.
3. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — № 9. — С. 44.
4. Муханова Т. И., Алексеева Л. М., Анисимова О. С., Граник В. Г. // *Хим.-фарм. журн.* — 1995. — № 9. — С. 47.
5. Граник В. Г., Киселев С. С., Соловьева Н. П., Персианова И. В., Полиевктов М. К., Шейнкер Ю. Н. // *ХГС*. — 1980. — № 3. — С. 344.
6. Микерова Н. И., Алексеева Л. М., Панишева Е. К., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // *ХГС*. — 1990. — № 3. — С. 324.
7. Гринев А. Н., Урецькая Г. Я., Либерман С. Ф. // *ХГС*. — 1971. — № 3. — С. 335.
8. Любчанская В. М., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // *ХГС*. — 1992. — № 1. — С. 40.
9. Любчанская В. М., Саркисова Л. С., Алексеева Л. М., Кулешова Е. Ф., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // *Хим.-фарм. журн.* — 1992. — № 9—10. — С. 108.
10. Муханова Т. И., Алексеева Л. М., Кулешова Е. Ф., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // *Хим.-фарм. журн.* — 1993. — № 2. — С. 136.

Центр по химии лекарственных средств
(ВНИХФИ), Москва 119815

Поступило в редакцию 05.12.96