

Е. В. Бабаев, К. Ю. Пасичниченко, В. Б. Рыбаков,
С. Г. Жуков, А. В. Ефимов

ГЕТЕРОЦИКЛЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

13*. АНОМАЛЬНЫЙ ПРИМЕР СУЛЬФИРУЮЩЕГО ДЕЙСТВИЯ ДИМЕТИЛ-СУЛЬФАТА ПРИ ПОПЫТКЕ МЕТИЛИРОВАНИЯ 5-АМИНОИНДОЛИЗИНА. КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 5-МОРФОЛИЛ-2-(*n*-НИТРОФЕНИЛ)ИНДОЛИЗИН-1-СУЛЬФОКИСЛОТЫ

В реакции 5-морфолино-2-(*n*-нитрофенил)индолизина с диметилсульфатом образуется продукт сульфирования — метиловый эфир 5-морфолил-2-(*n*-нитрофенил)индолизин-1-сульфонокислоты, структура которого доказана методом РСА.

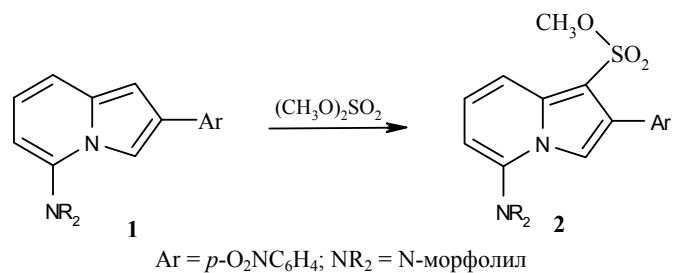
Ключевые слова: индолизин, оксазол, оксазоло[3,2-*a*]пиридин, пиридин, пиррол, рентгеноструктурный анализ, рециклизация с участием ацетилацетона, перхлорат 5-метил-2-(*n*-нитрофенил)оксазоло[3,2-*a*]пиридиния, 1-ацетил-2,5-диметилиндолизин.

Ранее нами предложен новый подход к синтезу неизвестного подкласса 5-аминоиндолизинов [2–4] рециклизацией солей оксазоло[3,2-*a*]пиридиния; дальнейшего изучения реакционной способности таких индолизинов не проводилось. Алкилирование 5-аминоиндолизинов по аминогруппе могло бы приводить к образованию четвертичных солей с уходящей группой у атома C₍₅₎, что открывало бы возможность варьировать заместитель в этом положении реакциями нуклеофильного замещения. Хотя в литературе упоминалась возможность неселективного алкилирования алкилиндолизинов в ядро [5], слабая степень сопряжения группы 5-NR₂ с индолизиновым остатком [4] позволяла ожидать селективной атаки алкилирующего агента именно по аминогруппе.

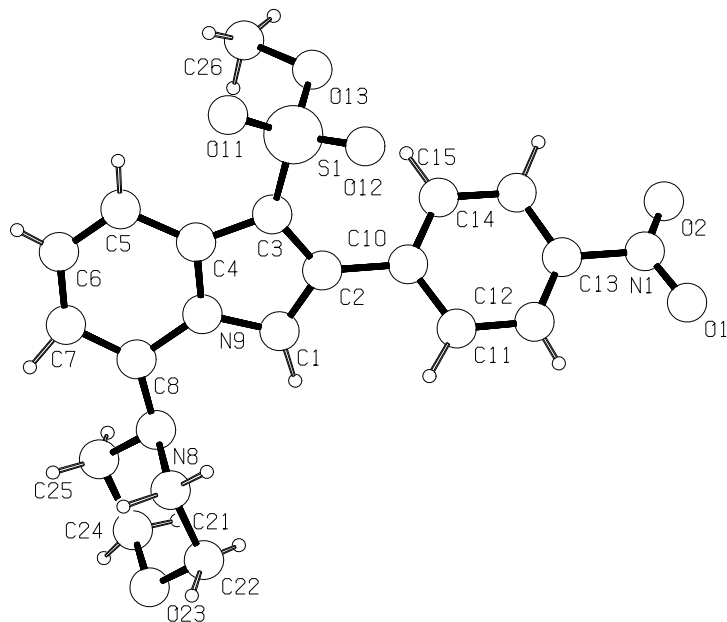
Нами предпринята попытка метилирования 5-морфолил-2-(*n*-нитрофенил)индолизина **1**. При использовании в качестве алкилирующего агента иодистого метила наблюдалась лишь регенерация исходного вещества. В реакции индолизина **1** с диметилсульфатом исходное вещество полностью вступило в реакцию. С целью выделить ионную компоненту алкилирования (соль индолизил-5-триалкиламмония), реакционная смесь была обработана эфиром, а выпавший осадок растворен в серной кислоте и переосажден хлорной кислотой. Выделенное вещество по данным рентгеноструктурного анализа представляло собой метиловый эфир 5-морфолино-2-(*n*-нитрофенил)индолизинсульфонокислоты-1 (**2**).

Структура образующегося соединения однозначно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. По данным РСА группа SO₂OMe ковалентно связана с атомом C₍₁₎, хотя отклонение атома серы от плоскости индолизинового цикла довольно велико и составляет почти 20°.

* Сообщение 12 см. [1].



Фенильный цикл образует с плоским индолизиновым фрагментом угол 44°, а с нитрогруппой — 16°. Как и в случае других индолизинов (см. обсуждение в работе [4]), в скелете молекулы **2** наблюдается отчетливое альтернирование длин простых и двойных связей по цепочке C₍₅₎C₍₆₎C₍₇₎C₍₈₎C₍₉₎C₍₁₎C₍₂₎C₍₃₎. Аминогруппа в положении 5 отделена тремя двойными связями от 1-метилсульфогруппы, и заместители находятся в формальном сопряжении друг с другом. Такое сопряжение можно выявить на структурном уровне, сопоставляя геометрию фрагментов N-C₍₅₎C₍₆₎C₍₇₎C₍₈₎C₍₉₎C₍₁₎ в индолизине **2** и 5-аминоиндолизине, не содержащем акцептора в положении 1 (ср. данные РСА для 5-гексаметиленимино-2-(*n*-нитрофенил)индолизина [4]). Оказывается, что введение акцепторной группы в положение 1 приводит к укорочению связей N-C₍₅₎, C₍₆₎-C₍₇₎ и C₍₉₎-C₍₁₎, тогда как связи C₍₅₎-C₍₆₎ и C₍₈₎-C₍₉₎ незначительно удлиняются.



Нумерация атомов и структура соединения **2**

Координаты атомов ($\times 10^4$) и эквивалентные изотропные параметры
($U_{eq} \times 10^3$) в исследованной структуре

Атом	x	y	z	U_{eq}
C ₍₁₎	3360(7)	698(13)	3745(3)	23(2)
C ₍₂₎	4426(7)	398(14)	3635(3)	23(2)
C ₍₃₎	4817(7)	137(13)	3230(3)	24(2)
C ₍₄₎	3962(7)	-1430(14)	3121(3)	30(2)
C ₍₅₎	3910(8)	-3325(14)	2815(3)	31(3)
C ₍₆₎	2962(8)	-4591(15)	2844(3)	38(3)
C ₍₇₎	2046(8)	-4108(14)	3131(3)	35(3)
C ₍₈₎	2060(7)	-2325(14)	3429(3)	30(2)
N ₍₉₎	3071(5)	-1028(11)	3433(2)	26(2)
C ₍₁₀₎	5084(6)	3103(11)	3940(3)	26(2)
C ₍₁₁₎	4501(7)	4924(11)	4091(3)	32(3)
C ₍₁₂₎	5110(6)	6386(14)	4414(3)	38(3)
C ₍₁₃₎	6259(6)	6013(12)	4581(3)	36(3)
C ₍₁₄₎	6861(7)	4212(12)	4444(3)	42(3)
C ₍₁₅₎	6259(6)	2793(14)	4105(3)	41(3)
N ₍₁₎	6901(7)	7512(13)	4938(3)	50(2)
O ₍₁₎	6434(6)	9239(12)	4985(2)	71(2)
O ₍₂₎	7789(6)	6928(10)	5178(2)	60(2)
N ₍₈₎	1269(6)	-1609(11)	3763(2)	36(2)
C ₍₂₁₎	443(8)	-24(16)	3552(4)	45(3)
C ₍₂₂₎	-233(10)	878(18)	3975(4)	67(4)
O ₍₂₃₎	-867(6)	-808(11)	4207(2)	71(2)
C ₍₂₄₎	-91(11)	-2400(20)	4406(5)	73(4)
C ₍₂₅₎	594(9)	-3346(17)	3982(4)	55(3)
S ₍₁₎	5954(2)	561(4)	2858(1)	43(1)
O ₍₁₁₎	5722(5)	-513(10)	2380(2)	52(2)
O ₍₁₂₎	6192(5)	2762(11)	2845(2)	65(2)
O ₍₁₃₎	7068(5)	-347(10)	3163(2)	48(2)
C ₍₂₆₎	7112(10)	-2710(18)	3204(4)	58(3)
H ₍₁₎	2850(50)	1140(90)	4020(20)	7(17)
H ₍₅₎	4540(60)	-3600(110)	2590(20)	40(20)
H ₍₆₎	2980(70)	-5490(130)	2620(30)	60(30)
H ₍₇₎	1190(60)	-4630(110)	3120(20)	40(20)
H ₍₁₁₎	3650(70)	5020(130)	3950(30)	70(30)
H ₍₁₂₎	4750(80)	7360(150)	4560(30)	90(30)
H ₍₁₄₎	7760(70)	3810(140)	4620(30)	80(30)
H ₍₁₅₎	6660(80)	1540(170)	4030(30)	100(30)
H ₍₂₁₁₎	-170(70)	-430(120)	3200(30)	60(20)
H ₍₂₁₂₎	860(70)	1220(140)	3370(30)	70(30)
H ₍₂₂₁₎	230(50)	1060(100)	4280(20)	20(20)
H ₍₂₂₂₎	-850(60)	1360(110)	3740(20)	30(20)
H ₍₂₄₁₎	-330(170)	-2700(300)	4560(70)	240(90)
H ₍₂₄₂₎	410(50)	-1720(100)	4650(20)	13(19)
H ₍₂₅₁₎	40(60)	-3910(120)	3690(30)	50(20)
H ₍₂₅₂₎	1120(60)	-4000(120)	4240(30)	50(20)
H ₍₂₆₁₎	6430(80)	-2970(130)	3450(30)	80(30)
H ₍₂₆₂₎	6900(50)	-2950(100)	2870(20)	20(20)
H ₍₂₆₃₎	7730(70)	-2770(130)	3490(30)	70(30)

Длины связей d (Å) в молекуле исследованного соединения

Связь	d	Связь	d
C ₍₁₎ —C ₍₂₎	1.352(10)	C ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎	1.371(7)
C ₍₁₎ —N ₍₉₎	1.382(9)	C ₍₁₃₎ —C ₍₁₄₎	1.390(8)
C ₍₂₎ —C ₍₃₎	1.420(10)	C ₍₁₃₎ —N ₍₁₎	1.475(10)
C ₍₂₎ —C ₍₁₀₎	1.499(10)	C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎	1.394(8)
C ₍₃₎ —C ₍₄₎	1.404(11)	N ₍₁₎ —O ₍₂₎	1.205(8)
C ₍₃₎ —S ₍₁₎	1.709(8)	N ₍₁₎ —O ₍₁₎	1.225(9)
C ₍₄₎ —N ₍₉₎	1.378(10)	N ₍₈₎ —C ₍₂₁₎	1.452(11)
C ₍₄₎ —C ₍₅₎	1.434(11)	N ₍₈₎ —C ₍₂₅₎	1.483(12)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎	1.354(11)	C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎	1.508(13)
C ₍₆₎ —C ₍₇₎	1.372(12)	C ₍₂₂₎ —O ₍₂₃₎	1.447(12)
C ₍₇₎ —C ₍₈₎	1.364(11)	O ₍₂₃₎ —C ₍₂₄₎	1.411(13)
C ₍₈₎ —N ₍₈₎	1.382(10)	C ₍₂₄₎ —C ₍₂₅₎	1.526(15)
C ₍₈₎ —N ₍₉₎	1.418(10)	S ₍₁₎ —O ₍₁₂₎	1.416(7)
C ₍₁₀₎ —C ₍₁₅₎	1.391(7)	S ₍₁₎ —O ₍₁₁₎	1.418(6)
C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎	1.402(7)	S ₍₁₎ —O ₍₁₃₎	1.553(6)
C ₍₁₁₎ —C ₍₁₂₎	1.393(8)	O ₍₁₃₎ —C ₍₂₆₎	1.495(12)

Рационально объяснить обнаруженное направление реакции достаточно трудно. Следует полагать, что 2-*n*-нитрофенильная группа серьезно дезактивирует пиррольный фрагмент индолизина **1** по отношению к электрофильной атаке. Так, нам не удалось осуществить с соединением **1** стандартных для индолизинов реакций ацилирования (ацетилирования уксусным ангидридом или бензоилирования хлористым бензоилом). Аминогруппа в положении 5 также оказывается дезактивированной, причем возможно не столько по причине сопряжения, а из-за стерических факторов (неподеленная пара в аминокислотах по данным РСА направлена в сторону *перу*-расположенного протона 3-Н). Кроме того, 5-аминогруппа по-видимому стерически препятствует атаке электрофила в положение 3. Так, по нашим предварительным данным, трифторацетилирование индолизина **1** приводит к смеси 1- и 3-трифторацетилпроизводных, тогда как 2-арилиндолизины образуют обычно исключительно 3-изомер [6]. Таким образом, положение 3 ядра индолизина (и вся молекула в целом) дезактивировано по отношению к реакции метилирования. Не вполне ясно, однако, почему в этом случае диметилсульфат проявляет нетипичные сульфорирующие свойства.

Валентные углы ω (град.) в молекуле исследованного соединения

Угол	ω	Угол	ω
C ₍₂₎ —C ₍₁₎ —N ₍₉₎	108.0(7)	C ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎ —C ₍₁₄₎	122.9(8)
C ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₃₎	108.7(7)	C ₍₁₂₎ —C ₍₁₃₎ —N ₍₁₎	120.1(7)
C ₍₁₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₀₎	123.0(7)	C ₍₁₄₎ —C ₍₁₃₎ —N ₍₁₎	116.9(7)
C ₍₃₎ —C ₍₂₎ —C ₍₁₀₎	128.0(7)	C ₍₁₃₎ —C ₍₁₄₎ —C ₍₁₅₎	117.1(8)
C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —C ₍₂₎	106.6(7)	C ₍₁₀₎ —C ₍₁₅₎ —C ₍₁₄₎	121.2(8)
C ₍₄₎ —C ₍₃₎ —S ₍₁₎	123.3(6)	O ₍₂₎ —N ₍₁₎ —O ₍₁₎	125.2(8)
C ₍₂₎ —C ₍₃₎ —S ₍₁₎	129.4(6)	O ₍₂₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₃₎	118.9(7)
N ₍₉₎ —C ₍₄₎ —C ₍₃₎	106.9(7)	O ₍₁₎ —N ₍₁₎ —C ₍₁₃₎	115.8(7)
N ₍₉₎ —C ₍₄₎ —C ₍₅₎	118.7(8)	C ₍₈₎ —N ₍₈₎ —C ₍₂₁₎	115.5(7)
C ₍₃₎ —C ₍₄₎ —C ₍₅₎	134.0(8)	C ₍₈₎ —N ₍₈₎ —C ₍₂₅₎	113.0(7)
C ₍₆₎ —C ₍₅₎ —C ₍₄₎	117.1(8)	C ₍₂₁₎ —N ₍₈₎ —C ₍₂₅₎	108.0(7)
C ₍₅₎ —C ₍₆₎ —C ₍₇₎	123.6(9)	N ₍₈₎ —C ₍₂₁₎ —C ₍₂₂₎	110.1(8)
C ₍₈₎ —C ₍₇₎ —C ₍₆₎	121.2(9)	O ₍₂₃₎ —C ₍₂₂₎ —C ₍₂₁₎	109.4(9)
C ₍₇₎ —C ₍₈₎ —N ₍₈₎	130.5(8)	C ₍₂₄₎ —O ₍₂₃₎ —C ₍₂₂₎	110.7(8)
C ₍₇₎ —C ₍₈₎ —N ₍₉₎	116.7(7)	O ₍₂₃₎ —C ₍₂₄₎ —C ₍₂₅₎	111.1(9)
N ₍₈₎ —C ₍₈₎ —N ₍₉₎	112.7(7)	N ₍₈₎ —C ₍₂₅₎ —C ₍₂₄₎	107.8(9)
C ₍₄₎ —N ₍₉₎ —C ₍₁₎	109.7(7)	O ₍₁₂₎ —S ₍₁₎ —O ₍₁₁₎	118.1(4)
C ₍₄₎ —N ₍₉₎ —C ₍₈₎	122.4(7)	O ₍₁₂₎ —S ₍₁₎ —O ₍₁₃₎	102.8(4)
C ₍₁₎ —N ₍₉₎ —C ₍₈₎	127.9(7)	O ₍₁₁₎ —S ₍₁₎ —O ₍₁₃₎	110.7(4)
C ₍₁₅₎ —C ₍₁₀₎ —C ₍₁₁₎	120.0(7)	O ₍₁₂₎ —S ₍₁₎ —C ₍₃₎	108.9(4)
C ₍₁₅₎ —C ₍₁₀₎ —C ₍₂₎	119.4(7)	O ₍₁₁₎ —S ₍₁₎ —C ₍₃₎	109.0(4)
C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎ —C ₍₂₎	120.4(6)	O ₍₁₃₎ —S ₍₁₎ —C ₍₃₎	106.7(4)
C ₍₁₂₎ —C ₍₁₁₎ —C ₍₁₀₎	119.0(7)	C ₍₂₆₎ —O ₍₁₃₎ —S ₍₁₎	115.2(6)
C ₍₁₃₎ —C ₍₁₂₎ —C ₍₁₁₎	119.6(8)		

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Реакция индолизина 1 с диметилсульфатом. Индолизин **1** (0.165 г, 0.51 ммоль) нагревают в растворе 2.8 г диметилсульфата 36 ч при 80 °С. Прозрачный раствор выливают в 50 мл эфира, образовавшийся осадок отфильтровывают, высушивают, растворяют в 4 мл конц. H₂SO₄, добавляют 5 мл хлорной кислоты и разбавляют водой до объема 80 мл. После охлаждения раствора до 5 °С выпавший осадок индолизина **2** отфильтровывают и используют монокристаллы для РСА. Выход вещества (до обработки кислотой) 0.14 г (65%).

Рентгеноструктурное исследование соединения 2 проведено на автоматическом монокристалльном дифрактометре САD-4 на излучении λ MoK $_{\alpha}$. Параметры элементарной ячейки определяли и уточняли в интервале 8–10 углов θ по 25 рефлексам. Кристаллы изученного соединения относятся к моноклинной сингонии (пространственная группа $P2_1/n$) с параметрами элементарной ячейки $a = 11.456(3)$, $b = 6.309(3)$, $c = 25.952(13)$ Å, $\beta = 94.91(3)^\circ$, $Z = 4$. Структура решена прямыми методами по комплексу программ

SHELXS-97 [7] и уточнена полноматричным МНК по комплексу SHELXL-97 [8] в анизотропном приближении для атома серы. Остальные атомы уточнены в изотропном приближении. Все атомы водорода локализованы из разностного Фурье-синтеза электронной плотности и так же уточнены изотропно. Окончательный *R*-фактор составил 0.0705 по 903 независимым отражениям с $I > 2\sigma(I)$.

Позиционные параметры атомов в исследованном соединении и изотропные тепловые параметры, эквивалентные соответствующим анизотропным, приведены в табл. 1. Межатомные расстояния и валентные углы представлены в табл. 2 и 3 — соответственно. Пространственное расположение атомов в молекуле и их нумерация представлены на рисунке [9].

Работа выполнялась при поддержке РФФИ (Грант 99-03-33076а). Авторы также выражают благодарность РФФИ за финансовую поддержку в оплате лицензии на пользование Кембриджским банком структурных данных (проект № 96-07-89187).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, В. Б. Рыбаков, С. Г. Жуков, *XTC*, 401 (2000).
2. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, *XTC*, 998 (1997).
3. E. V. Babaev, A. V. Efimov, D. A. Maiboroda, K. Jug, *Ann. Europ. J. Org. Chem.*, 193 (1998).
4. Е. В. Бабаев, А. В. Ефимов, С. Г. Жуков, В. Б. Рыбаков, *XTC*, 983 (1998).
5. D. O. Holland, J. H. C. J. Naylor, *J. Chem. Soc.*, **6**, 1657 (1955).
6. Е. В. Бабаев, С. И. Бобровский, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 1570 (1988).
7. G. M. Sheldrick, *SHELXS-97. Program for the Solution of Crystal Structures.*, University of Göttingen. Germany, 1997.
8. G. M. Sheldrick, *SHELXL-97. Program for the Refinement of Crystal Structures.*, University of Göttingen. Germany, 1997.
9. A. L. Spec, *PLUTON-92. Molecular Graphics Program.*, University of Utrecht. The Netherlands, 1992.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119899,
Россия
e-mail: babaev@org.chem.su

Поступило в редакцию 18.03.99