

Е. В. Бабаев, Г. А. Смирнов, В. Б. Рыбаков

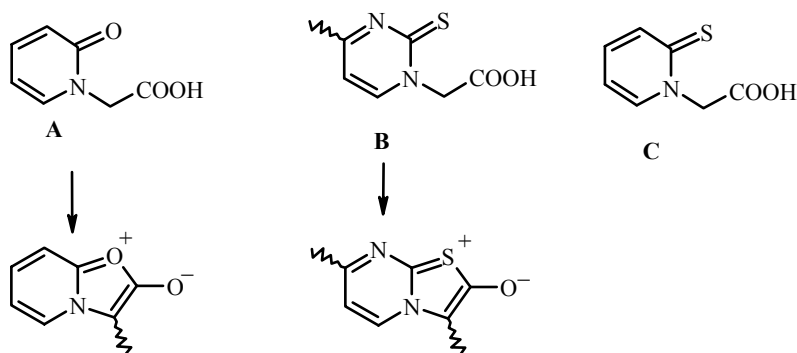
ГЕТЕРОЦИКЛЫ С МОСТИКОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

17*. НЕОЖИДАННОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ИНДОЛИЗИНА
ПРИ ПОЛУЧЕНИИ (2-ТИОКСОПИРИДИН-1-ИЛ)АЦЕТАТА

При реакции бромида 2-бром-1-(этоксикарбонилметил)пиридиния с сульфидом натрия наряду с этил(2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)ацетатом образуется этиловый эфир 2-гидрокси-1-(2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)индолизин-3-карбоновой кислоты. Строение всех соединений подтверждено данными РСА.

Ключевые слова: пиридин-2-тионы, соли 2-бромпиридиния, сульфид натрия, этил(2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)ацетат, этиловый эфир 2-гидрокси-1-(2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)индолизин-3-карбоновой кислоты, синтез индолизина.

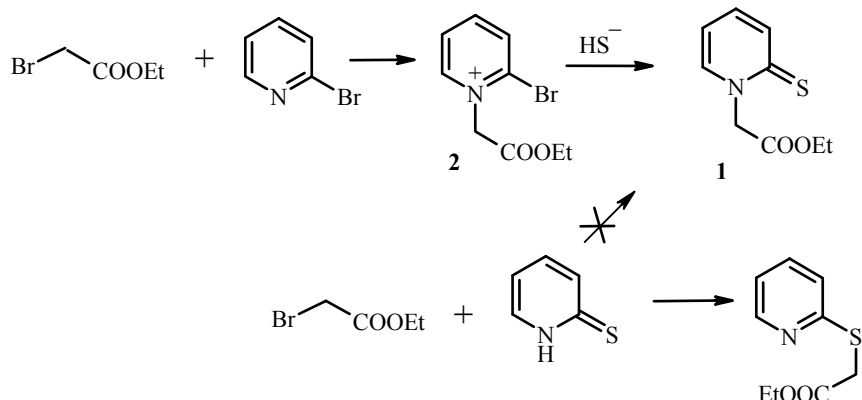
Пиридонуксусная кислота **A** [2, 3] и ее аналог **B**, содержащий фрагмент пиримидинтиона-2 [4], способны подвергаться циклизациям с образованием мезоионных азоло[3,2-*a*]азиний-2-олатов, обладающих интересными структурными и химическими свойствами [5]. Между тем, ближайший тиоаналог пиридона **A** – пиридинтион **C** (потенциальный предшественник новых мезоионных бициклов) до сих пор не известен.



Кислоту **A** и ее эфиры легко получить селективным N-алкилированием пиридона-2 производными галогенуксусных кислот. Применить, однако, этот же метод для синтеза тиоаналога **C** и его эфиров невозможно, поскольку пиридин-2-тионы, как известно, легко S-алкилируются под действием различных этилгалогенацетатов [6]. (Заметим, что и соответствующие пиримидинтионы **B** получают [4] многостадийным синтезом, а не реакцией N-алкилирования.)

* Сообщение 16 см. [1].

Цель настоящего сообщения – изучение возможности синтеза сложного эфира **1** (предшественника кислоты **C**) с помощью альтернативной стратегии – реакцией соли бромпиридиния **2** с сульфидом и гидросульфидом натрия:



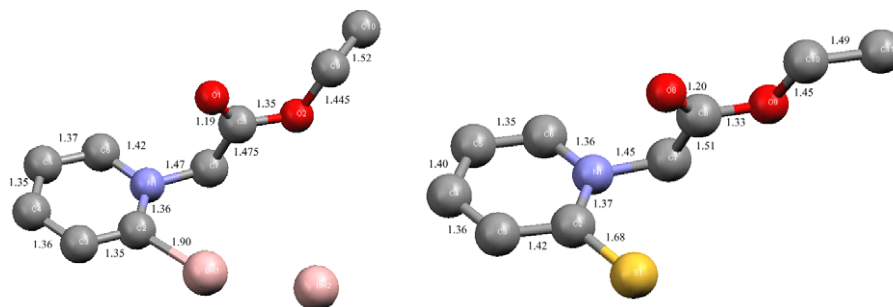
Очевидно, что при таком подходе проблема селективности алкилирования исчезает, поскольку меняется очередность образования связей NC и CS с пиридиновым кольцом. Стратегия получения N-алкилпиридин-2-тионов реакцией солей N-алкил-2-галогенпиридиния с водным раствором сульфида натрия хорошо известна (именно так получают, например, N-фенацилпиридин-2-тионы [7, 8]). В свою очередь, исходная бромпиридиниевая соль **2** описана [9], однако возможность ее превращения в тион **1** не изучалась.

Соль **2** была получена с высоким выходом при кватернизации 2-бромпиридина этилбромацетатом. Строение соли **2** доказано методом РСА (рисунок).

Следующая стадия тионирования потребовала тщательного подбора условий. Выяснилось, что соль **2** весьма чувствительна к действию щелочей, а потому использование водных растворов сульфидов или гидросульфидов (очевидно, содержащих щелочь из-за сильного гидролиза) оказалось неприемлемым.

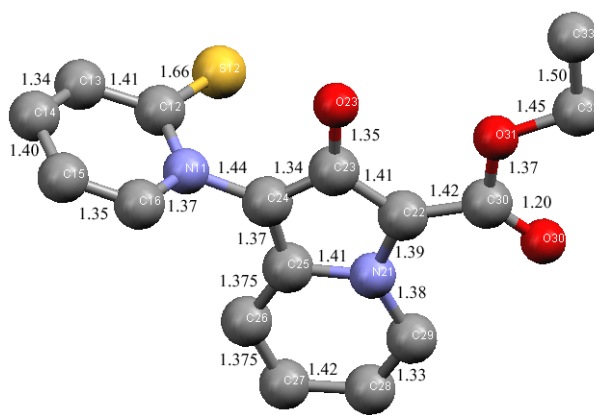
При использовании безводного NaSH нам удалось с выходом ~50% провести желаемую конверсию соли **2** в тион **1** в абсолютном метаноле. Эта методика, однако, оказалась плохо воспроизводимой, а приготовление безводного гидросульфида натрия достаточно трудоемко. (Процедура его синтеза включает пропускание H_2S в раствор метилата натрия и требует огромного избытка эфира для пересаживания хорошо растворимого в метаноле соединения.)

Удобным синтетическим приемом явилось проведение конверсии соли **2** в тион **1** в уксусной кислоте. Слабокислая среда препятствует гидролизу сульфида и позволяет проводить реакцию с коммерчески доступным кристаллогидратом $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$. Нам удалось подобрать оптимальные условия, при которых соединение **1** образуется с выходами 60–70%. Строение тиона **1** было доказано методом РСА (рисунок).



1

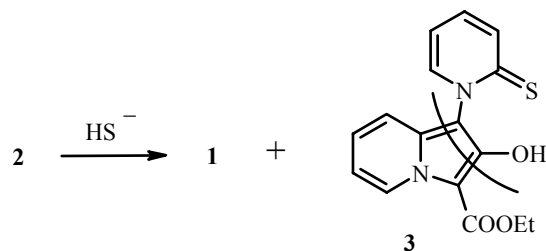
2



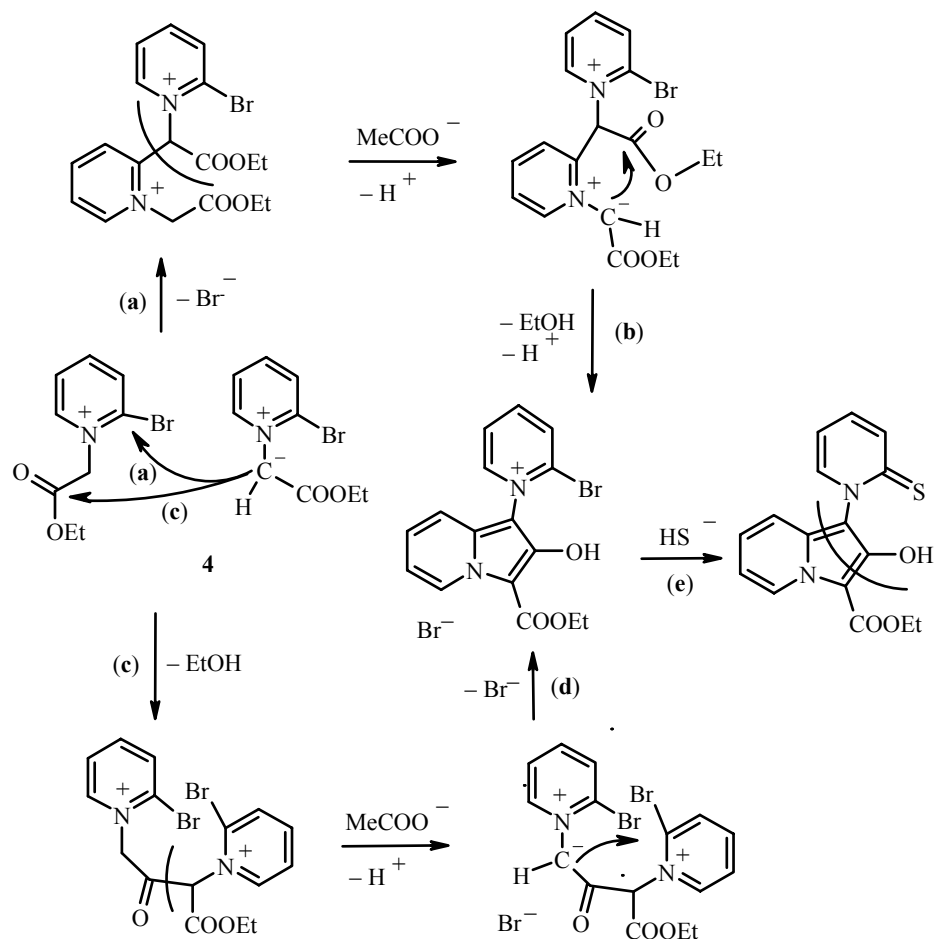
3

Данные PCA и длины связей в молекулах 1–3

Кроме целевого соединения **1** из реакционной смеси было выделено еще одно вещество, в спектре ЯМР ^1H которого наблюдались сигналы двух различных фрагментов пиридина. Структура неизвестного соединения была выяснена с помощью метода PCA и соответствовала этиловому эфиру 2-гидрокси-1-(2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)индолизин-3-карбоновой кислоты (**3**).



Из взаимного расположения двух пиридиновых остатков в молекуле **3** ясно, что сборка пиррольного кольца происходит по связям C(2)–C(3) и C(8a)–C(1) индолизина (фрагменты, образующие эти связи разделены пунктиром на схеме). Не очевидны, однако, причина и последовательность образования этих связей.



Мы убедились, что пиридинтион **1** в условиях реакции не превращается в индолизин **3**, а следовательно, образование индолизина может быть связано лишь с побочным превращением соли **2**. Очевидно, что группа CH_2CO в пиридиниевой соли **2** обладает высокой CH -кислотностью и при действии основания (гидросульфид- или ацетат-иона) может легко депротонироваться, приводя к илиду **4**. Последующие процессы, вероятно, связаны с завершающейся циклизацией нуклеофильной атакой карбанионного центра такого илида по электрофильным центрам другой молекулы соли **2** (или другой молекулы илида). Заметим, что в молекуле соли **2** имеются два электрофильных центра – α -положение пиридиниевого цикла

(с хорошей уходящей группой) и сложноэфирный фрагмент (склонный к конденсациям). Следовательно, механизм процесса зависит от того, какой из двух электрофильных центров соли **2** первым подвергается нуклеофильной атаке илида **4**.

Таких механизмов два. Первый механизм (верхняя часть схемы) включает (а) первоначальное замещение атома брома соли **2** карбанионным центром илида **4** с последующей (б) внутримолекулярной сложноэфирной циклоконденсацией и замыканием индолизинового бицикла. Во втором механизме стадии имеют обратную последовательность, т. е. илид **4** первоначально вступает в конденсацию (с) по сложноэфирной группе соли **2**, а затем происходит внутримолекулярное вытеснение галогена (д). На одной из стадий (вероятнее всего – на заключительной (е)) протекает нуклеофильное замещение второго атома брома под действием гидросульфид-иона. Первый механизм кажется более вероятным по причине известной подвижности галогена в α -положении пиридиниевых солей.

Заметим, что сборка пиррольного кольца индолизина по этому типу (с образованием именно связей C(2)–C(3) и C(8a)–C(1)) известна. Она реализуется, например, в реакциях солей N-фенацил-2-хлорпиридиния с β -дикарбонильными соединениями [10], где источником фрагмента C(1)–C(2) формируемого индолизина является группа CH₂CO дикарбонильного соединения. В случае обнаруженного нами превращения тот же самый фрагмент C(1)–C(2) поставляется в бициклический скелет аналогичной группой CH₂CO, принадлежащей, однако, второй молекуле пиридиниевой соли **2**.

Длины связей в молекулах **1–3** приведены на рисунке (детально их геометрия обсуждается в отдельном сообщении). Заметим лишь, что данные РСА подтверждают енольное строение соединения **3**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H регистрировали на приборе Bruker AC 400 (360 МГц).

Бромид 2-бром-1-(этоксикарбонилметил)пиридиния (2) получали реакцией 2-бромпиридина с этилбромацетатом по методике [9]. Выход 76%, т. пл. 183 °С (т. пл. 183–184 °С [9]). Данные РСА приведены на рис. 1.

Реакция бромида 2-бром-1-(этоксикарбонилметил)пиридиния (2) с сульфидом натрия. При нагревании и перемешивании растворяют 40 г (123 ммоль) соли **2** в 50 мл воды. Раствору дают остыть до комнатной температуры и приливают 50 мл метанола и 15 мл уксусной кислоты. Отфильтрованный раствор 55 г (230 ммоль) сульфида натрия (Na₂S·9H₂O) в минимальном объеме воды прибавляют по каплям к реакционной смеси в течение 40 мин, затем перемешивают 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 100 мл бензола. Если осадок образуется в виде смолообразной массы, то реакционную смесь экстрагируют бензолом (2 × 50 мл), экстракт обрабатывают водой.

Этиловый эфир 2-гидрокси-1-(2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)индолизин-3-карбоновой кислоты (3). При обработке бензольного экстракта водой удастся выделить вещество, нерастворимое в воде и малорастворимое в бензоле. Осадок индолизина **3** отфильтровывают. Т. пл. 185 °С. Выход 5–15%. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 9.24 (1H, д, *J* = 7.3, H-5 [индолизин]); 7.75 (1H, д, *J* = 6.4, H-6' [тиоксо]); 7.58 (1H, д, *J* = 8.6, H-8); 7.33 (1H, м, H-7 или H-4'); 7.15 (1H, м, H-7 или H-4'); 7.01 (1H, д, *J* = 8.9, H-3'); 6.88 (1H, м, H-6 или H-5'); 6.75 (1H, м, H-6 или H-5'); 4.43 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 2.9 (1H, уш., OH); 4.43 (2H, т, *J* = 7.1, CH₃).

Этил(2-тиоксопиридин-1(2H)-ил)ацетат (1). Офильтрованный бензольный экстракт промывают раствором гидрокарбоната натрия, затем дважды водой, сушат сульфатом

натрия. Экстракт упаривают до объема 20–25 мл и охлаждают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают холодным бензолом. Получают 16.2 г (67%) соединения **1**. Т. пл. 71 °С (из бензола). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 8.09 (1H, д, *J* = 6.4, H-6); 7.48 (1H, д, *J* = 8.1, H-3); 7.38 (1H, м, H-4); 6.82 (1H, м, H-5); 5.26 (2H, с, NCH₂); 4.16 (2H, к, *J* = 7, OCH₂); 1.21 (3H, т, *J* = 7, CH₃).

Чтобы избежать образования индолизина **3** и получить чистый эфир **1** необходимо следить, чтобы в процессе добавления раствора сульфида натрия pH реакционной смеси не превышал 7, а температура не должна превышать 30 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Е. В. Бабаев, А. А. Цисевич, Д. В. Альбов, В. Б. Рыбаков, Л. А. Асланов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 252 (2005).
2. G. V. Boyd, P. H. Wright, *J. Chem. Soc. (C)*, 1485 (1970).
3. H. Petride, D. Raileanu, *Rev. Roum. Chim.*, **33**, 729 (1988).
4. J. Liebscher, A. Hassoun, *Synthesis*, **10**, 816 (1988).
5. E. V. Babaev, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 519 (2000).
6. A. W. Erian, A. Konno, T. Fuchigami, *J. Org. Chem.*, **60**, 7654 (1995).
7. B. Blank, N. W. DiTullio, A. J. Crog, H. L. Saunders, *J. Med. Chem.*, **21**, 489 (1978).
8. H. Pauls, F. Krohnke, *Chem. Ber.*, **109**, 3653 (1976).
9. A. Dainis, *Aust. J. Chem.*, **25**, 1549 (1972).
10. R. A. Nugent, M. Murphy, *J. Org. Chem.*, **52**, 2206 (1987).

Московский государственный
университет им. М. В. Ломоносова,
Химический факультет,
Москва 119992
e-mail: babaev@org.chem.msu.su

Поступило в редакцию 08.12.2004