

УДК 547.269+547.545

## ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ДОНОРНО-АКЦЕПТОРНЫЕ ПРОЦЕССЫ В О-ПИКРИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АМИНОСПИРТОВ С ТРЕТИЧНОЙ АМИНОГРУППОЙ

Л. В. АИСТОВА, В. Н. КНЯЗЕВ, В. Н. ДРОЗД, Н. В. МИХАЙЛЕНКО, Н. П. АКИМОВА  
(Кафедра органической химии)

Исследовано влияние стерического фактора на процесс внутримолекулярной нуклеофильной циклизации О-пикрильных производных 2-диметиламино-1-этанола, 3-диметиламино-1-пропанола и 2-оксиметилпиридина. Пространственные затруднения, обусловленные наличием двух метильных заместителей у атома азота в N,N-диметил-N-(2-пикрилоксиэтил)- и N,N-диметил-N-(3-пикрилоксипропил) аминах, препятствуют образованию внутримолекулярных цвиттер-ионных спиро-комплексов Мейзенгеймера, в результате чего основным направлением процесса становится внутримолекулярное нуклеофильное вытеснение пикрилокси группы. По данным ПМР, ИК- и электронной спектроскопии, цвиттер-ионный комплекс такого типа частично реализуется в случае 2-пикрилоксиэтилпиридина.

Взаимодействие первичных и вторичных аминов с активированными ароматическими соединениями, как известно [5, 15], протекает в две стадии с первоначальным образованием цвиттер-ионного комплекса типа А, который в результате депротонирования избытком амина или другим основанием превращается в более стабильный анионный  $\sigma$ -комплекс типа Б (схема 1).

Аналогичная ситуация реализуется, когда ароматический субстрат имеет в активированном положении алкоксигруппу (соответственно

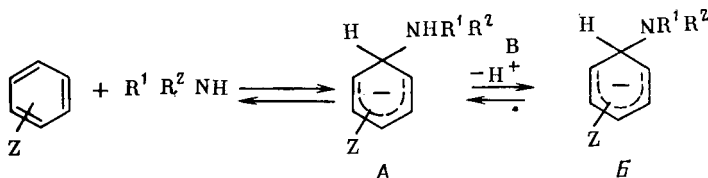


Схема 1.

комплексы типа В и Г при межмолекулярном и Д и Е при внутримолекулярном процессах). Такое взаимодействие, как правило, завершается отщеплением алкоксигруппы и образованием амина (схема 2).

Во всех случаях для цвиттер-ионных комплексов (А, В и Д) [6, 12, 13] при увеличении объема заместителей у атома азота снижается относительная скорость присоединения и увеличивается скорость отщепления амина в результате возрастания стерического напряжения в этих комплексах. Очевидно, такое напряжение является одним из факторов, если не основным, препятствующим образованию цвиттер-ионных комплексов типа А и В с третичными аминами [8, 9, 11, 14]; в случае алкоксипроизводных при межмолекулярном варианте процесса происходит алкилирование амина с образованием соответствующего пикрата [14], причем такой процесс может протекать и для пространственно затрудненных первичных и вторичных аминов [7]. Возможность внутримолекулярного алкилирования вторичного амина была показана нами [2] на примере 2-(N-бензил-N-пикриламино)этанола, который вследствие перегруппировки Смайлса превращается в N-бензил-N-(2-пикрилоксиэтил)амин, а последующее отщепление и димеризация N-бензилазиридина приводят к образованию N,N'-дибензилпиперазина.

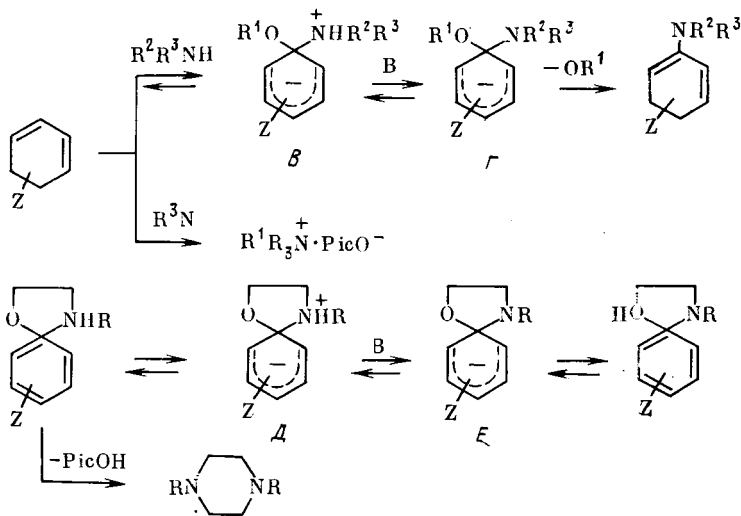


Схема 2 (во 2-м ряду в 1-м и последнем соединениях соответственно N и O не связаны с арилом).

В этом плане представляло интерес изучить поведение алкилпикриловых эфиров, содержащих в алкильном радикале третичную аминогруппу. В качестве модельных соединений были синтезированы пикраты *N,N*-диметил-*N*-(2-пикрилоксиэтил)амин (I) — в смеси с пикратом 2-(*N,N*-диметиламино)этанола — и *N,N*-диметил-*N*-(3-пикрилоксипропил)амин (II), а также 2-пикрилоксиметилпиридин. Синтез свободных оснований (I, II) неустойчивы (см. ниже), причем соединение I малоустойчиво даже в виде пикрата, вследствие чего пикрат соединения I не удалось выделить в чистом виде.

При добавлении триэтиламина в качестве основания к растворам пикратов соединений I и II появляется красное окрашивание, как и при образовании тринитроциклогексадиенатной системы анионных  $\sigma$ -комплексов Мейзенгеймера. Однако анализ спектров ПМР показывает, что цвиттер-ионные спиро-комплексы типа Д в данных условиях не образуются. В записанных через 5 мин после добавления избытка триэтиламина спектрах ПМР (ДМСО- $d_6$ ) отсутствуют сигналы протонов исходных пикратов и наблюдаются сигналы протонов свободных оснований (I, II), что подтверждается наличием синглета протонов

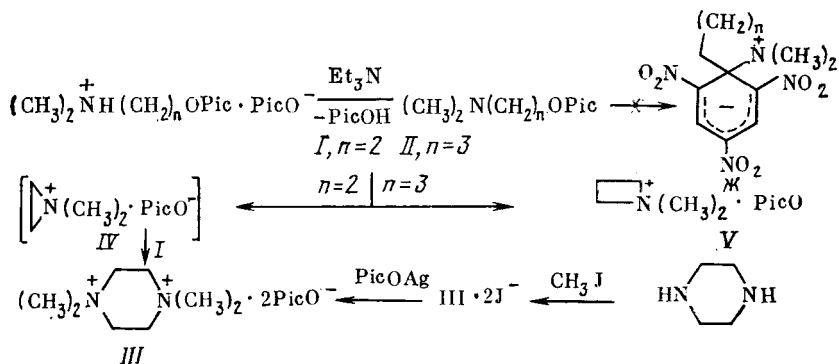


Схема 3.

$\text{H}^{\delta,5}$  пикрилокси группы в области 9 м. д. (обычное положение сигнала протонов пикрилокси группы [15]) и сдвигом сигналов метильных и метиленовых протонов в сильные поля. Аналогичным образом изменяется положение сигналов метильных и метиленовых протонов диметил-

аминоэтанола, находящегося в смеси с пикратом соединения I, при переходе от пикрата к свободному основанию. В дальнейшем интенсивность сигналов протонов соединений I и II уменьшается, и в спектрах появляются новые наборы сигналов, причем эти превращения происходят значительно быстрее для соединения I, чем для соединения II. Так, через 40 мин в реакционных смесях остаются следовые количества соединения I и около 80 % соединения II, сигналы протонов которого в спектре ПМР полностью исчезают лишь через несколько дней. Относительно медленное превращение свободных оснований (I, II) позволяет предположить, что изменения в спектрах ПМР связаны не с образованием цвиттер-ионных спиро-комплексов (Ж,  $n=2,3$ ), протекающим для пикрильных производных с высокими скоростями [5, 15], а с процессами внутримолекулярной циклизации, в которых аминогруппа выступает как нуклеофил, а пикрилоксигруппа является нуклеофилом [1, 2, 4, 10] (схема 3).

Действительно, при попытке синтезировать соединение I конденсацией диметиламиноэтанола с пикрилхлоридом в смеси растворителей бензол—эфир в качестве одного из продуктов был выделен дипикрат N,N,N',N'-тетраметилпиперазиния (III), который, по-видимому, образуется при взаимодействии пикрата 1,1-диметилазиридиния (IV) со свободным основанием (I) [1, 4, 10]. Структура дипикрата соединения III доказана встречным синтезом путем истощающей кватернизации пиперазина иодистым метилом с последующей обработкой пикратом серебра. Следует отметить, что при изучении процесса превращения свободного основания (I) в ДМСО- $d_6$  в спектрах ПМР отсутствуют сигналы, соответствующие дипикрату соединения III, а появляющиеся мультиплеты в области 3,50 и 3,30 м. д., синглеты при 3,13, 2,25 и 2,20 м. д. и триплет при 1,19 м. д. могут быть отнесены к продуктам взаимодействия 1,1-диметилазиридиния с диметиламиноэтанолом (сигналы которого со временем исчезают), полимеризации, алкилирования триэтиламина и т. д. [1, 4, 10].

В отличие от этого разложение соединения II в ДМСО- $d_6$  приводит к образованию только одного продукта — пикрата 1,1-диметилазетидиния (V), который был выделен при внутримолекулярной циклизации соединения II из его разбавленного раствора в бензоле, т. е. в условиях, когда процессы димеризации и полимеризации маловероятны [1, 4, 10].

2-Пикрилоксиметилпиридин (VIa) получен в виде кристаллического вещества оранжевого цвета конденсацией 2-оксиметилпиридина с пикрилфторидом в присутствии триэтиламина как основания. В отличие от рассмотренных выше случаев анализ спектральных характеристик 2-пикрилоксиметилпиридина позволяет предположить, что это соединение в кристаллическом состоянии в основном, а в растворе частично находится в виде цвиттер-ионного спирокомплекса (схема 4, VIб).

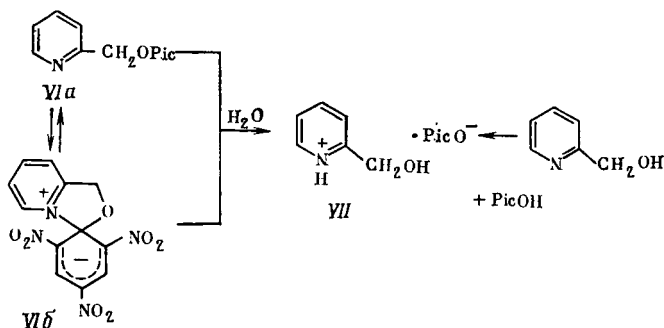


Схема 4.

Так, в ИК-спектре соединения VI наблюдаются характерные для анионной тринитроциклогексадиенатной системы [3] полоса поглощения при  $1530\text{ см}^{-1}$  и широкая интенсивная полоса при  $1200\text{—}1300\text{ см}^{-1}$  вместо полосы  $1330\text{—}1350\text{ см}^{-1}$ , стандартной для колебаний нитрогрупп ариловых эфиров типа VIa. В электронном спектре раствора соединения VI в ацетонитриле в видимой области имеется две полосы поглощения при 386 и 481 нм, что также характерно для тринитроциклогексадиенатной системы. Однако значения кажущихся коэффициентов экстинкции показывают, что доля вещества, находящегося в виде цвиттер-ионного комплекса (VIб), не превышает в этих условиях 10—15%. Интенсивность данных полос поглощения возрастает при добавлении воды и уменьшается при нагревании раствора или добавлении кислоты. Спектр ПМР соединения VI, снятый в ДМСО- $d_6$ , также дает основание считать, что это соединение в растворе существует в основном в виде структуры VIa. Отметим, что соединение VI достаточно легко гидролизуется (в ДМСО- $d_6$  полностью за 2 суток) с образованием пикрата 2-оксиметилпиридина, что доказано по спектрам ПМР продукта гидролиза и заведомого образца соли (VII).

### Экспериментальная часть

Спектры ПМР сняты на приборе Bruker WM-250, электронные спектры — на спектрофотометре Hitachi EPS-3T, ИК-спектры — на спектрофотометре Specord 751R в таблетке КВг. Выходы и аналитические характеристики синтезированных соединений приведены в таблице. Использовали безводные растворители и триэтиламин.

Пикрат N, N-диметил-N-(2-пикрилоксиэтил)амин (I). Раствор смеси диметиламиноэтанола — 0,18 г, пикриновой кислоты — 0,46 и пикрилфторида — 0,46 г в 12 мл ацетонитрила выдерживали при комнатной температуре 10 ч, продукт высаживали эфиром. Получили 0,16 г смеси пикратов соединения I и диметиламиноэтанола в соотношении 1:1 по данным ПМР-спектроскопии и элементного анализа. Найдено, %: С 37,19; Н 3,63; N 17,75. Вычислено, %: С 36,84; Н 3,42; N 18,18. Выделить из смеси соединение I не удается перекристаллизацией или переосаждением. Спектры ПМР (ДМСО- $d_6$ , м. д.) пикрата соединения I:  $\text{H}_{\text{pic}}$  9,16 с,  $\text{CH}_2\text{O}$  4,60 т,  $\text{CH}_2\text{N}$  3,61 уш. т, J 8,9 Гц,  $\text{CH}_3$  2,91 с,  $\text{H}_{\text{picO}}$  8,61 с; пикрата диметиламиноэтанола:  $\text{CH}_2\text{O}$  3,71 т,  $\text{CH}_2\text{N}$  3,16 уш. т, J 10,3 Гц,  $\text{CH}_3$  2,81 с,  $\text{H}_{\text{picO}}$  8,61 с. После добавления 1,5 эквивалентов триэтиламина спектры ПМР соединения I:  $\text{H}_{\text{pic}}$  9,08 с,  $\text{CH}_2\text{O}$  4,31 т,  $\text{CH}_2\text{N}$  3,49 т, J 6,3 Гц,  $\text{CH}_3$  2,22 с; диметиламиноэтанола:  $\text{CH}_2\text{O}$  3,49 т,  $\text{CH}_2\text{N}$  2,41 т, J 6,3 Гц,  $\text{CH}_3$  2,07 с.

Пикрат N, N-диметил-N-(3-пикрилоксипропил)амин (II). К раствору 0,71 г пикрилфторида в 20 мл бензола при перемешивании добавляли небольшими порциями 0,25 г диметиламинопропанола и через 1 ч 15 мл эфира. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Из фильтрата через сутки выпадал осадок пикрата соединения II, который отфильтровывали, промывали эфиром, высушивали в вакууме над

Выходы и аналитические характеристики синтезированных соединений

№ соединения	Выход, %	Т. пл., °С	Найдено, %		Формула	Вычислено, %	
			С	Н		С	Н
II	38	153—154	37,20	3,20	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_{14}$	37,58	3,15
III:							
A	40	>300, разл.	40,16	4,20	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_{14}$	40,00	4,03
Б	32	>300, разл.	40,19	4,17	$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_8\text{O}_{14}$	40,00	4,03
V	49	239—241, разл.	41,95	4,43	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_7$	42,04	4,49
VI	50	131—132	44,96	2,59	$\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_7$	45,01	2,52
VII	95	155—156	42,60	3,22	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_8$	42,61	2,98

P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Спектр ПМР (ацетон-d<sub>6</sub>, м. д.) пикрата соединения II: Н<sub>Рiс</sub> 9,02 с, СН<sub>2</sub>O 4,54 т, СН<sub>2</sub> 2,54 м, СН<sub>2</sub>N 3,59 уш. т, J(СН<sub>2</sub>O, СН<sub>2</sub>) 5,5 Гц, J(СН<sub>2</sub>N, СН<sub>2</sub>) 7,7 Гц, СН<sub>3</sub> 3,17 с, Н<sub>РiсO-</sub> 8,65 с. После добавления избытка триэтиламина спектр ПМР соединения II: Н<sub>Рiс</sub> 9,02 с, СН<sub>2</sub>O 4,36 т, СН<sub>2</sub> 1,95 квинтет, СН<sub>2</sub>N 2,38 т, J(СН<sub>2</sub>O, СН<sub>2</sub>)=J(СН<sub>2</sub>N, СН<sub>2</sub>) 6,5 Гц, СН<sub>3</sub> 2,13 с.

Д и п и к р а т N, N, N', N' - тетраметилпиперазиния (III).

А. К раствору 2,8 г пикрилхлорида в 10 мл бензола медленно при перемешивании добавляли раствор 0,9 г 2-диметиламино-1-этанола в 20 мл эфира. Через 2 суток выпавший осадок отфильтровывали, промывали эфиром и кристаллизовали из 50 % спирта.

Б. К раствору 4,3 г пиперазина в 20 мл метанола добавляли 36 г иодистого метила, 6 г безводного Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и кипятили 7 ч. Осадок отфильтровывали и кристаллизовали из воды. Получили 6,4 г (32 %) диодида N,N,N',N'-тетраметилпиперазиния, не плавится до 300 °С. Найдено, %: С 24,61; Н 5,11; С<sub>8</sub>H<sub>20</sub>J<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 24,14; Н 5,07. К горячему раствору 0,2 г диодида N,N,N',N'-тетраметилпиперазиния в 7 мл Н<sub>2</sub>O добавляли при перемешивании горячий раствор 0,34 г пикрата серебра в 13 мл Н<sub>2</sub>O. Еще теплый раствор отделяли от выпавшего осадка иодида серебра фильтрованием, осадок экстрагировали горячей водой (3××25 мл). Объединенные фильтраты охлаждали, и выпавший в виде игл желтого цвета продукт отфильтровывали, высушивали в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>.

Спектр ПМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м. д.): СН<sub>2</sub> 3,83 с, СН<sub>3</sub> 3,31 с, Н<sub>РiсO-</sub> 8,57 с.

П и к р а т 1, 1 - д и м е т и л а з е т и д и н и я (V). К 0,7 г пикрата соединения II добавляли 30 мл воды, 50 мл бензола и 5 мл концентрированной NH<sub>4</sub>OH. Реакционную смесь встряхивали 15 мин, отфильтровывали, органический слой отделяли, высушивали MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали. Через неделю выпавший из фильтра осадок пикрата соединения V отфильтровывали, промывали бензолом, высушивали в вакууме. Спектр ПМР (ацетон-d<sub>6</sub>, м. д.): Н<sup>2,4</sup> 4,55 т, Н<sup>3</sup> 2,73 квинтет, J 7,9 Гц, СН<sub>3</sub> 3,44 с, Н<sub>РiсO-</sub> 8,62 с.

2 - П и к р и л о к с и м е т и л п и р и д и н (VI). К раствору 0,22 г 2-оксиметилпиридина и 0,46 г пикрилфторида в 10 мл СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> постепенно при перемешивании добавляли раствор 0,29 мл Et<sub>3</sub>N в 5 мл СН<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали хлористым метиленом, высушивали. Спектр ПМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м. д.): Н<sup>3</sup> 7,7 д, Н<sup>4</sup> 8,16 т, Н<sup>5</sup> 7,62 т, Н<sup>6</sup> 8,68 д, J<sub>3,4</sub>=J<sub>4,5</sub> 8,1 Гц, J<sub>5,6</sub> 5,7 Гц, СН<sub>2</sub> 5,44 с, Н<sub>Рiс</sub> 8,98 с.

П и к р а т 2 - о к с и м е т и л п и р и д и н а (VII). К раствору 0,1 г 2-оксиметилпиридина в 2,5 мл этанола при перемешивании добавляли 5,5 мл насыщенного раствора пикриновой кислоты в этаноле. Реакционную смесь кипятили 15 мин, охлаждали, осадок пикрата отфильтровывали, промывали спиртом, перекристаллизовывали из спирта, высушивали. Спектр ПМР (DMCO-d<sub>6</sub>, м. д.): Н<sup>3</sup> 7,99 д, Н<sup>4</sup> 8,55 т. д, Н<sup>5</sup> 7,93 т, Н<sup>6</sup> 8,77 д, J<sub>2,3</sub>=J<sub>3,4</sub> 8,1 Гц, J<sub>5,6</sub> 5,7 Гц, J<sub>4,6</sub> 1,4 Гц, СН<sub>2</sub> 4,90 с, Н<sub>РiсO-</sub> 8,57 с.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баллард С., Мельстром Д. Производные азета. — В кн.: Гетероциклические соединения. М.: ИЛ, 1953, с. 64—94. — 2. Дрозд В. Н., Князев В. Н., Минов В. М. — ЖОрХ, 1977, т. 13, вып. 2, с. 396—402. — 3. Каминская Э. Г., Гитис С. С., Каминский А. Я. — ДАН СССР, 1975, т. 221, № 3, с. 617—620. — 4. Фретон Д. — Этиленмин. — В кн.: Гетероциклические соединения. — М.: ИЛ, 1953, с. 51—63. — 5. Artamkina G. A., Egorov M. P., Beletskaya I. P. — Chem. Rev., 1982, vol. 82, N 4, p. 427—459. — 6. Bernasconi C. F., Muller M. C., Schmid P. — J. Org. Chem., 1979, vol. 44, N 18, p. 3189—

3196. — 7. Clapp L. B., Lacey H., Beckwith G. G. e. o. — J. Org. Chem., 1968, vol. 33, N 11, p. 4262—4263. — 8. Crampton M. R., Gold V. — J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1965, N 21, p. 549—550. — 9. Crampton M. R., Gold V. — J. Chem. Soc., 1967, N 1, p. 23—28. — 10. Crist D. R., Leonard N. J. — Angew. Chem., 1969, Bd 81, N 23, S. 953—966. — 11. Foster R., Fyfe C. A. — Tetrahedron, 1966, vol. 22, N 6, p. 1831—1842. — 12. Knipe A. C., Sridnar N., Lound — Keast J. — Tetrahedron Lett., 1979, N 27, p. 2541—2544. — 13. Orvik J. A., Bunnett J. F. — J. Am. Chem. Soc., 1970, vol. 92, N 8, p. 2417—2427. —

#### SUMMARY

The influence of steric factors on the processes of intramolecular nucleophilic cyclization of O-picryl derivatives of 2-dimethylamino-1-ethanol, 3-dimethylamino-1-propanol and 2-hydroxymethylpyridine was studied. Presence of the two methyl groups is the nitrogen atom in N, N-dimethyl-N-(2-picryloxyethyl)- and N, N-dimethyl-N-(3-picryloxypropyl)amines caused steric hindrances and therefore prevented formation of intramolecular zwitterionic Meisenheimer spiro-complexes. Intramolecular nucleophilic substitutions of the picryloxy group were the main trends of the processes. According to NMR, IR and electronic spectroscopy data, such type of zwitterionic complexes can be partially realized in the case of 2-picryloxymethylpyridine.