

И. Иовель, М. Флейшер, Ю. Попелис,
М. Шиманска, Э. Лукевиц

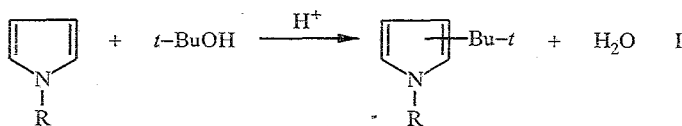
АЛКИЛИРОВАНИЕ N-МЕТИЛПИРРОЛА *трет*-БУТАНОЛОМ
В ПРИСУТСТВИИ ИОНИТА AMBERLYST 15

Одностадийным методом получены не известные ранее 2- и 3-*трет*-бутилпроизводные 1-метилпиррола. Обнаружено, что процесс характеризуется невысокой позиционной селективностью с некоторым преобладанием β -замещения. Результаты сопоставлены с данными проведенного квантово-химического расчета молекул пиррола, N-метилпиррола, а также их σ -комплексов с протонами, введенными в α - и β -положения колец.

В продолжение наших исследований [1—5] электрофильного замещения в ряду гетероциклических соединений, катализируемого кислотными ионообменными смолами, в настоящей работе изучено взаимодействие N-метилпиррола (I) с *трет*-бутанолом в присутствии сульфокатионита Amberlyst 15 и предложен простой одностадийный метод синтеза не известных ранее 2- и 3-*трет*-бутил-1-метилпирролов (II и III).

трет-Бутилпроизводные пирролов обычно получают с помощью реактивов Гриньяра или по методу Фриделя—Крафтса с невысокими выходами либо многостадийными синтезами из более сложных производных [6—9]. В работе [2] 2- и 3-*трет*-бутилпирролы синтезированы с суммарным выходом 70% кипячением (12 ч) смеси пиррола (Pyr) с *трет*-бутанолом в присутствии Amberlyst 15 (молярное соотношение реагентов и катализатора 1 : 3 : 0,1).

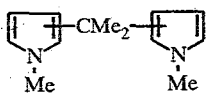
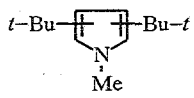
В табл. 1 приведены результаты экспериментов, которые позволили эмпирическим путем найти оптимальные условия для получения моно-*трет*-бутилпроизводных 1-метилпиррола. Несмотря на большую основность 1-метилзамещенного по сравнению с Pyr (pK_a Pyr $-3,80$, pK_a I $-2,90$ [10]; такова же закономерность для потенциала ионизации: ПИ Pyr $8,21$ эВ, ПИ I $8,09$ эВ [11]), оказалось, что приводимая ниже электрофильная реакция с метилзамещенным пирролом требует более жестких условий. Удовлетворительные выходы продуктов II и III получают лишь с применением значительных избытков *трет*-бутанола и катионита Amberlyst 15 (табл. 1).



R = H, Me

Основными продуктами реакции (R = Me) являются два моно-*трет*-бутилпроизводных 1-метилпиррола; образуются также два изомера ди-*трет*-бутилпроизводных ($M^+ 193$), а в условиях, далеких от оптимальных, при длительном кипячении — три изомера 2,2-бис(1-метилпирролил)пропана ($M^+ 202$), что определено методом хромато-масс-спектрометрии по пикам молекулярных ионов и характеру ионного распада. Вакуумной дистилляцией ($73^\circ\text{C}/14$ мм рт. ст.) выделена смесь двух *трет*-бутилпроизводных — часть, обогащенная легкокипящим изомером (соотношение по ГЖХ 1,8 : 1) для облегчения интерпретации ^1H ЯМР спектров.

Взаимодействие 1-метилпиррола с *трет*-бутанолом
в присутствии ионита Amberlyst 15

Опыт	Молярное соотношение I <i>t</i> -BuOH : Amb.-15*	Продолжительность кипячения, ч	Конверсия I (ГЖХ), %	Суммарный выход II + III (ГЖХ), %	Соотношение изомеров*2 II : III (ГЖХ)	Побочные продукты*3
1	1 : 3 : 0,3	20	70	58	1 : 1,3	<p>три изомера</p>  <p>(суммарный выход ~10%)</p>
2*4	1 : 1 : 1	25	65	50	1 : 1,3	
3	1 : 10 : 1,5	15	78	63	1 : 1,3	<p>два изомера</p>  <p>(суммарный выход ~10%)</p>
4*5	1 : 20 : 1,5	12	90	67	1 : 1,4	
5	1 : 30 : 2,5	8	98	82	1 : 1,4	

* В расчете на содержание Н⁺ 4,6 мг-экв/г.

*2 Идентифицированы по спектрам ПМР.

*3 Определены хромато-масс-спектрометрически.

*4 В инертном растворителе СС₄, концентрация I 20% объема.

*5 С отгонкой азеотропа Н₂O—*t*-BuOH.

По спектрам ¹Н ЯМР (табл. 2, 3) в смеси идентифицировано наличие α - и β -изомерных *трет*-бутилпиррольных производных 1-метилпиррола (II и III). Для отнесения сигналов использованы инкременты (табл. 2) *трет*-бутильных заместителей, полученные при сопоставлении химических сдвигов пиррола [12] и α - и β -*трет*-бутилпирролов [2]. Химические сдвиги II и III, рассчитанные путем добавления инкрементов к сдвигам протонов N-метилпиррола [12], весьма близки к экспериментально измеренным

Таблица 2

Химические сдвиги в спектрах ¹Н ЯМР пирролов
(δ , м. д., относительно ТМС, растворитель СDC₃)

Протоны	$\tau_{\text{уг}}$ [12]	I [12]	2- <i>трет</i> -Бутилпиррол		3- <i>трет</i> -Бутилпиррол	
			[2]	инкремент*	[2]	инкремент*
H(1)			7,91		7,87	
H(5)	6,62	6,37	6,65	$z_{2,5}^{*2} + 0,03$	6,71	$z_{3,5} + 0,09$
H(2)	6,62	6,37	—	—	6,58	$z_{3,2} - 0,04$
H(4)	6,05	5,92	6,09	$z_{2,4} + 0,04$	6,16	$z_{3,4} + 0,13$
H(3)	6,05	5,92	5,92	$z_{2,3} - 0,13$	—	—
<i>t</i> -Bu			1,29		1,26	

* Инкремент *трет*-бутильного заместителя.

*2 В инкременте z_{ij} первый индекс i указывает положение заместителя, а второй j — положение протона, инкремент которого приводится.

Химические сдвиги и константы ССВ в спектрах ^1H ЯМР,
2- и 3-*трет*-бутил-1-метилпирролов (II, III)
(δ , м. д., относительно ТМС, растворитель CDCl_3)





Протоны	II		III		J (Гц)	
	расч.	эксперим.	расч.	эксперим.	[13]	эксперим.
H(5)	6,40	6,47 (т)	6,46	6,48 (т)	$^4J_{2,4} = ^4J_{3,5} = 1,3 \dots 1,9$	1,8
H(2)	—	—	6,33	6,38 (т)	$^4J_{2,5} = 1,9 \dots 2,2$	2,0
H(4)	5,96	5,98 (т)	6,05	6,05 (т)	$^3J_{3,4} = 2,8 \dots 4,1$	3,6
H(3)	5,79	5,92 (кв)	—	—	$^3J_{4,5} = 2,3 \dots 3,2$	2,7
Me		3,71 (с)		3,57 (с)		
t-Bu		1,36 (с)		1,24 (с)		

(табл. 3). Представленные экспериментальные константы спин-спинового взаимодействия (J , Гц) хорошо укладываются в интервалы величин для соединений ряда пиррола, известные из литературы [13]. Оказалось, что интенсивность всех сигналов, принадлежащих β -изомеру, примерно в 1,8 раз выше, чем α -изомера, т. е. в реакции образуется больше соединения III, чем II.

До настоящего времени остаются не выясненными полностью причины позиционной селективности реакций гетероциклических соединений с электрофилами; для пятичленных гетероциклов эта характеристика уменьшается в ряду фуран > тиофен > пиррол [11]. В изучаемой нами реакции этот ряд полностью подтверждается: фуран *трет*-бутилируется лишь в α -положение, из тиофена образуются α - и β -*трет*-бутилтиофены (соотношение 3,5 : 1), а соотношение α - и β -*трет*-бутилпирролов 1,7 : 1 и во всех этих случаях преобладает α -замещение [1, 2]. Несколько иной результат получается при *трет*-бутировании 1-метилпиррола. Позиционная селективность в этом случае минимальна (превалирование одного из изомеров лишь на 30...40%), при этом преобладает β -изомер.

Для выяснения причины такого изменения направления реакции методом CNDO/2 [14] проведен квантово-химический расчет молекул пиррола и 1-метилпиррола (табл. 4). Известно [15], что индексы реакционной способности различных положений в гетероцикле определяются параметрами соответствующих атомов в молекуле, однако полученные значения некоторых электронных и энергетических характеристик $\text{C}\alpha$ - и $\text{C}\beta$ -атомов в молекулах Руг и I, а также σ -комплексов последних с протоном в этих положениях колец (табл. 4) показывают, что введение группы CH_3 в положение 1 кольца пиррола не приводит к изменениям расчетных величин, которые объясняли бы основное направление реакций *трет*-бутирования 1-метилпиррола. π -Электронные плотности на углеродных атомах циклов различаются мало, вклады во фронтальную орбиталь, участвующую во взаимодействии с электрофилами (ВЗМО), более адекватно отражают направление реакции для пиррола (коэффициент для $\text{C}\alpha$ заметно больше, чем для $\text{C}\beta$), а также согласуются с энергиями стабилизации σ -комплексов с протонами. Последняя характеристика поясняет и уменьшение позиционной селективности при введении метильной группы в N-положение: различие в энергиях стабилизации для Руг составляет 8, а для I — 6 ккал/моль (табл. 4). Однако ни один из этих параметров не выявляет причину преобладания β -*трет*-бутирования в кольце соединения I. Очевидно, решающее значение в данном случае имеют стерические затруднения, создаваемые для реакции алкилирования группой N— CH_3 в соседнем положении в большей степени, чем в β -положении. Аналогично выявлено [10], что в основном именно стерические эффекты обуславливают

Квантово-химические параметры пирролов (расчет методом CNDO/2)

Характеристика	Атом	Пиррол	N-Метилпиррол
π -Электронная плотность на атоме, e	N	1,629	1,591
	C α	1,093	1,101
	C β	1,091	1,084
Коэффициент p_z -АО в ВЗМО	N	0,0	0,0
	C α	0,595	0,595
	C β	0,382	0,380
Энергия стабилизации σ -комплекса, ккал/моль		 323	 326
		 315	 320

соотношения продуктов реакций α - и β -электрофильного замещения (формилирования, нитрования) N-замещенных пирролов. При этом введение в качестве N-заместителя *трет*-бутильной группы наиболее существенно (среди групп Et, Ph, PhCH₂, Me₂CH, *t*-Bu) изменяет соотношение в пользу β -замещения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ¹H ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker WH-90/DS и Bruker WM-360 (растворитель CDCl₃, внутренний стандарт TMC). Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе Kratos MS-25 GC/MS (70 эВ). ГЖХ анализ осуществляли на хроматографе Шгош-4 с пламенно-ионизационным детектором. Колонка стеклянная (1,2 м × 3 мм), хроматографическая фаза: 10% SE-30 + 2,5% Reoplex-400 на носителе Chromosorb W/AW зернением 60...80 меш. Газ-носитель — азот (60 мл/мин). Температура колонки 150 °С, испарителя — 250 °С. Катионит Amberlyst 15 (форма H⁺, обменная емкость 4,6 мг-экв/г), N-метилпиррол — продукты фирмы Fluka, *трет*-бутанол, CCl₄ квалификации ч.д.а.

Квантово-химические расчеты электронной структуры соединений осуществляли полуэмпирическим методом CNDO/2 [14] по программе GEOMO [16]. Во всех случаях проводилась полная оптимизация геометрического строения молекул и комплексов. В качестве исходных структурных параметров использовали экспериментальные данные [17].

2-*трет*-Бутил-1-метилпиррол (II) и 3-*трет*-бутил-1-метилпиррол (III). Смесь 0,89 мл (10 ммоль) 1-метилпиррола, 28,7 мл (0,3 моль) *трет*-бутанола и 5,43 г (25 мг-экв H⁺) ионита Amberlyst 15 кипятят с обратным холодильником с CaCl₂ трубкой при перемешивании на магнитной мешалке в течение 8 ч до практически полной конверсии (контроль ГЖХ). Катионит отфильтровывают и промывают тетрагидроуглеродом. Фильтрат сушат над CaCl₂, упаривают на ротационном вакуумном испарителе до объема около 5 мл, затем перегоняют в вакууме. Фракция 73...76 °С/14...15 мм рт. ст. (0,9 г) представляет собой смесь II и III в соотношении 1 : 1,4 (ГЖХ анализ, первый пик — β -изомер, второй пик — α -изомер), суммарный выход II и III 65 мол. % (спектры ¹H ЯМР см. табл. 3). Масс-спектры (указаны пики ионов с относительной интенсивностью более 10%), *m/z*, II: 137 (M⁺, 42), 122 (100), 107 (17), 94 (14), 82 (21); III: 137 (M⁺, 38), 122 (100), 107 (11), 94 (14), 82 (23).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукевиц Э. Я., Игнатювич Л. М., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ХГС. — 1986. — № 6. — С. 853.
2. Iovel I. G., Goldberg Yu. Sh., Shymanska M. V. Lukevics E. // Synth. Commun. — 1988. — Vol. 18. — P. 1261.
3. Iovel I. G., Goldberg Yu. Sh., Shymanska M. V. // J. Mol. Catal. — 1989. — Vol. 57. — P. 91.
4. Иовель И. Г., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 746.
5. Иовель И. Г., Гольдберг Ю. Ш., Шиманская М. В. // ХГС. — 1991. — № 12. — С. 1640.
6. Skel P. S., Bean G. P. // J. Amer. Chem. Soc. — 1962. — Vol. 84. — P. 4655.
7. Gerritt P. B. // J. Org. Chem. — 1967. — Vol. 32. — P. 229.
8. Nicoletti R., Germani C. // Ricerca Sci. — 1966. — Vol. 36. — P. 1343.
9. Groves J. K., Anderson H. J., Nagy H. // Canad. J. Chem. — 1971. — Vol. 49. — P. 2427.
10. Jones R. A., Beans G. P. The Chemistry of Pyrroles. — N.-Y.: Acad. Press, 1977. — 526 p.
11. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — 280 с.
12. Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W. Tables of Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds. Chemical Laboratory Practical. Second ed. — Berlin: Springer-Verlag, 1989.
13. Jackson A. H. Comprehensive organic chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds / Eds. D. Barton, N. D. Ollis. — Oxford: Pergamon Press, 1979. — Vol. 4. — P. 275.
14. Pople J. A., Beverige D. L. // Approximate Molecular Orbital Theory. — N. Y.: Mc Graw Hill Book, 1970. — P. 236.
15. Иванский В. И. Химия гетероциклических соединений. — М.: Высшая школа, 1978. — 559 с.
16. Rinaldi D. GEOMO Program System N 290. Quantum Chemistry Program Exchange. — Bloomington: Indiana University, 1975.
17. Andreetti G. D., Bocelli G., Cavalca L., Sgarabotto P. // Gazz. chim. ital. — 1974. — Vol. 104. — P. 331.

Латвийский институт органического
синтеза, Рига LV-1006

Поступило в редакцию 17.01.95