

УДК 547.754.04:543.422

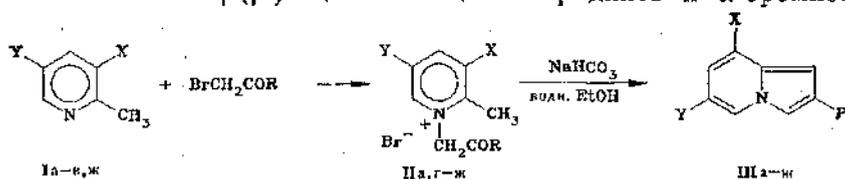
 С. И. Бобровский, Е. В. Бабаев, С. П. Громов, К. А. Пасешниченко,  
Ю. Г. Бундель

**СТРОЕНИЕ И АМБИФИЛЬНАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ  
ИНДОЛИЗИНОВ**
**2\*. 8(6)-АЦЕТИЛ- И ЦИАНОИНДОЛИЗИНЫ**

Кватернизацией 2-метил-3(5)-ацетил- и цианопиридинов  $\alpha$ -бромкетонами с последующей циклоконденсацией синтезирован ряд 8(6)-ацетил- и цианоиндолизинов.

Влияние заместителей на реакционную способность индолизинов изучено недостаточно. В особенности это относится к замещенным в пиридиновом кольце индолизинам, для синтеза которых по наиболее общему методу Чичибабина [2] требуются относительно малодоступные замещенные алкилпиридины. Так, в настоящее время известны полученные по Чичибабину 6- и 7-циано-, 6-карбэтоксн- и 6-карбамоил-индолизины [3], 7- и 8-карбэтоксн- [4, 5] и ряд 6- и 8-нитроиндолизинов [6], причем для последних осуществлена изомеризационная рециклизация с образованием 5- и 7-нитроиндолов соответственно [7]. Для синтеза 8-циано- [8], 1,8-дицианоиндолизинов [9] и 6-циано-1-нитро-2-метилиндолизина [10] были использованы другие методы построения индолизинового ядра. Однако за исключением работ [4, 11, 19], посвященных 6-, 7- и 8-карбэтоксниндолизинам, не исследовалось влияние заместителей в различных положениях пиридинового кольца на строение и реакционную способность индолизинов. Не изучена также возможность изомеризационной рециклизации индолизинов с другими электроноакцепторными заместителями (кроме группы  $\text{NO}_2$ ) в положениях 6 или 8. Отметим, что 6(8)-ацилиндолизины ранее не были описаны.

6- и 8-Ацетил- и цианоиндолизины синтезированы по методу Чичибабина из  $\alpha$ -метил- $\beta$ ( $\beta'$ )-ацетил- и цианопиридинов и  $\alpha$ -бромкетонов.



а—в  $\text{R}=\text{CH}_3$ , г—ж  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ; а, е  $\text{X}=\text{CN}$ , б, д, ж  $\text{X}=\text{H}$ , в, г  $\text{X}=\text{COCH}_3$ ; а, в, г, е  $\text{Y}=\text{H}$ , б, д  $\text{Y}=\text{COCH}_3$ , ж  $\text{Y}=\text{CN}$

Из солей IIa, г—ж, выделяемых в чистом виде, действием основания с хорошими выходами получены соответствующие индолизины (см. табл. 1, 2). Бромацетонилаты IIб, в, которые не удалось очистить, были подвергнуты циклоконденсации без выделения. (Ацетонилаты 3-нитро- [6], 3- и 5-карбэтоксн-2-пиколинов [24, 25] также не удалось получить в индивидуальном состоянии в отличие от соответствующих бромфенацилатов.) Для очистки веществ была использована колоночная хроматография. Полученные индолизины IIIa—ж окрашены в желтый или оранжевый цвет.

В ИК спектрах индолизинов IIIб—д полосы валентных колебаний  $\text{C}=\text{O}$  (1672—1675) соответствуют таковым для  $\alpha, \beta$ -непредельных

\* Сообщение 1 см. [1].

Характеристика солей II

Соединение	Время реакц(ия), ч	Т <sub>пл.</sub> , °С	Найдено, %		Брутто-формула	Вычислено, %		Выход, %
			С	Н		С	Н	
IIa	10	200—201	46,3	4,3	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> BrN <sub>2</sub> O	47,1	4,3	40
IIг	20	154—156	57,5	5,3	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>2</sub>	57,5	4,8	75
IIд	15	199—201	57,3	5,2	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> BrNO <sub>2</sub>	57,5	4,8	72
IIе	20	183—185	56,8	4,1	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O	56,8	4,1	41
IIж	25	220—222	56,5	4,3	C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> BrN <sub>2</sub> O	56,8	4,1	40

(~1675); но не ароматических кетонов (~1690 см<sup>-1</sup>), что может являться следствием существенного альтернирования длин связей в пиридиновой части индолизина (см., например, [12]). Отметим также, что для 1- и 3-ацетилиндолизинов, где должно осуществляться большее сопряжение ацетильной группы с π-избыточным пиррольным циклом, получены меньшие значения частот валентных колебаний группы C=O 1595—1625 см<sup>-1</sup> [5].

В УФ спектрах (табл. 3) 6- и 8-замещенных индолизинов можно выделить три группы полос поглощения (характерных для индолизинов в целом): коротковолновую (221—285), среднюю (300—353) и длинноволновую (λ<sub>max</sub> > 373 нм). По сравнению с незамещенным 2-метил- и 2-фенилиндолизином наблюдается bathochromный сдвиг всех полос поглощения. Для длинноволновой полосы сдвиг максимален, причем как для 6-, так и для 8-замещенных индолизинов он возрастает в следующем порядке: CN < COCH<sub>3</sub> < NO<sub>2</sub> (исключение составляют 6-замещенные 2-фенилиндолизины, у которых эта полоса проявляется в форме плеча в области 340—450 нм). При переходе от 6- к 8-изомерам длинноволновая часть спектра (первая и вторая полосы поглощения) претерпевает bathochromный сдвиг, тогда как коротковолновая полоса, как правило, смещается в сторону меньших длин волн. Для 2-метил-8-замещенных индолизинов IIIa, в характерной в УФ спектрах является коротковолновая полоса поглощения, проявляющаяся в виде «дублета»; этого не наблюдается как для 6-изомеров, так и для 2-фенилпроизводных. Ранее аналогичный двойной максимум той же полосы отмечался для метильных производных 8-, но не 6-нитроиндолизинов [1].

Некоторые из найденных закономерностей УФ спектров замещенных индолизинов могут быть объяснены с использованием данных квантовохимических расчетов молекулы индолизина. По методу МО ЛКАО ССП-КВ получены, в частности, следующие значения π-зарядов в основном и первом возбужденном синглетном состояниях индолизина: для атома C<sub>(6)</sub> — 1,00 и 1,08; для атома C<sub>(8)</sub> — 0,79 и 1,13 соответ-

Таблица 2

Характеристики индолизинов III

Соединение	Т <sub>пл.</sub> , °С	M*	ν <sub>C=O</sub> , см <sup>-1</sup>	ν <sub>C=N</sub> , см <sup>-1</sup>	Выход, %
IIIa	35—37	156		2213	100
IIIб	32—33	173	1672		16*
IIIв	15—16	173	1675		98
IIIг	163—165	235	1675		57
IIIд	188—190	235	1675		52
IIIе	163—165	218		2235	65
IIIж	194—196	218		2226	70

\* Приведен выход на исходный ацетилпиридин Iб.

## Группы полос поглощения в УФ спектрах замещенных индолизинов (в этаноле)

Соединение*	$\lambda_{\text{max}}$ , мμ	$\lg \epsilon$
IIIз [23]**	254,5, 325, 350, 366, 384,5	4,62; 3,27; 3,45; 3,43; 3,15
IIIе	260, 336, пл. 370—420	4,61; 3,95; 3,3—3,0
IIIг	256, 350, пл. 415—460	4,60; 2,81; 3,3—3,1
IIIи	248, 378, пл. 450—500	4,62; 3,85; 3,4
IIIж	271, 300—320, пл. 340—435	4,81; 3,99—3,90; 3,78—3,70
IIIд	285, 308—322, пл. 360—435	4,72; 4,18—4,04; 3,20—3,03
IIIк	242, 313, пл. 350—450	4,35; 4,26; 3,90—3,40
IIIл	240, 287, 291, 299, 348	4,50; 3,71; 3,73; 3,75; 3,63
IIIа	248, 265, 315, 321, 394	4,62; 4,66; 3,62; 3,72; 3,28
IIIб	254, 262, 334, 403	4,49; 3,48; 2,81; 2,51
IIIм	253, 265, 353, 480	4,17; 4,18; 3,55; 3,33
IIIв	221, 274, пл. 310, 322, 373	4,41; 4,85; 4,15; 3,97; 2,92
IIIн	226, 303, 436	4,53; 4,51; 3,36

\* III з—к R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, л—н R=CH<sub>3</sub>; и, м X=NO<sub>2</sub>, Y=H; к, н X=H, Y=NO<sub>2</sub>; з, л X=Y=H.

\*\* В циклогексане.

венно [13]. Показано [14], что длинноволновая полоса поглощения индолизина практически полностью (на 89%) обусловлена электронным переходом ВЗМО—НСМО ( $\pi \rightarrow \pi^*$ -типа). Предположим далее, что электроноакцепторные заместители (COCH<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>) в положениях 6 и 8 индолизина влияют лишь на энергии молекулярных орбиталей, не привнося собственных полос поглощения (иначе говоря, являются аукохромами, но не хромофорами). Поскольку  $\pi$ -заряд на атомах C<sub>(6)</sub> и C<sub>(8)</sub> повышается при переходе из основного в возбужденное состояние, и при этом для C<sub>(8)</sub> в большей степени, чем для C<sub>(6)</sub>, можно сделать вывод (см. [16]), что электроноакцепторные заместители в положениях 6 и 8 индолизина должны приводить к углублению окраски по сравнению с окраской незамещенных в пиридиновом ядре 2-метил- либо 2-фенилиндолизинов. При этом 8-замещенные индолизинны должны обладать более глубокой окраской, чем 6-изомеры, а значения  $\lambda_{\text{max}}$  должны возрастать в ряду COCH<sub>3</sub> < CN < NO<sub>2</sub> в соответствии с последовательностью электроотрицательностей, о чем можно судить, например, по величинам констант  $\sigma$  [15].

Приведенные выше соображения в целом находят экспериментальное подтверждение; для циано- и ацетилиндолизинов длинноволновые полосы расположены близко, хотя батохромный сдвиг несколько выше в последнем случае. Отметим, что вышеприведенным закономерностям не противоречат данные УФ спектров 2-метил-6- и 8-карбэтоксиндолизинов (см. рис. 1 в работе [11]).

Спектры ПМР полученных индолизинов (табл. 4) подтверждают их строение. Для 8-ацетилиндолизина IIIв наблюдается слабопольный сдвиг сигнала протона 1-Н под действием магнитно-анизотропного заместителя в «нери»-положении. Аналогичный «нери»-сдвиг наблюдался для 8-карбэтокси- [5] и 8-нитроиндолизинов [1, 6], но не для 8-циано-производных. Спектры 8-циано- [8] и 2-метил-8-цианоиндолизинов близки\*.

Нами исследована возможность протекания катализируемой щелочью перегруппировки ацетилиндолизинов до соответствующих индолов по аналогии с нитроиндолизинами [7]. Оказалось, однако, что в условиях изомеризационной рецикликации индолизинны IIIв—д возвращаются неизменными. Не наблюдается и образования анионных  $\sigma$ -ком-

\* Заметим, что авторы [8] неверно отнесли сигналы 1-Н и 3-Н, приписав квадруплет при  $\tau$  2,56 м.д. ( $\delta$  7,44 м.д.) протону 1-Н, вероятно, на основании меньшей константы  $^3J=2,8$  Гц [для квадруплета при  $\tau$  3,28 м.д. ( $\delta$  6,72 м.д.)  $^3J=4,0$  Гц]. Между тем для индолизинов  $^3J_{12} > ^3J_{22}$  (см. напр. [17]); и, таким образом, для 8-цианоиндолизина сигнал протона 1-Н лежит при 6,72, а 3-Н — при 7,44 м.д.

Данные спектров ПМР индолизинов III и их катионов

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д.						
		1-Н	2-Н	3-Н	5-Н	6-Н	7-Н	8-Н
IIIa	CCl <sub>4</sub>	6,48	2,30	7,17	7,95	6,36	6,97	—
	CF <sub>3</sub> COOH	7,03	2,36	5,50	9,05	7,73	8,60	—
IIIб	CCl <sub>4</sub>	6,09	2,30	6,90	8,34	2,16*	6,90	—
	CF <sub>3</sub> COOH	7,66	3,41	6,29	10,23	3,14*	9,53	8,72
IIIв	CCl <sub>4</sub>	7,05	2,31	7,05	7,85	6,28	7,22	2,31*
	CF <sub>3</sub> COOH	7,60	2,83	5,30	9,00	7,80	9,00	2,43*
IIIг	CF <sub>3</sub> COOH	8,36	7,8—8,1	6,06	9,16	7,8—8,1	9,09	2,98*
IIIд	CF <sub>3</sub> COOH	7,6—7,8	—	6,15	9,70	2,95*	9,04	8,20
IIIе	CF <sub>3</sub> COOH	7,6—8,0	—	6,18	9,25	7,85	8,78	—
IIIж	CF <sub>3</sub> COOH	7,5—7,9	—	6,13	9,48	—	8,65	8,19

\* Для ацетильной группы CH<sub>3</sub>.

плексов, обнаруженных ранее на примере нитроиндолизинов [7]. Вероятно, для присоединения иона NO<sup>-</sup> и последующей рециклизации требуется наличие в положениях 6 или 8 индолизина именно группы NO<sub>2</sub> или, по крайней мере, заместителей, по электроноакцепторному влиянию не уступающих последней.

С использованием метода ПМР изучено протонирование ацетил- и цианоиндолизинов III в CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H. Появление в спектре синглета удвоенной интенсивности при 5,3—6,3 м. д. (табл. 4) однозначно свидетельствует [18] о протонировании в положение 3:



В случае 8-замещенных катионов IV также наблюдается слабопольный сдвиг протона 1-Н под действием «пери»-расположенной группы CH<sub>3</sub>CO, но не CN. Протонирование по атому C<sub>(3)</sub> ранее наблюдалось для карбамоил- [3], карбэтокси- [19] и нитроиндолизинов [1]; таким образом, введение электроноакцепторных заместителей в положения 6 или 8 не изменяет направления протонирования индолизинов.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборах Tesla BS-467 (60 МГц) и XL-100 в CCl<sub>4</sub> и CF<sub>3</sub>COOH, внутренний стандарт — TMC. УФ спектры сняты на приборе Spectord M-40 в 96% этаноле, ИК спектры — на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Масс-спектры получены на приборе MX-1303 ( $E=70$  эВ) с прямым вводом образца. Индивидуальность полученных соединений контролировали хроматографически на пластинках Silufol.

Исходные ацетил- и цианоиндолизины Ia—в, ж синтезированы по методикам [20—22].

**1-Ацетонил-2-метил-3-цианоиндолизин бромид (IIIa).** Кипятят 0,8 г (6,8 ммоль) 2-метил-3-цианоиндолизина Ia в 10 мл метилэтилкетона с 1,78 г (1,1 мл; 13,0 ммоль) бромацетона в течение 10 ч до прекращения образования осадка. Раствор охлаждают, выпавшие розовые кристаллы отфильтровывают, промывают метилэтилкетонам и эфиром, затем высушивают. Получают 0,7 г соли IIIa. Аналогичным образом синтезированы соли IIIг—ж (см. табл. 1). Соли  $\beta$ -ацетилиндолизинов плохо поддаются очистке. Так, трудно получить достаточно чистую соль IIIв ( $T_{пл}$  145—147°, из метанола; 42%); бромацетонат соединения Ib выделить не удается.

**2-Метил-8-цианоиндолизин (IIIa).** Нагревают 30 мин 0,52 г (2,0 ммоль) соли IIIa с насыщенным раствором бикарбоната натрия в 75 мл 20% этанола. После охлажде-

ния экстрагируют эфиром, экстракт упаривают; остаток хроматографируют на пластинке (силикагель L40/100, хлороформ), собирают желтую фракцию с  $R_f$  0,7. Выделяют 0,32 г (2,0 ммоль, 100%) легкоплавких желтых кристаллов IIIa. Найдено: С 77,0; Н 5,7; N 17,9%.  $C_{10}H_8N_2$ . Вычислено: С 76,9; Н 5,1; N 17,9%.

Индолизины IIIb—ж синтезируют аналогичным образом (см. табл. 2). Для получения индолизина IIIb реакционную смесь, образующуюся в реакции пиридина Iб с бромацетоном, упаривают в вакууме и обрабатывают аналогично соли IIIa. Соединения IIIг—е кристаллизуют из метилэтилкетона; IIIa—в, ж очищают хроматографически на пластинке (силикагель L40/100, хлороформ).

Взаимодействие 2-метил-8-ацетиллиндолизина со щелочью. Раствор 0,145 г (0,84 ммоль) индолизина IIIв в 20 мл 50% этанола и 2 г (36 ммоль) KOH кипятят в течение 10 ч. После охлаждения нейтрализуют HCl до pH 7 и экстрагируют хлороформом; экстракт упаривают и хроматографируют на колонке ( $SiO_2$ , хлороформ). Выделяют 0,069 г (48%) исходного индолизина IIIв,  $R_f$  0,51.

Нагревание со щелочью в тех же условиях индолизинов IIIг, д позволяет регенерировать 80 и 74% исходных соединений соответственно.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобровский С. И., Бабаев Е. В., Бундель Ю. Г. ХГС, 1987, № 2, с. 203.
2. Tschischibabin A. E. Ber., 1927, Bd 60, S. 1607.
3. Jones G., Stanger J. J. Chem. Soc., C, 1969, N 11, p. 901.
4. Лосева Т. С., Янина А. Д., Михлина Е. Е., Яхонтов Л. Н. ХГС, 1976, № 3; с. 348.
5. Dainis I. Austr. J. Chem. 1972, vol. 25, p. 1003.
6. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П. ХГС, 1976, № 7, с. 922.
7. Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П. ДАН, 1976, т. 230, с. 1106.
8. Jutz C., Wagner R. M., Lobering H.-G. Angew. Chem. Int., 1974, vol. 13, p. 737.
9. Fröhlich J., Kröhnke F. Chem. Ber., 1971, Bd 104, S. 1621.
10. Kiel W., Kröhnke F. Chem. Ber., 1972, Bd 105, S. 3709.
11. Лосева Т. С., Гойзман М. С., Дворянцева Г. Г., Михлина Е. Е., Яхонтов Л. Н. ХГС, 1979, № 5, с. 627.
12. Тафеевко В. А., Аслапов Л. А., Кост А. Н., Сагитуллин Р. С., Громов С. П. ДАН, 1980, т. 252, с. 126.
13. Eyleth E. M. Theor. Chim. Acta, 1970, vol. 16, p. 22.
14. Galasso V., de Alti G., Bitotto A. Theor. Chim. Acta, 1968, vol. 9, p. 222.
15. Гордон А., Форд Р. Спутник химика, М.: Мир, 1976, с. 167.
16. Мейсон С. Ф. В кн.: Физические методы в химии гетероциклических соединений. М.; Л.: Химия, 1966, с. 360.
17. Black P. J., Heffernan M. L., Jackman L. M., Porter Q. N., Underwood G. R. Austr. J. Chem., 1964, vol. 17, p. 1128.
18. Fraser M., McKenzie S., Reid D. H. J. Chem. Soc., B, 1969, N 1, p. 44.
19. Алексеева Л. М., Дворянцева Г. Г., Гойзман М. С., Лосева Т. С., Янина А. Д., Михлина Е. Е., Шейнкер Ю. Н., Яхонтов Л. Н. ХГС, 1976, № 1, с. 154.
20. Baumgarten P., Dornow A. Ber., 1939, Bd 72, S. 563.
21. Knudsen P. Ber., 1892, Bd 25, S. 2985.
22. Reider M. J., Elderfield R. C. J. Org. Chem., 1942, vol. 7, p. 286.
23. Bower J. D. J. Chem. Soc., 1957, N 11, p. 4510.
24. Лосева Т. С., Гойзман М. С., Шаарц О. Р., Алексеева Л. М., Михлина Е. Е., Яхонтов Л. Н. ХГС, 1978, № 6, с. 802.
25. Лосева Т. С., Янина А. Д., Михлина Е. Е., Яхонтов Л. Н. ХГС, 1976, № 2, с. 209.