

С. А. Солдатов, Х. А. Р. Аларкон, Ж. А. Мамырбекова,  
Л. И. Крывенко, Ж. Нтаганда, М. А. Ряшенцева

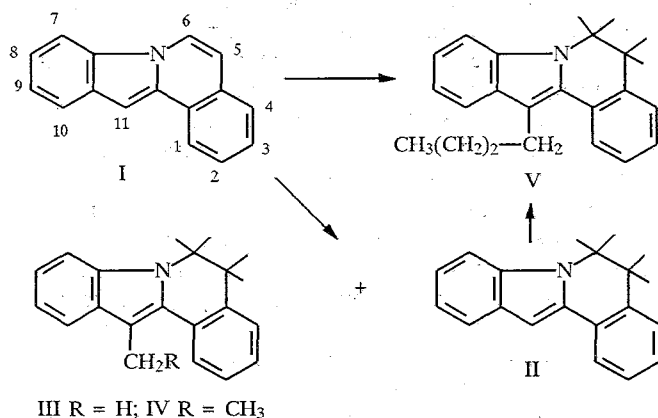
# ИНДОЛОПИРИДИНЫ С УЗЛОВЫМ ГЕТЕРОАТОМОМ

## 8\*. ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЕ С-АЛКИЛИРОВАНИЕ ИНДОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНА

Осуществлено алкилирование индоло[2,1-*a*]изохинолина по C<sub>(11)</sub> в условиях каталитического гидрирования над гептасульфидом рения в среде различных спиртов. Показано, что алкилирование происходит по механизму электрофильного замещения, выход продуктов алкилирования увеличивается по мере снижения кислотности спиртов.

Ранее [2] нами было изучено каталитическое гидрирование незамещенного индоло[1,2-*a*]пиридина и его бензоаннелированных по пиридиновому ядру производных. При этом установлено, что над гептасульфидом рения при 250 °С и давлении водорода 140 атм первоначально гидрируется пиридиновое ядро, а затем пиррольное, причем степень гидрирования гетероциклических фрагментов зависит (при прочих аналогичных условиях) от строения исходного полициклического соединения. Так, в случае индоло[2,1-*a*]изохинолина (I) пиррольное кольцо вообще не восстанавливалось и гидрирование в бензоле приводило к 5,6-дигидроиндолоизохинолину (II) с выходом, близким к количественному.

В связи с этим представляет интерес изучить гидрирование соединений I и II в других средах, например в протонных растворителях — спиртах. В предыдущих сообщениях [1, 3] была показана легкость протекания различных реакций электрофильного замещения в индоло[2,1-*a*]изохинолинах I, II по свободному положению C<sub>(11)</sub> пиррольного фрагмента, поэтому гидрирование ароматического индолпиридина I над Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub> в среде спирта могло привести также к алкилпроизводному по положению C<sub>(11)</sub>. Возможность N-алкилирования замещенных пиридинов при их гидрировании над Re<sub>2</sub>S<sub>7</sub> в спирте [4, 5] свидетельствует о том, что катализатор проявляет свойства кислоты Льюиса. В случае индоло[2,1-*a*]изохинолинов I, II подобное N-алкилирование исключается вследствие узлового положения атома азота.



\* Сообщение 7 см. [1].

Реагенты и продукты реакции алкилирования другими спиртами

| Исходное соединение I, г (ммоль) | Алкилирующий агент—растворитель (кол-во)           | Продукт реакции | $T_{пл}, ^\circ C^*$ | $M^+$ | Выход*, % |
|----------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------|----------------------|-------|-----------|
| 0,5 (2,3)                        | Изопропанол (15 мл)                                | II              | 151...153            | 219   | 69        |
| 0,3 (1,4)                        | m-Крезол (15 г)                                    | II              | 152...153            | 219   | 47        |
| 0,5 (2,3)                        | Моноэтаноламин (0,31 г, 5,0 ммоль), бензол (15 мл) | II              | 153...154            | 219   | 64        |
| 0,5 (2,3)                        | Триэтаноламин (0,4 г, 2,5 ммоль)                   | II              | 151...153            | 219   | 59        |
| 0,4 (1,8)                        | Триэтаноламин (3,9 г, 26,4 ммоль)                  | I               | 200...205            | 217   | 60        |

\* По данным ТСХ и ПМР, исходное соединение во всех случаях отсутствует. Невысокие выходы выделенных соединений I и II объясняются образованием неидентифицированных продуктов конденсации сложного строения.

Гидрирование индолопиридина I в присутствии спиртов проводили в условиях, описанных в работе [2]. В качестве алкилирующих агентов использовали алифатические спирты — метанол, этанол, *n*-бутанол и изопропанол\*. При этом установлено, что в первых двух случаях образуется с высоким общим выходом смесь 5,6-дигидроиндолоизохинолина II (64 и 41,5% соответственно) и 11-алкил-5,6-дигидроиндоло[2,1-а]изохинолинов (III, IV) (16 и 41,5% соответственно), а гидрирование в *n*-бутаноле приводит к образованию с высоким выходом (81%) только 11-бутилпроизводного (V). В среде вторичного спирта (пропанола-2) алкилирование не происходит, а образуется лишь дигидроиндолопиридин II. Для изучения последовательности превращений был проведен также эксперимент по восстановительному алкилированию дигидропроизводного II *n*-бутанолом. Установлено, что при этом исходное соединение II превращается с высоким выходом в 11-(*n*-бутил)-5,6-дигидроиндолоизохинолин (V). Результаты опытов с изопропанолом и *n*-бутанолом свидетельствуют, таким образом, о том, что первоначально протекает гидрирование изохинолина I до дигидроиндолоизохинолина II, который впоследствии алкилируется до 11-алкилпроизводных III—V.

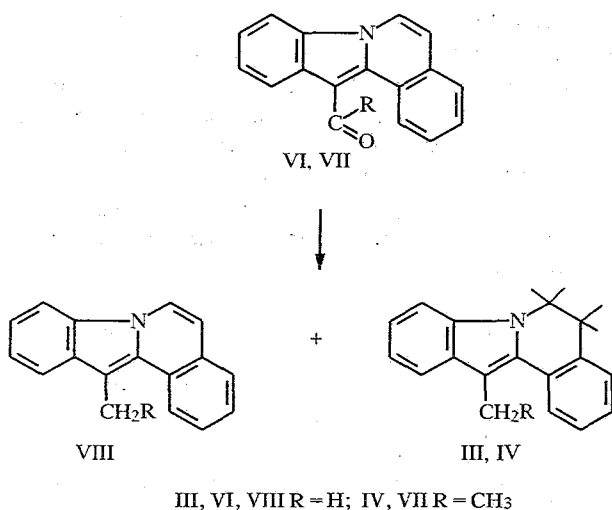
Следует отметить, что введение в положение C<sub>(11)</sub> алкильных заместителей не приводит (как и в случае незамещенного дигидропроизводного II) к гидрированию пиррольного кольца.

Увеличение относительного выхода продуктов C-алкилирования в ряду III → IV → V коррелирует с уменьшением кислотности использованных первичных алифатических спиртов, что косвенно подтверждает наличие и активность кислотных центров на поверхности катализатора.

Вторичные и третичные спирты, несмотря на их незначительную кислотность, по-видимому, не могут быть рекомендованы для алкилирования индолоизохинолинов I и II в данных условиях вследствие пространственных затруднений — доступа вторичных и третичных карбокатионов к незамещенному положению  $\pi$ -избыточного пиррольного фрагмента. Проведение реакции с *мета*-крезолом, моно- и триэтанолaminaми (в бензоле) не привело к образованию продуктов алкилирования — из реакционной смеси был выделен во всех случаях лишь дигидроиндолоизохинолин II. При использовании большого избытка триэтанолamina наблюдалась полная дезактивация катализатора (по-видимому, за счет необратимого взаимодействия его кислотных центров с азотом триэтанолamina). В этом случае было выделено только непрореагировавшее полностью ароматическое исходное соединение I. В связи с одинаковой хроматографической подвижностью пар

\*pKa соответственно 15,1, 15,9, 16,1 и 17,1 [6].

соединений II, III и II, IV не удалось выделить 11-метил- (III) и 11-этилпроизводные (IV) из соответствующих смесей с дигидроиндолоизохинолином II. Эти соединения III и IV были получены встречным синтезом — гидрированием в вышеописанных условиях 11-формил- и 11-ацетилиндолизохинолинов VI, VII в бензоле.



В молекулах исходных соединений VI и VII [3] имеются два гетероатома с неподеленной электронной парой, которые могут конкурировать при хемосорбции на кислотных центрах катализатора. Результаты опытов показывают, что эти соединения предпочтительно взаимодействуют с катализатором карбонильным кислородом, так как после гидрирования в течение 2,5 ч формилпроизводного VI произошло восстановление главным образом формильной группы при сохранении ароматической структуры пиридинового фрагмента. В этом случае образовался преимущественно 11-метилендола[2,1-*a*]изохинолин (VIII) (соотношение VIII : III составило, по данным ПМР, ~4 : 1). При увеличении времени реакции до 4 ч наблюдается последующее гидрирование пиридинового ядра (без затрагивания пиррольной части) до 11-метил-5,6-дигидропроизводного III с высоким выходом. Аналогично за 4 ч происходит гидрирование 11-ацетилпроизводного VII до 11-этил-5,6-дигидроиндолаизохинолина (IV).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за выделением и очисткой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент эфир—гептан, 1 : 1; проявление парами йода. Масс-спектры получены на спектрометре МХ-1303 при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Спектры ПМР регистрировали на приборе Bruker WP-80 (80 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  с ТМС в качестве внутреннего стандарта. Соотношение реагентов, выходы, температуры плавления полученных соединений (III—V, VIII) приведены в таблице.

Данные элементного анализа соответствуют расчетным.

**Восстановительное С-алкилирование.** Ампулу, содержащую раствор 0,3...0,5 г (1,4...2,3 ммоль) индолоизохинолина I или 0,5 г (2,28 ммоль) 5,6-дигидроиндолоизохинолина II в 15 мл спирта и 0,03...0,05 г гептасульфида рения, помещают во вращающийся автоклав (объемом 150 мл), продувают азотом, заполняют водородом до давления 140 атм, нагревают за 40 мин до 250 °С и выдерживают 2,5...4 ч. После охлаждения катализатор отделяют, растворитель отгоняют в вакууме, остаток очищают и хроматографируют на колонке с силикагелем. Получают соединения III и V из смеси соединений II, III и IV.

Гидрирование формил- VI и ацетилпроизводных VII (0,1 г (0,39 ммоль) и 0,2 г (0,76 ммоль) соответственно) до алкилпроизводных III, IV и VIII проводят аналогично в бензоле (15 мл).

**11-Метил-5,6-дигидроиндоло[2,1-а]изохинолин (III).** А. Получен в виде смеси (общий выход 80%) с 5,6-дигидропроизводным II алкилированием соединения I метанолом. Соотношение III : II ~ 1 : 4 установлено по данным спектра ПМР измерением интегральной интенсивности выделяющихся синглетных сигналов протонов  $C_{(11)}$ -метильной группы III (при 2,63 м. д.) и протона 11-Н дигидропроизводного II (при 6,86 м. д.).

Б. Получен в индивидуальном виде при 4-часовом гидрировании формилпроизводного VI, кристаллы,  $T_{пл}$  105...106 °С, выход 72%,  $M^+$  233. Спектр ПМР: 2,63 (3Н, с,  $CH_3$ ); 3,13 (2Н, т,  $J = 6$  Гц, 5-Н); 4,23 м. д. (2Н, т,  $J = 6$  Гц, 6-Н).

**11-Этил-5,6-дигидроиндоло[2,1-а]изохинолин (IV).** А. Получен в смеси с дигидроиндолоизохинолином II (общий выход 83%) восстановительным алкилированием исходного соединения I. Соотношение IV : II, по данным спектра ПМР, составило 1 : 1 (установлено измерением интегральной интенсивности триплетного сигнала при 1,37 м. д. метильной группы соединения IV и синглетного сигнала при 6,86 м. д. соединения II).

Б. Получен с выходом 75% в индивидуальном виде гидрированием ацетилпроизводного VII, желтые кристаллы,  $T_{пл}$  116...118 °С.  $M^+$  247. Спектр ПМР: 1,37 (3Н, т,  $CH_2CH_3$ ); 3,08 (2Н, к,  $CH_2CH_3$ ); 3,13 (2Н, т, 5-Н); 4,18 (2Н, т, 6-Н); 7,0...7,45 (6Н, м,  $H_{аром}$ ); 7,68...7,75 м. д. (3Н, 2Н, м, 1- и 7-Н).

**11-(н-Бутил)-5,6-дигидроиндоло[2,1-а]изохинолин (V).** А. Получают алкилированием соединения I и выделяют кристаллизацией из гексана с выходом 81%, желтоватые кристаллы,  $T_{пл}$  86...89 °С.  $M^+$  275. Спектр ПМР: 1,0 (3Н, т,  $CH_3$ ); 1,2...1,85 (4Н, м,  $-CH_2-CH_2-$ ); 3,03 (2Н, т,  $C_{(11)}-CH_2-$ ); 3,08 (2Н, т, 5-Н); 4,2 (2Н, т,  $J = 5,3$  Гц, 6-Н); 7,0...7,45 (6Н, м); 7,65 и 7,80 м. д. (2Н, м, 1- и 7-Н).

Б. Получают алкилированием дигидропроизводного II с выходом 79%. По  $T_{пл}$  и спектру ПМР идентичен с полученным выше образцом. Температурной депрессии в пробе смешения не наблюдалось.

**11-Метилиндоло[2,1-а]изохинолин (VIII).** Получен при 2,5-часовом гидрировании формилпроизводного VI и выделен кристаллизацией из гексана с выходом 66%, желто-зеленые кристаллы,  $T_{пл}$  128...130 °С. Спектр ПМР: 2,83 (3Н, с,  $CH_3$ ); 6,6 (1Н, д,  $J = 7,2$  Гц, 5-Н); 7,15...7,95 (7Н, м,  $H_{аром}$ ); 8,03 (1Н, д,  $J = 7,2$  Гц, 6-Н); 8,38 м. д. (1Н, уш. д. д,  $J = 7,8$  и 1,8 Гц, 1-Н).

Реакционная смесь содержит 11-метил-5,6-дигидроиндолоизохинолин III в соотношении III : VIII ~ 1 : 4, что установлено измерением интегральной интенсивности синглетных сигналов метильных групп при 2,63 (соединение III) и 2,83 (соединение VIII). Масс-спектр VIII,  $m/z$  (%):  $M^+$  231 (100), 229 (39), 217 (29), 174 (41), 160 (36), 154 (57), 132 (37), 115,5 (26), 114,5 (23), 108,5 (10).

Аналогично проводят восстановительное алкилирование 0,5 г (2,3 ммоль) исходного I изопропиловым спиртом, *мета*-крезолом и этаноламинами. Во всех случаях алкилирование не происходит. Результаты приведены в таблице.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Нтаганда Ж., Солдатова С. А., Аларкон Х. А. Р., Анисимов Б. Н., Солдатенков А. Т. // ХГС. — 1994. — № 2. — С. 217.
2. Аларкон Х. А. Р., Солдатова С. А., Солдатенков А. Т., Ряшенцева М. А., Простаков Н. С. // Изв. АН СССР. Сер. химия. — 1991. — № 6. — С. 1413.
3. Нтаганда Ж., Солдатова С. А., Аларкон Х. А. Р., Анисимов Б. Н., Солдатенков А. Т. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 83.
4. Простаков Н. С., Альвардо У. Г., Ряшенцева М. А., Гайворонская Л. А. // ХГС. — 1973. — № 10. — С. 1379.
5. Ряшенцева М. А., Миначев Х. М. Рений и его соединения в гетерогенном катализе. — М.: Наука, 1983. — С. 37.
6. Общая органическая химия / Под ред. Д.Бартона и У.Д.Оллиса. — М.: Химия, 1982. — Т. 2. — С. 19.