

Ж. Нтаганда, С. А. Солдатова, Б. Н. Анисимов,
Х. А. Р. Аларкон, А. Т. Солдатенков

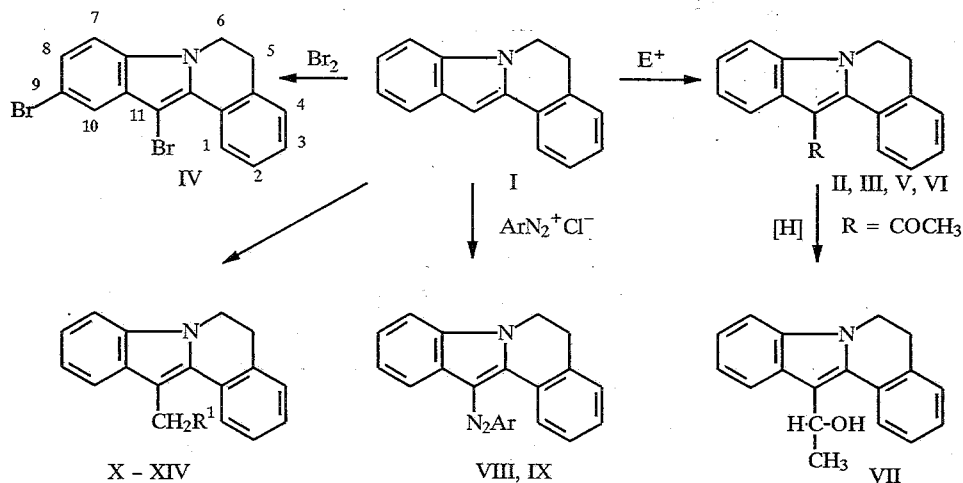
ИНДОЛОПИРИДИНЫ С УЗЛОВЫМ ГЕТЕРОАТОМОМ

7*. ЭЛЕКТРОФИЛЬНОЕ ЗАМЕЩЕНИЕ В 5,6-ДИГИДРОИНДОЛО[2,1-*a*]ИЗОХИНОЛИНЕ

Осуществлено галоидирование, ацилирование, азосочетание и алкиламиномети-
лирование 5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолина по положению С(11)
(пиррольный фрагмент). При дибромировании второй атом брома вступает в поло-
жение С(9) (индольная часть молекулы).

5,6-Дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолин (I) представляет собой модель
1,2-дизамещенного индола, имеющего одно свободное β -положение в
пиррольном ядре, функционализация которого может привести к синтезу
потенциально биологически активных соединений. Очевидно, что реакции
электрофильного монозамещения прежде всего должны идти по этому
положению с образованием С(11)-замещенных соединений, интересных для
сравнительного изучения реакционной способности двух бензольных ядер,
сочлененных в одной молекуле с π -избыточным пиррольным кольцом (одно
из них компланарно с пирролом, другое частично выведено из сопряжения с
ним).

Все реакции электрофильного монозамещения — галоидирование,
ацилирование, азосочетание и алкиламинометиление — проведены по
методикам, описанным ранее в применении к полностью ароматическому
индоло[2,1-*a*]изохинолину [1]. При йодировании комплексом KI_3 и
бромировании бромной водой были получены 11-йодо- (II), 11-бromo- (III) и
9,11-дибром-5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолин (IV).



II R = I; III R = Br; V R = CHO; VI R = COCH₃; VIII Ar = Ph; IX Ar = C₆H₄NO₂-p; X R¹ = (NMe)₂;
XI R¹ = N(Et)₂; XII R¹ = пиперидил; XIII R¹ = морфолинил; XIV R¹ = ⁺NH(Et)₂Cl⁻

* Сообщение 6 см. [1].

Таблица 1

Характеристики соединений II—XIV

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	R_f (гептан : эфир)	Масс-спектр, m/z , %	ИК спектр, ν , см^{-1}	Выход, %
II	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{IN}$	78...80	0,52 (3 : 1)	M^+ 345 (7), $[\text{M}-\text{Ph}]^+$ 268 (35), $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_7]^+$ 254 (95), 219 (98), 128 (100), 127 (97)	—	38
III	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrN}$	101...103	0,63 (3 : 1)	M^+ 299 (67), 297 (78), 219 (86), 218 (55), 217 (100), 108,5 (13)	—	15
IV	$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{N}$	125...127	0,31 (2 : 1)	M^+ 377 (4), 270 (25), 228 (68), 211 (23), 162 (42), 160 (90), 158 (42), 102 (83), 82 (100), 81 (40), 80 (99), 79 (40)	—	77
V	$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$	120...123	0,2 (1 : 1)	M^+ 247	1739, 1722 сл., 1641, 1629 (уш. д. с)	72
VI	$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}$	108...110	0,27 (1 : 1)	M^+ 261	1646 (о.с), 1533 (с), 1413 (с)	98
VII	$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$	163...165	0,3 (1 : 1)	M^+ 263	3480 (о.шир.), 1453 (о.с.), 1363 (с)	75
VIII	$\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$	99...101	0,29 (1 : 1)	M^+ 323	1600 (уш. с), 1530...1510 (дубл. о. с), 1420 (сл.), 1345, 1320 (уш. о. с), 1110 (ср.)	72
IX	$\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$	118...120	0,28 (1 : 1)	M^+ 368	1610 (шир. с), 1526 (с), 1455 (ср.), 1430 (ср.), 1375 (уш. о. с)	70
X	$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$	93...95	0,46 (1 : 1)	M^+ 276(23), $[\text{M}-\text{N}(\text{CH}_3)_2]^+$ 232 (100), 219 (6), 218(3), 217(8)	—	54
XI	$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2$	100...102	0,31 (1 : 1)	M^+ 304(73), $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ 275(7), $[\text{M}-2 \times \text{C}_2\text{H}_5]^+$ 246(5), $[\text{M}-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]^+$ 232 (51) 218(34), 271(100), 108,5(13)	—	63
XII	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2$	165...168	—	M^+ 316 (25), $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_9]^+$ 247 (40), $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$ 232 (100), 218 (23), 217 (34)	—	59
XIII	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	124...126	—	M^+ 318	—	94
XIV	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2$	196...198	—	—	—	44

Параметры спектров ПМР соединений II—VI, VIII—XI, XIV (CDCl₃)

Соединение	Химический сдвиг, δ , м.д. (мультиплетность, КССВ, J, Гц)					
	1-Н	5-Н**	6-Н	7-Н	10-Н	Другие протоны
II	8,76 (д, 5, 6 и 2)	3,17	4,25	7,6 (м)	7,5 (м)	7,05...7,45 (м, 5H)
III	8,62 (дд, 6, 6; 2 и 1, 5)	3,13	4,18	7,62 (м)	7,38 (м)	7,1...7,35 (м, 5H)
IV*	8,55 (м)	3,18	4,33	7,8 (д, 6, 5)	7,33 (д, 1, 6)	7,15...7,5 (м, 4H)
V	8,46 (м)	3,18	4,24	7,95 (м)	—	7,3...7,5 (м, 6H); 10,51 (с, CHO)
VI	8,04 (м)	3,13	4,18	8,04 (м)	—	7,14...7,5 (м, 6H); 2,66 (с, CH ₃)
VIII	8,75 (м)	3,27	4,29	7,92 (дд, 7,0, 1, 4)	—	7,65...7,12 (м, 11H)
IX	8,69 (м)	3,3	4,35	8,3 (м)	8,30 (м)	8,0 (д, 8,1 Гц, 3,5-Н); 7,59 (д, 8,1 Гц, 2,6-Н); 7,5...7,2 (м, 5H)
X	8,26 (дд, 7 и 1, 5)	3,1	4,22	7,74 (м)	—	7,0...7,5 (м, 6H); 3,7 (с, 2H, C ₁₁ — CH ₂); 2,35 (с, 6H, 2 × CH ₃)
XI	8,53 (уш. д, 7)	3,08	4,2	7,75 (м)	—	7,0...7,5 (м, 6H); 3,9 (с, 2H, C ₁₁ —CH ₂); 2,65 (к, 4H, 2 × CH ₂ —CH ₃); 1,1 (т, 6H, 2 × CH ₂ —CH ₃)
XIV	7,23...8,00 (9H, м, Наром.); 3,37...4,63 (6H, м, 5-, 6-H ₂ , CH ₂ N)					2,9 (уш. к, 4H, 2 × CH ₂ —CH ₃); 1,21 (т, 6H, 2 × CH ₂ —CH ₃)

* В ДМСО-*d*₆.** Протоны 5- и 6-Н проявляются в виде триплетов с $J = 6,0...7,0$ Гц.

Интерпретация спектров ПМР моногалоидопроизводных II и III не вызывает затруднений. Во-первых, в них отсутствует сигнал протона 1-Н при 6,86 м. д. [2]. Во-вторых, сигнал протона 1-Н оказывается, как и в случае негидрированного индоло[2,1-*a*]изохинолина I, очень чувствительным к анизотропному влиянию заместителя, введенного в положение C₍₁₁₎. При этом протон 1-Н резонирует в более слабом (почти на 1 м. д.) поле в отличие от остальных протонов, химические сдвиги которых не претерпевают заметного смещения (см. таблицу 2).

Наличие в спектре ПМР соединения IV сигнала одного протона системы ABCD с химическим сдвигом (при 8,55 м. д.) и мультиплетностью, аналогичными таковым для протона 1-Н у исходного I и монозамещенных II и III, свидетельствует о присутствии второго атома брома в индольном фрагменте. О его положении при C₍₉₎ говорит, в свою очередь, дублетный сигнал протона, проявляющийся в характерной для него области при 7,8 м. д. с $J_{7,8} = 6,5$ Гц (в монозамещенных соединениях II и III он резонирует в виде мультиплета). Дублет с $J = 1,6$ Гц при 7,3 м. д. может быть отнесен к сигналу протона 1-Н. Эти данные косвенно подтверждают ориентацию электрофильной атаки второго атома брома положения C₍₉₎ изохинолинового фрагмента полностью ароматического индоло[2,1-*a*]изохинолина [1].

11-Формил- (V) и 11-ацетил-5,6-дигидроиндолоизохинолин (VI) также получены по методикам, описанным в работе [1]. Дигидроиндолоизохинолин I, в отличие от своего ароматического предшественника, не ацетируется хлористым ацетилом в водной щелочи, а при действии

уксусного ангидрида в CH_3COOH [3, 4] ацетилирование протекает количественно. Ацетилпроизводное VI было восстановлено NaBH_4 в спирт VII.

Азосочетание индолоизохинолина I с солями фенил- и 4-нитро-фенилдиазония с хорошими выходами приводит к производным по атому $\text{C}_{(11)}$ пиррольного кольца (соединения VIII, IX).

В отличие от индоло[2,1-*a*]изохинолина I его 5,6-дигидропроизводное легко вступает в реакцию алкиламинометилирования по Манниху. При этом получены 11-диметиламинометил- (X), 11-диэтиламинометил- (XI), 11-(1-пиперидинил)метил- (XII) и 11-(4-морфолинил)метил-5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолин (XIII), а также гидрохлорид диэтиламинометилпроизводного (XIV). В спектре ПМР соединений X и XI отсутствуют однопротонные синглетные сигналы от протона 11-Н и появляются двухпротонные синглетные сигналы метиленовой группы при $\text{C}_{(11)}$ (в области 3,7 и 3,9 м. д.) и соответствующие сигналы метильных и этильных групп (таблица 2). В масс-спектрах аминов X—XIII наблюдаются пики молекулярных ионов переменной интенсивности (25...73%), которые легко отщепляют диалкиламиногруппы и дают характерные пики ионов $[\text{M}-\text{NR}^2]^+$ средней (соединения XI) или максимальной интенсивности (амины X, XII).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Методики синтеза, выделения и очистки соединений II—XIV, а также методы и приборы для анализа и установления их строения приведены в предыдущем сообщении [1]. Характеристики и спектры ПМР синтезированных соединений приведены в таблицах 1 и 2.

Данные элементного анализа соответствуют расчетным данным.

11-Диметиламинометил- (X), 11-диэтиламинометил- (XI), 11-(пиперидин-1-ил)метил- (XII), 11-(морфолин-1-ил)метил-5,6-дигидроиндоло[2,1-*a*]изохинолин (XIII). К охлажденной до 5 °С смеси, состоящей из 4 мл 33% раствора диметиламина, 2 мл 40% раствора формальдегида и 2,4 мл CH_3COOH , добавляют при перемешивании 0,22 г (1 ммоль) индолоизохинолина I, затем нагревают смесь 1,5 ч при 70 °С и выдерживают 10 ч при 20 °С. Выливают смесь в 12% раствор КОН (30 мл) и охлаждают 3 ч при 0 °С. Осадок отделяют, промывают водой и сушат. Получают 0,15 г светло-желтых кристаллов соединения X.

Амин XI получают аналогично из 0,3 г (1,4 ммоль) исходного I и 4 мл 33% раствора диэтиламина (0,27 г). Его гидрохлорид XIV получен по методике, приведенной в работе [1], из 0,5 г (2,3 ммоль) I, темно-зеленые кристаллы (0,34 г).

Амин XII получают аналогично из 0,3 г исходного I и 4 мл 33% раствора пиперидина (0,26 г).

Амин XIII получают из 0,3 г I и 4 мл 33% раствора морфолина (0,42 г).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Итаганда Ж., Солдатова С. А., Аларкон Х. А. Р., Анисимов Б. Н., Солдатенков А. Т. // ХГС. — 1994. — № 1. — С. 83.
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. Saxton J. E. // J. Chem. Soc. — 1952. — P. 3592.
4. Hart G., Liljegen D. E., Potts K. T. // J. Chem. Soc. — 1961. — P. 4267.