

О. В. Зволинский, В. Г. Плешаков, Н. С. Простаков

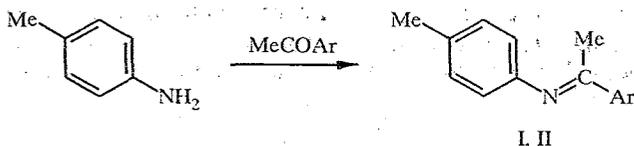
**КАТАЛИТИЧЕСКАЯ ДЕГИДРОЦИКЛИЗАЦИЯ АЗОМЕТИНОВ.
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ И 4(5)-АЗАИНДОЛОВ**

При каталитической дегидроциклизации азометинов, полученных конденсацией *n*-толуидина, а также 3(4)-аминопиридинов с метиларилкетонами, с выходами от 20 до 40% получены замещенные индолы и изомерные по положению атома азота в шестичленном цикле пирролопиридины.

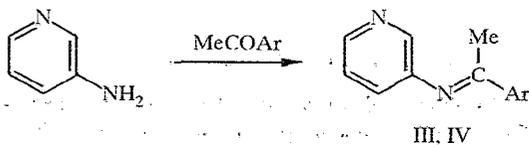
Использование азометинов в качестве исходных веществ для получения индолов давно привлекло внимание исследователей. Одна из первых работ в этом плане была выполнена А. Пикте [1]. При пиролизе *N*-бензилиден-*o*-толуидина (пропускание его через металлическую трубку при 800 °С) был получен 2-фенилиндол с выходом 30%.

Позднее [2] было описано аналогичное превращение в 2-фенилиндол (выходы 5...31%) анилов ацето- и пропиофенонов и *N*-бензилиден-*o*-толуидина при 510...575 °С на хромово-медном катализаторе, нанесенном на уголь. Аналогично был получен 2-фенил-5-метилиндол (выход 7%) из ацетофенона и *n*-толуидина. Применение дегидроциклизации для синтеза азаиндолов в литературе не описано, поскольку основным методом их получения служит термическая индолизация 3- и 4-пиридилгидразонов [3].

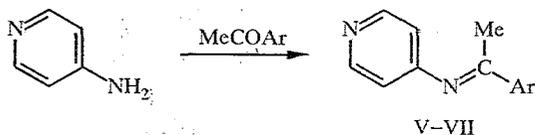
В нашей лаборатории проводятся систематические исследования по синтезу конденсированных азотсодержащих гетероциклических соединений путем каталитической дегидроциклизации соответствующим образом замещенных пиридиновых оснований на промышленных дегидрирующих катализаторах марки К-12 и К-16, содержащих оксиды цинка, хрома, железа, алюминия и протом — оксид калия [4]. Настоящая работа является продолжением этих исследований и связана с синтезом замещенных индолов и азаиндолов из азометинов.



I Ar = Ph, II Ar = C₆H₄-Ph-*p*



III, IV



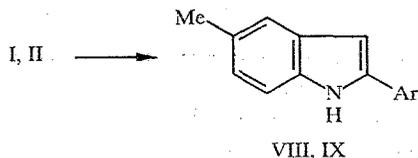
V-VII

III, IV Ar = Ph; V, VI Ar = α-триенил; VII Ar = 2, 2'-битенил

Исходные азометины I—VII получены конденсацией *n*-толуидина или 3(4)-аминопиридинов с ацетофеноном, 4-фенилацетофеноном, 2-ацетилтиофеном, 5--ацетил-2,2'-битиофеном. При этом синтезированы не описанные ранее кетимины: α -метил-*n*-фенилбензилиден-*n*-толуидин (II), 3-(α -метилбензилиден)аминопиридин (III), 3-(α -тиенил-2-этилиден)аминопиридин (IV), 4-(α -метилбензилиден)аминопиридин (V), 4-(α -тиенил-2-этилиден)аминопиридин (VI), 4-{ α -[5-(2,2'-битиенил)]этилиден}аминопиридин (VII). Азометин I был получен ранее [2].

Дегидроциклизацию азометинов I—VII проводили на катализаторе марки К-16 (азометин IV вводили в реакцию без выделения в индивидуальном виде).

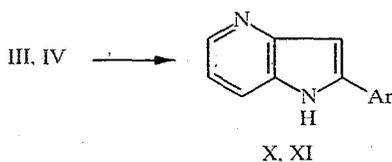
Из азометинов I и II были получены соответственно 5-метил-2-фенил- (VIII) и 5-метил-2-*n*-бифенилиндолы (IX) с выходом 20 и 18%, что свидетельствует о значительно большей эффективности катализатора К-16 по сравнению с медно-хромовым [2].



VIII Ar = Ph, IX Ar = C₆H₄-Ph-*p*

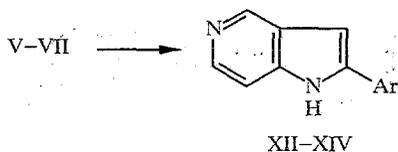
В случае азометина III, имеющего несимметрично замещенный пиридинильный радикал, возможны два направления дегидроциклизации — по α - и (или) γ -положению пиридина с образованием изомерных азаиндолов. Однако данные ТСХ реакционной смеси показали образование лишь одного соединения. Выделенное с выходом 40% соединение имело строение 2-фенил-4-азаиндола (X), о чем свидетельствует спектр ПМР, в котором имеются сигналы протонов АВС-системы. Протон 5-Н резонирует при 8,33 м. д. в виде дублет-дублетного сигнала с КССВ 4,6 и 1,5 Гц. Протон 6-Н пиридинового цикла проявляется в виде квартета при 7,09 м. д. γ -Протон пиридинового фрагмента дает сложный мультиплет за счет взаимодействия не только с 5-Н и 6-Н, но и с двумя протонами пиррольного цикла. (при 7,75 м. д., $J = 8,0, 2,4, 1,53, 0,9$ Гц).

Аналогично протекает дегидроциклизация кетимина IV с образованием только одного изомера 2-тиенил-4-азаиндола (XI). Это соединение было получено с более низким выходом (22%), по-видимому, за счет неустойчивости азометина, содержащего тиенильный фрагмент. Таким образом, показано, что α -положение пиридинового кольца в соединениях III, IV значительно более активно, чем γ -положение в реакции термической циклизации.



X Ar = Ph, XI Ar = α -тиенил

Представляло интерес изучить возможность циклизации по β -положению пиридинового кольца в симметрично замещенных азометинах V—VII.



XII Ar = Ph; XIII Ar = α -тиенил; XIV Ar = 2, 2-битиенил

Таблица 1

Физико-химические характеристики азометинов I—VII

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	R_f (растворитель)	M^+	ИК спектр, ν , cm^{-1} (C=N)	Выход, % (на взятый амин)
I	$C_{15}H_{15}N$	Жидкость*	0,5 (эфир—гептан, 1 : 1)	209	1645	36
II	$C_{21}H_{19}N$	164...166	0,7 (эфир—гептан, 1 : 1)	285	1640	73
III	$C_{13}H_{12}N_2$	41...45	0,28 (эфир)	196	1635	40
IV	$C_{11}H_{10}N_2S$	41...45, мас- лообразная жидкость	0,21 (эфир)	202		43
V	$C_{13}H_{12}N_2$	97...100	0,29 (эфир)	196	1655	35
VI	$C_{11}H_{10}N_2S$	83...85	0,28 (эфир)	202	1648	29
VII	$C_{15}H_{12}N_2S_2$	103...106	0,48, (этилацетат)	284	1650	22

* $T_{кип}$ 130...160 °C / 10 мм рт. ст.; $n_D^{20} = 1,6009$.

Таблица 2

Физико-химические характеристики индолов
и азаиндолов VIII—XIV

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	R_f^*	M^+	ИК спектр, ν , cm^{-1} (N—H)	Выход, % (на вступив- ший азометин)
VIII	$C_{15}H_{13}N$	205...206* ²	0,45	207	3425	20
IX	$C_{21}H_{17}N$	298...300	0,47	283	3420	18
X	$C_{13}H_{10}N_2$	242...243* ³ (разл.)	0,22	194	3450	40
XI	$C_{11}H_8N_2S$	245...250 (разл.)	0,20	200	3430	22
XII	$C_{13}H_{10}N_2$	255...257 (разл.)	0,22	194	3430	24
XIII	$C_{11}H_8N_2S$	229...232 (разл.)	0,18	200	3400	18
XIV	$C_{15}H_{10}N_2S_2$	160...170	0,22	282	3434	11

* Соединение VIII — эфир—гептан, 1 : 1; соединение IX — этилацетат—гептан, 1 : 1;

соединения X—XIV — эфир.

² Лит. $T_{пл}$ 213 °C (лигроин) [2].

³ Лит. $T_{пл}$ 256...257 °C [3].

Таблица 3

Обзорные спектры ПМР индолов и азаиндолов VIII, IX (в $CDCl_3$),
X—XIII (в $DMCO-D_6$)

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.							2-Аг
	CH ₃	NH	3-Н	4-Н	5-Н	6-Н	7-Н	
VIII	2,40	11,38	6,70	7,25	—	7,08	7,60	7,37...7,70
IX	2,25	11,45	6,89	7,27	—	7,01	8,00	7,35...7,89
X	—	11,60	7,01	—	8,33	7,09	7,75	7,40...7,98
XI	—	11,35	6,80	—	8,30	7,09	7,70	7,60, 7,18, 7,56
XII	—	11,90	7,00	8,82	—	8,12	7,35	7,42...7,96
XIII	—	11,50	6,98	8,80	—	8,12	7,32	7,71, 7,62, 7,10

В этом случае возможно образование только одного изомера. Из этих азометинов действительно были получены соответственно 2-фенил- (XII), 2-(α -тиенил)- (XIII), 2-[5-(2,2'-битиенил)]-5-азаиндолы (XIV). Выходы конечных продуктов циклизации азометинов V—VII (11...24%) заметно снижаются по сравнению с азометинами III, IV, что, по-видимому, связано с меньшей активностью β -положения пиридинового кольца.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР синтезированных соединений записаны на спектрометре Bruker WP-80 (TMC), ИК спектры — на приборе Specord IR-75. Для ТСХ использованы пластины Silufol.

Получение азометинов (I, III—VII). Раствор 0,01 моль амина, 0,01 моль кетона и каталитического количества ледяной уксусной кислоты (1...2 мл) в 50 мл абсолютного толуола кипятят с насадкой Дина—Старка 24...30 ч. Контроль за ходом реакции проводят с помощью ТСХ. Отгоняют растворитель. Из остатка азометин выделяют перегонкой в вакууме или дробной кристаллизацией.

Характеристики полученных азометинов приведены в табл. 1.

α -Метил-*n*-фенилбензилден-*n*-толуидин (II). Раствор 2 г (0,01 моль) *n*-толуидина, 2 г (0,01 моль) метилдифенилкетона и каталитического количества ледяной уксусной кислоты в 50 мл глицерина нагревают 5 ч при 190...200 °С. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу выливают в 100 мл воды. Выпавший осадок отделяют, промывают несколько раз водой и сушат до постоянной массы (см. табл. 1).

2-Арилиндолы (VIII, IX), 2-арил-4-азаиндолы (X, XII), 2-арил-5-азаиндолы (XIII—XIV). Реакцию дегидроциклизации проводят в проточной системе с вертикальным реактором. Каталитическая трубка и насадка — кварцевые. Объем катализатора 25 мл. Температура в зоне катализатора 560...580 °С. Раствор 0,03 моль азометина в 60 мл абсолютного бензола пропускают с постоянной скоростью над катализатором в течение 3 ч. Затем реактор охлаждают до комнатной температуры и промывают 50 мл бензола (соединения VIII, IX) или 50 мл этанола (соединения X—XIV). Отгоняют растворитель. Остаток кристаллизуют (в случае соединений VIII и IX из гептана, а при получении соединений X—XIV из этанола).

Характеристики синтезированных индолов и азаиндолов приведены в табл. 2, 3.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pictet A. // Ber. — 1886. — Bd 19. — S. 1064.
2. Hansch C., Crosby D., Sadoski M., Leo A., Percival D. // J. Amer. Chem. Soc. — 1951. — Vol. 73. — P. 704.
3. Kelly A., Parrick J. // J. Chem. Soc. (C). — 1970. — N 2. — P. 303.
4. Простаков Н. С., Варламов А. В. // ХГС. — 1988. — № 8. — С. 1011.