

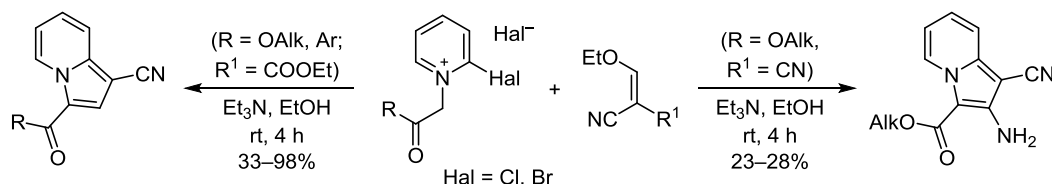
Соли Крэнке и их сложноэфирные аналоги в реакциях с (этоксиметилиден)производными СН-кислот

Дмитрий А. Пономаренко¹, Геннадий Е. Хорошилов^{1*}, Денис А. Красников²

¹ Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко,
пл. Гоголя, 1, Старобельск 92700, Луганская обл., Украина
e-mail: khoroshilov@inbox.ru

² Научно-производственное объединение "НИИПАВ",
ул. Химиков, 62, Волгодонск 347366, Ростовская обл., Россия
e-mail: krasnikov.denis@gmail.com

Поступило 4.06.2015
Принято 28.06.2015

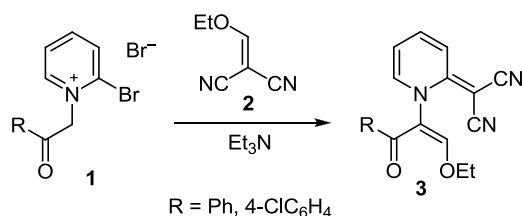


Галогениды 2-бром(хлор)-*N*-(2-оксо-2-этокси(метокси)этил)пиридиния реагируют с (этоксиметилиден)малодинитрилом и (этоксиметилиден)цианоуксусным эфиром с образованием этил(метил)-2-амино-1-цианоиндолизин-3-карбоксилата и этил(метил)-1-цианоиндолизин-3-карбоксилата соответственно.

Ключевые слова: метил-2-амино-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат, соли 2-бром(хлор)-*N*-(2-оксо-2-этокси(метокси)этил)пиридиния, этил-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат, (этоксиметилиден)малодинитрил, (этоксиметилиден)цианоуксусный эфир.

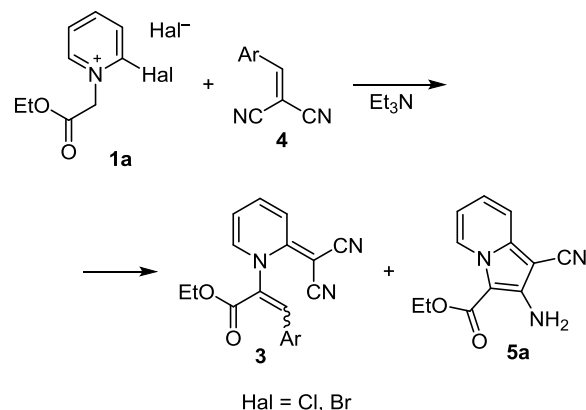
В 1996 г. И. А. Аитов и соавторы¹ на двух примерах описали взаимодействие солей Крэнке **1** с (этоксиметилиден)малодинитрилом (**2**) с образованием продуктов метатезиса олефинов – соединений **3**. Строение полученных соединений было подтверждено методом РСА, в кристаллах соединения **3** находились в виде *Z*-изомеров (схема 1).

Схема 1



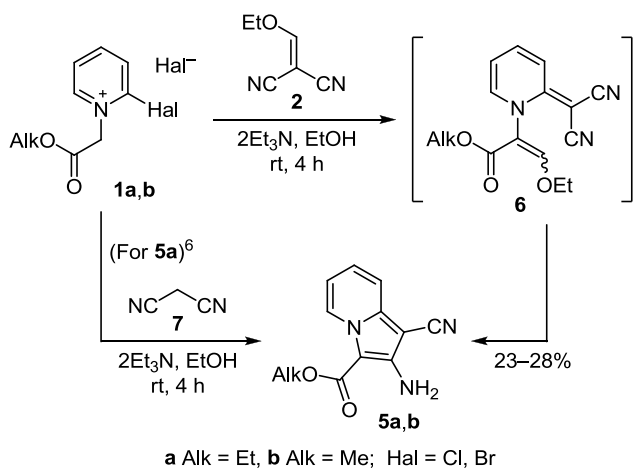
Позднее нами было показано,^{2,3} что при взаимодействии (арилметилиден)малодинитрилов **4** с солью Крэнке **1a**, содержащей сложноэфирный заместитель при атоме азота, наряду с продуктами метатезиса **3** может образовываться примесь 2-амино-1-цианоиндолизина **5a** (схема 2).

Схема 2



Взаимодействие сложноэфирных аналогов солей Крэнке **1a,b**^{4,5} с (этоксиметилиден)малодинитрилом (**2**) ранее не изучалось, поэтому целью данной работы являлось исследование подобных реакций. В результате взаимодействия солей **1a,b** с соединением **2** были получены 2-амино-1-цианоиндолизины **5a,b** с невысокими выходами (23–28%). Вероятно, реакция протекает через интермедиат **6** (схема 3). Индолизин **5a** ранее⁶

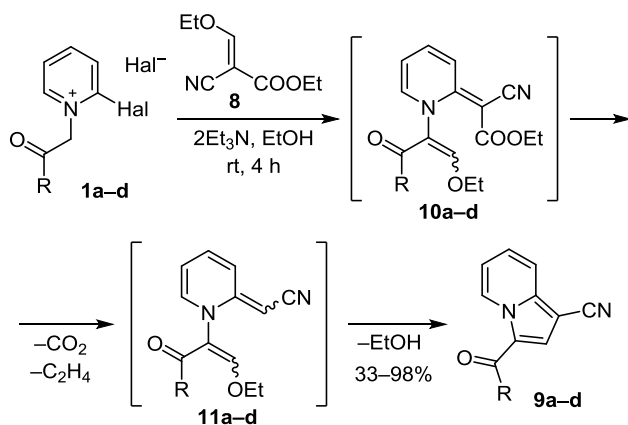
Схема 3



нами был получен взаимодействием соли **1a** с малонитрилом (**7**).

Взаимодействие солей **1a–d** с (этоксиметилиден)-цианоуксусным эфиром **8** привело к 1-цианоиндолизином **9a–d** (схема 4).

Схема 4



a R = OEt, b R = OMe, c R = Ph, d R = 4-MeOC₆H₄; Hal = Cl, Br

Мы предположили, что после стадии образования продуктов метатезиса – соединений **10** – происходит декарбоксилирование, характерное для енаминоэфиров.⁸ В результате образуются интермедиаты **11**, циклизация которых приводит к индолизином **9a–d** с выходами от средних до высоких.

Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H индолизинов **9a–d** является смещение в слабое поле сигнала протона Н-5 (9.40–9.89 м. д.) по сравнению с аналогичным сигналом в спектре соединений **5a,b** (9.25 м. д.).^{4,5} По-видимому, это можно объяснить исключительным невалентным взаимодействием между протоном Н-5 гетероцикла и атомом кислорода карбонильной группы. Последняя в индолизином **5a,b**, предположительно, образует внутримолекулярную водородную связь с аминогруппой.

Таким образом, на основе реакции (этоксиметилиден)-цианоуксусного эфира или (этоксиметилиден)малон-

динитрила с солями Крёнке, содержащими ацильную или сложноэфирную группу в заместителе при атоме азота, разработан удобный метод синтеза 3-ацил- и 3-алкоксикарбонил-1-цианоиндолизинов, а также их 2-аминопроизводных.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборах ИКС-40 в вазелиновом масле (соединения **9a,b**) и Perkin Elmer Spectrum One в таблетках KBr (остальные соединения). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker Avance II-400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на спектрометре Varian 1200 L, ионизация ЭУ (70 эВ) с прямым вводом образца в ионный источник. Элементный анализ проведен на приборе Eurovector EA-3000. Температуры плавления определены на блоке Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 3:5, проявители – пары иода и УФ свет.

Синтез соединений 5a,b, 9a–d (общая методика). К раствору 2.0 ммоль соли 2-галогенпиридиния **1a–d** в 8 мл EtOH добавляют 0.244 г (2.0 ммоль) нитрила **2** (для соединений **5a,b**) или 0.338 г (2.0 ммоль) эфира **8** (для соединений **9a–d**) и 0.56 мл (4.0 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, затем выдерживают 24 ч при температуре 0–2 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают MeOH (для соединений **5b, 9b**) или EtOH (для остальных соединений) и высушивают.

Этил-2-амино-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат (5a). Выход 0.105 г (23%), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–155 °С (EtOH) (т. пл. 151 °С (EtOH)⁴).

Метил-2-амино-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат (5b). Выход 0.121 г (28%), бурый порошок, т. пл. 147–149 °С (MeOH) (т. пл. 148–150 °С (MeOH)⁵).

Этил-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат (9a). Выход 0.295 г (69%), оранжевые иглы, т. пл. 70–71 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1699 (C=O), 2214 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.37 (3H, т, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 4.35 (2H, к, *J* = 7.1, OCH₂CH₃); 7.21 (1H, т, *J* = 7.0, Н-6); 7.47–7.51 (1H, м, Н-7); 7.80–7.82 (2H, м, Н-2,8); 9.46 (1H, д, *J* = 7.0, Н-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.7 (OCH₂CH₃); 60.9 (OCH₂CH₃); 83.0 (C-1); 115.2 (CN); 115.6 (C-3); 116.2; 117.6; 124.9; 127.4; 128.3; 140.4 (C-8a); 160.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 214 [M]⁺ (64), 187 (32), 186 (100). Найдено, %: С 67.31; Н 4.69; N 13.02. C₁₂H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: С 67.28; Н 4.71; N 13.08.

Метил-1-цианоиндолизин-3-карбоксилат (9b). Выход 0.132 г (33%), белый порошок, т. пл. 145–146 °С (MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1692 (C=O), 2218 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.85 (3H, с, OCH₃); 7.24 (1H, т, *J* = 7.1, Н-6); 7.50–7.53 (1H, м, Н-7); 7.83 (1H, д, *J* = 8.9, Н-8); 7.95 (1H, с, Н-2); 9.40 (1H, д, *J* = 7.1, Н-5).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 52.2 (CH_3); 83.1 (C-1); 115.1 (CN); 115.7 (C-3); 116.3; 117.7; 125.2; 127.5; 128.4; 140.5 (C-8a); 160.5 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 200 $[\text{M}]^+$ (58), 168 (56), 141 (53), 49 (100). Найдено, %: С 66.08; Н 4.06; N 13.95. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.00; Н 4.03; N 13.99.

3-Бензолиндолизин-1-карбонитрил (9c). Выход 0.482 г (98%), белый порошок, т. пл. 120–122 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1601 (C=O), 2225 (CN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 7.33 (1H, т, $J = 7.0$, H-6); 7.55 (2H, т, $J = 7.4$, Ar); 7.61–7.65 (2H, м, H-7, H Ph); 7.75–7.80 (3H, м, H-2, H Ph); 7.91 (1H, д, $J = 8.9$, H-8); 9.89 (1H, д, $J = 7.0$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 83.9 (C-1); 115.2 (CN); 116.6; 117.3; 122.4 (C-3); 128.6 (C Ph); 128.9; 129.0 (C Ph); 129.1; 129.4; 132.1; 138.7; 140.7 (C-8a); 184.2 (C=O). Масс спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 $[\text{M}]^+$ (100). Найдено, %: С 78.07; Н 4.13; N 11.45. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.04; Н 4.09; N 11.38.

3-(4-Метоксибензоил)индолизин-1-карбонитрил (9d). Выход 0.353 г (64%), бежевый порошок, т. пл. 191–192 °С (EtOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1620 (C=O), 2222 (C \equiv N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 (3H, с, OCH_3); 7.04 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.27 (1H, т, $J = 7.0$, H-6); 7.60 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.75 (1H, с, H-2); 7.80 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 7.86 (1H, д, $J = 8.9$, H-8); 9.81 (1H,

д, $J = 7.0$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 55.6 (OCH_3); 83.4 (C-1); 113.9 (C Ar); 115.4 (CN); 116.2; 117.2; 122.5; 128.4; 128.5; 129.0; 131.0; 131.4 (C Ar); 140.5; 162.6 (C Ar); 183.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 $[\text{M}]^+$ (90), 135 (100). Найдено, %: С 73.86; Н 4.33; N 10.11. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.90; Н 4.38; N 10.14.

Список литературы

1. Aitov, I. A.; Nesterov, V. N.; Sharanin, Yu. A.; Struchkov, Yu. T. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, 45, 417. [*Изв. АН, Сер. хим.* **1996**, 434.]
2. Khoroshilov, G. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 1141. [*Химия гетероцикл. соединений* **2001**, 1245.]
3. Tverdokhle, N. M.; Khoroshilov, G. E.; Zubatyuk, R. I.; Shishkin, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 720. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 772.]
4. Khoroshilov, G. E.; Tverdokhle, N. M.; Brovarets, V. S.; Babaev, E. V. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4353.
5. Tverdokhle, N. M.; Khoroshilov, G. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 56. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 56.]
6. Tverdokhle, N. M.; Khoroshilov, G. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49, 1141. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1226.]
7. Rigo, B.; Jabre, S.; Maliar, F.; Couturier, D. *Synth. Commun.* **1985**, 15, 473.