

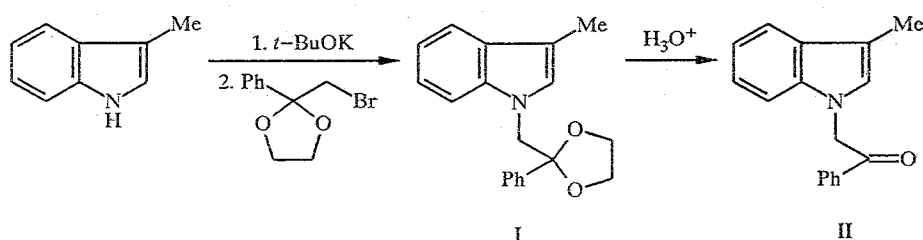
А. В. Кибальный, Ю. А. Николюкин, В. И. Дуленко

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ РЕАКЦИИ ПЕРХЛОРАТОВ ИНДОЛО[2,1-*c*]-1,4-ОКСАЗИНИЯ

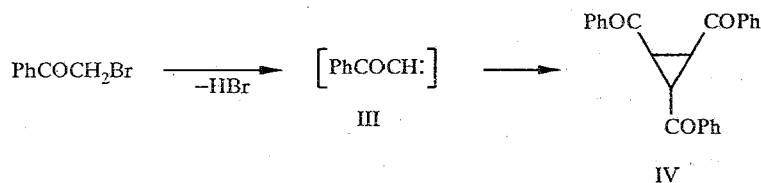
Взаимодействием ацилперхлоратов с 1-фенацилскатолом получены неизвестные ранее соли 1-*R*-10-метил-3-фенилиндоло[2,1-*c*]-1,4-оксазиния, рециклизующиеся под действием аммиака в соответствующие индоло[2,1-*a*]пиазины. Обнаружено, что соли ($R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$) образуют также димеры их ангидрооснований. Перхлорат ($R = \text{Ph}$) под действием гидразина превращается в индоло[2,1-*d*]-1,2,5-триазепин.

Разработанный нами ранее метод аннелирования пирилевого ядра к π -избыточным гетероциклам заключается в кислотно-катализируемом *орто*-ацилировании их β -оксоалкильных производных [1]. В ряду индола этим путем были получены индоло[2,3-*c*]- и индоло[3,2-*c*]пирилевыи соли, послужившие в свою очередь удобными интермедиатами для синтеза биологически активных β - и γ -карболинов [2—7]. В указанных случаях β -оксоалкильные заместители находились соответственно в положениях 3 и 2 индольного ядра.

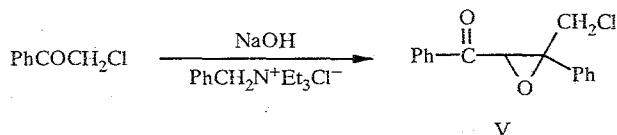
С целью изучения возможности аннелирования этим методом пирилевого катиона по грани 1-2 индола мы синтезировали 1-фенацил-3-метилиндола II. Последний образуется с хорошим выходом в результате последовательной обработки раствора скатола в ДМСО трет-бутилатом калия и этиленкеталем фенацилбромидом с последующим гидролизом образующегося при этом кетала I.



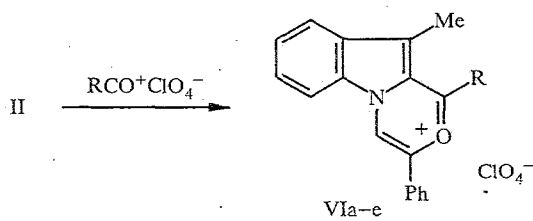
Попытки получения кетона II алкилированием *N*-натриевых или калиевых солей скатола непосредственно фенацилгалогенидами не привели к успеху. По-видимому, это вызвано высокой подвижностью атома водорода в галоидметильной группе α -галогенкетона, приводящей к протеканию нежелательных процессов. Так, при использовании в качестве алкилирующего агента фенацилбромида в продуктах реакции кроме исходного скатола оказался 1,2,3-трибензоилциклопропан IV, образующийся в результате отщепления под действием основания бромистого водорода и тримеризации получающегося при этом кетокарбена III.



В случае фенацилхлорида основным процессом также является не алкилирование скатола, а образование эпоксикетона V по реакции Дарзана.



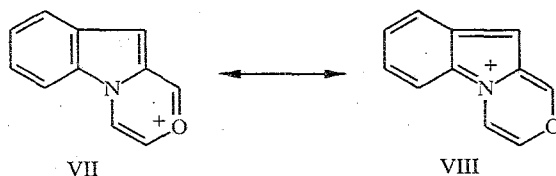
Ацилирование кетона II ацилперхлоратами, как и ожидалось, протекает по свободному положению 2 индола с последующей циклизацией в условиях реакции в неизвестные ранее катионы индоло[2,1-с]-1,4-оксазиния VIa—e.



VI a R = CH₃; б R = C₂H₅; в R = C₃H₇; г R = *i*-C₃H₇; д R = *t*-C₄H₉; е R = Ph

При использовании ангидридов уксусной, пропионовой, масляной и изомасляной кислот в присутствии хлорной кислоты с выходами, близкими к количественным, получены перхлораты VIa—г. Для введения трет-бутильного и фенильного заместителей (соли VIд,е) в качестве ацилирующих агентов использовались хлорангидриды соответствующих кислот в присутствии 70% хлорной кислоты.

Перхлораты VIa—e представляют собой устойчивые на воздухе кристаллические вещества, окрашенные в темно-фиолетовый цвет и плавящиеся с разложением. Глубокая окраска полученных соединений обусловлена, по-видимому, возможностью существования двух основных резонансных структур с зарядом на атоме кислорода VII и на атоме азота VIII.



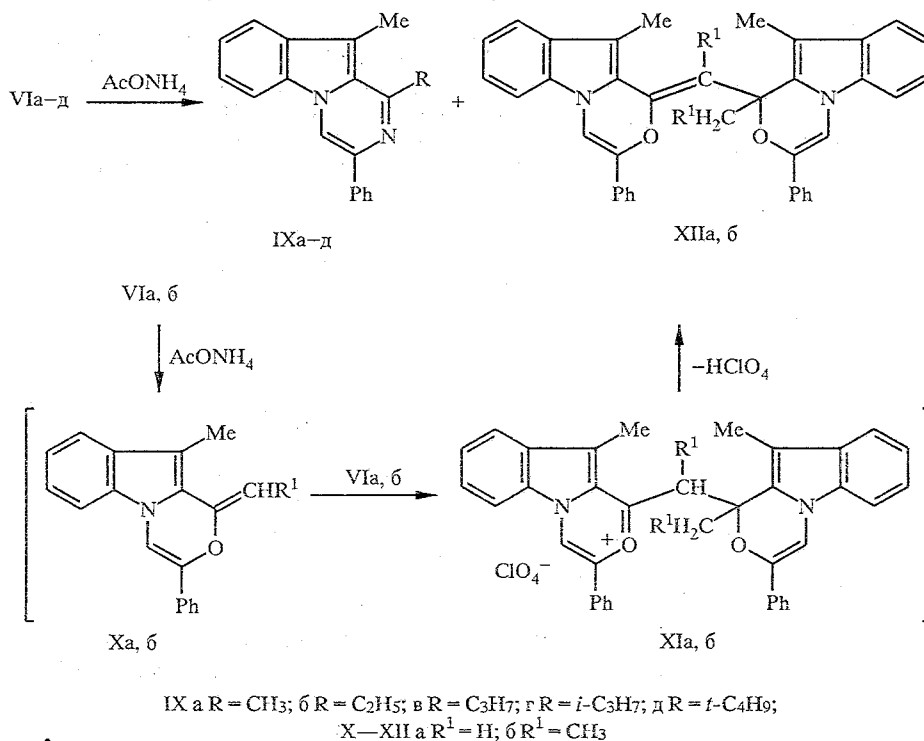
В ИК спектрах солей VIa—e имеются полосы поглощения в интервале 1605...1640 и при 1100 см⁻¹, характеризующие соответственно пирилизое ядро и перхлорат-анион. В качестве примера приведем ПМР спектр перхлората 3-фенил-1,10-диметилиндоло[2,1-с]-1,4-оксазиния (VIa), включающий синглет протонов метильной группы в положении 10 при 3,1; трехпротонный синглет 1-CH₃ группы при 3,4, мультиплет девяти ароматических протонов в интервале 7,13...8,10, принадлежащих фенильной группе в положении 3, и бензольной части молекулы, а также синглет 4-Н протона при 8,70 м. д.

Характеристики соединений I, II, VIa—e, IXa—д, XIIa,б, XIII, XIV, XV

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Спектр ПМР, растворитель, δ , м. д., J, Гц (неуказанный растворитель CF_3CO_2H)	Выход, %
I	$C_{19}H_{19}NO_2$	59...60	$CDCl_3$, 2,2 (3H, с, 3- CH_3); 3,4 (4H, д, $J = 3,0$, CH_2CH_2O); 4,13 (2H, с, 1- CH_2); 6,77 (1H, с, 2-H); 6,85...7,47 (9H, м, Наром.)	81
II	$C_{17}H_{15}NO$	131...132	$CDCl_3$, 2,2 (3H, с, 3- CH_3); 5,17 (2H, с, 1- CH_2); 6,7 (1H, с, 2-H); 6,92...7,90 (9H, м, Наром.)	91
VIa	$C_{19}H_{16}ClNO_5$	250...251	3,1, с, (10- CH_3); 3,40 (3H, с, 1- CH_2); 7,43...8,10 (9H, м, Наром.) 8,70 (1H, с, 4-H)	90
VIб	$C_{20}H_{18}ClNO_5$	250...252	1,95 (3H, с, $J = 7$; 1- β - CH_3); 3,1 (3H, с, 10- CH_3); 3,88 (2H, к, $J = 7$, 1- α - CH_2); 7,50...8,18 (9H, м, Наром.); 8,78 (1H, с, 4-H)	95
VIв	$C_{21}H_{20}ClNO_5$	230...231	1,32 (3H, т, $J = 7$; 1- γ - CH_3); 2,27 (2H, м, 1- β - CH_2); 3,17 (3H, с, 10- CH_3); 3,77 (2H, т, $J = 8$, 1- α - CH_2); 7,53...8,23 (9H, м, Наром.); 8,83 (1H, с, 4-H)	90
VIг	$C_{21}H_{20}ClNO_5$	238...239	1,66 (6H, д, $J = 7$; 1- β , β - CH_3); 3,0 (3H, с, 10- CH_3); 4,27 (1H, к, $J = 7$; 1- α -CH); 7,46...8,03 (9H, м, Наром.); 8,70 (1H, с, 4-H)	94
VIд	$C_{22}H_{22}ClNO_5$	168...170	1,27 (9H, с, 1- β , β , β - Cl_3); 3,08 (3H, с, 10- CH_3); 7,25...8,20 (9H, м, Наром.); 8,9 (1H, с, 4-H)	60
VIe	$C_{24}H_{18}ClNO_5$	250...252	2,67 (3H, с, 10- CH_3); 7,37...8,23 (14H, м, Наром.); 8,83 (1H, с, 4-H)	95
IXa	$C_{19}H_{16}N_2 \cdot HCl$	289...290	2,73 (3H, с, 10- CH_3); 3,05 (3H, с, 1- ClH_3); 7,17...7,88 (9H, м, Наром.); 8,25 (1H, с, 4-H)	37
IXб	$C_{20}H_{18}N_2 \cdot HCl$	186...187	1,37 (3H, т, $J = 7,5$; 1- β - CH_3); 2,7 (3H, с, 10- CH_3); 3,37 (2H, к, $J = 7,5$; 1- α - ClH_3); 7,20...7,80 (9H, м, Наром.); 8,3 (1H, с, 4-H)	52
IXв	$C_{21}H_{20}N_2$	120...121	$CDCl_3$, 1,25 (3H, т, $J = 7$; 1- γ - CH_3); 1,83...2,38 (2H, м, 1- β - CH_2); 3,02 (2H, с, 10- CH_2); 3,54 (2H, т, $J = 7$; 1- α - CH_2); 7,43...8,22 (9H, м, Наром.); 8,61 (1H, с, 4-H)	90
IXг	$C_{21}H_{20}N_2$	126...127	$CDCl_3$, 1,48 (6H, д, $J = 6,8$; 1- β , β - CH_3); 2,79 (3H, с, 10- CH_3); 3,82 (1H, к, $J = 6,8$; 1- α -CH); 7,24...8,10 (9H, м, Наром.); 8,37 (1H, с, 4-H)	95
IXд	$C_{22}H_{22}N_2$	136...138	$CDCl_3$, 1,35 (9H, с, 1- β , β , β - CH_3); 2,75 (3H, с, 10- CH_3); 7,21...8,05 (9H, м, Наром.); 8,33 (1H, с, 4-H)	57
XIIa	$C_{38}H_{30}N_2O_2$	240...241	$CDCl_3$, 1,98 (3H, с, CH_3), 2,68 (3H, с, CH_3), 2,81 (3H, с, CH_3); 5,42 (2H, с, N-CH); 6,52 (1H, уш. с, CH); 6,92...8,05 (18H, м, Наром.)	40
XIIб	$C_{40}H_{34}N_2O_2$	244...245	$CDCl_3$ 1,03 (3H, д, $J = 7$; β - CH_3); 1,63 (3H, с, CH_3); 1,8 (3H, с, CH_3); 2,62 (3H, с, CH_3); 2,88 (2H, к, $J = 7$, CH_2); 5,25 (2H, с, N-CH); 6,9...8,0 (18H, м, Наром.)	20
XIII	$C_{24}H_{19}NO_2$	169...170	$CDCl_3$, 2,01 (3H, с, 3- CH_3); 5,93 (2H, с, 1- CH_2); 7,27...8,17 (14H, м, Наром.)	78
XIV	$C_{24}H_{18}N_2$	131...132	$CDCl_3$, 2,03 (3H, с, 10- CH_3); 7,08...8,02 (14H, м, Наром.) 8,25 (1H, с, 4-H)	97
XV	$C_{24}H_{19}N_3$	254...255	2,33 (3H, с, 5- CH_3); 5,77 (2H, с, 11- CH_2); 7,17...8,23 (14H, м, Наром.)	—

Соли индолооксазиния представляют интерес в связи с возможностью получения на их основе индолопиразинов, представляющих собой аналоги применяемых в лечебной практике психотропных препаратов (например, пиразидол). Кроме того, система индоло[1,2-*a*]пиразина лежит в основе некоторых природных соединений, например антибиотика глиотоксина. Поэтому мы исследовали взаимодействие солей VI с аммиаком.

Установлено, что нагревание перхлоратов VIa—д с ацетатом аммония в уксусной кислоте приводит к ожидаемым 1-алкил-3-фенил-10-метилиндо-ло[1,2-а]пиразинам IXa—д. В случае солей VIa,б наблюдается образование продуктов IXa,г и XIIa,б, соответственно. С увеличением длины алкильного заместителя в положении 1 доля второго продукта снижается и в случае солей VIв—д из реакционных смесей выделяются лишь индолопиразины IXв—д.

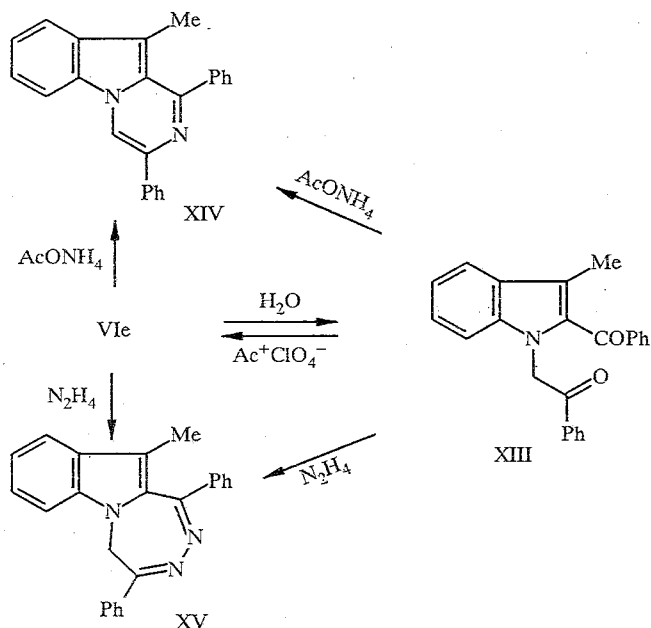


С помощью масс-спектрометрического определения молекулярной массы и данных ИК и ПМР спектров было установлено строение соединений XIIa,б. Их образование можно представить как результат взаимодействия ангидрооснований Xa,б с молекулой соли и депротонирования полученных аддуктов XIa,б.

Образование этих же продуктов отмечено при действии на соли VIa,б ацетата натрия или триэтиламина в уксусной кислоте, аммиака в спирте, а также при попытке перекристаллизации этих солей из нитрометана, уксусной кислоты или ацетонитрила.

Для соединений XIIa и XIIб получены значения масс молекулярных ионов 546,2273 и 574,2615 соответственно, рассчитанные — 546,2307 и 574,2620. В их ИК спектрах наблюдаются полосы поглощения при 1710...1695 и 1670...1650 см⁻¹, характерные для α-метиленпиранов. Спектр ПМР соединения XIIa, например, состоит из трех синглетов метильных групп при 1,98, 2,68 и 2,81 м. д., синглета двух винильных протонов при 5,42 м. д., уширенного синглета одного винильного протона при 6,52 м. д. и мультиплета 18 ароматических протонов при 6,92...8,05 м. д.

При действии воды или аммиака в спирте на соль VIe, имеющую два фенильных заместителя, количественно образуется продукт раскрытия цикла — 1,5-дикетон XIII, который легко циклизуется в исходный катион индолооксазиния VIe при действии ацетилперхлората. Как перхлорат VIe, так и дикетон XIII при нагревании в уксусной кислоте с ацетатом аммония дают индолопиразин XIV, а при взаимодействии с гидразингидратом в спирте — индолотриазепин XV.



Строение индолотриазепина XV подтверждается спектром ПМР, в котором наблюдается трехпротонный синглет метильной группы при 2,33, синглет протонов метиленовой группы при 5,77 и мультиплет 14 ароматических протонов в интервале 7,17...8,23 м. д. В его ИК спектре имеются полосы поглощения $\text{C}=\text{N}$ связей при 1585...1560 cm^{-1} .

Характеристики синтезированных соединений приведены в таблице.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборе Tesla BS-467 (60 МГц), химические сдвиги протонов измерены относительно ТМС. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле. Молекулярный вес определялся на масс-спектрометре высокого разрешения MS-902 фирмы AEI.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С, Н, Cl, N соответствуют вычисленным.

Этиленкеталь фенацилбромида получен из фенацилбромида и этиленгликоля по методике работы [9].

Попытки алкилирования скатола фенацилгалогенидами. А. К 6,55 г (0,05 моль) скатола в 50 мл ДМФА прибавляют 1,3 г (0,055 моль) гидрида натрия. По окончании выделения водорода при перемешивании прибавляют по каплям раствор 10 г (0,05 моль) фенацилбромида в 50 мл ДМФА, кипятят 1 ч, выливают в воду, экстрагируют бензолом, экстракт промывают водой. После отгонки растворителя остаток извлекают гексаном. Гексан упаривают и получают 4 г исходного скатола. Нерастворившийся в гексане осадок кристаллизуют из четыреххлористого углерода и выделяют 0,6 г (10%) 1,2,3-трибензоилциклопропана (IV). $T_{\text{пл}}$ 219...220 °С; по данным [8], $T_{\text{пл}}$ 215 °С; [10] — $T_{\text{пл}}$ 215...220 °С.

Б. В 50 мл бензола растворяют 6,55 г (50 ммоль) скатола, 10 г (50 ммоль) фенацилбромида и добавляют 1,5 г (0,5 ммоль) бромида триэтилбензиламмония. К полученной смеси при перемешивании прибавляют 25 мл 50% раствора NaOH. Перемешивание продолжают при комнатной температуре 8 ч, смесь оставляют на ночь. Бензольный слой отделяют, промывают водой. После удаления растворителя осадок кристаллизуют при обработке 20 мл спирта. Полученный 1,2,3-трибензоилциклопропан после кристаллизации из CCl_4 имеет $T_{\text{пл}}$ 219...220 °С. Выход 0,5 г (8%).

В. При алкилировании скатола фенацилхлоридом по методу Б выделен 2-бензоил-3-хлорметил-3-фенилоксиран (V). $T_{пл}$ 149...150 °С (бензол—гексан); по данным [10], $T_{пл}$ 145...150 °С.

Этиленкеталь 1-фенацилскатола (I). Раствор 32,8 г (0,25 моль) скатола и 36 г (0,3 моль) третбутилата калия в 250 мл диметилсульфоксида перемешивают 1 ч при 50...60 °С. К полученному раствору при комнатной температуре прибавляют в течение 1 ч 68 г (0,28 моль) этиленкеталья фенацилбромид и перемешивают 16 ч при 80...100 °С. Образовавшийся красно-коричневый раствор выливают в 1,5 л воды и экстрагируют смесью бензола—гексан, 1 : 1 (3 × 200 мл). Экстракт промывают водой. После удаления растворителей остаток перегоняют в вакууме. После небольшого предгона продукт перегоняется при 170...180 °С/0,66 гПа. Выход 59,4 г (81%), $T_{пл}$ 59...60 °С (метанол).

1-Фенацилскатол (II). В 1,1 л метанола растворяют 59 г (0,2 моль) этиленкеталья I и приливают 5 мл конц. соляной кислоты в 250 мл воды. Смесь кипятят с обратным холодильником 5 ч, охлаждают до комнатной температуры и после завершения кристаллизации бесцветный осадок отфильтровывают. Выход 45,4 г (91%), $T_{пл}$ 131...132 °С (метанол). ИК спектр: 1685 $см^{-1}$ (C=O).

Перхлораты 1-алкил-10-метил-3-фенилиндоло[2,1-с]-1,4-оксазиния (VIa—г). К раствору 1,2 г (5 ммоль) 1-фенацилскатола (II) в 5 мл хлористого метилена приливают смесь 50 ммоль ангидрида карбоновой кислоты и 0,4 мл 70% хлорной кислоты. Через 0,5...2 ч выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром и сушат в вакууме.

Перхлорат 1-трет-бутил-3-фенил-10-метилиндоло[2,1-с]-1,4-оксазиния (VIд). К раствору 3,6 мл (0,03 моль) пивалоилхлорида и 1 г (0,01 моль) пивалиновой кислоты в 10 мл хлористого метилена добавляют 0,4 мл (0,05 моль) 70% хлорной кислоты и 1,25 г (5 ммоль) 1-фенацилскатола. Смесь оставляют на 10 ч при комнатной температуре. После прибавления 20 мл сухого эфира выпавший продукт отфильтровывают, промывают 30 мл эфира, сушат в вакууме.

Перхлорат 1,3-дифенил-10-метилиндоло[2,1-с]-1,4-оксазиния (VIe). К раствору 11,5 мл (0,1 моль) хлористого бензоила и 0,8 мл (0,01 моль) 70% хлорной кислоты в 20 мл хлористого метилена добавляют 2,5 г (0,01 моль) 1-фенацилскатола. Смесь оставляют на сутки при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 50 мл эфира, сушат в вакууме.

Общая методика взаимодействия перхлоратов индоло[2,1-с]-1,4-оксазиния (VIa—e) с ацетатом аммония. К суспензии 10 ммоль перхлоратов VIa—e в 50 мл уксусной кислоты добавляют 4 г (53 ммоль) ацетата аммония, смесь взбалтывают до растворения индолооксазиниевой соли, затем кипятят 2 ч. К раствору приливают 10 мл воды и охлаждают. В случае солей VIa,б при этом выпадает осадок димеров ангидрооснований XIIa и XIIб. Реакционную массу (для VIв—e) или фильтраты (для VIa,б) подщелачивают аммиаком и отфильтровывают выделившиеся индолопиразины IXa—e. Соединения IXa,б охарактеризованы в виде их гидрохлоридов, полученных обработкой ацетоновых растворов оснований насыщенным раствором хлористого водорода в эфире.

Димеры ангидрооснований (XIIa,б). К суспензии 0,01 моль перхлоратов VIa,б в 30 мл уксусной кислоты добавляют 2,5 г (0,03 моль) ацетата натрия, после чего смесь кипятят 3 ч. Раствор разбавляют водой и экстрагируют хлороформом (3 × 50 мл). Экстракт промывают раствором соды, водой, сушат хлористым кальцием и пропускают через колонку с 20 г окиси алюминия. Фильтрат упаривают до объема 20 мл, охлаждают и отфильтровывают осадки димеров XIIa (выход 66%) и XIIб (выход 50%).

1-Фенацил-2-бензоил-3-метилиндол (XIII). Суспензию 2,2 г (5 ммоль) перхлората VIe в 50 мл спирта насыщают аммиаком и кипятят с обратным холодильником 1 ч. Образующийся при этом желтый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. ИК спектр: 1700 $см^{-1}$ (C=O).

При обработке diketона XIII раствором эквимолярного количества 70% хлорной кислоты в избытке уксусного ангидрида с выходом, близким к количественному, выделяется исходная индолооксазиниевая соль VIe.

1,4-Дифенил-5-метилиндоло[2,1-с]-1,2,5-триазепин (XV). А. В 150 мл спирта растворяют 4,4 г (0,01 моль) перхлората VIe, прибавляют 5 мл (0,1 моль) гидразингидрата, раствор кипятят с обратным холодильником 20 ч. Реакционную массу охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают спиртом, водой и получают XV. Выход 1,8 г (51%).

Б. В 30 мл бутанола растворяют 1,93 г (5 ммоль) 1-фенацил-2-бензоил-3-метилиндоло (XIII), приливают 2 мл (40 ммоль) гидразингидрата и кипятят с обратным холодильником 10 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток кристаллизуют из толуола. Выход соединения XV — 1,4 г (80%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Страдынь Я. П. // ХГС. — 1981. — № 10. — С. 1415.
2. А. С. 194093 / Г. Н. Дорофеевко, Л. В. Дуленко // Б. И. — 1967. — № 8. — С. 23.
3. Дорофеевко Г. Н., Дуленко В. И. // ХГС. — 1969. — № 3. — С. 417.
4. Дуленко В. И., Семенов Н. С., Николюкин Ю. А., Баранов С. Н., Дорофеевко Г. Н. // ХГС. — 1971. — № 4. — С. 568.
5. Комиссаров И. В., Дуленко В. И., Долженко А. Т., Зиньковская Л. Я., Николюкин Ю. А., Нижарадзе М. З., Образцова О. Г., Кибальный А. В., Лукьяненко В. И. // Хим.-фарм. журн. — 1985. — № 3. — С. 172.
6. Дуленко В. И., Комиссаров И. В., Долженко А. Т., Николюкин Ю. А. // β -Карболины. Химия и нейробиология. — Киев: Наук. думка, 1992. — С. 76.
7. Жунгвету Г. И. // ЖОХ. — 1969. — № 3. — С. 716.
8. Paal C., Schulze H. // Ber. — 1903. — Bd 36. — S. 2425.
9. Kuhn M. // J. Prakt. Chem. — 1940. — Bd 156. — S. 103.
10. Pado D., Garves K., Sevenair L. // J. Org. Chem. — 1968. — Vol. 33. — P. 2975.

Институт физико-органической химии
и углеродной химии НАН Украины,
Донецк 340114

Поступило в редакцию 05.09.94