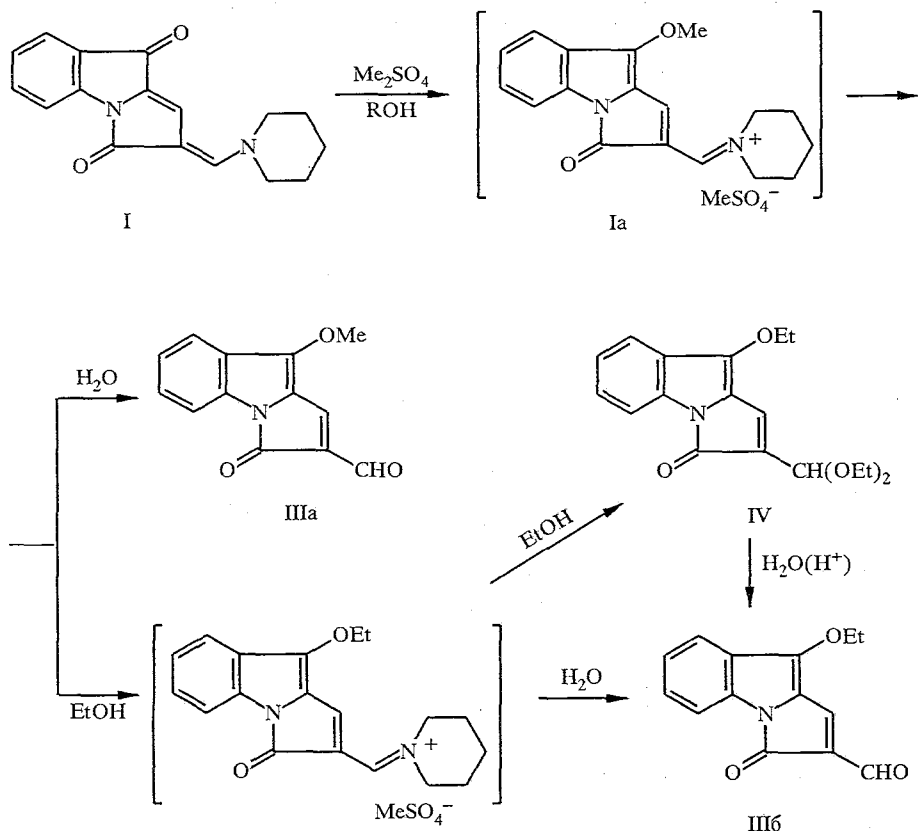


Н. З. Тугушева, С. Ю. Рябова, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник

**СИНТЕЗ НОВОЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ
2-АМИНО-3-ЦИАНО-5Н-4,5-ДИГИДРОПИРИДО[3',2':4,5]-
ПИРРОЛО[1,2-*a*]ИНДОЛА**

Алкилированием 2-пиперидинометилена-2Н-пирроло[1,2-*a*]индола-3,9-дио- на диметилсульфатом с последующим гидролизом промежуточных солей иммония получены 2-формилпроизводные, взаимодействие которых с веществами, имеющи- ми активное метиленовое звено, приводит к образованию 2-замещенных винил-3- оксо-9-алкоксипирроло[1,2-*a*]индолов. Циклизацией 9-метоксипроизводного уда- лось получить новую гетероциклическую систему 2-амино-3-циано-5Н-4,5-дигид- ропиридо[3',2':4,5]пирролоиндолдиона-4,11.

В предыдущей работе на основе взаимодействия 2-пиперидинометилена- 3,9-диоксопирроло[1,2-*a*]индола (I) с соединениями, имеющими активное метиленовое звено, синтезирована группа 2-винилпроизводных этой гетероциклической системы и показано, что их метилирование протекает по атому кислорода в положении 9 трициклов [1]. В продолжение этого исследования мы изучили альтернативный подход к синтезу 2-замещенных винил-3-оксо-9-алкоксипирроло[1,2-*a*]индолов II и рассмотрели возмож- ность циклизации соединений этого типа в азагетеротетрациклические производные. Первым этапом работы явилось изучение прямого алкилирова- ния енаминокарбонильного соединения I диметилсульфатом. Соединение I



содержит два родственных фрагмента — енаминокетонный и диенаминокетонный — и, таким образом, можно было ожидать O-алкилирования как по положению 3, так и по положению 9. Оказалось, что при алкилировании соединения I избытком диметилсульфата в бензоле с последующим гидролизом промежуточной соли иммония Ia с удовлетворительным выходом удается получить 2-формил-3-оксо-9-метоксипирроло[1,2-*a*]индол (IIIa). При проведении метилирования в этаноле при 65 °C получен 9-этоксикальдегид IIIб, а при более низкой температуре удалось с небольшим выходом выделить ацеталь IV (M^{+} 315), который в слабокислой среде гладко превращается в альдегид IIIб. Формильная группа существенно меньше активирует положение 3 молекулы трициклов типа III, чем β -циан- β -этоксикарбонилвинильный фрагмент (см. [1]), и замена метокси- на этокси-группу протекает, по-видимому, на стадии промежуточной иммониевой соли — этот вывод следует из того факта, что даже длительное кипячение метоксиальдегида IIIa в этаноле не приводит к этоксиальдегиду IIIб.

В спектрах ПМР для соединений IIIa,б (табл. 1) наиболее характерным является синглет альдегидного протона при 9,86 м. д., а в спектре ацетала IV — слаборасщепленный синглет при 5,26 м. д., принадлежащий протону 2'-H ($^4J_{1,2'} = 1$ Гц). Эксперимент по ядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО) при съемке спектров ПМР для соединения IIIa установил пространственную сближенность протона 1'-H и группы OCH₃ (ЯЭО ~16%), что позволяет отнести соединение III к 9-алкоксипроизводным. Очевидно, что и ацеталь IV, из которого гидролизом получен альдегид IIIб, также относится к соединениям этого типа. Спектр ЯМР ¹³C альдегида IIIa (табл. 2) по своей структуре близок спектру ЯМР ¹³C описанного нами ранее 2-(β -этоксикарбонил- β -циано)винил-3-оксо-9-метоксипирроло[1,2-*a*]индола, для которого однозначно доказано наличие группы OCH₃ в положении 9 [1]. Так, в спектре ЯМР ¹³C соединения IIIa характерными являются следующие сигналы: 137,4 (C₍₁₎), 129,1 (C₍₂₎, д, $^2J_{C(2), 2'-H} = 24,9$ Гц), 184,0 (C_(2'), дд, $^1J_{CH} = 178,7$ Гц, $^3J_{C(2'), 1-H} = 2,9$ Гц), 151,5 (C_{(9),м}), 118,1 м. д., (C₍₁₀₎, д, $^4J_{C(10), 2'-H} = 7,4$ Гц) и отсутствует сигнал в области ~170 м. д., который мог бы соответствовать атому углерода 9-C=O. Совокупность приведенных

Таблица 1

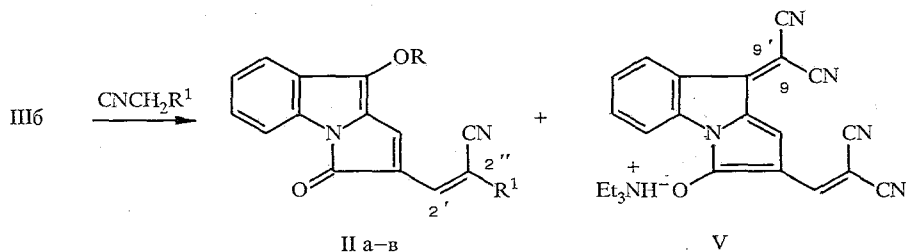
Данные спектров ПМР соединений IIIa,б, IV, V, IX

Соединение	Величины химических сдвигов, δ , м. д.				Растворитель
	1-H	2'-H	R, R ¹	ароматические протоны	
IIIa	7,89	CHO 9,86	OCH ₃ 4,19	7,15 (т), 7,46...7,80 (м)	CDCl ₃ ЯЭО 16% (OCH ₃ , 1-H)
IIIб	7,84	CHO 9,86	OCH ₂ CH ₃ : 1,60 (т, CH ₃), 4,37 (к, CH ₂)	7,15 (т), 7,40...7,80 (м)	CDCl ₃
IV*	7,47	5,26	OCH ₂ CH ₃ : 1,43 (т, CH ₃), 4,32 (к, CH ₂) 2(OCH ₂ CH ₃): 1,15 (т, CH ₃), 3,53 (к, CH ₂)	7,11 (т), 7,35...7,55 (м)	DMCO-D ₆
V*	7,29, 7,89		⁺ NH(CH ₂ CH ₃) ₂ : 1,17 (т, CH ₃), 3,15 (к, CH ₂), 8,80 (уш. с, NH)	7,16 (т), 7,50...8,00 (м)	DMCO-D ₆
IX	8,17	—	NH 12,4 (уш. сигнал), NH ₂ 6,97 (уш. сигнал)	7,27 (т), 7,51 (т), 7,77 (д), 7,91 (д)	DMCO-D ₆

* Для соединений IV и V в спектрах ПМР наблюдалось спин-спиновое взаимодействие между протонами 1-H и 2'-H ($J_{1, 2'}$ 0,7 Гц (V), 0,9 Гц (IV)).

данных позволяет утверждать, что алкилирование соединения I диметилсульфатом протекает по кислороду карбонильной группы в положении 9.

Реакция альдегида IIIб с циануксусным эфиром и малонитрилом приводит к 2-винилпроизводным IIа,б, структура которых подробно изучена ранее [1]. Следует отметить, что при взаимодействии соединения IIIб с малонитрилом в присутствии триэтиламина выделено также производное, образующееся за счет конденсации последнего по положениям 2 и 9 — соль V.

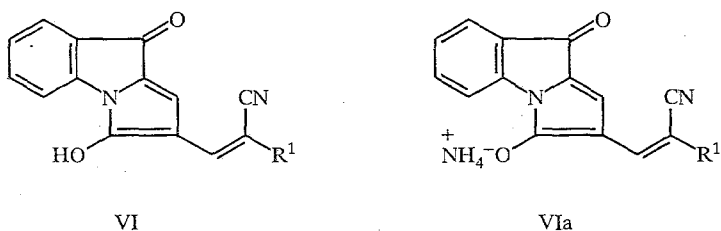


II а R = Et, R¹ = COOEt; б R = Et, R¹ = CN; в R = Me, R¹ = COOEt

В спектре ПМР соединения V характерными являются синглеты при 7,29 и 7,89 (1-Н и 2'-Н) и сигналы фрагмента HN^+Et_3 при 1,17, 3,15 и 8,80 м. д. (Me, CH_2 и N^+H соответственно) (табл. 1). В спектрах ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы четырех групп CN в области 117,0...118,6 м. д., причем два синглета, которые в режиме съемки спектра без подавления спин-спинового взаимодействия с протонами превратились в дублеты за счет расщепления на протоне 2'-Н, были отнесены к группам 2''-CN (117,0, 118,6 м. д.). Оставшиеся сигналы (117,4 и 117,5 м. д.) приписаны группам 9'-CN. Интересно отметить сильнополюное положение сигналов атомов $\text{C}(2'')$ и $\text{C}(9')$ (52,7 и 61,3 м. д. соответственно), которое обусловлено находящимися у этих атомов углерода группами CN.

Образование аналогичной соли в реакции альдегида IIIб с циануксусным эфиром наблюдается только хроматографически.

Обращает на себя внимание тот факт, что в соединениях типа II (равно как и в описанных ранее 2-винил-3-окси-9-оксопирролоиндолах VI [1]) функциональные заместители при углеродном атоме $\text{C}(2'')$ винильного фрагмента и в положении 3 трицикла пространственно сближены. Это создает предпосылки для возможности замыкания нового гетероцикла по положениям 2, 3 пиррольной части молекул*.



Попытки такой циклизации соединения VI нагреванием его со спиртовым аммиаком успехом не увенчались — в этом случае образуется его аммониевая соль (спектры ПМР), что приводит к резкому снижению возможности нуклеофильной атаки по положению 3 молекулы (наличие целочисленного отрицательного заряда в молекуле соли VIa** приводит

* Предварительное сообщение о получении такой тетрациклической системы опубликовано в работе [2]. В этой работе соединениям типа II было приписано строение 3-алкоксипроизводных. В предыдущей [1] и в данной работах надежно установлено, что эти соединения имеют структуру 2-винил-3-оксо-9-алкоксипирроло [1,2-а] индолов.

** Структура солей типа VIa подробно рассмотрена в предыдущей работе [1].

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений Ша, V, IX*

Соединение	Величины химических сдвигов, δ , м. д., J_{CH} , Гц										
	C(1)	C(2)	C(2')	C(2'')	C(3)	C(4a)	C(8a)	C(9)	C(10)	R, R ¹	CN
Ша	137,4 дд $^1J_{\text{CH}} = 178,5$, $^3J_{\text{CH}} = 3,7$	129,1 д $^2J_{\text{CH}} = 24,9$	HC=O 184,0 дд $^1J_{\text{CH}} = 178,7$ $^3J_{\text{CH}} = 2,9$	—	160,8 к $\Sigma^3J \sim 9,0$	134,3 к $\Sigma^3J \sim 6,0$	125,2 к $\Sigma^3J \sim 13,0$	151,5 м $\Sigma^3J \sim 10,0$	118,1 д $^2J_{\text{CH}} = 6,0$	OCH ₃ 60,1 к $^1J_{\text{CH}} = 146,6$	—
V	121,6 дд $^1J_{\text{CH}} = 177,9$, $^3J_{\text{CH}} = 8,8$	115,5 к $\Sigma^2J \sim 6,0$	145,7 д $^1J_{\text{CH}} = 157,1$	52,7 с	160,6 к $\Sigma^3J \sim 12,0$	141,6 к $\Sigma^3J \sim 6,0$	128,4 к $\Sigma^3J \sim 10,0$	138,0 м $\Sigma^3J \sim 14,0$	128,5 д $^2J_{\text{CH}} = 4,9$	*2	117,0 д $^3J_{\text{CNtrans}} =$ 12,8, 118,6 д $^3J_{\text{CNcis}} = 7,2$
Соединение	C(1)	C(1a)	C(2)	C(3)	C(5a)	C(6a)	C(10a)	C(11)	C(11a)	C(4)	CN
IX* ³	139,9 д $^1J_{\text{CH}} = 177, 8$	86,3 с	157,3 с с подрасщеплением	109,2 т $^3J = 6,0$	147,2 д $^3J = 7,1$	134,1 м $\Sigma^3J^4J = 12,0$	126,9 м $\Sigma^3J \sim 13,0$	161,2 д $^2J = 7,2$	112,4 с с подрасщеплением	C=O 137,4 с с подрасщеплением	119,9 с

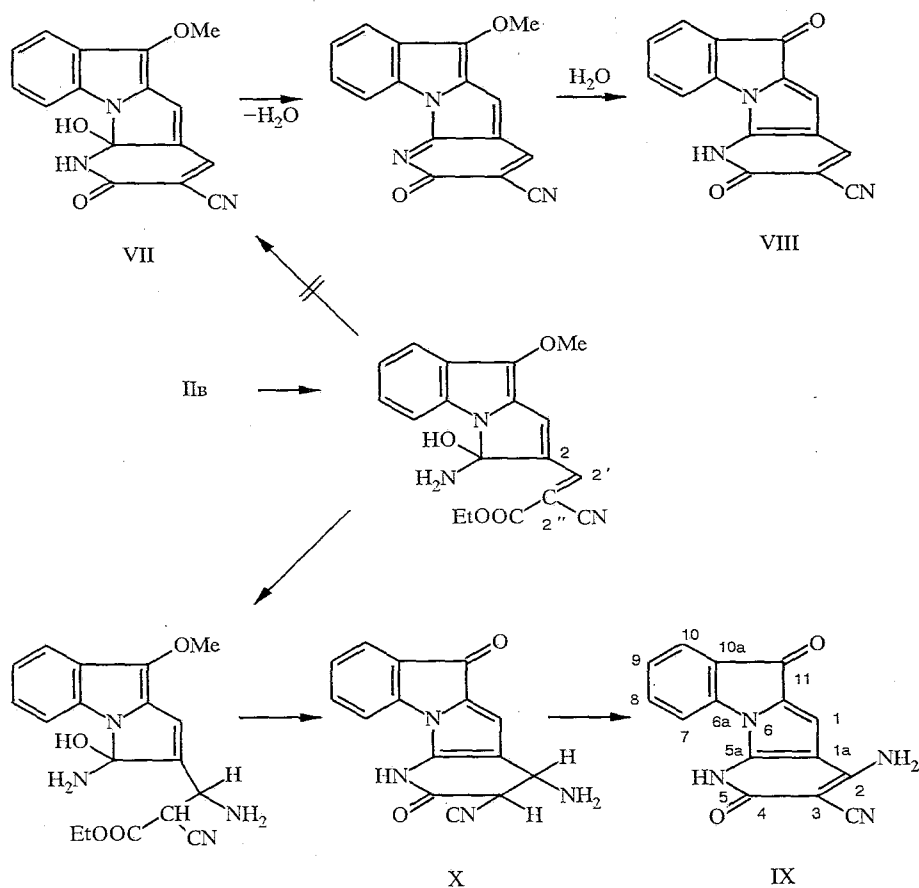
* Растворитель ДМСО-D₆ для соединений Ша, V, IX. Для всех исследуемых соединений δ C(5), C(6), C(7), C(8) имеют значения 113,8...135,0 м. д., 1J 162...168 Гц.

² Величины химических сдвигов сигналов атомов углерода дициановинильного фрагмента при C(9) соединения V: 61,3 (с, C(9')), 117,4, 117,5 [с, 2(9'-CN)], 8,9 [т, (^{13}C -NH(CH₂CH₃)₂)], $^1J_{\text{CH}} = 127,8$ Гц, 46,1 Гц [тк, (^{13}C -NH(CH₂CH₃)₂)], $^1J_{\text{CH}} = 143,0$ Гц

³ Для соединения IX в целях удобства составления таблицы принята нумерация атомов, аналогичная нумерации, используемой для соединений I—IX. В скобках в каждой колонке даны номера атомов углерода, соответствующие общепринятой нумерации тетрацикла IX, она же была использована в тексте статьи при описании названия тетрацикла.

также к тому, что в выбранных условиях не образуется и амид по этоксикарбонильной группе).

Иное дело «закрепленные» структуры типа II — в этом случае солеобразование невозможно, и казалось реальным провести на их основе пиридиновую циклизацию с участием 2"-этоксикарбонильной группы и атома углерода в положении 3. Попытка такой гетероциклизации осуществлена в настоящей работе на основе наиболее доступного [1] производного 2-винилпирроло[1,2-*a*]индола IIв. При аммонолизе соединения IIв можно было ожидать, что процесс будет протекать по схеме IIв → VII → VIII*.



Оказалось, однако, что аммонолиз соединения IIв осложнен еще одним процессом — присоединением аммиака по положению 2' винильного фрагмента. В результате вместо соединения VIII получен 2-амино-3-циано-5H-4,5-дигидропиридо[3',2':4,5]пирроло[1,2-*a*]индолдион-4,11 (IX) с выходом 27%. Как и в гипотетическом случае образования тетрацикла VIII, полученные результаты не дают возможности сделать какие-либо выводы об относительной скорости протекающих реакций и о том, в какой последовательности протекают процессы, приводящие к образованию тетрацикла IX. Другими словами, мы не имеем данных о том, какая из реакций — атака аммиаком по положению 3, амидирование или присоединение аммиака по положению 2' замещенного акрилового эфира—

* Конечно, на основании имеющихся данных нельзя утверждать, что на первом этапе не протекает амидирование по этоксикарбонильной группе и интермедиат VII не образуется за счет атаки амидной группы NH₂ по положению 3.

перемешивают при 65 °С еще 1 ч. Спирт упаривают, кристаллический остаток перемешивают с ацетонитрилом и отфильтровывают. Выход альдегида Шб 1,3 г (76%). $T_{пл}$ 234...236 °С (из абсолютного спирта). ИК спектр: 1700, 1600 $см^{-1}$. M^{+} 241.

Б. К суспензии 8 г (29 ммоль) енаминокетона I в 300 мл абсолютного спирта прибавляют при перемешивании (40 °С) 9,25 г (73 ммоль) диметилсульфата равными порциями через каждые 45 мин. Растворитель упаривают, кристаллический остаток перемешивают с ацетонитрилом и отфильтровывают 6,5 г смеси альдегида Шб с диэтилацеталем 2-формил-3-оксо-9-этоксипирроло[1,2-а]индола (IV, $C_{18}H_{21}NO_4$). В результате последовательных перекристаллизаций из абсолютного спирта и ацетонитрила с углем получают смесь соединений Шб и IV (1 : 1 по данным ПМР). Из маточных растворов выделяют 2 г соединения Шб, а смесь (1 : 1) перекристаллизовывают еще раз из абсолютного этанола и получают дополнительно 0,3 г соединения Шб. Общий выход альдегида Шб 2,3 г (33%). Спиртовой маточный раствор упаривают, остаток перекристаллизовывают из ацетонитрила и получают 0,3 г (3%) ацетала IV. $T_{пл}$ 110...112 °С. ИК спектр: 3090, 1750, 1730, 1710, 1650, 1610, 1600 $см^{-1}$. M^{+} 315.

В. К раствору 0,2 г (0,6 ммоль) ацетала IV в 20 мл воды прибавляют 1 каплю конц. H_2SO_4 и кипятят 1 ч. Выдерживают 12 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, получают 0,1 г (65%) альдегида Шб. Температура плавления смешанной пробы вещества с образцом, полученным по способу А или Б, не показывает депрессии.

Этиловый эфир α -циано- β -(3-оксо-9-этоксипирроло[1,2-а]индол-2-ил)акриловой кислоты (IIa, $C_{19}H_{16}N_2O_4$). К суспензии 0,4 г (1,8 ммоль) альдегида Шб в 20 мл абсолютного спирта прибавляют 0,1 мл (0,7 ммоль) триэтиламина и 0,2 г (1,8 ммоль) цианкусового эфира. Перемешивают 3 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают изопропиловым спиртом, гексаном. Получают 0,35 г смеси соединений IIa и Шб. Смесь дважды перекристаллизовывают из бензола и получают 0,15 г (27%) эфира IIa. $T_{пл}$ 196...197 °С. ИК спектр: 2200, 1720, 1690, 1600 $см^{-1}$. M^{+} 336. Температура плавления смешанной пробы вещества с образцом, полученным способом, описанным в работе [1], не показывает депрессии.

Нитрил α -циано- β -(3-оксо-9-этоксипирроло[1,2-а]индол-2-ил)акриловой кислоты (Шб, $C_{17}H_{11}N_3O_2$). Из 0,5 г (2,2 ммоль) альдегида Шб и 0,15 г (2,2 ммоль) малонитрила в 15 мл абсолютного спирта в присутствии 0,2 мл (1,4 ммоль) триэтиламина в условиях синтеза эфира IIa получают 0,2 г (33%) соединения Шб. $T_{пл}$ 239...240 °С (из бензола). ИК спектр: 2200, 1700, 1670, 1650, 1600 $см^{-1}$. M^{+} 289. Из маточного раствора выделяют 0,25 г (29%) триэтиламмонийной соли нитрила α -циано- β -(3-гидрокси-9-дицианометиленпирроло[1,2-а]индол-2-ил)акриловой кислоты (V, $C_{24}H_{22}N_6O$). $T_{пл}$ >300 °С (из изопропилового спирта). ИК спектр: 2200, 1670, 1650, 1600 $см^{-1}$. M^{+} отсутствует.

2-Амино-3-циано-5-Н-4,5-дигидропирrido[3',2':4,5]пирроло[1,2-а]индол-4,11-дион (IX, $C_{15}H_8N_4O_2$). К суспензии 0,4 г (1,2 ммоль) соединения IIв [1] в 10 мл метанола прибавляют 20 мл 14% раствора аммиака в метаноле. Реакционную массу нагревают 5 ч в автоклаве при 90...100 °С. Охлаждают, отфильтровывают осадок, промывают метанолом. Выход 0,1 г (27%) тетрацикла IX. $T_{пл}$ >300 °С (разл., из ДМФА). ИК спектр: 3500, 3420, 3300, 3160, 2200, 1690, 1660, 1630 $см^{-1}$. M^{+} 276.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тугусева Н. З., Рябова С. Ю., Соловьева Н. П., Граник В. Г. // ХГС. — 1994. — № 6. — С. 781.
2. Tugusheva N. Z., Ryabova S. Yu., Solov'eva N. P., Granik V. G. // Mendeleev Commun. — 1993. — N 6. — P. 238.
3. Kalaus G., Malkien N., Kajtar-Peredy M., Koritsanszky T., Kalman A., Szabo L., Szantay O. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 3760.