

Данные спектров ПМР соединений I—VI*

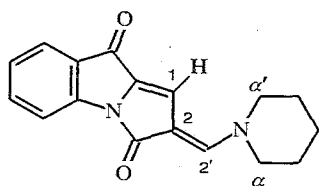
Соединение	Химические сдвиги, δ (м. д.)				Растворитель; ЯЭО, %
	1-Н	2'-Н	R, R ¹	ароматические протоны	
I	7,45, 7,65, 7,11, 7,66		Пиперидиновые протоны: 1,66 (м, β - β' -Н, γ -Н), 3,70 (м, α -Н), 3,77 (м, α' -Н), 1,76 (м, β - β' -Н, γ -Н), 3,59 (м, α -Н), 3,63 (м, α' -CH ₂)	7,15 (т), 7,50...7,70 (м), 7,18 (т), 7,53...7,87 (м)	DMCO-D ₆ CDCl ₃ * ²
Па	7,50, 7,54		Пиперидиновые протоны: 1,81 (2Н, м, γ -Н), 2,05 (4Н, м, β - β' -Н), 3,41 (2Н, т, α - α' -Н), 9,16 (2Н, уш. с, ⁺ NH ₂); COOCH ₂ CH ₃ : 1,27 (т, CH ₃), 4,08 (к, CH ₂)	6,94 (т), 7,28...7,44 (м)	CDCl ₃
Пб	7,24, 7,32		Пиперидиновые протоны: 1,54 (6Н, м, β , β' -Н, γ -CH ₂), 2,96 (4Н, т, α - α' -Н), 8,20 (2Н, уш. с, ⁺ NH ₂)	7,13 (т), 7,53...7,65 (м)	DMCO-D ₆
Ша	7,77, 7,88		ОН* ³ : ~4,15; COOCH ₂ CH ₃ : 1,30 (т, CH ₃), 4,17 (к, CH ₂)	7,17 (т), 7,53...7,68 (м)	DMCO-D ₆
Шб	7,25, 7,35		ОН* ³ : ~5,80	7,17 (т), 7,55...7,65 (м)	DMCO-D ₆
Шв	7,94, 8,23		ОН* ³ : ~3,60; димедоновые протоны: 0,98 (с, 2-CH ₃), 2,36 (с, 2-CH ₃)	7,14 (т), 7,54...7,70 (м)	DMCO-D ₆
IV	7,25, 7,33		ОСОСН ₃ : 1,92	7,12 (т), 7,50...7,60 (м)	DMCO-D ₆
Va	8,40* ⁴	8,00* ⁴	OCH ₃ 4,21; COOCH ₂ CH ₃ : 1,38 (т, CH ₃), 4,35 (к, CH ₂)	7,15 (т), 7,45...7,75 (м)	CDCl ₃ ЯЭО 25% (OCH ₃ , 1-Н)
Vб	8,42	7,76	OCH ₃ 4,31	7,25 (т), 7,52...7,83 (м)	CDCl ₃
Vв	8,44	7,88	OCH ₃ 4,28; COOСН ₃ 3,85	7,24 (т), 7,55...7,65 (м)	DMCO-D ₆
Vг	8,34	7,78	OCH ₃ 4,23; NH ₂ 7,70, 7,94 уш. с	7,20 (т), 7,40...7,65 (м)	DMCO-D ₆
VIa	8,36* ⁴	8,13* ⁴	OCH ₂ CH ₃ : 1,64 (т, CH ₃), 4,42 (к, CH ₂), COOCH ₂ CH ₃ : 1,42 (т, CH ₃), 4,36 (к, CH ₂)	7,18 (т), 7,45...7,78 (м)	CDCl ₃ ЯЭО 20% (OCH ₂ CH ₃ , 1-Н)
	8,37	7,87	OCH ₂ CH ₃ : 1,51 (т, CH ₃), 4,53 (к, CH ₂), COOCH ₂ CH ₃ : 1,29 (т, CH ₃), 4,30 (к, CH ₂)	7,19 (т), 7,40...7,70 (м)	DMCO-D ₆
VIб	8,34	7,86	OCH ₂ CH ₃ : 1,51 (т, CH ₃), 4,56 (к, CH ₂)	7,17 (т), 7,40...7,65 (м)	DMCO-D ₆ ЯЭО 18% (OCH ₂ CH ₃ , 1-Н)

* Для всех исследуемых соединений, кроме I, в спектрах ПМР наблюдалось спин-спиновое взаимодействие между протонами 1-Н и 2'-Н (⁴J_{12'} = 0,7...0,9 Гц).

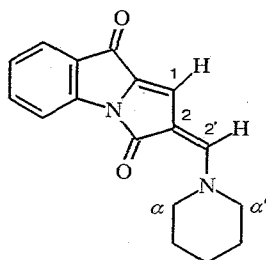
*² Для соединения I (растворитель CDCl₃) в таблице даны сигналы преобладающего в растворе изомера; минорный изомер имеет следующие сигналы: 4,58, 3,65 (α - α' -Н), 1,75 (β - β' -Н, γ -Н), 6,80 (2'-Н), 7,10 м. д. (1-Н).

*³ Протон гидроксильной группы и вода в DMCO-D₆ обмениваются друг с другом, вследствие чего в спектре они представлены общим широким сигналом.

($\sim 3,65$ и $\sim 4,58$ м. д.) и более сильнополюсным расположением протона 1-Н ($6,80$ м. д.) по сравнению с преобладающим изомером (табл. 1). В растворе CDCl_3 — DMCO-D_6 , $10 : 1$, сигналы минорной формы заметно уширяются, а при добавлении к раствору небольшого количества CD_3OD происходит дальнейшее уширение сигналов и смещение их в сторону сигналов преобладающего изомера. В растворе DMCO-D_6 для соединения I наблюдается только один набор сигналов. Подобную зависимость структуры соединения I от природы растворителя можно объяснить наличием геометрической изомерии относительно енаминной двойной связи $\text{C}(2)=\text{C}(2')$.

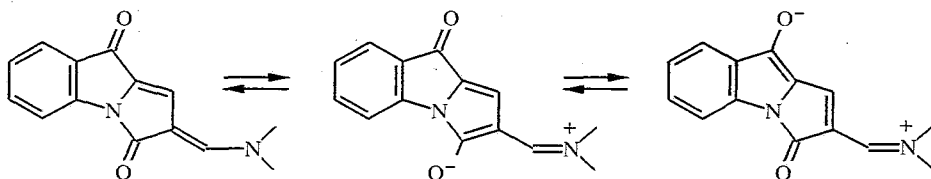


В



Г

Рассмотрение молекулярных моделей показывает, что стерически менее затрудненным и, следовательно, энергетически более выгодным является изомер (В) с трансoidным расположением протонов 1-Н и 2'-Н.



Хорошо известная ситуация для енаминов [6, 7], выражающаяся в понижении кратности двойной связи за счет резонанса, приводит к понижению барьера процесса *цис-транс*-изомеризации, при этом увеличение полярности растворителя вызывает ускорение изомеризационного процесса. Таким образом, вполне разумно предположить, что енамин I в растворе CDCl_3 представлен смесью геометрических изомеров: В (преобладающий изомер) и Г (минорный изомер). При добавлении полярных растворителей (DMCO-D_6 или CD_3OD) изомеризация облегчается и в растворе чистого DMCO-D_6 (табл. 1) наблюдается один набор сигналов, отвечающий усредненной структуре.

В пользу структуры В для преобладающего изомера свидетельствует эксперимент по ядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО), в результате которого было показано, что в данном изомере пространственно попарно сближены протон 1-Н и протоны α - CH_2 пиперидинового цикла и протон 2'-Н и протоны α' - CH_2 пиперидинового цикла (ЯЭО $\sim 18\text{--}20\%$), в то время как протоны 1-Н и 2'-Н оказываются пространственно удаленными друг от друга.

Дополнительное подтверждение структур геометрических изомеров соединения I было получено из спектров ЯМР ^{13}C .

В спектре ЯМР ^{13}C соединения I (CDCl_3) присутствуют сигналы обеих геометрических форм (табл. 2), однако вследствие низкой концентрации минорного изомера не удастся идентифицировать сигналы четвертичных ароматических атомов углерода. В сильнополюсной области спектра сигналы углеродов пиперидинового фрагмента минорного изомера Г наблюдаются при

Данные спектров ЯМР ^{13}C соединений I, II, III, IV, Va, VIa*

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)	CN
I* ²	110,0 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 176,0$, $^3J_{\text{CH}} = 7,6$	104,9 к, $^2J_1 = 4,7$, $^2J_1 = 1,6$	148,9 д. т, $^1J_{\text{CH}} = 167,0$	—	163,1 к, $\sum ^3J \sim 11,0$	142,6 т, $\sum ^3J \sim 7,0$	129,5 к, $\sum ^3J = 13,4$	178,1 уш. с	130,2 д, $^2J = 4,2$	—
IIб	112,0 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 175,0$, $^3J_{\text{CH}} = 7,5$	113,1 к, $\sum ^2J \sim 6,0$	145,3 д, $^1J_{\text{CH}} = 154,0$	53,0 с	160,7 к, $\sum ^3J \sim 11,0$	142,0 т, $\sum ^3J \sim 7,0$	129,9 к, $\sum ^3J \sim 14,0$	175,1 уш. с	127,8 д, $^2J = 5,1$	119,0 д, $^3J_{\text{CN транс}} = 12,3$, 119,4 д, $^3J_{\text{CN цис}} = 6,9$
IIIа	117,6 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 175,6$, $^3J_{\text{CH}} = 9,9$	113,7 д, $^2J_1 = 3,4$	143,4 д, $^2J_{\text{CH}} = 154,6$	82,8 с	165,2 к, $\sum ^3J \sim 10,0$	140,8 т, $\sum ^3J \sim 7,0$	129,7 к, $\sum ^3J \sim 14,0$	171,2 с	125,9 д, $^2J = 5,7$	120,0 д, $^3J_{\text{CN транс}} = 12,5$
IV* ³	112,0 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 175,2$, $^3J_{\text{CH}} = 7,6$	113,4 к, $\sum ^2J \sim 7,0$	145,5 д, $^1J_{\text{CH}} = 145,9$	54,6 с	160,6 к, $\sum ^3J \sim 10,0$	141,8 т, $\sum ^3J \sim 7,0$	126,3 к, $\sum ^3J \sim 14,0$	175,1 с	127,7 д, $^2J = 5,1$	118,9 д, $^3J_{\text{CN транс}} = 12,3$, 119,2 д, $^3J_{\text{CN цис}} = 7,2$
Vа	134,4 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 178,7$, $^3J_{\text{CH}} = 7,3$	120,3 к, $\sum ^2J \sim 9,0$	142,3 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 162,8$, $^3J_{\text{CH}} = 2,6$	101,4 уш. с	162,1 к, $\sum ^3J \sim 12,0$	135,5 к, $\sum ^3J \sim 6,0$	126,3 к, $\sum ^3J \sim 14,5$	151,4 м, $\sum ^3J \sim 10,0$	126,0 с	116,5 д, $^3J_{\text{CN транс}} = 13,6$
VIа	134,4 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 178,5$, $^3J_{\text{CH}} = 7,3$	120,2 к, $\sum ^2J \sim 9,0$	142,3 д. д, $^1J_{\text{CH}} = 262,6$, $^1J_{\text{CH}} = 2,2$	101,1 уш. с	162,0 к, $\sum ^3J \sim 12,0$	135,3 к, $\sum ^3J \sim 6,0$	126,4 м, $\sum ^3J \sim 14,5$	150,6 м, $\sum ^3J \sim 8,0$	125,7 с	116,4 д, $^3J_{\text{CN транс}} = 13,7$

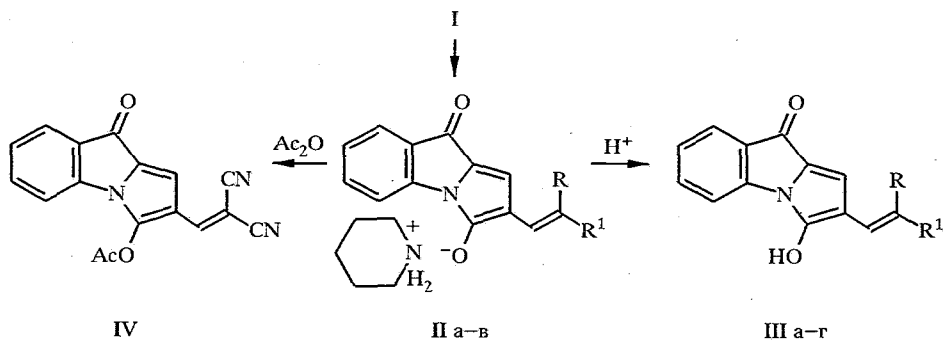
- * Растворитель CDCl_3 для соединений I, Va, VIa и DMCO-D_6 для IIб, IIIа. Для всех исследуемых соединений химические сдвиги C(5), C(6), C(7), C(8) имеют значения 113,8...135,0 м. д., $^1J_{\text{CH}} = 162...168$ Гц; химические сдвиги атомов углерода пиперидинового цикла для I: 23,1 С (γ), $^1J_{\text{CH}} = 130,0, 25,0, 26,4$ С (β, β'), $^1J_{\text{CH}} = 127,0$, $^1J_{\text{CH}} = 129,0, 48,7, 56,8$ С (α, α'), $^1J_{\text{CH}} = 137,0$, $^1J_{\text{CH}} = 140,0$; для IIб: 21,8 С (γ), $^1J_{\text{CH}} = 129,0, 22,5$ С (β, β'), $^1J_{\text{CH}} = 129,8, 40,2$ С (α, α'), $^1J_{\text{CH}} = 142,0$.
- IIIа R,R¹ = $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 161,4 (C=O) м, 14,7, (CH₂CH₃), $^1J_{\text{CH}} = 126,7, 60,6$ (CH₂CH₃), $^1J_{\text{CH}} = 147,4$; Va R,R¹ = $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 161,5 (C=O) м, 14,1 (CH₃), к. т. 62,4 (CH₂) т. к, OCH₃ 60,7 к; VIа R,R¹ = $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 161,4 (C=O) м, 14,1 (CH₃) к. т, 62,3 (CH₂) т. к, OCH₂CH₃ 14,4 (CH₃) к. т, 69,7 (CH₂) т. к.
- ² Для соединения I представлены величины δ ^{13}C для преобладающего изомера В (см. текст). Величины δ ^{13}C минорного изомера Г следующие: 23,3, 26,3, 27,1, 52,2 м. д. ($^1J_{\text{CH}} = 140$ Гц), 57,0, 113,2 (д), 120,5 (д), 134,3 (д), 152,0 м. д. (н). Остальные сигналы маскируются под интенсивными сигналами изомера В.
- ³ В свежеприготовленном растворе соединения IV сигналы атомов углерода C(1), C(2), C(2'), C(3) и COCH₃ уширены из-за гидролиза ацетоксигруппы. В таблице приведены спектральные данные для стоявшего раствора, в котором образовалась уксусная кислота [172,3 (C=O, к, $^1J_{\text{CH}} = 6,7$ Гц), 21,4 м. д. (CH₃, к, $^1J_{\text{CH}} = 128,7$ Гц)].

23,3 (γ -CH₂), 26,3 и 27,1 (β, β' -CH₂), 52,2 и 57,0 м. д. (α, α' -CH₂), причем для сигнала при 52,2 м. д. была определена прямая гетероконстанта спин-спинового взаимодействия $^1J_{CH} = 140$ Гц. Из табл. 1, 2 следует, что величины аналогичных КССВ $^1J_{CH}$ для изомера В (48,7 м. д., $^1J_{CH} = 137$ Гц; 56,8 м. д., $^1J_{CH} = 140$ Гц) практически совпадают с $^1J_{CH}$ для минорного изомера.

Из анализа величин химических сдвигов ЯМР ^{13}C соединения I (табл. 1) следует, что сигнал атома углерода 9-C=O наблюдается при 178,1, а сигнал 3-C=O — при 163,1 м. д., причем в спектре, снятом без развязки от протонов, первый сигнал имеет вид слабоуширенного синглета, а второй является кватретоном за счет спин-спинового взаимодействия с протонами 1-Н и 2'-Н. Такое существенное различие в величинах химических сдвигов ^{13}C двух карбонильных групп позволило нам в дальнейшем определить структуру образующихся в ходе исследуемых реакций соединений (структура типа А или типа В).

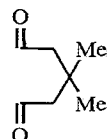
На первом этапе синтетической работы были проведены реакции соединения I с малонитрилом и циануксусным эфиром. Процесс протекает легко (что связано, вероятно, с выигрышем энергии за счет ароматизации пиррольного цикла), и образовавшиеся пиперидиниевые соли α -циано- β -(3-гидрокси-9-оксо-пирроло [1,2-а]индолил-2)акрилового эфира IIa и акрилонитрила IIб выделены с почти количественным выходом. В ИК спектрах солей IIa,б наблюдаются полосы поглощения в области 3420, 3320 (NH⁺), 2200 (CN) и 1690 см⁻¹ (для IIa, COOEt). Спектры ПМР хорошо согласуются с предложенными структурами (табл. 1). При обработке соли IIa разбавленной HCl получено соответствующее оксипроизводное IIIa; его аналог IIIб выделен при реакции соли IIб с недостатком диметилсульфата (см. ниже). Оксипроизводные IIIa,б являются довольно сильными органическими кислотами (рK_a IIIб в 50% этаноле 3,46). Ионизация этих соединений приводит к тому, что в среде водного ДМСО-D₆ протоны групп OH участвуют в межмолекулярном обмене с молекулами воды, и поэтому в спектрах ПМР наблюдается общий (OH и H₂) сигнал при 4,15 (для соединений IIIa) и 5,8 м. д. (для соединений IIIб). Кипячение соли IIб в уксусном ангидриде дает 3-ацетоксипроизводное IV.

В спектре ПМР ацетоксипроизводного IV присутствует синглет ацетооксигруппы при 1,92 м. д. (интенсивностью в 3-Н), мультиплетные сигналы протонов бензольного фрагмента в области 7,12...7,60 и два синглета 7,25 и 7,35 м. д., соответствующие протонам 1-Н и 2'-Н (табл. 1). Синглеты слегка расщеплены за счет взаимного дальнего спин-спинового взаимодействия протонов 1-Н и 2'-Н, и величина константы спин-спинового взаимодействия $^4J_{12'}$ ~0,8 Гц (что соответствует трансoidalному расположению связей между протонами 1-Н и 2'-Н). Аналогичное расщепление синглетов 1-Н и 2'-Н протонов наблюдалось и в спектрах ПМР рассмотренных выше соединений IIa,б, IIIa,б, что позволяет говорить о сходстве взаимного расположения бокового фрагмента молекулы 2'-CH=2'-CRR' относительно плоскости тетрацикла в соединениях IIa,б, IIIa,б и IV. Во всех рассмотренных выше спектрах ПМР не удалось надежно отнести наблюдаемые синглеты конкретно к определенному протону (1-Н или 2'-Н), так как значения величин их химических сдвигов очень близки между собой. Можно было ожидать, что в определенной конформации О-этильная группа заместителя COOEt окажется пространственно сближенной с cisoidalно расположенным к ней протоном 2'-Н, и в таком случае эксперимент по ЯЭО помог бы идентифицировать синглет, принадлежащий 2'-Н. Однако облучение сигналов О-этильных протонов не привело к изменению интенсивности ни одного из ароматических синглетов в спектре, что свидетельствует о пространственной удаленности протона 2'-Н и группы -OCH₂CH₃ (и, следовательно, о сближенном расположении протона 2'-Н и группы С=О фрагмента COOCH₂CH₃).



IIa, IIIa R = CN, R¹ = CO₂Et; IIб, IIIб R = R¹ = CN; IIв, IIIв R, R¹ =

IIIг R = CN, R¹ = CO₂Me



Данные табл. 1 показывают, что спектры соединений IV и IIIб весьма близки, что позволило высказать предположение о быстром гидролизе ацетилпроизводного IV в процессе съемки спектра в водном ДМСО. Эксперименты по смешанной пробе, проведенные для IV, подтверждают это предположение: в спектре ПМР соединения IV сигнал 1,92 м. д. заметно увеличивается при добавлении одной капли уксусной кислоты, а спектр смеси IV и IIIб содержит один набор сигналов в области слабого поля (7,25 и 7,35 м. д. для протонов 1-Н и 2'-Н).

Рассмотрение данных, полученных из спектров ЯМР ¹³C соединений IIб, IIIа и IV, и сопоставление их с аналогичными величинами для исходного соединения I позволило решить вопрос о структуре исследуемых веществ (структура А или Б). В спектрах ЯМР ¹³C отнесение протонированных sp²-гибризованных атомов углерода проводилось на основе анализа величин прямых гетероконстант спин-спинового взаимодействия ¹J_{CN}. Известно, что для пятичленных ароматических циклов величины ¹J_{CN} составляют ~170...180 Гц [8]. На этом основании сигнал атома углерода, имеющего ¹J_{CN} ~175...178 Гц, был отнесен к атому С(1); величина химического сдвига его ~110...117,6 м. д. (соединения I, IIб, IIIа, IV, табл. 2). Углероду С(2') в анализируемых спектрах приписан сигнал в области 143...149 м. д., для которого ¹J_{CN} ~146...155 Гц (соединения IIб, IIIа, IV) и 167 Гц (соединение I). Увеличение величины ¹J_{CN} до 167 Гц для исходного соединения связано с наличием гетероатома (N) у атома С(2'). Значение величин химических сдвигов атомов углерода бензольного фрагмента (С(4а), С(5), С(6), С(7), С(8), С(8а)) для соединений I, IIб, IIIа, IV достаточно близки (табл. 2). Как и в спектре исходного соединения I, в спектрах производных IIб, IIIа и IV самый слабополюсный сигнал (171...175 м. д.) соответствует атому углерода фрагмента 9-C=O, что позволяет однозначно приписать исследуемым соединениям структуру А. Следует указать, что значение величины химического сдвига ¹³C для атома С(3) для соединений IIб, IIIа и IV составляет ~161...165 м. д. (обусловлено наличием двух гетероатомов у атома С(3)). В спектрах ЯМР ¹³C соединений IIб, IIIа и IV интересен сигнал атома углерода С(2''), который расположен в достаточно сильном поле [53,0 (IIб), 54,6 (IV) и 82,8 м. д. (IIIа)]. Величины химических сдвигов ¹³C групп CN для соединений IIб, IIIа и IV имеют стандартные значения (табл. 2). В спектрах, снятых без спиновой развязки от протонов, сигнал атома углерода группы CN представлен дублетом, и по величинам КССВ ³J_{CN,2'-H} устанавливалась ориентация групп CN и 2'-H относительно двойной связи С(2')=С(2'') (³J_{CN_{транс},2'-H} ~12...13 Гц, ³J_{CN_{цис},2'-H} ~7 Гц).

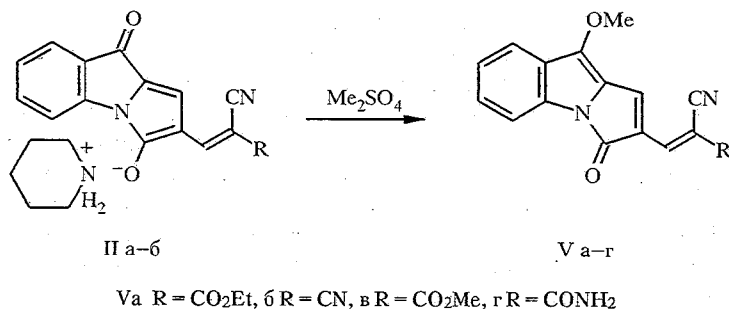
Для ацетоксипроизводного IV при снятии спектров ЯМР ^{13}C также, как и для спектров ПМР наблюдался гидролиз ацетоксигруппы. Так, в спектре свежеприготовленного раствора сигналы атомов углерода $\text{C}(1)$, $\text{C}(2)$, $\text{C}(2')$, $\text{C}(3)$ и COCH_3 были сильно уширены. В спектре, снятом спустя 4...5 ч, указанные сигналы уже были узкими, что соответствовало завершению гидролиза и образованию в растворе уксусной кислоты и соединения IIIб (табл. 2).

Взаимодействие енаминокетона I с димедоном протекает значительно медленнее, и довести процесс до конца даже при длительной выдержке (20 сут, 20 °C или 30 ч при 50...70 °C) не удалось. Вследствие этого промежуточная соль IIв в аналитически чистом виде не была получена. При подкислении раствора соли IIв с низким выходом выделено оксипроизводное IIIв.

Спектр ПМР димедонового производного IIIв подтверждает предложенную структуру (табл. 1). Протон группы 3-ОН, по-видимому, как и в случае соединений IIIа,б, в спектре образует общий с водой растворителя сигнал (3,60 м. д.) (табл. 1).

Следующим этапом работы явилось изучение метилирования полученных солей IIа,б с помощью диметилсульфата. Как видно из структуры солей IIа,б, алкилирование могло протекать как по положению 3, так и с переносом реакционного центра с образованием 9-метоксипроизводного. Положение метоксигруппы (3 или 9) установлено с помощью данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ПМР алкилированных соединений Va,б наблюдаются сигналы метоксигрупп при 4,21 и 4,31 м. д. Из данных табл. 1 видно, что в этих соединениях протоны 1-Н и 2'-Н ($^4J_{12'} = 0,8$ Гц) расположены в более слабом поле, чем аналогичные сигналы в спектрах солей IIа,б (8,00 и 8,40 м. д. для соединений Va и 7,76 и 8,42 м. д. для соединения Vб, отнесение этих сигналов см. ниже).

Спектр ЯМР ^{13}C производного Va существенно отличается от рассмотренных выше спектров ЯМР ^{13}C как исходного соединения I, так синтезированных веществ II—IV (табл. 2). Во-первых, в спектре ЯМР ^{13}C соединений Va отсутствует сигнал в области ~170...180 м. д., который соответствовал бы сигналу атома углерода и группы 9-C=O (как это имело место для соединений I—IV), зато наблюдается сигнал при 151,4 м. д., который в режиме съемки без развязки от протонов имеет вид мультиплета. Во-вторых, сигналы атомов углеродов $\text{C}(1)$ и $\text{C}(2)$ оказались более слабополюсными, чем сигналы аналогичных атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C соединений I—IV. На основе анализа этих данных был сделан вывод о том, что метилирование солей IIа,б протекает по карбонилу в положении 9 трицикла.



С такой структурой метоксипроизводного Va хорошо согласуется сигнал при 151,4 м. д., который отнесен к атому $\text{C}(9)$ и мультиплетность которого обусловлена группой OCH_3 . Атому углерода карбонила в положении 3 соответствует наблюдаемый в спектре сигнал, химический сдвиг которого равен 162,1 м. д. (аналогичен 3-C=O для соединения I). Сигнал атома углерода группы CN (116,5 м. д.) в спектре ЯМР ^{13}C производного Va,

снятом без развязки от протонов, имеет вид дублета с КССВ ${}^3J_{\text{CN},2'-\text{H}} = 13,6$ Гц, что соответствует трансoidalному расположению группы CN и протона 2'-H относительно двойной связи $\text{C}(2')=\text{C}(2'')$.

Для отнесения сигналов протонов 1-H и 2'-H в спектре ПМР производного Va была осуществлена съемка спектра ЯМР ${}^{13}\text{C}$ соединения Va в режиме с селективным подавлением протонов. В результате проведенного эксперимента установлено, что расщепление сигнала атома углерода группы CN вызвано протоном, синглет которого находится при 8,00 м. д., то есть это 2'-H. Тогда синглет с химическим сдвигом 8,40 м. д. соответствует протону 1-H. Эксперимент по ЯЭО (ПМР) для соединения Va показал, что облучение сигнала метоксигруппы приводит к существенному (~25%) увеличению интенсивности синглета протона 1-H при 8,40 м. д., что однозначно свидетельствует о пространственной сближенности протона 1-H и групп OMe, что возможно только для 9-метоксипроизводного. Учитывая, что спектральные характеристики соединений Va,б однотипны, этот вывод относится и к динитрилу Vб (см. табл. 1).

Следует отметить, что для метилирования солей IIa,б необходим по меньшей мере тройной избыток Me_2SO_4 . При проведении реакции соли IIб с полуторакратным избытком диметилсульфата основным продуктом алкилирования является оксипроизводное IIIб, так как происходит преимущественно метилирование пиперидина.

С целью повышения выхода метилирования соединения IIб мы исследовали влияние на ход реакции различных растворителей. Оказалось, что процесс алкилирования весьма чувствителен к характеру применяемого растворителя. В неполярном растворителе (бензоле) высоких выходов алкилированных соединений достичь не удалось из-за низкой растворимости исходного соединения. Поэтому была сделана попытка использовать для реакции алкилирования более полярные растворители. Кипячение соли IIб с тройным избытком диметилсульфата в метаноле в течение 4,5 ч приводит к смеси трех продуктов реакции Vб,в,г. Препаративно полученную смесь разделить нам не удалось. Структура продуктов алкилирования была установлена с помощью спектроскопии ПМР.

В спектре ПМР свежеприготовленного раствора полученной смеси (растворитель ДМСО- D_6) присутствуют три группы однотипных сигналов, различающихся относительной интенсивностью. Для всех компонентов смеси характерно наличие в спектре попарно расщепленных синглетов в области ароматических протонов 8,41 и 7,77 (Vб), 8,44 и 7,87 (Vв) и 8,33 и 7,77 м. д. (Vг). В области сигналов метоксигрупп присутствуют синглеты при 4,29 (Vб), 4,28 (Vв) и 4,24 м. д. (Vг). При 3,85 м. д. наблюдается синглет, который, судя по интенсивности, сопоставим с сигналом протонов группы OCH_3 для эфира Vв и может быть отнесен к сигналу COOCH_3 в этом соединении. Протоны бензольных ядер всех компонентов смеси образуют сигналы в интервале 6,95...7,75 м. д. При 8,05 м. д. находится сильно уширенный сигнал, который можно отнести к одному из двух протонов фрагмента CONH_2 соединения Vг (сигнал второго подвижного протона маскируется мультиплетами ароматических протонов). Судя по относительной интенсивности сигналов, содержание компонентов в смеси следующее: $Vв \gg Vг > Vб$. Были проанализированы технический образец и маточный раствор реакции, и в них, судя по данным спектров ПМР, также преобладающим в смеси является соединение Vв. Следует отметить, что один из синглетов ароматических протонов наблюдается примерно в той же области (~8,40 м. д.), что и сигнал протона 1-H в соединении Va, структура которого однозначно была доказана выше.

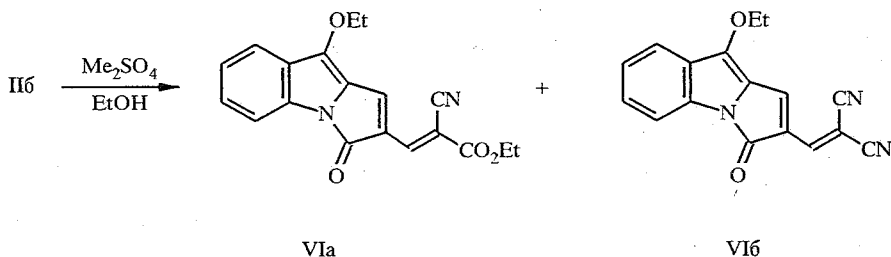
Было обнаружено, что при стоянии растворов анализируемой смеси (7...14 дн.) или при их нагреве происходят изменения в спектрах ПМР: падает интенсивность синглетов протонов групп OCH_3 соединений Vб,в, появляются и постепенно увеличиваются по интенсивности синглеты при

3,21 и 3,75 м. д.; происходят также изменения в области ароматических и винильных протонов. Добавление в стоявшие образцы 1...2 капель метилового спирта показало, что сигнал с химическим сдвигом 3,21 м. д. соответствует метилового спирту, который образуется в ампуле при хранении или нагревании раствора анализируемой смеси. Можно предположить, что соединения Vб,в в растворе подвергаются гидролизу, в ходе которого отщепляется метанол и образуются соединения IIIб и его метоксикарбонильный аналог IIIг. Для соединения Vг гидролиз протекает существенно медленнее и требует длительного нагревания до ~60 °С (~12 ч). Анализируя приведенные выше данные, можно предположить следующее: при метилировании соли IIб избытком диметилсульфата в метаноле на первом этапе образуются целевое соединение Vб, метасульфат пиперидиния и метилсерная кислота. Присутствие соединения Vб в полученной смеси однозначно следует из опыта по добавлению к раствору заведомого образца вещества Vб (полученного ранее) и соответственно усилению в спектре ПМР интенсивности сигналов, отнесенных к этому соединению. Метилсерная кислота катализирует присоединение метанола к циангруппе с образованием иминоэфира, который далее превращается в метоксикарбонильное производное Vв или амид Vг.

Следует отметить, что и для соединений Vв,г нами был проведен эксперимент по ЯЭО, в результате которого однозначно установлена пространственная близость протонов I-Н и OCH₃, что (также как и для соединений Va,б) свидетельствует о структуре соединений Vв,г как 9-метоксипроизводных.

При проведении метилирования соли IIб большим избытком алкилирующего агента и увеличении времени реакции до 40 ч (кипячение в метаноле) по данным спектроскопии ПМР была также получена смесь из трех веществ, одно из которых идентифицировать не удалось, а два других были выделены в индивидуальном виде и представляли собой эфир Vв и амид Vг (см. табл. 1). Для обоих индивидуальных соединений Vв и Vг были изучены спектры ПМР свежеприготовленных и стоявших длительное время растворов, а также растворов, подвергавшихся длительному нагреву (растворитель ДМСО-D₆, температура нагрева ~60 °С, в течение 6 и 12 ч), и показано, что во времени протекает гидролиз 9-метоксигруппы с образованием соответствующих 9-оксопроизводных IIIб,г.

Некоторые изменения в составе реакционной смеси происходят при замене метанола в качестве среды для метилирования на этанол. В этом случае, как было показано с помощью спектроскопии ПМР, образуется смесь двух соединений VIа и б.



Судя по спектрам ПМР, в процессе реакции наряду с метилированием протекает не только трансформация CN → COOEt, но и замена метокси- на этоксигруппу. В спектре ПМР смеси в ДМСО-D₆ наблюдаются сигналы протонов этоксигрупп (COOEt и OEt) для соединения VIа: 1,29 (COOCH₂CH₃), 4,30 (COOCH₂CH₃), 1,51 (OCH₂CH₃) и 4,53 м. д. (OCH₂CH₃) и сигналы группы OEt соединения VIб при 1,51 (OCH₂CH₃) и

4,56 м. д. (OCH_2CH_3) (полные данные спектров см. табл. 1). Судя по относительной интенсивности сигналов, соотношение соединений VIa : VIб составляет 3 : 2, смешанная проба смеси с индивидуальными соединениями VIa,б (получение см. в следующем сообщении) подтверждает сделанные отнесения сигналов. При стоянии раствора смеси в течение недели (DMCO-D_6) наблюдается гидролиз этоксигрупп с образованием соответственно оксипроизводных IIIa,б и этанола [1,05 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$), 3,43 м. д. ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)]. Этот же процесс наблюдался нами и для растворов в DMCO-D_6 индивидуальных соединений*. Обращает на себя внимание сходство спектров ПМР в области сигналов ароматических протонов соединений VIa с Va и VIб с Vб (табл. 1). Результаты проведенного эксперимента по ЯЭО — увеличение интенсивности слабопольного синглета при облучении радиочастотным полем сигнала метиленовых протонов групп OCH_2CH_3 (~20% для VIa и 18% для VIб) — подтверждают пространственную близость данных групп в молекулах соединений VIa,б. Оба эти обстоятельства свидетельствуют в пользу образования при метилировании в этаноле 9-этоксипроизводных VIa,б. Таким образом, в полярных растворителях процесс метилирования соли IIб протекает неоднозначно и более препаративным является использование в качестве растворителя неполярного бензола.

Резюмируя весь описанный материал, следует отметить, что трициклическое енаминокарбонильное соединение I легко вступает в реакцию с веществами, имеющими активное метиленовое звено с образованием солей II, которые с одной стороны гладко превращаются в 2-винилпроизводные пирроло[1,2a]индолов III, а с другой — могут подвергаться O-метилированию диметилсульфатом в неполярных и полярных средах. Существенно, что метилирование протекает не по месту наивысшей электронной плотности (атом кислорода в положении 3), а с переносом реакционного центра — с образованием 9-алкоксипроизводных (V, VI). Другой подход к получению соединений этого типа и использование их в реакции гетероциклизации описаны в нашем последующем сообщении.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений получены на спектрометре Perkin-Elmer 457 в вазелиновом масле, масс-спектры — на масс-спектрометре Varian MAT-112 с непосредственным вводом образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температура ионизационной камеры 180 °С. Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C соединений записаны на приборе Varian XL-200, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинке Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол, 10 : 1. Проявление в УФ свете.

Данные элементного анализа соответствуют рассчитанным.

Пиперидиниевая соль этилового эфира α -циано- β -(3-гидрокси-9-оксопирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (IIa, $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$). К раствору 13,7 г (49 ммоль) енаминокетона I в 300 мл ДМФА добавляют 11,3 г (100 ммоль) циануксусного эфира, 5 мл (36 ммоль) триэтиламина и перемешивают 24 ч при 20 °С. ДМФА упаривают, остаток промывают гексаном, заливают эфиром и оставляют на ночь при -1 °С. Кристаллический осадок отфильтровывают, промывают эфиром, гексаном. Выход соли IIa 18,2 г (95%). $T_{\text{пл}}$ 200...201 °С. ИК спектр: 2200, 1690, 1630, 1620 cm^{-1} . M^+ 308 (85).

Пиперидиниевая соль нитрила α -циано- β -(3-гидрокси-9-оксопирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (IIб, $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$). К раствору 1 г (3,6 ммоль) енаминокетона I в 100 мл ДМФА добавляют 0,24 г (3,6 ммоль) малонитрила и 0,2 мл (1,4 ммоль) триэтиламина и перемешивают 1 ч при 20 °С. ДМФА упаривают, остаток растирают с эфиром, отфильтровывают кристаллический осадок. Выход соли IIб 1,2 г (98%). $T_{\text{пл}}$ 200...201 °С. ИК спектр: 3420, 3320, 2200, 1600 cm^{-1} . M^+ 261 (85).

* В растворе CDCl_3 гидролиз для соединений VIa,б, равно как и для описанных выше соединений IV и V, отмечен не был.

Этиловый эфир α -циано- β -(3-гидрокси-9- оксопирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (Ша, C₁₇H₁₂N₂O₄). К раствору 0,5 г (1,3 ммоль) соли Па в 30 мл абсолютного спирта добавляют 1 мл 1 н. HCl и выдерживают 12 ч при 20 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают абсолютным спиртом, эфиром. Выход оксипроизводного Ша 0,3 г (77%). T_{пл} 248...250 °С. ИК спектр: 2200, 1720, 1630, 1600 см⁻¹. M⁺ · 308.

Нитрил α -циано- β -(3-гидрокси-9-оксопирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (Шб, C₁₅H₁₇N₃O₂). Смесь 1,85 г (5 ммоль) соли Пб и 1,1 г (8 ммоль) диметилсульфата в 100 мл бензола кипятят при перемешивании 15 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают бензолом и получают 1,6 г смеси исходной соли Пб и соединений Шб, Вб. Смесь кипятят в 150 мл бензола, нерастворившийся осадок (1 г) отфильтровывают и перекристаллизовывают из ацетонитрила. Выход соединения Шб 0,85 г (61%). T_{пл} > 290 °С. ИК спектр: 3400, 2200, 1590 см⁻¹. M⁺ · 261.

5,5-Диметил-2-(3-гидрокси-9-оксопирроло[1,2-*a*]индол-2-ил метилен)циклогексан-1,3-дион (Шв, C₂₀H₁₇NO₄). К раствору 0,5 г (1,8 ммоль) енаминокетона I в 45 мл ДМФА добавляют 0,25 г (1,8 ммоль) димедона и 1 мл (7,1 ммоль) триэтиламина и перемешивают 9 сут при 20 °С. ДМФА упаривают, остаток растирают с эфиром, растворяют в 30 мл воды, отфильтровывают от нерастворившегося осадка, получают 0,25 г исходного I. Водный маточный раствор подкисляют 1 мл 1 н. HCl, выдерживают 12 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 0,15 г соединения Шв, которое перекристаллизовывают из абсолютного спирта. Выход 0,02 г (2%). T_{пл} 250 °С с разл. ИК спектр: 3400, 1710, 1650, 1600 см⁻¹. M⁺ · 335.

Нитрил α -циано- β -(3-ацетокси-9-оксопирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (IV, C₁₇H₉N₃O₃). Раствор 0,45 г (1,3 ммоль) соли Пб в 5 мл уксусного ангидрида кипятят 1...2 мин, охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают уксусным ангидридом, эфиром, метанолом, эфиром. Выход соединения IV 0,33 г (85%). T_{пл} 222 °С (из уксусного ангидрида). ИК спектр: 2200, 1780, 1700, 1600 см⁻¹. M⁺ · 303.

Этиловый эфир α -циано- β -(3-оксо-9-метоксипирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (Va, C₁₈H₁₄N₂O₄). К раствору 2 г (5,1 ммоль) соли Па в 50 мл метанола добавляют 2,1 г (17 ммоль) диметилсульфата и кипятят при перемешивании. Через 4 ч и 6 ч от начала кипения добавляют по 1 г (0,85 ммоль) диметилсульфата и кипятят еще 4 ч. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход соединения Va 0,75 г (47%). T_{пл} 204...206 °С (из бензола). ИК спектр: 2200, 1700, 1690, 1600 см⁻¹. M⁺ · 322.

Нитрил α -циано- β -(3-оксо-9-метоксипирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (Vб, C₁₆H₉N₃O₂). А. Бензольный маточный раствор, полученный после кипячения смеси соединений Пб, Шб, Вб (синтез соединения Шб) охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают и получают 0,1 г (7%) соединения Vб. T_{пл} 286...288 °С (из бензола). ИК спектр: 2200, 1700, 1590 см⁻¹. M⁺ · 275.

Б. Смесь 0,5 г (1,4 ммоль) соли Пб и 0,26 г (2,1 ммоль) диметилсульфата в 40 мл бензола кипятят при перемешивании 5 ч. Затем добавляют еще 0,26 г диметилсульфата и кипятят еще 7 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают бензолом. Выход соединения Vб 0,1 г (25%). Температура плавления смешанной пробы вещества с образцом, полученным по способу А, не показывает депрессии.

В. Смесь 0,5 г (1,4 ммоль) соли Пб и 0,26 г (2,1 ммоль) диметилсульфата в 40 мл метанола крипятят при перемешивании 2 ч, затем добавляют еще 0,26 г диметилсульфата и кипятят 2 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, получают соединение Vб (M⁺ · 275) в смеси с эфиром Vв (M⁺ · 308) и амидом Vг (M⁺ · 293) в соотношении Vв >> Vг > Vб по данным спектров ПМР (см. табл. 1).

Амид α -циано- β -(3-оксо-9-метоксипирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (Vг, C₁₆H₁₁N₃O₂). Суспензию 1 г (2,8 ммоль) соли Пб в 70 мл метанола кипятят при перемешивании 42 ч, добавляя по 0,52 г (4,2 ммоль) диметилсульфата каждые 7 ч (6 раз, всего 25,2 ммоль). Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают метанолом, ацетонитрилом и получают 0,65 г смеси соединений Vв, г и неидентифицированного вещества (M₁⁺ · 308, M₂⁺ · 293). Смесь кипятят в 200 мл ацетонитрила, нерастворившийся остаток отфильтровывают и промывают хлороформом. Выход соединений Vг 0,02 г (2%).

Метилловый эфир α -циано- β -(3-оксо-9-метоксипирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (Vв, C₁₇H₁₂N₂O₄). Ацетонитрильный маточный раствор, полученный после кипячения смеси соединений Vв, г и неидентифицированного вещества (синтез соединения Vг) и отделения Vг, упаривают. Остаток перекристаллизовывают из бензола и получают 0,2 г смеси соединения Vв и неидентифицированного вещества в соотношении 70 : 30 по данным спектров ПМР (см. табл. 1).

Смесь повторно перекристаллизовывают из бензола. Выход эфира Vв 0,14 г (16%). $T_{пл}$ 240...241 °С. ИК спектр: 2200, 1710, 1600 $см^{-1}$. M^+ 308.

Этиловый эфир α -циано- β -(3-оксо-9-этоксипирроло[1,2-*a*]индол-2-ил)акриловой кислоты (VIa, $C_{19}H_{16}N_2O_4$). Суспензию 1 г (2,9 ммоль) соли IIa в 50 мл абсолютного спирта кипятят при перемешивании 42 ч, добавляя по 0,52 г (4,2 ммоль) диметилсульфата каждые 14 ч (3 раза, всего 12,6 ммоль). Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Получают 0,65 г смеси соединений VIa,б (M_1^+ 336, M_2^+ 289). Перекристаллизацией из бензола получают 0,3 г (31%) соединения VIa. $T_{пл}$ 196...197 °С. ИК спектр: 2200, 1720, 1690, 1600 $см^{-1}$. M^+ 336.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябова С. Ю., Трофимкин Ю. И., Алексеева Л. М., Богданова Г. А., Шейнкер Ю. Н., Граник В. Г. // ХГС. — 1990. — № 11. — С. 1487.
2. Рябова С. Ю., Трофимкин Ю. И., Алексеева Л. М., Хабарова Л. С., Граник В. Г. // ХГС. — 1991. — № 3. — С. 343.
3. Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // ХГС. — 1991. — № 9. — С. 1991.
4. Ryabova S. Yu., Granik V. G. // Mendeleev commun. — 1992. — N 2. — P. 59.
5. Рябова С. Ю., Тугушева Н. З., Соловьева Н. П., Южаков С. Д., Денисов А. В., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1993. — № 11. — С. 21.
6. Shvo J., Shanap-Atidi H. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 6689.
7. Костюченко Н. П., Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г. // ХГС. — 1974. — № 9. — С. 1212.
8. Hansen P. E. // Progress in N.M.R. Spectroscopy. — 1981. — Vol. 14. — P. 274.

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119021

Поступило в редакцию 22.06.94