

Ш. А. Самсония*, И. Ш. Чикваидзе, Д. О. Каджришвили,
Н. Л. Таргамадзе

ПИРРОЛОИНДОЛЫ

22*. ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ПОЛУЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ИЗОМЕРНЫХ ПИРРОЛОИНДОЛОВ

Разработаны удобные методы синтеза производных ангулярного и линейного пирролоиндолов. Первый основан на бициклизации *m*-фениленбисгидразона этилпирувата в эфирах полифосфорной кислоты по реакции Фишера с одновременным образованием двух пиррольных колец, второй – на достройке пиррольного кольца к молекуле индолина.

Ключевые слова: пирролоиндол, пирролоиндолин, *m*-фениленбисгидразон-этилпируват, циклизация.

Синтетические исследования в области пирролоиндолов создали возможность получения ближайших бифункциональных аналогов биологически важных индольных соединений [5]. Среди них найдены вещества с высокой бактерицидной, антимикробной, противоопухолевой активностью, а также обладающие другими ценными свойствами [6–8]. Известный природный антибиотик СС-1065, молекула которого содержит пирролоиндолиновые фрагменты, во много раз активнее известных противоопухолевых препаратов [9], поэтому разработка новых синтетических методов и синтез новых производных пирролоиндолов представляют большой интерес.

Ранее бициклизацией *m*-фениленбисгидразона этилового эфира пировиноградной кислоты (**1**) путём его кипячения с 20% раствором HCl в абсолютном этаноле нами был синтезирован ангулярный изомер диэтоксикарбонилзамещенного пирролоиндола **2** с выходом 20% [10]. Выход удалось повысить до 60% и при этом было получено соединение **3** – линейный изомер диэфира **2** с выходом 8% [11]. Омылением соединений **2** и **3** были получены соответствующие дикислоты **4** и **5**, декарбоксилирование которых привело к ангулярному и линейному изомерам пирролоиндола **6** и **7** соответственно [10, 11].

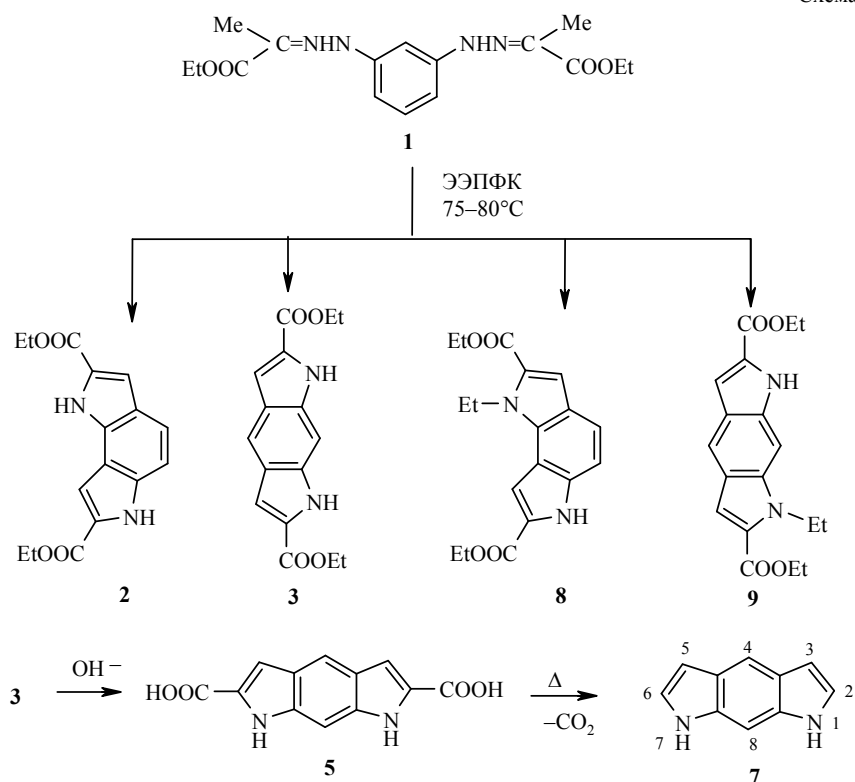
В настоящей работе описаны два метода синтеза изомерных пирролоиндолов **6**, **7** и их производных, разработанные нами с целью увеличения выходов известных и получения новых соединений этой группы.

* Сообщения 18–21 см. [1–4].

Первый метод основан на указанной выше бициклизации бисгидразона **1** по реакции Фишера с одновременным образованием двух пиррольных колец (схема 1), второй – на построении пиррольного кольца в производном индолина (схема 2).

В качестве катализатора бициклизации бисгидразона **1** нами изучены разные конденсирующие средства. Показано, что в жёстких условиях, в присутствии $ZnCl_2$, ПФК или смеси $AcOH/H_2SO_4$, происходит значительное осмоление реакционной массы. Как упоминалось выше, малоэффективным был и 20% раствор HCl в абсолютном этаноле [10]. Для бициклизации соединения **1** наиболее удачным конденсирующим средством оказалась смесь этиловых эфиров ПФК (ЭЭПФК). Следует отметить, что ни ЭЭПФК, ни другие перечисленные выше реагенты не оказались эффективными для циклизации *m*-фениленбисгидразона самой пировиноградной кислоты.

Схема 1



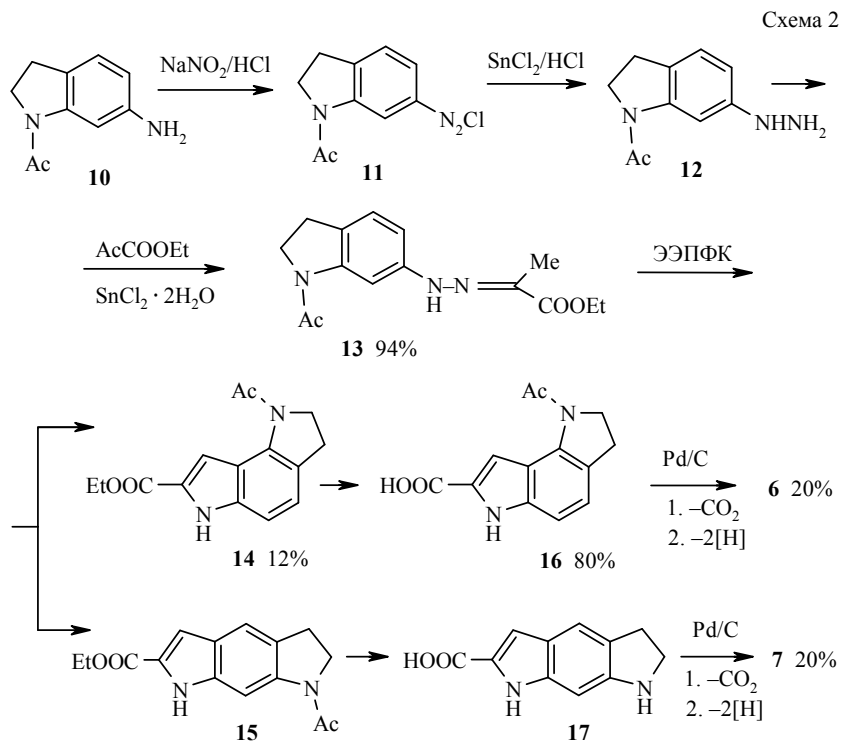
В процессе реакции из бисгидразона **1** при 75–80 °С образуется смесь производных пирролоиндолов ангулярного и линейного строения **2**, **3**, **8**, **9** (общий выход 69–74%) с преобладанием ангулярного изомера **2** (выход 65%). Известно, что ангулярное строение многоядерных конденсированных ароматических систем энергетически более выгодно, чем линейное [12, 13]. Основной изомер **2** легко очищается от остальных продуктов реакции кипячением полученной смеси с 2-пропанолом в течение 2–3 мин.

Колоночной хроматографией отмытых 2-пропанолом примесей выделены линейный изомер **3** (выход 8%) и не описанные ранее N-этилпроизводные пирролоиндолов **8** и **9** (выходы 0.5 и 0.5%). Показано, что эти соединения не образуются при нагревании чистых образцов диэфиров **2** и **3** с ЭЭПФК в указанных условиях. Вероятно, они получаются в результате алкилирования аминного азота бисгидразона **1** продуктами разложения ЭЭПФК [14] с последующей циклизацией, что согласуется с литературными данными [15, 16]. Индолизация индивидуальных стереоизомеров *m*-фениленбисгидразона **1** проходит с одинаковыми выходами.

Таким образом, описанный выше метод прост и эффективен для получения ангулярного изомера **2**, на основе которого могут быть получены другие производные ангулярного пирролоиндола **6**.

Омылением диэфира **3** с высоким выходом получена дикислота **5**, термическое декарбосилирование которой проходит с большими потерями (осмоление). Выход линейного пирролоиндола **7** составляет 20%.

Второй метод представляет новый общий подход к получению изомерных пирролоиндолов **6**, **7** и их производных исходя из 1-ацетил-6-аминоиндолина (**10**) (схема 2).



Диазотирование аминоиндолина **10** проводили обычным способом с последующим восстановлением соли диазония **11** до гидразина **12**.

Конденсацией последнего с этиловым эфиром пировиноградной кислоты получен гидразон **13** в виде смеси *син*- и *анти*-изомеров (общий

выход 94%). При циклизации этой смеси в ЭЭПФК образуется смесь (1:5) ангулярного **14** и линейного **15** пирролоиндолинов. Низкий выход ангулярного изомера **14**, по-видимому, обусловлен пространственным влиянием N-ацетильной группы.

Гидролизом сложноэфирной и ацетильной групп соединений **14** и **15** с последующими одновременными декарбоксилированием и дегидрированием образовавшихся карбоновых кислот **16** и **17** получены незамещённые пирролоиндолы **6** и **7** соответственно.

Таким образом, второй метод удобен для получения линейного пирролоиндола и его производных.

Состав и строение синтезированных новых соединений **8**, **9**, **14** и **15** подтверждены данными элементного анализа, а также ИК, УФ, ЯМР ^1H и масс-спектров

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе THERMO NICOLET, AVATAR 370, УФ спектры – на спектрофотометре Specord-UV в этиловом спирте. Спектры ЯМР ^1H получали на спектрофотометре Varian Mercury-300 VX (300 МГц) в ацетоне- d_6 (соединения **8**, **9** и **14**) и ДМСО- d_6 (соединение **15**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре RIBERMAG R-10-10B (энергия ионизирующих электронов до 70 эВ). Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли на пластинках Silufol UV-254. Для препаративной колоночной хроматографии (КХ) применяли силикагель 100–160 мк.

Бисгидразон **1** синтезировали по известной методике [10]. N-Ацетиламиноиндолин **10** получали по известной методике [17].

Диэтиловый эфир 1Н,6Н-пирроло[2,3-е]индол-2,7-дикарбоновой кислоты (2), диэтиловый эфир 1Н,7Н-пирроло[3,2-ф]индол-2,6-дикарбоновой кислоты (3), диэтиловый эфир 1-этил-1Н,6Н-пирроло[2,3-е]индол-2,7-дикарбоновой кислоты (8), диэтиловый эфир 1-этил-1Н,7Н-пирроло[3,2-ф]индол-2,6-дикарбоновой кислоты (9). К 106 г ЭЭПФК при 60 °С и перемешивании прибавляют 10.69 г (32 ммоль) бисгидразона **1**. Температура смеси резко поднимается до 90 °С, образовавшийся прозрачный раствор выдерживают 20 мин при 75–80 °С, охлаждают и выливают в холодную воду. Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают, кипятят 2–3 мин с 50 мл 2-пропанола и отфильтровывают без охлаждения. После указанной трёхкратной обработки 2-пропанолом получают 5.85 г (61%) соединения **2**, которое очищают КХ, элюент бензол–эфир, 10:1. После упаривания фракции с R_f 0.52 (бензол–этилацетат, 5:1) остаток – диэфир **2** имеет т. пл. 266–267 °С (т. пл. 266–267 °С [10]).

Суммарный фильтрат после описанной выше обработки 2-пропанолом упаривают, остаток разделяют КХ, элюент петролейный эфир–диэтиловый эфир, 4:1. После упаривания элюата с R_f 0.65 (бензол–этилацетат, 6:1) получают 0.05 г (0.5%) соединения **8**. Светло-жёлтые кристаллы, т. пл. 157–159 °С. ИК спектр (хлороформ), ν , см^{-1} : 3460 (N–H), 1700 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 207 (4.36), 294 (4.68). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (6H, т, $J = 7.3$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.50 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 4.27 (2H, к, $J = 7.3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.36 (2H, к, $J = 7.3$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.91 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 7.35 (1H, с, H-3); 7.39 (1H, д. д, $J_{4,5} = 8.8$, $J_{5,8} = 0.7$, H-5); 7.55 (1H, д, $J_{4,5} = 8.8$, H-4); 7.59 (1H, д. д, $J_{5,8} = 0.7$, $J_{6,8} = 2.1$, H-8); 11.5 (1H, уш. с, H-6). Найдено, %: C 66.16; H 6.42; N 8.38. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 65.84; H 6.14; N 8.53.

Из элюата с R_f 0.54 (бензол–этилацетат, 6:1) выделяют 0.052 г (0.5%) соединения **9**. Т. пл. 187–188 °С. ИК спектр (хлороформ), ν , см^{-1} : 3465 (N–H), 1710 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 219 (4.52); 231 (4.38) пл.; 300 (4.77); 336 (4.24) пл.; 350 (4.41). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (6H, т, $J = 7.3$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 1.55 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 4.36 (4H, к, $J = 7.3$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 4.64 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$); 7.25 (1H, д, $J_{5,7} = 2.1$, $J_{5,8} = 0.9$, H-5); 7.36 (1H, д, $J_{3,8} = 0.9$, H-3); 7.50 (1H, к, $J = 0.9$, H-8); 8.00 (1H, д, $J_{4,8} = 0.9$, H-4); 10.45 (1H, уш. с, H-7). Найдено, %: С 66.72; Н 6.15; N 8.36. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.84; Н 6.14; N 8.53.

Элюирование продолжают смесью бензол–диэтиловый эфир, 10:1. Из элюата с R_f 0.52 (бензол–ацетон, 5:1) выделяют 0.38 г (4%) соединения **2**, идентичного образцу, полученному после обработки осадка из реакционной смеси 2-пропанолом (ТСХ, т. пл.).

Из элюата с R_f 0.55 (бензолэтилацетат, 3:1) выделяют 0.76 г (8%) соединения **3**. Т. пл. 227–228 °С (т. пл. 227–228 °С [11]).

1H,7H-Пирроло[3,2-f]индол-2,6-дикарбоновая кислота (5). К суспензии 3 г (10 ммоль) диэфира **3** в 50 мл *n*-бутилового спирта добавляют раствор 45 г КОН в 330 мл воды, смесь кипятят 1.5 ч при перемешивании, охлаждают. Водный слой отделяют, подкисляют водной HCl до pH 1 и выдерживают 12 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат в вакууме. Получают 1.65 г (68%) дикислоты **5**. Т. разл. 240 °С (т. разл. 240 °С [11]).

1-Ацетилиндолин-6-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (13). Раствор соли диазония **11**, полученный диазотированием 1 г (6 ммоль) 1-ацетил-6-аминоиндолина (**10**), при перемешивании медленно добавляют к охлаждённому до –8 °С раствору 6 г (24 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл 18% HCl. Образовавшуюся суспензию перемешивают 2 ч при –8–0 °С, разбавляют 100 мл воды, нагревают до 70 °С, добавляют AcONa до pH 3–4 и быстро фильтруют. К охлаждённому фильтрату при перемешивании медленно добавляют раствор 1 мл (9 ммоль) этилового эфира пировиноградной кислоты в 1–2 мл этанола и перемешивают 2 ч. Полученный жёлтый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 1.38 г (94%) смеси изомеров гидразона **13**, которую разделяют КХ, элюент бензол–ацетон, 6:1. Из элюата с R_f 0.55 (бензол–ацетон, 3:1) выделяют 0.15 г (11%) *син*-изомера. Т. пл. 155–156 °С (т. пл. 155–156 °С [18]). Из элюата с R_f 0.33 (бензол–ацетон, 3:1) выделяют 1 г (71%) *анти*-изомера **13**. Т. пл. 198–199 °С (т. пл. 198–199 °С [18]).

Этиловый эфир 1-ацетил-2,3-дигидро-1H,6H-пирроло[2,3-e]индол-7-карбоновой кислоты (14) и этиловый эфир 7-ацетил-5,6-дигидро-1H,7H-пирроло[3,2-f]индол-2-карбоновой кислоты (15). Суспензию 10 г (35 ммоль) гидразона **13** в 100 г ЭЭПФК перемешивают 1 ч при 70–80 °С, далее охлаждают и выливают на лёд. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Получают 7.13 г (75%) смеси соединений **14** и **15**, которую разделяют КХ, элюент бензол–ацетон, 6:1. Из элюата с R_f 0.25 (бензол–ацетон, 9:1) выделяют 1.3 г (12%) эфира **14**. Т. пл. 185–186 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 3320 (N–H), 1730, 1620 (C=O). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 204.5 (4.14), 245 (4.43), 294 (4.08), 306 (4.19), 340 (3.84). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.20 (3H, с, CH_3CO); 3.22 (2H, т, $J = 8.1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.12 (2H, т, $J = 8.1$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.27 (2H, к, $J = 7.0$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 7.09 (1H, д, $J_{4,5} = 8.6$, $J_{5,8} = 0.7$, H-5); 7.29 (1H, д, $J_{4,5} = 8.6$, H-4); 7.62 (1H, д, $J_{5,8} = 0.7$, $J_{6,8} = 1.6$, H-8); 11.40 (1H, уш. с, H-6). Найдено, %: С 66.5; Н 6.1; N 10.1; m/z 272 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 66.16; Н 5.92; N 10.29. $M = 272.2991$.

Из элюата с R_f 0.14 (бензол–ацетон, 9:1) выделяют 6 г (63%) эфира **15**. Т. пл. 291–292 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 3230 (N–H), 1760, 1690

(C=O). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 202 (4.27), 205 пл. (3.39), 229.8 (4.20), 252 (4.25), 260 пл. (4.02), 311 пл. (4.02), 328 (4.27), 339 (4.32). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 (3H, т, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 2.19 (3H, с, CH_3CO); 3.20 (2H, т, $J = 8.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.14 (2H, т, $J = 8.3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 4.30 (2H, к, $J = 7.1$, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$); 6.95 (1H, д, д, $J_{5,7} = 1.8$, $J_{5,8} = 0.8$, H-5); 7.32 (1H, д, $J_{4,8} = 0.7$, H-4); 8.20 (1H, м, H-8); 11.34 (1H, уш. с, H-7). Найдено, %: C 66.5; H 6.0; N 10.2; m/z 272 [M]⁺. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 66.16; H 5.92; N 10.29. $M = 272.2991$.

1Н,6Н-Пирроло[2,3-е]индол (6). Смесь 6 г KOH, 24 мл воды и 3.4 г (12.5 ммоль) соединения **14** кипятят 2 ч, далее охлаждают, фильтруют и подкисляют до pH 5. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат, получают 2 г (80%) кислоты **16**, которую выдерживают 10 мин с 0.7 г Pd/C при 250–300 °С в атмосфере аргона. Из реакционной смеси КХ (элюент бензол) выделяют 0.31 г (20%). Т. пл. 134–135 °С (т. пл. 134–135 °С [10]).

1Н,7Н-Пирроло[3,2-г]индол (7). А. Выдерживают 1.22 г (5 ммоль) дикислоты **5** в атмосфере аргона при 240–245 °С в течение 10 мин. Из реакционной смеси КХ (элюент бензол) выделяют 0.16 г (20%) продукта **7**. Т. пл. 215–217 °С (из октана) (т. пл. 215–217 °С [11]).

Б. По приведённым выше методикам омыления эфира **14** и декарбок-силирования кислоты **16** из 3.4 г (12.5 ммоль) эфира **15** через кислоту **17** получают 0.31 г (20%) продукта **7**. Т. пл. 216–217 °С, смесь с образцом, полученном по методу А, не даёт депрессии т. пл.

Данный проект осуществлен при финансовой поддержке Национального научного фонда Грузии (Грант GNSF/STO7/4-181).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Ш. Чикваидзе, Ш. А. Самсония, Н. Ш. Ломадзе, Н. Л. Таргамдзе, З. Б. Салия, *ХГС*, 1656 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1421 (2000)].
2. Ш. А. Самсония, М. В. Трапаидзе, Н. А. Купрашвили, *Изв. АН Грузии, Сер. хим.*, **27**, 253 (2001).
3. Д. О. Каджришвили, Ш. А. Самсония, Н. Н. Суворов, Н. Ш. Самсония, С. Х. Киладзе, *Georgian Engng. News*, No. 4, 165 (2005).
4. Д. О. Каджришвили, Ш. А. Самсония, Н. М. Яшвили, А. Ш. Самсония, *Georgian Engng. News*, No. 4, 168 (2005).
5. Ш. А. Самсония, Н. Л. Таргамдзе, Н. Н. Суворов, *Успехи химии*, **63**, 866 (1994).
6. Ш. А. Самсония, М. В. Трапаидзе, Н. Л. Таргамдзе, И. Ш. Чикваидзе, Н. Н. Суворов, Н. Н. Ершова, В. А. Чернов, *Сообщ. АН ГССР*, **100**, 337 (1980).
7. Ш. А. Самсония, Б. А. Медведев, Д. О. Каджришвили, Д. М. Табидзе, М. Д. Машковский, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, 1335 (1982).
8. Ш. А. Самсония, З. Ш. Ломтатидзе, С. В. Долидзе, Н. Н. Суворов, *Хим. фарм. журн.*, 1452 (1984).
9. V. H. Rawal, R. I. Iones, M. P. Gava, *Heterocycles*, **25**, 701 (1987).
10. Ш. А. Самсония, Н. Л. Таргамдзе, Л. Г. Третьякова, Т. К. Ефимова, К. Ф. Турчин, И. М. Гвердцители, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 938 (1977). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **13**, 757 (1977)].
11. Ш. А. Самсония, Н. Л. Таргамдзе, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 849 (1980).
12. D. A. Kinsley, S. G. P. Plant, *J. Chem. Soc.*, 1 (1958).
13. Н. Н. Суворов, Ж. Ф. Сергеева, А. П. Грязнов, В. П. Шабунова, Л. Г. Третьякова, Г. К. Ершова, Т. А. Володина, И. А. Морозова, Р. Н. Ахвледиани, А. Ш. Васильев, Т. К. Трубыцина, *Тр. МХТИ им. Д. И. Менделеева*, **94**, 23 (1977).

14. I. Kanaoka, I. Van, O. Yonemitsu, K. Tanie, K. Miyashita, *Chem. Ind.*, 473 (1965).
15. Ю. П. Китаев, Б. И. Бузыкин, *Гидразоны*, Наука, Москва, 1974, с. 121.
16. И. И. Грандберг, Д. В. Сибирякова, Л. В. Бровкин, *ХГС*, 94 (1969). [*Chem. Heterocycl. Contr.*, 5, 75 (1969)].
17. Г. И. Жутгиету, Б. А. Будилин, А. Н. Кост, *Препаративная химия индола*, Штиинца, Кишинев, 1975, с. 160.
18. Н. А. Купрашвили, М. В. Трапаидзе, Д. О. Каджришвили, Ш. А. Самсония, Н. Н. Суворов, *Сообщения АН ГССР*, № 2, 118 (1985).

*Тбилисский государственный университет
им. Иване Джавахишвили, Тбилиси 0179, Грузия
e-mail: shota.samsonia@tsu.ge*

Поступило 15.12.2008