

А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов,
К. Ф. Турчин, Н. Н. Суворов

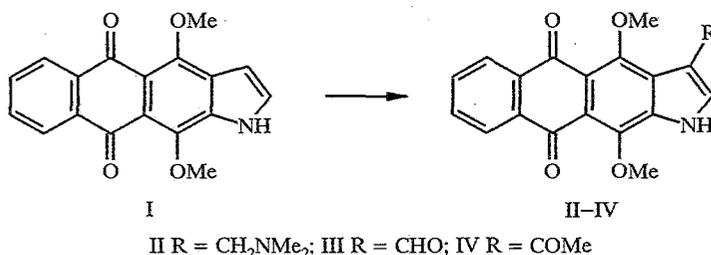
НАФТОИНДОЛЫ

8*. РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ 4,11-ДИМЕТОКСИНАФТО[2,3-*f*]ИНДОЛ-5,10-ДИОНА

Для 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона исследованы некоторые реакции электрофильного замещения, характерные для производных индола. В результате реакций Вильсмейера, Манниха и ацилирования получены соответствующие 3-производные 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона.

С целью изучения реакционной способности синтезированного ранее 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона [1] нами исследованы некоторые типичные для соединений индольного ряда реакции электрофильного замещения с участием слабых электрофилов — реакции Вильсмейера, Манниха, ацилирования.

По реакции Манниха взаимодействием 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (I) с диметиламином и формальдегидом при 25 °С по методу [2] получен 3-*N,N*-диметиламинометил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (II) с выходом 70%.



Применение более эффективного аминотилирующего агента — хлорида *N,N*-диметил(метилен)аммония (кристаллический реагент Манниха) [3] позволило получить хроматографически чистое, не требующее дополнительной очистки соединение II и повысить его выход до 85%.

Сравнение показало, что реакционная способность незамещенного нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона [4] и нафтоиндолдиона I в реакции аминотилирования для обоих соединений практически одинакова — выход оснований Манниха 88 и 85% соответственно.

Формилирование по методу Вильсмейера—Хаака [5] является удобным способом получения альдегидов индольного ряда. При подборе оптимальных условий проведения реакции Вильсмейера для 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (I) с хлорокисью фосфора и *N,N*-диметилформамидом мы варьировали соотношение реагентов и температурный режим. Максимальный выход (60%) 3-формил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (III) наблюдался при 75 °С и соотношении реагентов 1 : 3 : 12. Повышение температуры реакции (как и понижение) приводит к резкому

* Сообщение 7 см. [1].

снижению выхода альдегида из-за значительного осмоления реакционной массы. Выход продукта формилирования нафтоиндолдиона I в реакции Вильсмейера оказался ниже, чем 3-формильного производного нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (68%), описанного в работе [4].

Ацилированием по реакции Фриделя—Крафтса [6] соединения I уксусным ангидридом в присутствии $TiCl_4$ при 0...5 °C получен 3-ацетил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (IV) с более низким выходом (62%), чем при ацилировании незамещенного нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (79%). Замена $TiCl_4$ на $SnCl_4$ или $AlCl_3$ практически не влияет на выход 3-ацетильного производного IV.

Спектры ПМР соединений II—IV подтверждают ориентацию электрофильного замещения по положению 3 пиррольного кольца, о чем свидетельствуют отсутствие сигналов протона 3-H, превращение сигналов протонов 2-H из мультиплетов в дублеты и их смещение по сравнению со спектром исходного нафтоиндолдиона I соответственно на 0,81 (соединение II), 1,4 (соединение III) и 1,92 м. д. (соединение IV) в слабополюсную область спектра. В спектре ПМР основания Манниха II появляются синглетные сигналы протонов: метиленового фрагмента при 4,3 и диметиламиногруппы при 2,41 м. д. В спектре ПМР альдегида III в слабополюсной области спектра появляется характерный синглетный сигнал протона альдегидной группы при 10,49 м. д., а в спектре 3-ацетильного производного IV в сильнополюсной области спектра — синглетный сигнал протонов ацетильной группы при 2,69 м. д. Кроме того, в спектрах ПМР производных II, III наблюдается смещение уширенных синглетных сигналов протонов групп N—H относительно сигнала группы N—H в спектре исходного нафтоиндолдиона I в слабое поле на 0,8 и 0,47 м. д. соответственно. Сигналы остальных протонов в спектрах соединений II—IV смещаются незначительно.

В ИК спектрах соединений II—IV наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1660...1670 и 3150...3350 cm^{-1} , обусловленные валентными колебаниями групп C=O и N—H соответственно. Кроме того, в ИК спектрах альдегида III и 3-ацетильного производного IV в области 1730 и 1690 cm^{-1} появляются дополнительные полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями группы C=O альдегидного и ацетильного фрагментов.

В масс-спектрах* соединений II—IV имеются интенсивные пики молекулярных ионов M^+ 364, 335 и 349, что соответствует расчетным значениям.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на спектрометре Varian Unity 400. Внутренний стандарт ТМС. ИК спектры сняты на спектрометре Perkin-Elmer 599 в вазелиновом масле, масс-спектры — на хромато-масс-спектрометре Varian MAT-112. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Препаративную хроматографию осуществляли на силикагеле марки L 40/100.

3-N,N-Диметиламинометил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (II). К раствору 0,2 г (0,65 ммоль) 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона I в 20 мл ДМФА добавляют 0,2 г (2,2 ммоль) хлорида N,N-диметил(метилен)аммония. Смесь нагревают при 75...80 °C 3 ч, охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду. К смеси добавляют 20 мл 20% $NaHCO_3$ и экстрагируют толуолом (3 × 50 мл). Экстракт промывают водой, сушат $MgSO_4$ и упаривают в вакууме. Кристаллизацией полученного соединения из смеси гептан—метанол, 3 : 1, получают 0,2 г (85%) 3-N,N-диметиламинометил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (II) в виде

* Для пиков ионов приведены значения m/z , в скобках — относительные интенсивности в % к максимальному.

кристаллов желтого цвета. $T_{пл}$ 143...144 °С. Спектр ПМР (в $CDCl_3$): 13,18 (1H, м, N—H), 8,22 (1H, д, 2-H), 7,71 (2H, м, 6-H, 9-H), 7,51 (2H, м, 7-H, 8-H), 4,30 (2H, с, CH_2), 4,10 (3H, с, OCH_3), 4,07 (3H, с, OCH_3), 2,41 м. д. (6H, с, $N(CH_3)_2$). ИК спектр: 3260 (N—H), 1670 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр: 364(100), 326(70), 320(50), 293(45), 274(64), 252(47), 215(39). Найдено, %: C 69,2; H 5,6; N 7,8. $C_{21}H_{20}N_2O_4$. Вычислено, %: C 69,2; H 5,5; N 7,7. M^+ 364.

3-Формил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (III). К 0,31 мл (4 ммоль) свеже-перегнанного ДМФА при -5 °С добавляют при перемешивании 0,1 мл (1 ммоль) хлорокиси фосфора, перемешивают при комнатной температуре 1 ч, охлаждают до -5 °С, добавляют раствор 0,1 г (0,32 ммоль) 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (I) в 5 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивают 1 ч при 75 °С. После охлаждения до комнатной температуры выливают в воду, добавляют 10% раствор КОН до pH 7, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Осадок хроматографируют (силикагель, эфир—бензол, 1 : 3). Получают 0,13 г (60%) 3-формил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (III) в виде кристаллов желтого цвета. $T_{пл}$ 263...265 °С (из диоксана). Спектр ПМР (в $DMCO-D_6$): 12,85 (1H, м, N—H), 10,49 (1H, с, COH), 8,81 (1H, д, 2-H), 7,74 (2H, м, 6-H, 9-H), 7,54 (2H, м, 7-H, 8-H), 4,11 (3H, с, OCH_3), 4,08 м. д. (3H, с, OCH_3). ИК спектр: 3320 (N—H), 1730, 1660 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр: 335(100), 320(23), 305(20), 288(30), 248(15), 193(10). Найдено, %: C 68,0; H 3,9; N 4,1. $C_{19}H_{13}NO_5$. Вычислено, %: C 68,0; H 3,9; N 4,2. M^+ 335.

3-Ацетил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (IV). К 2 мл уксусного ангидрида добавляют 0,2 мл $TiCl_4$ (1,2 ммоль) при 0 °С, перемешивают 10 мин и при температуре не выше 5 °С добавляют раствор 0,1 г (0,32 ммоль) 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (I) в 10 мл дихлорэтана. Реакционную массу выдерживают 20 ч при 0 °С, периодически перемешивая. Затем смесь выливают в воду и экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл). Экстракт промывают водой, сушат $MgSO_4$ и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют (силикагель, эфир—бензол, 1 : 1). Получают 0,075 г (62%) 3-ацетил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (IV) в виде кристаллов желтого цвета. $T_{пл}$ 278...279 °С (из диоксана). Спектр ПМР (в $DMCO-D_6$): 12,15 (1H, м, N—H), 8,23 (1H, д, 2-H), 7,97 (2H, м, 6-H, 9-H), 7,73 (2H, м, 7-H, 8-H), 4,10 (3H, с, OCH_3), 4,00 (3H, с, OCH_3), 2,69 м. д. (3H, с, 3-Ac). ИК спектр: 3250 (N—H), 1690, 1660 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр: 349(100), 334(21), 316(18), 302(27), 288(18), 276(20). Найдено, %: C 69,0; H 4,2; N 4,1. $C_{20}H_{15}NO_5$. Вычислено, %: C 68,8; H 4,3; N 4,0. M^+ 349.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Щекотихин А. Е., Буянов В. Н., Турчин К. Ф., Баберкина Е. П., Авраменко Г. В., Суворов Н. Н. // ХГС. — 1996. — № 8. — С. 1050.
2. Kuhn H., Stein O. // Ber. — 1937. — Bd 70. — S. 567.
3. Kinast C., Teitze L. F. // Angew. Chem. — 1976. — Bd 88. — S. 261.
4. Воробьева С. Л., Буянов В. Н., Левина И. И., Суворов Н. Н. // ХГС. — 1989. — № 6. — С. 783.
5. Vilsmeier A., Haack A. // Ber. — 1927. — Bd 60. — S. 119.
6. De Graw J., Goodman L. // J. Med. Chem. — 1964. — Vol. 7. — P. 213.

Российский химико-технологический
университет, Москва 125190

Поступило в редакцию 27.05.98

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815
e-mail: scheka@rogov.mccme.ru