

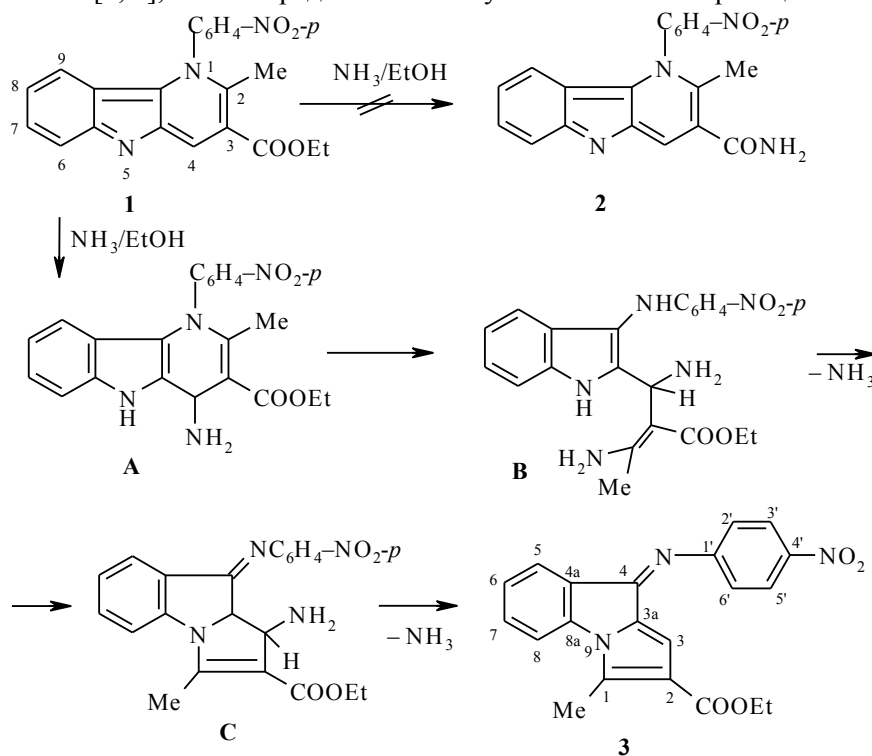
С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, А. С. Шашков^а, В. Г. Граник

НЕОЖИДАННАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 1Н- δ -КАРБОЛИНОВ
В ПИРРОЛО[1,2-*a*]ИНДОЛЫ

При нагревании 1Н-2-метил-1-*n*-нитрофенил-3-этоксикарбонилпиридо[3,2-*b*]индола (**1**) в спиртовых растворах аммиака наблюдается неизвестная ранее рециклизация, которая приводит к образованию 2-алкоксикарбонил-3-метил-9-*n*-нитрофенилимино-9Н-пирроло[1,2-*a*]индолам (**3**, **6**).

Ключевые слова: δ -карболин, пиридо[3,2-*b*]индол, пирроло[1,2-*a*]индол, гидролиз, перэтерификация, рециклизация.

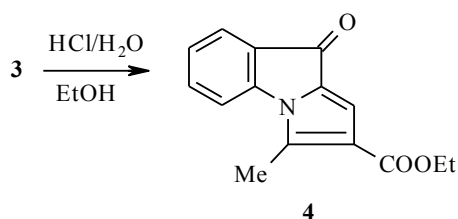
В продолжение исследований синтеза и свойств производных пиридо[3,2-*b*]индола, полученных на основе 1-ацетилиндоксила, в настоящей работе изучена реакция 1Н-2-метил-1-*n*-нитрофенил-3-этоксикарбонилпиридо[3,2-*b*]индола (**1**) [1] с аммиаком с целью получения соответствующего карбамида **2**. Однако оказалось, что при нагревании соединения **1** в этанольном растворе аммиака при 100 °С в автоклаве в течение 8 ч процесс протекает по иному направлению и неожиданно приводит к образованию 2-этоксикарбонил-3-метил-9-*n*-нитрофенилимино-9Н-пирроло[1,2-*a*]индола (**3**) с выходом 75%. Учитывая, что производные 2-амино- δ -карболина способны присоединять по положению 4 нуклеофильные реагенты [2, 3], можно представить схему этой необычной реакции:



На первом этапе происходит присоединение аммиака с образованием производного 4-амино-1,4-дигидро- δ -карболина **A**. Возможность этого процесса обусловлена перестройкой двойных связей с образованием ароматического индольного цикла. 1,4-Дигидропиридиновый фрагмент, являющийся циклическим енамином, способен раскрываться под действием нуклеофильных реагентов, (в данном случае раскрытие происходит в процессе реакции переаминирования [4]), с образованием енамина индольного ряда **B**, который далее циклизуется в производное пирроло[1,2-*a*]индола **C** и, затем, превращается в конечный продукт **3**.

Следует отметить, что в литературе описано раскрытие 1,4-дигидропиридинов под действием кислот [5].

Как видно из предложенной схемы, в результате этой необычной рециклизации пиридиновый фрагмент соединения **1** трансформируется в пиррольный с образованием изомерного пирроло[1,2-*a*]индола **3**. О протекании такой изомеризации свидетельствует тот факт, что молекулярные веса исходного и полученного соединений одинаковы (масс-спектры: $[M]^+$ 375), хотя фрагментация под действием электронного удара различна. Строение соединения **3** однозначно следует из сопоставления его спектра ЯМР ^1H со спектром исходного δ -карболина **1**, и со спектром 1-метил-4-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пирроло[1,2-*a*]индола (**4**) описанного ранее в литературе [6] и выделенного в результате гидролиза трициклического производного **3** в кислой среде.



В спектре ЯМР ^1H соединения **3** наблюдаются следующие сигналы (DMCO- d_6), δ , м. д.: 1.17 (3H, т, 2-COOCH₂CH₃); 4.08 (2H, к, 2-COOCH₂CH₃); 2.74 (3H, с, 1-CH₃); 7.06, 8.20 (4H, A₂B₂-система, 1-*n*-нитрофенил); 7.20 (1H, т, 6-Н); 7.40 (1H, д, 8-Н); 7.42 (1H, т, 7-Н); 7.75 (1H, д, 5-Н) и 5.93 (1H, с, 3-Н). При сравнении данного спектра со спектром исходного δ -карболина **1** [1] установлено, что оба спектра имеют одинаковый набор сигналов, которые, однако, заметно отличаются по химическим сдвигам. Особенно это касается химических сдвигов протонов 3-Н и 4-Н; 5-Н и 9-Н в соединениях **3** и **1** соответственно. Сигнал протона в положении 3 (~5.93 м. д.) трицикла **3** находится в области более сильного поля по сравнению с сигналом протона в положении 4 (~8.9 м. д.) δ -карболина **1**, что обусловлено двумя факторами: во-первых принадлежностью протона 3-Н в соединении **3** к электроноизбыточному пиррольному кольцу (в отличие от протона 4-Н в соединении **1**, находящемся в электронодефицитном пиридиновом цикле) и, во-вторых, экранирующим влиянием *n*-нитрофенильного заместителя на протон в положении 3 (в пирролоиндоле **3**). Последнее обстоятельство объясняет почему сигнал 3-Н в соединении **3** находится в области более сильного поля не только по сравнению с сигналом 4-Н в δ -карболине **1**, но

и с сигналами аналогичных протонов в других производных пирроло[1,2-*a*]индола (~7.0–7.5 м. д.), не имеющих такого заместителя в положении 4 [7, 8]. Понятно, что такое влияние *n*-нитрофенилиминного заместителя на протон в положении 3 может иметь место только в том случае, если *n*-нитрофенильный заместитель повернут в сторону пиррольного (а не бензольного) фрагмента молекулы. Действительно, разностный спектр ЯЭО подтверждает такую конфигурацию: в условиях преднасыщения протона в положении 3 наблюдается отклик протонов *n*-нитрофенильного заместителя (7.06 и 8.20 м. д.), что указывает на их пространственную близость. В то время как в спектре ЯМР ¹H трицикла **3** сигнал протона в положении 3 смещен в сильное поле, сигнал ароматического протона 5-H смещен в область более слабого поля по сравнению с сигналом протона 9-H в соединении **1**, что также согласуется со структурными изменениями при переходе от δ -карболина к пирролоиндолу. В последнем соединении протон 5-H (в отличие от 9-H в δ -карболине) не испытывает анизотропного влияния *n*-нитрофенильного заместителя, а, по-видимому, оказывается в области дезэкранирования двойной связи.

При сравнении спектров ЯМР ¹H трицикла **3** и продукта его гидролиза **4** (полный спектр приведен в экспериментальной части) видно, что химические сдвиги ароматических протонов, а также протонов групп COOCH₂CH₃ и CH₃ при переходе от **3** к **4** не претерпевают существенных изменений, в то время как сигнал протона в положении 1 в соединении **4**, не испытывающий экранирующего влияния *n*-нитрофенильного заместителя, смещается в область слабого поля и наблюдается при 7.02 м. д. (что характерно для пирролоиндольных соединений подобной структуры [7, 8]).

Дополнительным подтверждением того, что соединение **1** претерпевает значительные структурные изменения, являются данные разностного спектра ЯЭО: в условиях преднасыщения протонов метильной группы в соединении **3** наблюдается отклик протона в положении 8, что подтверждает стерическую близость группы 1-CH₃ и протона 8-H и свидетельствует в пользу ангулярной структуры трицикла **3**.

Были также сняты и сопоставлены ЯМР НМВС спектры соединений **3** и **4** (а также **6** – см. далее) (табл. 1). Химические сдвиги одноименных атомов углерода близки и имеют одинаковые корреляционные пики. Исключение составляет химический сдвиг атома C₄: при переходе от **3** к **4** он меняется от 152.0 до 178.8 м. д. В этой же области (178.1 м. д.) наблюдается сигнал карбонильного атома углерода C₄ в 2-пиперидинометилен-2H-пирроло-[1,2-*a*]индол-1,4-дионе [9].

Затем мы исследовали реакцию δ -карболина **1** с аммиаком при более низкой температуре. Установлено, что рециклизация **1**→**3** не протекает при 20 °С (выделен δ -карболин **1**), а при 50 °С реализуется только на 20%.

Существенную роль играет также полярность растворителя. Например, в диоксане, с 85-кратным избытком аммиака после 8 ч выдержки при 100 °С в автоклаве, наличие трицикла **3** в реакционной смеси удается наблюдать только хроматографически.

Спектры ЯМР ^{13}C соединений **3**, **6**, **4** и протон-углеродные корреляции в НМВС (^1H - ^{13}C корреляция через 2 и 3 связи) спектре*

Атомы углерода	^{13}C Химические сдвиги, δ , м. д.**		
	Соединение		
	3	6	4
3	114.0 (корр. нет)	114.5 (корр. нет)	115.0 (корр. нет)
2	118.8 (1- CH_3)	118.3 (1- CH_3)	119.5 (1- CH_3)
1	135.3 (3-Н, 1- CH_3)	136.2 (3-Н, 1- CH_3)	138.4 (3-Н, 1- CH_3)
8a	141.0 (5-, 7-Н)	141.7 (5-, 7-Н)	143.3 (5-, 7-Н)
8	112.1 (6-Н)	112.3 (6-Н)	112.3 (6-Н)
7	132.5 (5-Н)	132.8 (5-Н)	134.3 (8-, 5-Н)
6	125.3 (8-Н)	125.9 (8-Н)	126.1 (8-Н)
5	123.6 (7-Н)	124.3 (7-Н)	124.7 (7-Н)
4a	131.5 (6-, 8-Н)	132.1 (6-, 8-Н)	130.7 (6-, 8-Н)
4	152.3 (5-Н)	153.1 (5-Н)	178.8 (5-Н)
4a	125.3 (3-Н)	125.9 (3-Н)	129.7 (3-Н)
1'	157.6 (3'-, 5'-Н)	158.1 (3'-, 5'-Н)	—
2', 6'	119.5 (6'-, 2'-Н)	119.9 (6'-, 2'-Н)	—
3', 5'	124.9 (5'-, 3'-Н)	125.7 (5'-, 3'-Н)	—
4'	143.6 (2'-, 6'-, 3'-, 5'-Н)	144.5 (2'-, 6'-, 3'-, 5'-Н)	—
2-COOR***	163.5 (OCH_2CH_3)	164.5 (OCH_3)	164.0 (OCH_2CH_3)
1- CH_3	11.8 (корр. нет)	12.2 (корр. нет)	12.4 (корр. нет)

* Растворитель CDCl_3 (для **4** и **6**), CDCl_3 + DMCO-d_6 (для **3**).

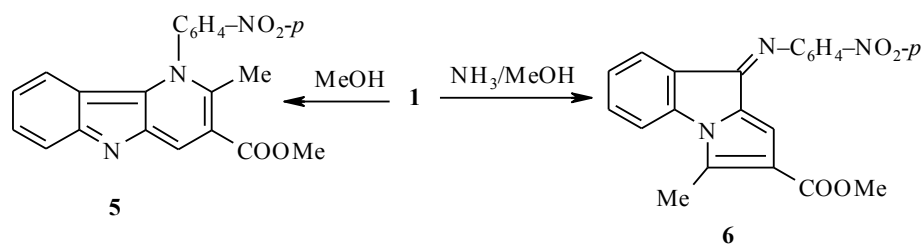
** В скобках указаны протоны, с которыми наблюдается корреляция.

*** Химические сдвиги, δ , м. д.: **3** R = CH_2CH_3 59.3, 13.8, **6** R = CH_3 51.1, **4** R = CH_2CH_3 60.0, 14.3.

Исходя из приведенной выше схемы реакции, следует, что указанная рециклизация может протекать под действием не только аммиака, но и других аминов. При взаимодействии соединения **1** с 25-кратным избытком пиперидина в аналогичных условиях δ -карболин **1** полностью трансформируется, однако, из реакционной массы, которая представляет собой сложную смесь веществ, с помощью колоночной хроматографии удается выделить в незначительных количествах пирролоиндол **3**, а также продукт его гидролиза **4**. Гидролиз **3**→**4** происходит, по-видимому, в процессе длительного нагревания реакционной массы.

В других условиях, а именно, при кипячении δ -карболина **1** с 25-кратным избытком пиперидина в спирте трицикл **3** образуется с выходом 10%, а из маточного раствора с помощью колоночной хроматографии извлечена смесь соединений **3**, **4** и *n*-нитроанилина.

Реакция δ -карболина **1** с метанолом не приводит, из-за слабой нуклеофильности последнего, к образованию дигидропиперидинового цикла и далее пирролоиндола, но переэтерификация протекает весьма быстро и образуется соответствующий метиловый эфир **5**. При действии же на соединение **1** метанольного аммиака, образуется рециклизованный продукт **6**, содержащий в положении 2 метоксикарбонильную группу.



Отсюда следует, что на первом этапе превращения δ -карболина **1** в пирролоиндол **6** протекает переэтерификация, а затем рециклизация. Экспериментально показано, что ни переэтерификация, ни амидирование рециклизованного продукта **3** в выбранных условиях не происходят.

Т а б л и ц а 2

Характеристики синтезированных соединений

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (растворитель для перекристаллизации)	ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1}	Масс-спектр, m/z , M^+	Выход, %
		C	H	N				
3	$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$	$\frac{67.28}{67.19}$	$\frac{4.34}{4.57}$	$\frac{11.43}{11.20}$	253–253.5	1700, 1649, 1611, 1597, 1585, 1548, 1508, 1460, 1420, 1370, 1340	375	75
4*	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_3$	$\frac{70.55}{70.58}$	$\frac{5.38}{5.13}$	$\frac{5.40}{5.49}$	173–173.5	1696, 1612, 1548, 1514, 1474, 1427, 1391, 1277, 1230, 1209, 1100	255	70
5	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	$\frac{66.53}{66.48}$	$\frac{4.17}{4.18}$	$\frac{11.48}{11.63}$	252 разл. (метанол)	1713, 1624, 1526, 1494, 1460, 1380, 1320, 1300, 1270, 1220	361	69
6	$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	$\frac{66.51}{66.48}$	$\frac{4.38}{4.18}$	$\frac{11.26}{11.63}$	259–259.5 (ацетон)	1700, 1649, 1611, 1598, 1585, 1548, 1508, 1460, 1420, 1370, 1340	361	44

* ИК спектр в таблетке КВг.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры соединений получены на приборах Perkin-Elmer 457. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре SSQ-710 Finnigan при прямом вводе образца в ионный источник. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), двумерные спектры ЯМР НМВС – на спектрометре Bruker DRX-500 с использованием стандартных методик фирмы. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью веществ осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в хлороформе (для соединений **3**, **4**, **6**, проявление в УФ свете) и в системе этилацетат–изопропанол–аммиак, 5:3:1 (для соединений **1** и **5**).

Физико-химические характеристики синтезированных веществ приведены в табл. 2.

1-Метил-2-этоксикарбонил-4-*n*-нитрофенилимино-4Н-пирроло[1,2-*a*]индол (3).
А. Смесь 1.2 г (3.2 ммоль) δ -карболина **1** и 60 мл этанольного раствора аммиака (15% раствор) выдерживают 8 ч при 100 °С в автоклаве. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Вещество очищают методом колоночной хроматографии (SiO_2 , 1×40, элюент хлороформ). Собирают желтую зону. Получают 0.9 г пирролоиндола **3**.

Б. Смесь 0.2 г (0.53 ммоль) δ -карболина **1**, 15 мл абсолютного этанола и 1.3 мл (13 ммоль) пиперидина выдерживают 9 ч при 100 °С в автоклаве. Охлаждают, раствор упаривают. Маслянистый остаток перемешивают с эфиром, осадок (0.15 г) отфильтровывают и растворяют в хлороформе. Раствор наносят на колонку SiO_2 , элюируют хлороформом. Собирают желтую зону, которую объединяют с промывным эфирным раствором и упаривают. Остаток растирают с этанолом, осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают 0.02 г осадка "а", который по данным ТСХ является соединением **3** с примесью соединения **4**. Этанольный маточный раствор упаривают. Остаток растворяют в хлороформе и фильтруют через слой SiO_2 . Хлороформ упаривают и получают 0.02 г осадка "б" – смесь соединений **3** и **4** (1:1 по ТСХ). Осадок "б" перекристаллизовывают из 2 мл метанола. Получают 0.01 г вещества, который присоединяют к осадку "а". Всего 0.03 г (осадка "а") перекристаллизовывают из 25 мл метанола. Получают 0.01 г (5%) пирролоиндола **3**, т. пл. смешанной пробы которого с образцом этого соединения, полученным по способу А не показывает депрессии. Метанольные маточные растворы от перекристаллизации осадков "а" и "б" объединяют и упаривают, а остаток (0.03 г) перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 0.01 г (7%) пирролоиндола **4**, т. пл. смешанной пробы которого с образцом этого соединения, полученным при гидролизе соединения **3** не показывает депрессии.

В. Смесь 0.3 г (0.8 ммоль) δ -карболина **1**, 20 мл абсолютного этанола и 0.9 мл (9 ммоль) пиперидина кипятят 17 ч, добавляют 1 мл (10 ммоль) пиперидина и кипятят еще 2 ч. Через 16 ч осадок отфильтровывают, промывают спиртом. Получают 0.02 г пирролоиндола **3**. К маточному раствору прибавляют еще 1 мл пиперидина и кипятят 6 ч. Через 16 ч осадок отфильтровывают, промывают этанолом. Получают дополнительно 0.01 г пирролоиндола **3**. Общий выход 0.03 г (10%). Т. пл. смешанной пробы вещества с образцом этого соединения, полученным по способу А не показывает депрессии.

1-Метил-2-метоксикарбонил-4-*n*-нитрофенилимино-4Н-пирроло[1,2-*a*]индол (6).
Смесь 0.4 г (1.1 ммоль) δ -карболина **1** и 20 мл метанольного аммиака (19% раствор) выдерживают 5.5 ч при 100 °С в автоклаве. Вещество выделяют и очищают аналогично соединению **3**. Получают 0.17 г пирролоиндола **6**. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д.: 3.66 (3H, с, 2- COOCH_3); 2.83 (3H, с, 1- CH_3); 7.27, 8.34 (4H, A_2B_2 -система, 1-*n*-нитрофенил); 7.38 (1H, т, 6-H); 7.67 (2H, м, 7-H, 8-H); 7.87 (1H, д, 5-H) и 5.92 (1H, с, 3-H).

1-Метил-2-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пирроло[1,2-*a*]индол (4). К суспензии 0.4 г (1.1 ммоль) имина **3** в 20 мл этанола, нагретой до 70 °С добавляют 20 мл 10% HCl , перемешивают при кипении 0.5 ч. Полученный раствор охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 50% этанолом. Вещество (0.23 г) очищают аналогично соединению **3**. Получают 0.19 г пирролоиндола **4**. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м. д.: 1.28 (3H, т, 2- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 4.21 (2H, к, 2- $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 2.78 (3H, с, 1- CH_3), 7.28, 7.59 (4H, м, протоны бензольного кольца) и 7.02 (1H, с, 3-H).

1Н-1-*n*-Нитрофенил-2-метил-3-метоксикарбонилпирrido[3,2-*b*]индол (5). Смесь 0.3 г (0.8 ммоль) δ -карболина **1** и 10 мл метанола выдерживают 8 ч при 100 °С в автоклаве. Охлаждают, раствор упаривают. Остаток перемешивают с 1–2 мл метанола, осадок отфильтровывают. Получают 0.11 г δ -карболина **5**. Метанольный маточный раствор упаривают, остаток суспендируют в 20 мл воды и добавляют несколько капель конц. HCl

(рН 3), нагревают до кипения. Раствор хлорида δ -карболина **5** фильтруют, охлаждают и подщелачивают 40% раствором NaOH (рН 9). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, 0.5 мл метанола и эфиром. Получают дополнительно 0.09 г δ -карболина **5**. Общий выход 0.2 г. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.71 (3H, с, 2-CH $_3$); 3.99 (3H, с, COOCH $_3$); 8.11, 8.70 (4H, A $_2$ B $_2$ -система, 1-*n*-нитрофенил) 6.02 (1H, д, 9-H); 6.70 (1H, т, 8-H); 7.33 (1H, т, 7-H); 7.64 (1H, д, 6-H) и 8.87 (1H, с, 4-H).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХГС*, 1086 (2001).
2. С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Mendeleev Commun.*, No. 3, 107 (1995).
3. С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 9, 29 (1996).
4. В. Г. Граник, *Успехи химии*, **53**, 651 (1984).
5. А. Саусиньш, Г. Дубур, *ХГС*, 579 (1993).
6. W. K. Anderson, P. F. Corey, *J. Org. Chem.*, **43**, 559 (1977).
7. С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХГС*, 1991 (1991).
8. С. Ю. Рябова, Н. З. Тугушева, Н. П. Соловьёва, С. Д. Южаков, А. В. Денисов, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, № 11, 21 (1993).
9. Н. З. Тугушева, С. Ю. Рябова, Н. П. Соловьёва, В. Г. Граник, *ХГС*, 781 (1994).

ГНЦ РФ "НИОПИК",
Москва 103787, Россия
e-mail: takar-cl@corpnet.ru

Поступило в редакцию 28.11.2000

^aИОХ им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913