

В. И. Теренин, Е. В. Кабанова, Н. А. Баранова, Ю. Г. Бундель

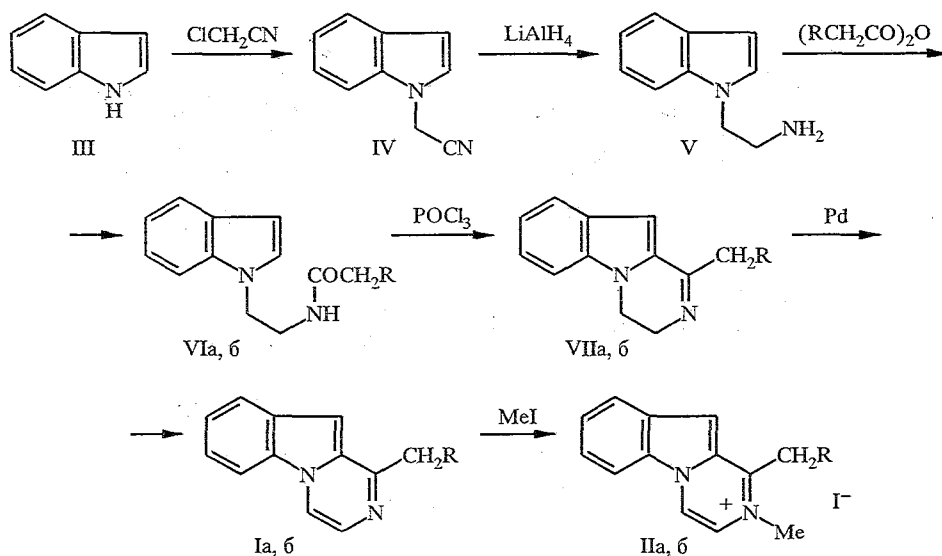
СИНТЕЗ И ИЗОМЕРИЗАЦИОННАЯ РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ПИРАЗИНО[1,2-*a*]ИНДОЛОВ

На основе индола разработан метод синтеза пиазино[1,2-*a*]индолов с алкильными заместителями в положении 1, осуществлена изомеризационная рециклизация их четвертичных солей в производные 9-аминопиридо[1,2-*a*]индолов.

Как было показано ранее [1, 2], 1-алкиламещенные соли пирроло[1,2-*a*]пиазиния под действием оснований перегруппировываются в производные 8-аминоиндолизинов. Эта реакция является новым методом синтеза индолизинового ядра, а также первым примером енаминной перегруппировки в ряду пиазинов [3].

Рециклизация бензаннелированных аналогов пирроло[1,2-*a*]пиазинов — пиазино[1,2-*a*]индолов I в условиях енаминной перегруппировки может привести к соответствующим производным 9-аминопиридо[1,2-*a*]индолов, которые являются потенциальными биологически активными соединениями, труднодоступными иными способами [4]. Для выяснения возможностей подобной перегруппировки пиазино[1,2-*a*]индолов I было исследовано взаимодействие их метилиодидов II со спиртовым раствором метиламина. Четвертичные соли пиазино[1,2-*a*]индолов IIa,б были синтезированы по схеме 1.

Схема 1



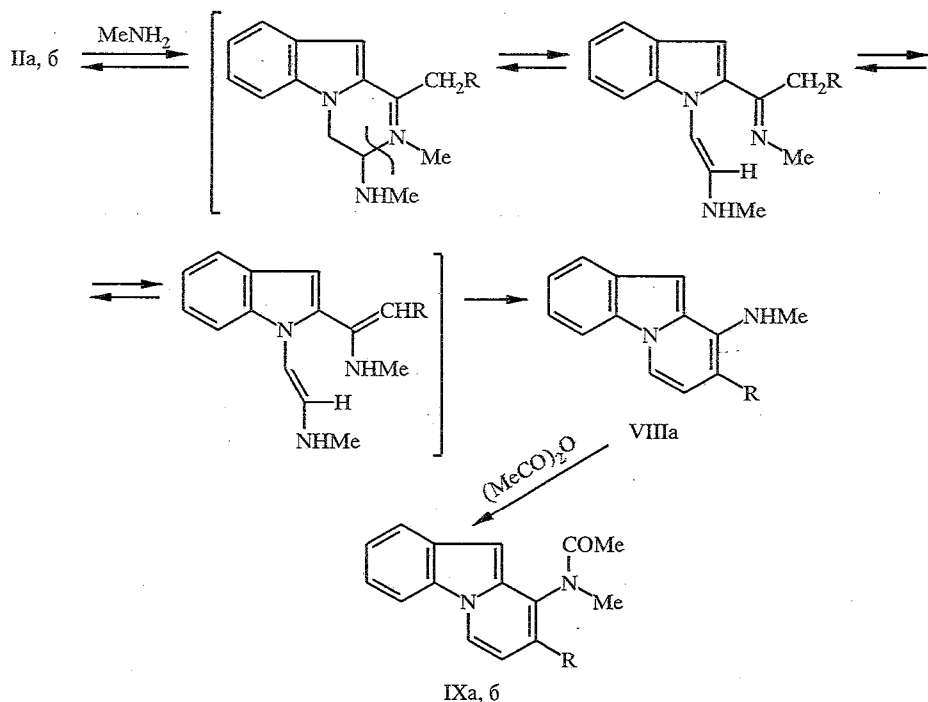
Следует более подробно остановиться на стадии алкилирования индола хлорацетонитрилом. Ранее прямым N-алкилированием были получены 1-(цианоэтил)индолы, содержащие акцепторные заместители в пиррольной части индольного ядра, что значительно облегчало введение цианометильной

группы по положению 1 индола [5]. Алкилирование незамещенного индола хлорацетонитрилом вызывает трудности, с одной стороны, вследствие низкой N—H кислотности незамещенной молекулы индола и амбидентности образующегося аниона (процесс алкилирования может протекать неоднозначно и затрагивать также положение 3). С другой стороны, хлорацетонитрил малоустойчив в присутствии оснований и его реакционная способность низка. Таким образом, пришлось отказаться от традиционных методов алкилирования индолов с использованием гидридов, алкоксидов или амидов щелочных металлов, а также от использования метода межфазного катализа (МФК) в системе жидкость/жидкость. Был разработан метод алкилирования незамещенного индола хлорацетонитрилом с использованием МФК в системе жидкость/твердая фаза. В качестве растворителя был выбран бензол, а в качестве основания — смесь твердых гидроксидов натрия и карбоната калия в мольном соотношении 2 : 1. Во избежание разложения хлорацетонитрил постепенно прибавляли к кипящему бензольному раствору, содержащему индолианион и катализатор — бромид тетрабутиламмония.

1-(2-Аминоэтил)индол (V), полученный восстановлением 1-(цианоэтил)индола (IV) алюмогидридом лития в абсолютном эфире, без выделения ацилировали уксусным или пропионовым ангидридом с образованием амидов VIa,б. Циклизация последних проводили с использованием оксихлорида фосфора в *o*-ксилоле. Дегидрирование полученных 3,4-дигидропиразино[1,2-*a*]индолов VII в их ароматических производные I осложнялось тем обстоятельством, что соединения VII и I оказались малоустойчивыми при нагревании (особенно в растворах). Наиболее удовлетворительный результат дает дегидрирование 3,4-дигидропиразино[1,2-*a*]индолов нагреванием с палладиевой чернью в отсутствие растворителя.

Взаимодействие метилйодида 1-метилпиразино[1,2-*a*]индола (IIa) со спиртовым 40% раствором метиламина при нагревании в запаянной ампуле

Схема 2



II, VIII, IX a R = H, б R = Me

Константы, выходы и масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	Масс-спектр, m/z (отн. %)	Выход, %
Ia	$C_{12}H_{10}N_2$	255...256*	—	33
Iб	$C_{13}H_{12}N_2$	47...48	—	28
IIa	$C_{13}H_{13}N_2I$	260...262	—	97
IIб	$C_{14}H_{15}N_2I$	258...260	—	78
IV	$C_{10}H_8N_2$	74...75	—	53
V	$C_{10}H_{12}N_2$	206...207*	—	95
VIa	$C_{12}H_{14}N_2O$	Масло	—	95
VIб	$C_{13}H_{16}N_2$	Масло	216(M^+ , 37), 144(13), 143(94), 131(12), 130(100), 117(8), 103(14), 77(17), 57(13)	91
VIIa	$C_{12}H_{12}N_2$	80...81	—	72
VIIб	$C_{13}H_{14}N_2$	70...71	198(M^+ , 100), 197(77), 196(3), 182(3), 170(14), 154(10), 142(11), 128(6), 122(6), 115(12)	49
VIIIa	$C_{13}H_{12}N_2$	Масло	196(M^+ , 100), 181(13), 168(68), 154(50), 140(16), 127(12), 115(6), 98(11), 89(10), 77(11)	29
IXa	$C_{15}H_{14}N_2O$	Масло	238(M^+ , 54), 209(9), 195(82), 183(22), 167(93), 154(26), 140(27), 127(11), 73(22), 56(100)	59
IVб	$C_{16}H_{16}N_2O$	Масло	252(M^+ , 58), 238(9), 223(3), 209(64), 197(33), 195(18), 181(22), 180(31), 167(25), 56(100)	50

* Пикрат.

при 100...110 °C приводит к образованию 9-метиламинопиридо[1,2-*a*]индола (VIIa) с выходом 29%. Производные 9-аминопиридо[1,2-*a*]индолов VIII малоустойчивы на воздухе и в растворах, ацилирование по аминогруппе с образованием 9-*N*-метил-*N*-ацетилпиридо[1,2-*a*]индолов IX повышает их устойчивость. При рециклизации соли 1-этилпиразино[1,2-*a*]индола (IIб) удалось выделить только ацетильное производное 9-аминопиридо[1,2-*a*]индола IXб с алкильным заместителем в положении 8. По-видимому, введение алкильных заместителей в пиридиновое кольцо молекулы аминопиридо[1,2-*a*]индола понижает устойчивость этих соединений. Подобная закономерность наблюдалась и для 8-аминоиндолизинов [1].

Можно предположить, что образование 9-аминопиридо[1,2-*a*]индолов идет по схеме 2, аналогичной образованию 8-аминоиндолизинов из 1-алкилзамещенных пирроло[1,2-*a*]пиразинов [1]. Нуклеофил атакует молекулу пиразино[1,2-*a*]индола по атому С(3), что приводит к раскрытию пиразинового кольца по связи С(3)—N(2). Последующая циклизация интермедиата идет по β -углеродному атому енаминового фрагмента и приводит к образованию пиридинового ядра.

Таким образом, на примере четвертичных солей пиразино[1,2-*a*]индолов с алкильным заместителем в положении 1 показана возможность рециклизации системы пиразино[1,2-*a*]индола в пиридо[1,2-*a*]индол и осуществлен синтез ранее не известных 9-аминопиридо[1,2-*a*]индолов. Более низкие выходы продуктов рециклизации по сравнению с перегруппировкой солей пирроло[1,2-*a*]пиразиния в 8-аминоиндолизины обусловлены, по-видимому, меньшей устойчивостью как пиразино[1,2-*a*]индолов, так и 9-аминопиридо[1,2-*a*]индолов в условиях реакции рециклизации.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений

Соединение	Спектр ЯМР, δ , м. д. (J, Гц)	
Ia	^1H :	2,75 (3H, с, 1-CH ₃), 6,94 (1H, с, 10-H), 7,36...7,43 (2H, м, 7-, 8-H), 7,45 (1H, д, $J_{34} = 4,9$, 3-H), 7,84...7,89 (2H, м, 6-, 9-H), 8,00 (1H, д, $J_{43} = 4,9$, 4-H)
Iб	^1H :	1,4 (3H, т, $J = 7,5$, CH ₃), 3,1 (2H, к, $J = 7,5$, CH ₂ CH ₃), 6,9 (1H, с, 10-H), 7,38...7,44 (2H, м, 7-, 8-H), 7,5 (1H, д, $J_{34} = 4,9$, 3-H), 7,86...7,91 (2H, м, 6-, 9-H), 8,04 (1H, д, $J_{43} = 4,9$, 4-H)
IV	^1H :	4,5 (2H, с, CH ₂ CN), 6,67 (1H, д, $J_{32} = 3,2$, 3-H), 6,82 (1H, д, $J_{23} = 3,2$, 2-H), 7,11...7,24 (3H, м, 4-, 5-, 6-H), 7,59 (1H, д, $J_{76} = 7,7$, 7-H)
	^{13}C :	33,618 (CH ₂), 103,623 (C ₍₃₎), 108,672 (C ₍₇₎), 114,469 (C≡N), 120,536 (C ₍₆₎), 121,218 (C ₍₄₎), 122,558 (C ₍₅₎), 127,088 (C ₍₂₎), 128,630 (C _(3a)), 135,380 (C _(7a))
V	^1H :	0,8 (2H, ш. с, NH ₂), 2,8 (2H, т, $J = 6$, CH ₂ -индол), 3,8 (2H, т, $J = 6$, CH ₂ NH ₂), 6,65 (1H, д, $J_{32} = 3$, 3-H), 7,2 (1H, д, $J_{23} = 3$, 2-H), 7,2...7,7 (3H, м, 4-, 5-, 6-H), 7,9 (1H, м, 7-H)
VIa	^1H :	1,65 (3H, с, CH ₃), 3,4 (2H, т, $J = 6$, CH ₂ NH), 4,2 (2H, т, $J = 6$, CH ₂ -индол), 6,1 (1H, ш. с, NH), 6,35 (1H, д, $J_{32} = 3$, 3-H), 6,9 (1H, д, $J_{23} = 3$, 2-H), 6,9...7,3 (3H, м, 4-, 5-, 6-H), 7,5 (1H, м, 7-H)
VIб	^1H :	1,07 (3H, т, $J = 7,5$, CH ₃), 2,05 (2H, к, $J = 7,5$, CH ₂ CH ₃), 3,51 (2H, т, $J = 5,9$, CH ₂ NH), 4,50 (2H, т, $J = 5,9$, CH ₂ -индол), 5,5 (1H, ш. с, NH), 6,50 (1H, д, д, $J_{32} = 3,2$, $J_{37} = 0,8$, 3-H), 7,03 (1H, д, $J_{23} = 3,2$, 2-H), 7,10 (1H, д, д, $J_{67} = 8$, 6-H), 7,20 (1H, д, д, $J_{54} = 8,2$, 5-H), 7,33 (1H, д, м, $J_{45} = 8,2$, 4-H), 7,62 (1H, д, м, $J_{76} = 8$, $J_{73} = 0,8$, 7-H)
VIIa	^1H :	2,43 (3H, с, CH ₃), 4,01...4,05 (4H, м, 3-, 4-CH ₂), 6,79 (1H, с, 10-H), 7,11...7,17 (1H, д, д, $J_{89} = 8,0$, $J_{87} = 8,0$, $J_{86} = 1,5$, 8-H), 7,28...7,35 (2H, м, 7-, 9-H), 7,68 (1H, д, м, $J_{67} = 8,0$, 6-H)
VIIб	^1H :	1,3 (3H, т, $J = 7,5$, CH ₃), 2,75 (2H, к, $J = 7,5$, CH ₂ CH ₃), 4,01...4,07 (4H, м, 3-, 4-CH ₂), 6,79 (1H, д, $J_{106} = 0,8$, 10-H), 7,14 (1H, д, м, $J_{89} = 8,0$, $J_{87} = 8,0$, $J_{86} = 1,4$, 8-H), 7,29 (1H, д, м, $J_{76} = 8,0$, $J_{78} = 8,0$, $J_{79} = 1,1$, 7-H), 7,38 (1H, д, м, $J_{98} = 8,0$, 9-H), 7,68 (1H, д, м, $J_{67} = 8,0$, $J_{610} = 0,8$, 6-H)
VIIIa	^1H :	3,0 (3H, с, CH ₃), 4,1 (1H, ш. с, NH), 5,91 (1H, д, $J_{87} = 7,0$, 8-H), 6,48 (1H, д, д, $J_{78} = 7,0$, $J_{76} = 7,0$, 7-H), 6,50 (1H, с, 10-H), 7,25 (1H, д, д, $J_{21} = 8,3$; $J_{23} = 8,3$, 2-H), 7,32 (1H, д, д, $J_{34} = 8,3$, $J_{32} = 8,3$, 3-H), 7,77 (1H, д, м, $J_{43} = 8,3$, 4-H), 7,83 (1H, д, д, $J_{12} = 8,3$, 1-H), 7,86 (1H, д, $J_{67} = 7,0$, 6-H)
IXa	^1H :	1,97 (3H, с, COCH ₃), 3,35 (3H, с, NCH ₃), 6,52 (1H, д, д, $J_{76} = 6,9$, $J_{78} = 6,9$, 7-H), 6,62 (1H, с, 10-H), 6,82 (1H, д, д, $J_{87} = 6,9$, $J_{86} = 0,8$, 8-H), 7,35 (1H, д, д, $J_{21} = 8,3$, $J_{23} = 8,2$, $J_{24} = 1,2$, 2-H)
IXб	^1H :	7,41 (1H, д, д, д, $J_{32} = 8,2$, $J_{34} = 8,0$, $J_{31} = 0,8$, 3-H), 7,82 (1H, д, м, $J_{43} = 8,0$, 4-H), 7,91 (1H, д, д, $J_{12} = 8,3$, $J_{13} = 0,8$, 1-H), 8,33 (1H, д, м, $J_{67} = 6,9$, 6-H), 1,88 (3H, с, COCH ₃), 2,23 (3H, с, 8-CH ₃), 3,28 (3H, с, NCH ₃), 6,38 (1H, д, $J_{76} = 7,2$, 7-H), 6,48 (1H, с, 10-H), 7,30 (1H, д, д, д, $J_{21} = 8,3$, $J_{23} = 8,2$, $J_{24} = 1,1$, 2-H), 7,38 (1H, д, д, $J_{32} = 8,2$, $J_{34} = 8,0$, $J_{31} = 0,9$, 3-H), 7,78 (1H, д, м, $J_{43} = 8,0$, 4-H), 7,85 (1H, д, д, $J_{12} = 8,3$, $J_{13} = 0,9$, 1-H), 8,23 (1H, д, $J_{67} = 7,2$, 6-H)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H соединений V и VIa сняты на приборе Tesla BS-467 (60 МГц), соединений Ia,б, IV, VIб, VIIa,б, VIIIa, IXa,б, а также спектр ЯМР ^{13}C соединения IV получены на приборе Varian VXR-400 в CDCl₃, внутренний стандарт TMS. Масс-спектры сняты на приборе MX-1321A с энергией ионизации 70 эВ. Контроль за ходом реакций осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol-UV 254. Выходы, константы и масс-спектры полученных соединений приведены в табл. 1, остальные спектральные характеристики представлены в табл. 2.

Элементный анализ соединений Ia, IV, V, VIIa на C, H, N соответствует вычисленным значениям.

1-(Цианометил)индол (IV). Кипятят смесь 0,05 моль индола, тонкоизмельченных 0,2 моль твердого гидроксида натрия, 0,1 моль карбоната калия, 4,6 ммоль тетрабутиламмонийбромида и 1 мл воды в 100 мл бензола в течение 30 мин до появления темно-зеленой окраски. Медленно по каплям добавляют раствор 0,16 моль хлорацетонитрила в 30 мл бензола и кипятят реакционную смесь в течение 2 ч. Смесь выливают в 200 мл холодной воды и отделяют органический слой. Водный слой экстрагируют бензолом, бензольные вытяжки объединяют и сушат хлористым кальцием. Растворитель упаривают. Остаток разделяют на колонке с силикагелем 5/40 мк в системе бензол—гексан, 1 : 1.

1-(2-Аминоэтил)индол (V). К смеси 0,04 моль алмогогирида лития в 50 мл абсолютного эфира, нагретой до кипения, добавляют по каплям раствор 0,027 моль 1-(цианометил)индола в 20 мл эфира. Реакционную смесь кипятят 2...2,5 ч до исчезновения зеленой окраски. Избыток алмогогирида лития разлагают водой до появления розовой окраски раствора. Осадок отфильтровывают, промывают эфиром, эфирные вытяжки объединяют, растворитель упаривают.

1-(2-Ациламиноэтил)индолы (VIa,б). К раствору 2...5 г 1-(2-аминоэтил)индола в 5...10 мл бензола добавляют двукратный избыток уксусного или пропионового ангидрида. Реакционную смесь оставляют на 1 сут. Растворитель и избыток ангидрида упаривают, разделяют на колонке с силикагелем в системе бензол—этилацетат, 2 : 1.

3,4-Дигидропиразино[1,2-а]индолы (VIIa,б). Пятикратный избыток оксихлорида фосфора в 50 мл *o*-ксилола нагревают до кипения и добавляют по каплям раствор 1...2 г соответствующего 1-(2-ациламиноэтил)индола в 20...30 мл *o*-ксилола. Реакционную смесь кипятят 1,5...3 ч, добавляют 10 мл воды и кипятят 30 мин до полного растворения осадка. Добавляют раствор щелочи до просветления водного слоя. Органический слой отделяют, сушат хлористым кальцием, растворитель упаривают, остаток экстрагируют гексаном, гексан упаривают.

Пиразино[1,2-а]индолы (Ia,б). Нагревают 1...2 г 3,4-дигидропиразино[1,2-а]индола с палладиевой чернью при 210...230 °C в течение 2...4 ч до прекращения выделения водорода. Реакционную смесь растворяют в ацетоне, палладий отфильтровывают, растворитель упаривают, остаток разделяют на колонке с силикагелем в системе гексан—этилацетат, 1 : 1.

Метилйодиды пиразино[1,2-а]индолов IIa,б. К 0,1...0,2 г соответствующего пиразино[1,2-а]индола добавляют избыток (2...3 мл) йодистого метила. Смесь оставляют на сутки. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают гексаном.

Рециклизация метилйодидов пиразино[1,2-а]индолов IIa,б. Смесь 0,5...1 ммоль соли II и 5 мл 40% спиртового раствора метиламина нагревают в запаянной ампуле при 100...110 °C в течение 10...15 ч. Спирт упаривают.

A. 9-N-Метиламинопиридо[1,2-а]индол (VIIIa). Остаток разделяют на колонке с силикагелем в системе гексан—этилацетат, 3 : 1.

B. 9-N-Ацетил-N-метиламинопиридо[1,2-а]индолы (IXa,б). Остаток растворяют в 3 мл бензола и добавляют избыток (1...3 мл) уксусного ангидрида. Растворитель и уксусный ангидрид упаривают. Остаток разделяют на колонке с силикагелем в системе гексан—этилацетат, 3 : 1.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 93-03-4593) и ISF (код проекта NBDOOO).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Теренин В. И., Кабанова Е. В., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1991. — № 6. — С. 763.
2. Теренин В. И., Кабанова Е. В., Феоктистова Е. С., Овчаренко В. В., Бундель Ю. Г. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1485.
3. Kost A. N., Sagittullin R. S., Gromov S. P. // Heterocycles. Special Issue. — 1977. — Vol. 7. — P. 997.
4. Зайцев С. А., Глушков Р. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1990. — Т. 24. — С. 9.
5. Gatta F., Zaccari V., Huidobro-Toro J. P., Chiavarelli S. // Farmaco. Ed. sci. — 1975. — Vol. 30. — P. 58.