

С. А. Ямашкин

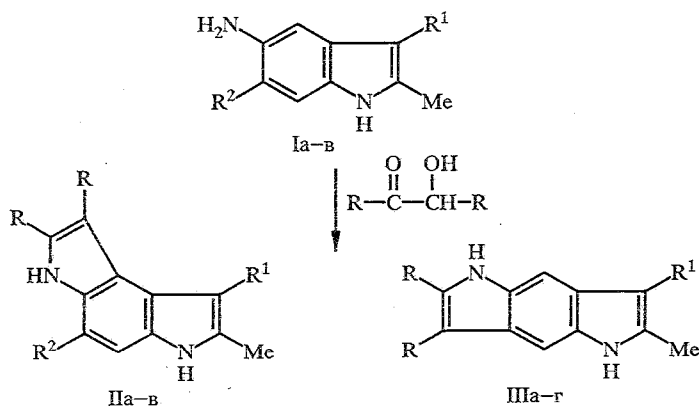
## ПРОСТРАНСТВЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРИ СИНТЕЗЕ ПИРРОЛОИНДОЛОВ ИЗ 5-АМИНОИНДОЛОВ

Образование ангулярных пирролоиндолов из замещенных в пиррольном кольце 5-аминоиндолов зависит как от стерических требований заместителя в  $\beta$ -положении пиррольного кольца, так и от структуры  $\alpha$ -оксикетона. Только при реакции 2-метил-5-аминоиндола с бензоином наряду с линейным образуются значительные количества ангулярного пирролоиндола. В остальных случаях преобладает линейное аннелирование пиррольного цикла.

При изучении направления формирования пиридинового цикла на основе замещенных 5-аминоиндолов с двумя свободными *орто*-положениями по отношению к аминогруппе было установлено, что соотношение образующихся изомерных (ангулярных и линейных) пирролохинолинов зависит от пространственных требований заместителя в  $\beta$ -положении пиррольного кольца и строения дикарбонильного соединения [1].

Цель настоящего исследования — выявление роли стерических факторов региоориентации аннелирования пиррольного цикла к индольному при реакции 5-аминоиндолов с ацилоинами. В единственной известной публикации [2] было высказано предположение о том, что преимущественное образование линейных пирролоиндолов при взаимодействии 2,3-диметил-5-аминоиндола с бензоином и  $\alpha$ -гидроксициклогексаноном объясняется стерическими затруднениями, возникающими при замыкании пиррольного цикла по положению 4.

Для проверки этого утверждения мы вместо 2,3-диметил-5-аминоиндола использовали 2-метил-5-аминоиндол, исключив тем самым пространственные препятствия в положении 3 индола. Кроме того, в качестве карбонильной компоненты мы выбрали ацетон, имеющий более объемную метильную группу по сравнению с фенильной в бензоине.



Ia R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; б R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me; в R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; IIa R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R = Ph; б R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me, R = Ph; в R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H, R = Ph; IIIa R<sup>1</sup> = Me, R = Ph; б R<sup>1</sup> = R = Me; в R<sup>1</sup> = H, R = Ph; г R<sup>1</sup> = H, R = Me

Для сравнения эксперимент, проведенный в работе [2], был повторен. Действительно, 2,3-диметил-5-аминоиндол (Ia) при нагревании с бензоином в присутствии каталитических количеств HCl образует смесь ангулярного IIa и линейного IIIa пирролоиндолов с преобладанием последнего. УФ спектры

Пирролоиндолы II и III

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл</sub> , °C	M <sub>выч</sub>	M <sup>+</sup>	УФ спектры, λ <sub>max</sub> (lg ε)	R <sub>f</sub>
IIa	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	268...270	336	336	270 (4,32); 357 (4,40)	0,48
IIa	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	283...285	336	336	230 (4,47), 260 (4,38), 338 (4,59)	0,23
IIb	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	254...255	322	322	258 (4,18), 331 (4,29)	0,25
IIb	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub>	242...244	322	322	230 (4,35), 255 (4,23), 343 (4,48)	0,44
IIб	C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	230	212	212	230 (4,12), 298 (3,97), 310 (4,0)	0,25
IIг	C <sub>13</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	182...186	198	198	230 (3,92), 298 (3,84), 310 (3,88)	0,26
IIб	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub>	290...292	350	350	250 (3,84), 340 (3,80)	0,46

углового и линейного изомеров, по данным работы [2], подтвержденных нами (таблица), имеют характерные особенности. Так, УФ спектры линейных изомеров III характеризуются тремя интенсивными максимумами поглощения в областях 230, 255...298 и 310...340 нм, тогда как для угловых изомеров II наблюдаются только два максимума при 250...270 и 330...357 нм.

При переходе к 3-незамещенному 5-аминоиндолу Ib в реакции с бензоином также наблюдается образование двух изомеров, но в этом случае ангулярный изомер IIb преобладает, что свидетельствует о сильном влиянии стерических препятствий, создаваемых заместителем в положении 3 5-аминоиндола, на направление циклизации. УФ спектры изомеров IIb и IIb подчиняются отмеченным выше закономерностям.

Использование в качестве карбонильной компоненты ацетоина, имеющего более объемный, чем у бензоина, метильный заместитель, приводит к тому, что как 2,3-диметил- (Ia), так и 2-метил-5-аминоиндол (Ib) образуют исключительно линейные пирролоиндолы IIб,г. Помимо данных УФ спектров структуру линейных изомеров IIб,г однозначно подтверждают спектры ПМР. Так, для симметричной структуры IIб характерны два синглетных сигнала четырех метильных групп при 1,89 и 2,69 м. д., положение которых совпадает с положением сигналов метильных групп 2,3-диметилиндолов. Два эквивалентных протона бензольного кольца проявляются в виде двухпротонного синглетного сигнала при 7,6 м. д. В спектре ПМР пирролохинолина IIг проявляются два синглетных сигнала протонов групп 2- и 3-CH<sub>3</sub> (2,27 и 2,10 м. д.). Сигнал протонов группы 6-CH<sub>3</sub> (1,98 м. д.) представляет собой дублет (J = 3,5 Гц) за счет спин-спинового взаимодействия с протоном 7-Н, квадрупольный сигнал которого расположен при 6,6 м. д. Протоны бензольного кольца, также как и в случае соединения IIб, эквивалентны и проявляются в виде синглета при 7,3 м. д.

Отсутствие ангулярных изомеров при конденсации как 3-замещенного, так и 3-незамещенного 5-аминоиндолов Ia и Ib с ацетоином, по-видимому, также обусловлено стерическими препятствиями для замыкания пиррольного цикла по положению 4, создаваемыми в этом случае объемным метильным заместителем в ацетоине.

Подтверждением этому служит использование в реакции 2,3,6-триметил-5-аминоиндола (Iб), имеющего единственную возможность образования ангулярных изомеров при конденсации с ацилоинами. Действительно, оказалось, что в случае бензоина был выделен и охарактеризован ангулярный пирролоиндол IIб, тогда как при использовании более объемного ацетоина конденсация вообще не идет. По-видимому, образование пирролоиндола с двумя *пери*-метильными группами стерически крайне затруднено или невозможно.

Проведенные исследования наглядно демонстрируют влияние пространственных эффектов на направление аннелирования пятичленного цикла к молекуле индола. Следует отметить, что формирование аннелированного пятичленного цикла предъявляет более жесткие стерические требования, чем шестичленного, поскольку пирролохинолины с двумя *периметильными* заместителями образуются, хотя и с большим трудом [1].

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборе Varian T60C, внешний стандарт ГМДС. УФ спектры получены на спектрофотометре Cary-15 в этаноле. Контроль чистоты синтезированных соединений проводили методом ТСХ на силуфоле марки UV-254, препаративное разделение — на пластинках с незакрепленным слоем силикагеля L 5/40 в бензоле. Масс-спектры сняты на приборе MX 1303 с модифицированной системой ввода образца в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 50 эВ.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С и Н соответствуют вычисленным.

6,7-Диметил-2,3-дифенил-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (IIIa) и 7,8-диметил-1,2-дифенил-3Н,6Н-пирроло[3,2-*e*]индол (IIa). Смесь 0,7 г (4,4 ммоль) 2,3-диметил-5-аминоиндола (Ia), 0,9 г (4,4 ммоль) бензоина и 2 капля конц. HCl нагревают при 205 °С до полного расплавления смеси (~5 мин). Реакционную массу разбавляют 5 мл этанола и 10 мл 10% водного аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Выход смеси изомеров 0,89 г (62%). Изомеры разделяют препаративной ТСХ. Выход соединения IIIa 0,19 г (15%), соединения IIa — 0,06 г (5%).

6-Метил-1,2-дифенил-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (IIIb) и 7-метил-1,2-дифенил-3Н,6Н-пирроло[3,2-*e*]индол (IIb). Получают аналогично из 0,6 г (4,1 ммоль) 2-метил-5-аминоиндола (Ib) и 0,84 г (4,1 ммоль) бензоина. Выход смеси изомеров 0,78 г (60%), выход соединения IIIb 0,05 г (4%), соединения IIb — 0,21 г (16%).

2,3,6,7-Тетраметил-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (IIIc). Смесь 0,6 г (4,1 ммоль) 2,3-диметил-5-аминоиндола (Ia), 0,35 г (4,1 ммоль) свежеперегнанного ацетоина и каталитических количеств гидрохлорида триэтиламина нагревают при 130 °С в течение 30 мин. Выделяют аналогично соединению IIIa. Выход 0,5 г (63%). Соединение очищают препаративной ТСХ.  $T_{пл}$  230 °С. Спектр ПМР в  $CF_3COOH$ : 1,89 (6Н, с, 2- и 6- $CH_3$ ); 7,6 м. д. (2Н, с, 4- и 8-Н).

2,3,6-Триметил-1Н,5Н-пирроло[2,3-*f*]индол (IIIg). Получают аналогично предыдущему из 0,5 г (3,4 ммоль) 2-метил-5-аминоиндола (Ib) и 0,3 г (3,4 ммоль) ацетоина. Выход 0,4 г (60%). Спектр ПМР в  $DMCO-D_6$ : 6,6 (1Н, к,  $J = 3,5$  Гц, 7-Н); 7,3 (2Н, с, 4- и 8-Н); в пиридине- $D_5$ : 1,98 (3Н, д,  $J = 3,5$  Гц, 6- $CH_3$ ); 2,1 (3Н, с, 3- $CH_3$ ); 2,27 м. д. (3Н, с, 2- $CH_3$ ).

4,7,8-Триметил-1,2-дифенилпирроло[3,2-*e*]индол (IIb). Получают аналогично из 1 г (6 ммоль) 2,3,6-триметил-5-аминоиндола (Ib) и 1,4 г (6 ммоль) бензоина. Выход 1,1 г (50%). Спектр ПМР в ацетоне- $D_6$ : 1,5 (3Н, с, 8- $CH_3$ ); 2,2 (6Н, с, 4- и 7- $CH_3$ ); 7,8...8,3 м. д. (11Н, м, 5-Н и 1-, 2- $C_6H_5$ ).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кост А. Н., Ямашкин С. А., Юдин Л. Г. // ХГС. — 1977. — № 6. — С. 770.
2. Kinsley D. A., Plant S. G. P. // J. Chem. Soc. — 1958. — N 1. — P. 1.