ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ. — 1993. — № 9. — С. 1194—1199

И. Ш. Чикваидзе, Н. О. Нариманидзе, Ш. А. Самсония,
Н. Н. Суворов

БИСИНДОЛЫ

31*. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2,5′- И 3,5′-БИС-1Н-ИНДОЛОВ

Из *n*-аминоацетофенона получены новые производные 2,5′- и 3,5′-бис-1Н-индолов, содержащие амино-, нитро-, ацетильную и сложноэфирные группы.

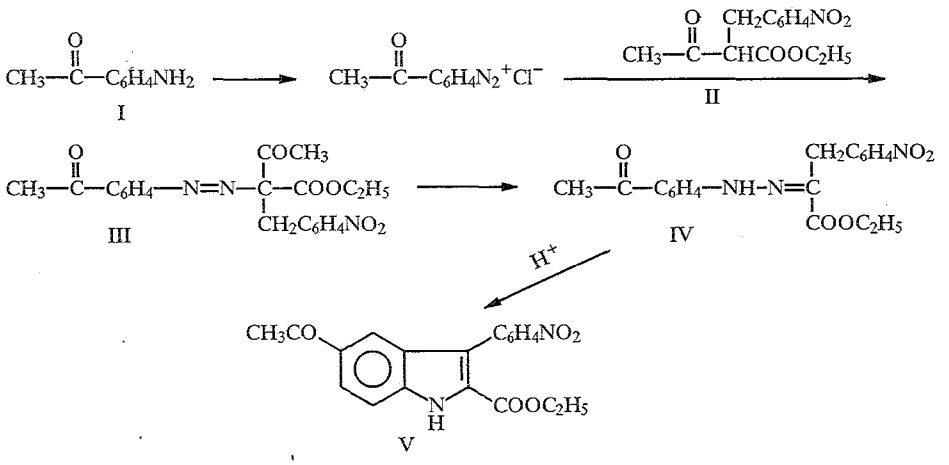
Ранее мы сообщали [2, 3] о разработке общего препаративного синтеза несимметричных бисиндолов, сочлененных атомами пиррольного и бензольного колец, — 2,5′-бис- и 3,5′-бис-1Н-индолов. Настоящая работа проведена с целью синтеза новых функциональных (амино-, ацетил-, нитро- и др.) производных индола, 2,5′-бис- и 3,5′-1Н-индолов.

Производные 2,5′-бис-1Н-индола и 3,5′-бис-1Н-индола получены из одного ключевого соединения — 2-этоксикарбонил-3-*n*-нитрофенил-5-ацетилиндола (V), синтезированного ранее [4].

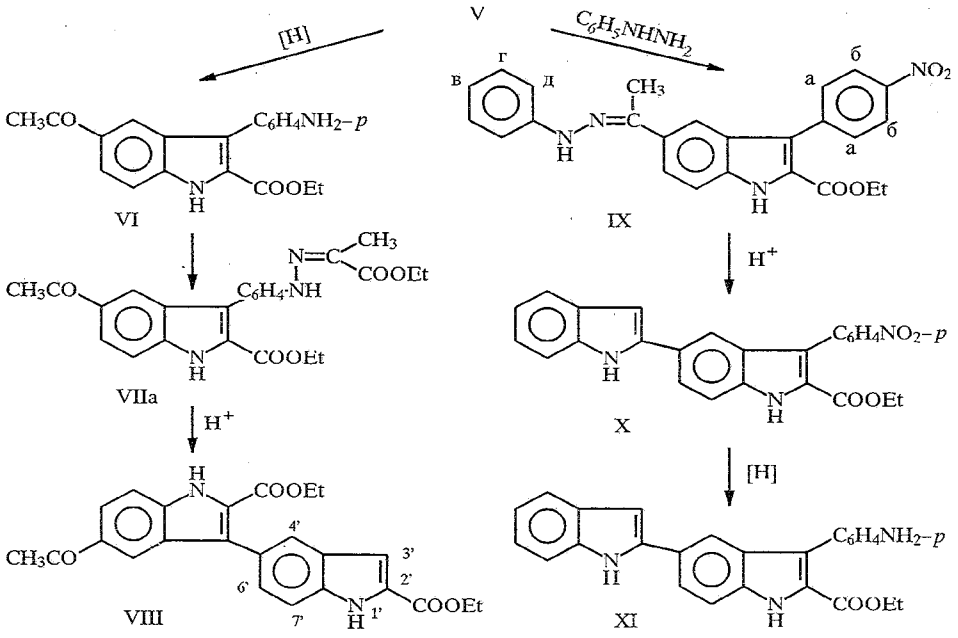
Общая схема превращений включает две последовательные стадии индолизации по Э. Фишеру. Реакция азосочетания *n*-ацетилфенилдиазония (II) с α-*n*-нитробензилацетоуксусным эфиром проходит гладко при pH 6, азоэфир III выпадает из реакционной смеси в виде устойчивых желтых кристаллов и применяется для дальнейших превращений без дополнительной очистки.

Гидролиз азоэфира III проводили в водно-диоксановом (1 : 1) растворе. Гидразон IV образуется в основном в виде одного геометрического изомера, выход 96%.

Наилучший выход 2-этоксикарбонил-3-*n*-нитрофенил-5-ацетилиндола (V) — 70% (после очистки на колонке) — был достигнут при циклизации гидразона IV в полифосфорной кислоте.

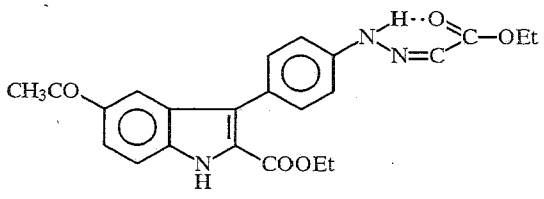


* Сообщение 30 см. [1].



Нитрогруппу соединения V восстанавливали в системе Fe/H_2O в кипящем толуоле, а соединения X — диимидом на никеле Ренея в этаноле с образованием аминов VI и XI соответственно.

При получении гидразона VIIa по Джэппу—Клингеману из амина VI и α-метилацетоуксусного эфира образуется смесь нескольких соединений, из которой методом колоночной хроматографии удалось выделить *анти*-изомер VIIa.



VII б

Гидразон IX получали в спиртовом растворе в присутствии нескольких капель ледяной уксусной кислоты.

В спектрах ПМР гидразонов IV, VIIa и IX (в $CDCl_3$) сигналы протонов гидразонных групп NH проявляются в области 8,33; 9,43 и 9,17 м. д. соответственно (табл. 1), что однозначно указывает на *анти*-ориентацию заместителей в соединениях IV и VIIa. При реализации *син*-ориентации возможно образование сильной внутримолекулярной водородной связи (например, в изомере VIIб); при этом происходит сильное дезэкранирование указанного протона и его сигнал смещается в область слабых полей [5—7].

Индолизация гидразонов VII и IX проходит в различных системах, однако наибольшие выходы бисиндолов VIII и X, составляющие 26 и 40% соответственно, достигаются в полифосфорной кислоте.

В ИК спектрах всех соединений присутствует полоса поглощения сложноэфирной связи C=O в области 1690...1720; в случае соединений

Таблица 1

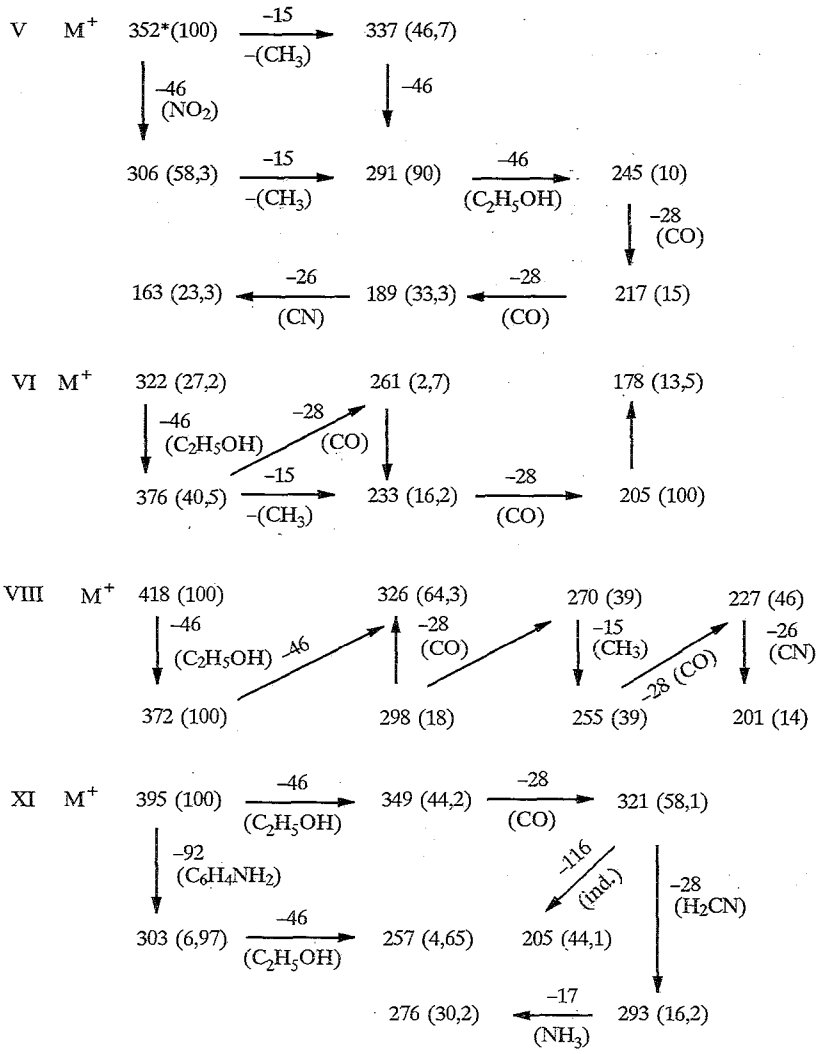
Спектры ПМР соединений III—XI

Соединение	Химические сдвиги, δ, м.д. (КССВ, Гц)
III*	1,16 (3H, т, J = 7, $CH_2C\underline{H}_3$); 4,21 (2H, к, $C\underline{H}_2CH_3$); 2,23 и 2,65 (6H, 2с, CH_3CO); 3,59 и 3,72 (2H, д, $J_{гем}$ = 13,89, CH_2); 7,79 (2H, д, J_{12} = 8,40, 1-H); 8,15 (2H, д, 2-H); 7,42 (2H, д, J_{34} = 8,80, 3-H); 8,12 (2H, д, 4-H)
IV	1,40 (3H, т, J = 7,25, $CH_2C\underline{H}_3$); 4,36 (2H, к, $C\underline{H}_2CH_3$); 2,54 (3H, с, CH_3CO); 4,14 (2H, с, CH_2); 8,33 (1H, с, NH); 7,89 (2H, д, J_{12} = 8,54, 1-H); 7,18 (2H, д, 2-H); 7,39 (2H, д, J_{34} = 8,54, 3-H); 8,15 (2H, д, 4-H)
V	12,55 (1H, с, 1-H); 8,16 (1H, д, J_{46} = 1,1, 4-H); 7,36 (1H, д.д, J_{67} = 8,77, 6-H); 7,61 (1H, д, 7-H); 7,85 (2H, д, J_{ab} = 8,35, а-H); 8,35 (2H, д, б-H); 2,58 (3H, с, CH_3CO); 1,2 (3H, т, J = 6,35, $CH_2C\underline{H}_3$); 4,27 (2H, к, $C\underline{H}_2CH_3$)
VI	12,04 (1H, с, 1-H); 8,17 (1H, д, J_{46} = 1,45, 4-H); 7,86 (1H, д.д, J_{67} = 8,77, 6-H); 7,52 (1H, д, 7-H); 7,22 (2H, д, J_{ab} = 8,40, а-H); 6,67 (2H, д, б-H); 5,40 (2H, с, NH_2); 2,56 (3H, с, CH_3CO); 1,23 (3H, т, J = 7,31, $CH_2C\underline{H}_3$); 4,25 (2H, к, $C\underline{H}_2CH_3$)
VIIa**	8,26 (1H, д, J_{46} = 1,40, 4-H); 8,05 (1H, д.д, J_{67} = 8,70, 6-H); 7,52 (1H, д, 7-H); 7,70 (2H, д, J_{ab} = 8,40, а-H); 7,90 (2H, д, б-H); 4,31 (2H, к, J = 7,3, $C\underline{H}_2CH_3$); 4,35 (2H, к, $C\underline{H}_2CH_3$); 1,28 (3H, т, $CH_2C\underline{H}_3$); 1,32 (3H, т, $CH_2C\underline{H}_3$); 2,41 (3H, с, CH_3CO); 1,71 (3H, с, $CH_3C{=}N$); 9,43 (1H, с, NH)
VIII	11,30 (1H,с, 1-H); 11,09 (1H, с, 1′-H); 7,29 (1H, д.д, J_{13} = 2,2; J_{37} = 1,0; 3′-H); 8,33 (1H, д, J_{46} = 1,47; 4-H); 7,94 (1H, д, 4′-H); 8,00 (1H, д. д, J_{67} = 8,77; 6-H); 7,55 (1H, д. д, 6′-H); 7,67 (1H, д. д, 7-H); 7,65 (1H, д. д, 7′-H); 2,56 (3H, с, CH_3CO); 4,39 (2H, к, J = 6,95; $C\underline{H}_2CH_3$); 1,40 (3H, т, $CH_2C\underline{H}_3$); 1,19 (3H, т, $CH_2C\underline{H}_3$)
IX	12,25 (1H, с, 1-H); 7,72 (1H, д, J_{46} = 1,82; 4-H); 8,05 (1H, д. д, J_{67} = 8,77; 6-H); 7,55 (1H, д, 7-H); 7,86 (2H, д, J_{ab} = 8,77, а-H); 8,34 (2H, д, б-H); 7,22 (5H, м, в-, г-, д-H); 4,26 (2H, к, J = 7,31, $C\underline{H}_2CH_3$); 1,21 (3H, т, $CH_2C\underline{H}_3$); 2,26 (3H, с, $CH_3C{=}N$); 9,17 (1H, с, N—NH)
X	11,45 (1H, с, 1-H); 12,34 (1H, с, 1′-H); 6,83 (1H, уш.с, 3-H); 7,49 (1H, д, J_{46} = =1,46; 4-H); 8,00 (1H, д, $J_{4'6'}$ = 1,46; 4′-H); 7,05 (2H, м, $J_{45} = J_{56} = J_{67}$ = 8,70; 5-H, 6-H); 7,87 (1H, д. д, 6′-H); 7,36 (1H, д, 7-H); 7,62 (1H, д, 7′-H); 7,87 (2H, д, J_{ab} =8,78, а-H); 8,37 (2H, д, б-H); 4,27 (2H, к, J = 7,31, $C\underline{H}_2CH_3$); 1,22 (3H, т, $CH_2C\underline{H}_3$)
XI	11,49 (1H, с, 1-H); 11,77 (1H, с, 1′-H); 6,75 (1H, уш.с, 3-H); 7,52 (1H, д, J_{46} = =1,46, 4-H); 7,97 (1H, д, 4′-H); 6,99 (2H, м, $J_{45} = J_{56} = J_{67}$ = 8,77, 5-H, 6-H); 7,80 (1H, д. д, 6′-H); 7,34 (1H, д, 7-H); 7,48 (1H, д, 7′-H); 7,25 (2H, J_{ab} = 8,40, а-H); 6,69 (2H, д, б-H); 4,25 (2H, к, $C\underline{H}_2CH_3$); 1,24 (3H, т, $CH_2C\underline{H}_3$); 5,29 (2H, с, NH_2)

* Спектры соединений III, V, VI, X, XI сняты в ДМСО-D_6; IV, VIIa, IX — в $CDCl_3$; VIII — в ацетоне-D_6.
** Из-за NH ⇄ ND обмена сигнал 1-H отсутствует.

III—VIII имеется полоса в области 1660...1680 $см^{-1}$, отнесенная нами к карбонилу ацетильной группы. Характеристические колебания группы NO_2 соединений IV, V, IX, X проявляются в виде двух полос в области 1350 и 1550, аминогруппы соединений VI и XI — в виде уширенных полос в области 3330...3460 $см^{-1}$, индольные NH — в виде узких, более интенсивных полос в области 3200...3460 $см^{-1}$ (табл. 2).

Молекулярные массы соединений III—XI, определенные масс-спектрометрически, соответствуют расчетным (табл. 2), а схема диссоциативной ионизации может быть представлена следующим образом:



* Приведены величины m/z, в скобках указана интенсивность относительно максимального ионного тока.

Из приведенных схем видно, что характер распада молекулярных ионов не противоречит предложенным структурам. Например, фрагментация бисиндола VIII проходит с последовательным отрывом двух сложноэфирных групп, далее ацетильной и HCN. Анилиновая группа в соединениях VI и XI оказалась довольно устойчивой к электронному удару. Например, при распаде соединения VI не наблюдается отщепления групп NH_3 или NH_2 ни из молекулярного, ни из осколочных ионов, а в соединении XI распад происходит после отщепления сложноэфирной группы и одного из пиррольных колец. Отщепление группы NO_2 в соединениях V и X происходит на ранних этапах распада молекулярных ионов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и индивидуальность полученных соединений контролировали ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Для колоночной хроматографии применяли силикагель с размерами частиц 100 × 250 мкм. ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ спектры — на спектрофотометре Specord в этаноле, спектры ПМР — на спектрометре WP-200 SY, внутренний

Таблица 2

Физико-химические характеристики соединений III—XI

Соединение	Брутто-формула	$T_{пл}$, °C	M^+	R_f	ИК спектр, ν, $см^{-1}$								УФ спектр, λ_{max}, нм (lgε)	Выход, %
					N=N	C=N	C=O кетон	C=O сл.эф.	NH	NH индол	NO_2	NH_2		
III	$C_{21}H_{21}N_3O_6$	120...121	411	0,5*	1640	—	1700	1740	—	—	—	—	241 (3,9), 280 (4,0), 363 (4,5)	78
IV	$C_{19}H_{19}N_3O_5$	151...152	369	0,3*	—	1620	1670	1710	3330	—	1360...1530	—	203 (4,4), 216 (4,2), 281 (4,5)	95
V	$C_{19}H_{16}N_2O_5$	245...246	352	0,53*	—	—	1680	1720	3200	—	1370...1530	—	200 (4,4), 266 (4,8), 327 (4,37)	70
VI	$C_{19}H_{18}N_2O_3$	226...227	322	0,43*2	—	—	1700	—	3300	—	—	3455	202 (4,9), 266 (4,97)	84
VIIa	$C_{24}H_{25}N_3O_5$	191...192	435	0,16*	—	1620	1680	1730	3200...3400	—	—	—	202 (3,3), 208 (2,5), 271 (3,7), 331 (2,6)	33
VIII	$C_{24}H_{22}N_2O_5$	150...152	418	0,27*2	—	—	1620	1660	—	3250...3260	—	—	206 (4,3), 276 (4,9)	26
IX	$C_{25}H_{22}N_4O_4$	247...248	442	0,6*3	—	1620	—	1700...1710	3390	3350	1365...1530	—	201 (4,5), 261 (4,1)	81
X	$C_{25}H_{19}N_3O_4$	232...233	425	0,31*3	—	—	—	1720	—	3460...3470	1360...1550	—	206 (4,4), 258 (4,6), 273 (4,5)	40
XI	$C_{25}H_{21}N_3O_2$	205...205	395	0,26*4	—	—	—	1700	—	3300...3350	—	3450	203 (4,6), 250 (4,5), 260 (4,5)	44

* Бензол—эфир, 1 : 1.
*2 Бензол—эфир, 2 : 3.
*3 CCl_4 — эфир, 2 : 1.
*4 Гексан— эфир, 2 : 1.

стандарт ТМС, масс-спектры — на спектрометре Ribermag R 10-10 B при энергии ионизирующих электронов 70 эВ.

Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным.

α-*n*-Нитробензилацетоуксусный эфир (II) получали по методике, описанной в работе [8].

Соединения III—VI получали по методикам, описанным в работе [4].

n-(2-Этоксикарбонил-5-ацетилиндол-3-ил)фенилгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (VIIa). К смеси 1 г (3 ммоль) 2-этоксикарбонил-3-(*n*-аминофенил)-5-ацетилиндола (VI) в 70 мл воды и 10 мл конц. HCl при перемешивании прибавляют раствор 0,21 г (3 ммоль) $NaNO_2$ в 5 мл воды, поддерживая температуру ниже 0 °С. По окончании диазотирования через 30 мин к реакционной массе добавляют ацетат натрия до pH 6 и быстро вливают в раствор 0,43 г (3 ммоль) α-метилацетоуксусного эфира и 0,17 г (3 ммоль) KOH в 50 мл этанола и 15 мл воды (необходимо строго поддерживать pH 6). Реакционную массу перемешивают при той же температуре 4 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат. Очищают на колонке в системе бензол—эфир, 1 : 1. Выход 0,43 г (33%).

2,2'-Диэтоксикарбонил-5-ацетил-3,5'-бис-1H-индол (VIII). Смесь 4,35 г (10 ммоль) гидразона VIIa и 35 г ПФК медленно нагревают до 80 °С и перемешивают 15 мин. Затем охлаждают, выливают в холодную воду, осадок отделяют, промывают водой, сушат. Выход сырого индола 4 г (95%). Очищают на колонке в системе бензол—эфир, 2 : 1. Выход 1,1 г (26%).

Фенилгидразон 2-этоксикарбонил-3-(*n*-нитрофенил)-5-ацетилиндола (IX). К раствору соединения V в 25 мл этанола добавляют 5 мл фенилгидразина и 0,5 мл ледяной уксусной кислоты. Перемешивают при температуре 50 °С в течение 2 ч. Выливают в 300 мл холодной воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 1,8 г гидразона IX.

2'-Этоксикарбонил-3'-(*n*-нитрофенил)-2,5'-бис-1H-индол (X). Смесь 1,8 г (4 ммоль) гидразона IX и 15 г ПФК медленно нагревают до 80 °С и перемешивают 30 мин. Охлаждают, выливают в холодную воду, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,9 г (53%) бисиндола X. Очищают на колонке в системе гексан—эфир, 2 : 1. Выход 0,7 г.

2'-Этоксикарбонил-3'-(*n*-аминофенил)-2,5-бис-1H-индол (XI). К суспензии 0,4 г (1 ммоль) бисиндола X в 30 мл этилового спирта и 0,3 г скелетного никеля при кипячении в течение 1 ч прибавляют по каплям 10 мл гидразингидрата. Кипятят еще 1 ч. Горячий раствор фильтруют, охлаждают и упаривают до объема 5 мл. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и сушат. Получают 0,27 г (68%) бисиндола XI. Очищают на колонке в системе CCl_4—эфир, 2 : 1. Выход 0,18 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Овсянникова Н. Н., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н., Коган Н. А.* // ХГС. — 1993. — № 4. — С. 476.
2. *Суворов Н. Н., Самсония Ш. А., Чиликин Л. Г., Чикваидзе И. Ш., Турчин К. Ф., Ефимова Т. К., Третьякова Л. Г., Гвердцители И. М.* // ХГС. — 1978. — № 2. — С. 217.
3. *Самсония Ш. А., Мумладзе Э. А., Чикваидзе И. Ш., Суворов Н. Н.* // ХГС. — 1984. — № 3. — С. 349.
4. *Нариманидзе Н. О., Чикваидзе И. Ш., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н.* // Сообщ. АН ГССР. — 1990. — Т. 139, № 3. — С. 509.
5. *Китаев Ю. П., Бузыкин Б. И.* Гидразоны. — М.: Наука, 1974. — С. 69.
6. *Самсония Ш. А., Чикваидзе И. Ш., Табидзе Д. М., Суворов Н. Н.* // Сообщ. АН ГССР. — 1981. — Т. 101, № 1. — С. 49.
7. *Мирзиашвили Н. Т., Чикваидзе И. Ш., Капанадзе Т. Г., Самсония Ш. А., Суворов Н. Н.* // ХГС. — 1991. — № 1. — С. 54.
8. *Clark C. M.* // J. Chem. Soc. — 1962. — N 2. — P. 126.

Тбилисский государственный университет им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси 380028

Поступило в редакцию 03.06.92