

И. Ш. Чикваидзе, Ш. А. Самсония, Н. Ш. Ломадзе,
Н. Л. Таргамдзе, З. Е. Салия

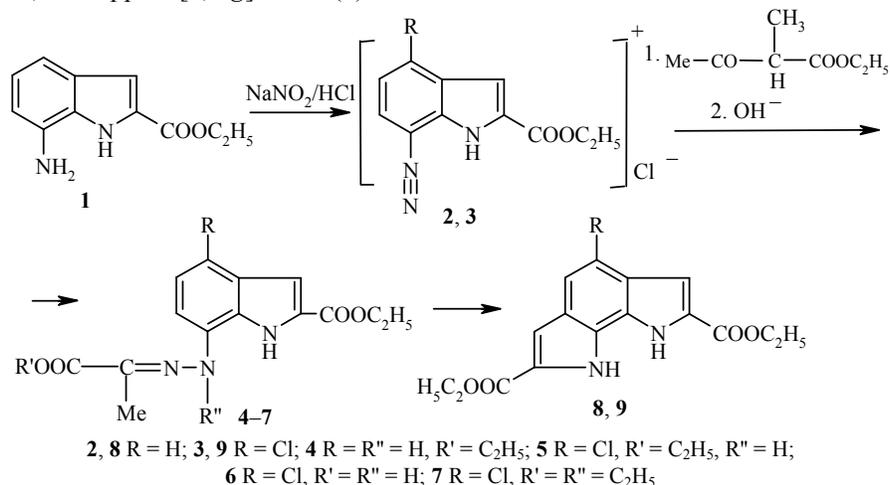
ПИРРОЛОИНДОЛЫ

18*. НЕОБЫЧНАЯ РЕАКЦИЯ ХЛОРИРОВАНИЯ В ПРОЦЕССЕ СИНТЕЗА 2,7-ДИЭТОКСИКАРБОНИЛ-1Н,8Н-ПИРРОЛО[3,2-*g*]ИНДОЛА

В процессе синтеза 2,7-диэтоксикарбонил-1Н,8Н-пирроло[3,2-*g*]индола по методу Э. Фишера обнаружена необычная реакция хлорирования бензольного кольца 2-этоксикарбонил-7-аминоиндола. Предполагается, что реакция идет по механизму электрофильного замещения.

Ключевые слова: пирролоиндолы, синтез Фишера, хлорирование, электрофильное замещение.

В литературе описан синтез 2,7-диэтоксикарбонил-1Н,8Н-пирроло[3,2-*g*]индола путем аннелирования второго пиррольного кольца к бензольному ядру 2-этоксикарбонил-7-аминоиндола (1) [2]. Мы установили [3], что диазотирование амина 1 в описанных [2] условиях ($\text{NaNO}_2 / 50\% \text{HCl}; 0^\circ\text{C}$) проходит с образованием сложной смеси продуктов реакции и исходного соединения, основная часть которого остается непрореагировавшей даже через 5 ч. Полное превращение амина 1 происходит только при 45°C , но со значительным осмолением. Стадии сочетания с метилацетоуксусным эфиром и гидролиза азоэфира проходят в обычных условиях. Из реакционной смеси вместо ожидаемого гидразона 4 мы выделили хлорсодержащие соединения 5–7 с общим выходом 25%. Индолизация 2-этоксикарбонил-4-хлориндол-7-илгидразона этилового эфира пировиноградной кислоты (5) дает 2,7-диэтоксикарбонил-5-хлор-1Н,8Н-пирроло[3,2-*g*]индол (9) с выходом 8%.



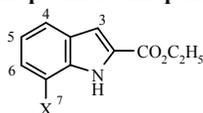
* Сообщение 17 см. [1].

Исходя из условий реакций можно предполагать, что хлорирование происходит в исходном аминокиндоле **1** по механизму электрофильного замещения хлором, образующимся *in situ* в результате взаимодействия нитрит-иона или HNO_2 с избытком HCl .

Альтернативные варианты радикального или нуклеофильного замещения нам представляются менее вероятными. Примечательно, что в этих условиях хлорированию не подвергаются ни 2-этоксикарбонилиндола (**10**), ни его 7-нитро- (**11**), 7-метил- и 5-*n*-аминофенилпроизводные. Для обоснования этих рассуждений методом MNDO AM1 [4] проведены квантово-химические расчеты распределения электронных плотностей 2-этоксикарбонилиндола **10** и его 7-амино- и 7-нитропроизводных.

Таблица 1

Данные квантово-химических расчетов распределения электронной плотности 2-этоксикарбонилиндола (**10**), 2-этоксикарбонил-7-аминоиндола (**1**) и 2-этоксикарбонил-7-нитроиндола (**11**)*



X	C ₍₃₎	C ₍₄₎	C ₍₅₎	C ₍₆₎	C ₍₇₎
H	4.1257 (-0.1118)	4.0715 (-0.0715)	4.1636 (-0.1636)	4.0948 (-0.0948)	4.1524 (-0.1524)
NH ₂	4.1299 (-0.1299)	4.1223 (-0.1223)	4.1212 (-0.1212)	4.1701 (-0.1701)	3.8942 (+0.1038)
NO ₂	4.1239 (-0.1239)	4.0217 (-0.0217)	4.1803 (-0.1803)	4.0277 (-0.0277)	4.1406 (-0.1406)

* Приведены суммарные электронные плотности, в скобках указаны плотности π -электронов.

Из приведенных в табл. 1 данных видно, что электронная плотность на атомах C₍₄₎ и C₍₆₎ у амина **1** выше, а у нитроиндола **11** – ниже, чем у 2-этоксикарбонилиндола **10**. Следовательно, электрофильное замещение будет направляться именно в положения 4 и 6 амина **1** и не должно осуществляться в нитроиндоле **11**. Места замещения определены на основе спектров ЯМР ¹H гидразонов **5–7** и хлорпроизводного пирролиндола **9**.

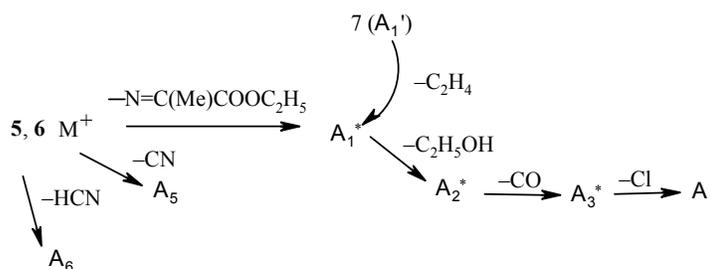
В спектре ЯМР ¹H гидразона **5** сигналы в области 10.30 (с) и 11.73 (д) отнесены к гидразонному и индольному протонам групп NH соответственно; дублет при 7.11 м. д. – к протонам 3-Н, а два дублета при 7.10 и 7.14 м. д. с характерной для *o*-протонов константой спин-спинового взаимодействия $J_o = 8.4$ Гц – к протонам 5-Н и 6-Н соответственно. Следовательно, атом хлора находится в положении 4 индольного цикла. Аналогичная картина наблюдается и в ароматической области спектров гидразонов **6, 7**.

При ориентации атома хлора в положение 6 индольного цикла возможно отнесение этих сигналов к протонам 4-Н и 5-Н. Таким образом, на основе общей картины спектров ЯМР ¹H гидразонов **5–7** невозможно

однозначное определение мест замещения атома хлора (4 или 6). Мы отдаем предпочтение структурам **5–7**, так как для сигнала протона 4-Н подобных производных индола наиболее характерен химический сдвиг, приближающийся к 8 м. д. [5, 6]. Отсутствие в спектрах сигналов с таким химическим сдвигом, на наш взгляд, является веским доказательством наличия атома хлора именно в положении 4 индольного кольца, которое одновременно является и *para*-положением по отношению к аминогруппе в соединении **1**.

Спектр ЯМР ^1H соединения **9** содержит два синглета при 11.65 и 11.86 м. д., которые мы отнесли к сигналам протонов групп NH. Сигналы протонов групп CH_2 и CH_3 проявляются в виде двух квадруплетов (4.39 и 4.37) и двух триплетов (1.39 и 1.37 м. д.) соответственно. Два дублета при 7.20 и 7.24 м. д. принадлежат сигналам протонов 3-Н и 6-Н соответственно. Единственный синглетный сигнал при 7.37 м. д. относится к протону 4-Н. Положение 4 гидразона **5** соответственно систематической номенклатуре становится положением 5 в продукте его циклизации **9**.

В масс-спектрах гидразонов **5–7** (табл. 2) и пирролоиндола **9** кроме пиков молекулярных ионов имеются пики $(M+2)$. Соотношение интенсивностей этих пиков $(M/M+2)$ во всех случаях $\sim 3 : 1$, что хорошо согласуется с природным изотопным составом элемента хлора. Фрагментация молекулярных ионов всех трех гидразонов протекает почти одинаково. После разрыва связи N–N элиминируется $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ с образованием осколочного иона Φ_2^* (здесь и далее ионы, содержащие изотоп хлора ^{35}Cl , помечены звездочкой). При фрагментации молекулярного иона соединения **7** ион Φ_1' предварительно элиминирует фрагмент C_2H_4 с образованием иона Φ_1^* .



Молекулярный ион соединения **9** [334 (48)] подобно другим 2-этоксикарбонилиндолам элиминирует последовательно две молекулы этанола [ионы 288* (100) и 242* (72)], а затем две молекулы CO [ионы 214* (6) и 186* (28)] и лишь после этого теряет хлор [ион 151 (7)] или CN и HCN [ионы 160* (6) и 134* (3)].

Физико-химические и спектральные характеристики соединений 5–7, 9

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	ИК спектр, ν , см ⁻¹	УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)	Спектр ЯМР ¹ H		Выход, %
		C	H	N	Cl				δ , м. д.	КССВ, Гц	
5	C ₁₆ H ₁₈ N ₃ O ₄ Cl	54.9	5.1	12.3	10.2	142–143	3410, 3290 (NH), 1730, 1700 (CO сл. эфир), 1640 (N=C)	206 (4.44) 242 (4.35) 303 (4.10) 365 (4.10)	1.34; 1.36 (6H, т, CH ₂ CH ₃), 2.14 (3H, с, CH ₃), 4.32; 4.38 (4H, к, CH ₂ CH ₃), 7.02 (1H, д, 5-H), 7.11 (1H, д, 3-H), 7.14 (1H, д, 6-H), 10.30 (1H, с, NH), 11.73 (1H, д, 1-H)	J ₁₃ =2.40 J ₅₆ =8.40	10
		54.7	5.1	12.0	10.0						
6	C ₁₄ H ₁₄ N ₃ O ₄ Cl	52.5	4.2	13.4	10.8	218–219	3460, 3390 (NH), 3145 (OH), 1730 (CO сл. эфир), 1660 (N=C)	208 (4.09) 245 (4.33) 305 (4.80)	1.35; 1.36 (3H, т, CH ₂ CH ₃), 2.42 (3H, с, CH ₃), 4.37; 4.38 (2H, к, CH ₂ CH ₃), 7.01 (1H, ш.с, 3-H), 7.14 (1H, д, 6-H), 7.31 (1H, д, 5-H), 9.88 (1H, с, NH), 12.78 (1H, с, 1-H)	J ₅₆ =8.10	8
		52.3	4.4	13.1	10.9						
7	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ O ₄ Cl	57.3	5.9	11.3	9.6	140–141	3390 (NH), 1720 (CO сл. эфир), 1630 (N=C)	202 (3.96) 208 (4.12) 238 (4.46) 307 (4.00)	1.31; 1.35; 1.36 (9H, т, CH ₂ CH ₃), 2.32 (3H, с, CH ₃), 4.38; 4.39; 4.48 (6H, к, CH ₂ CH ₃), 7.16 (1H, ш.с, 3-H), 7.21 (1H, д, 6-H), 7.39 (1H, д, 5-H), 11.60 (1H, с, 1-H)	J ₅₆ =8.50	7
		57.0	5.8	11.1	9.2						
9	C ₁₆ H ₁₅ N ₂ O ₄ Cl	58.0	4.8	8.2	10.8	270–272	3350, 3290 (NH), 1720, 1690 (CO сл. эфир)	208 (4.40) 270 (4.53) 385 (3.95)	1.34; 1.39 (3H, к, CH ₂ CH ₃), 4.35; 4.40 (2H, к, CH ₂ CH ₃), 7.20 (1H, д, 3-H), 7.24 (1H, д, 6-H), 7.37 (1H, с, 4-H), 11.65 (1H, с, 1-H), 11.86 (1H, с, 8-H)	J ₁₃ =2.37 J ₆₈ =2.34	8
		57.5	4.5	8.4	10.5						

Масс-спектры соединений 5–7*

Соединение	Фрагменты						
	M ⁺	Φ ₁	Φ ₂	Φ ₃	Φ ₄	Φ ₅	Φ ₆
5	351(43)	237(50)	191(100)	163(12)	128(11)	102(8)	101(9)
6	323(35)	237(57)	191(100)	163(12)	128(11)	102(8)	101(9)
7	379(32)	265(10)* 237(48)	191(100)	163(12)	128(11)	102(8)	101(9)

* Приведены величины m/z , в скобках – интенсивности относительно максимального ионного тока.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ спектры – на спектрофотометре Spesord в этаноле, спектры ЯМР ¹H – на спектрометре Bruker 500 и Bruker 300 в ДМСO-d₆, Внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре Ribermag 10-10-B, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений, а также определение значений R_f проводили на пластинках Silufol UV-254. В качестве сорбента для колоночной хроматографии применяли силикагель с размером частиц 100–250 мкм.

2-Этоксикарбонил-4-хлориндол-7-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (5), 2-этоксикарбонил-4-хлориндол-7-илгидразон пировиноградной кислоты (6) и 2-этоксикарбонил-N-этил-4-хлориндол-7-илгидразон этилового эфира пировиноградной кислоты (7). К суспензии 1.17 г (4.9 ммоль) гидрохлорида амина **1** в 6 мл 50% HCl приливают водный раствор 0.33 г (5 ммоль) NaNO₂ при комнатной температуре, повышают температуру до 40–45 °С и перемешивают 30 мин. Охлаждают реакционную смесь и добавляют 1 мл (7 ммоль) метилацетоуксусного эфира и 2.5 мл 50 % KOH в 7.5 мл этанола при 0–5 °С. Перемешивают 1 ч и оставляют на 1 сут; экстрагируют эфиром, экстракт сушат безводным CaCl₂. Растворитель упаривают, оставшуюся вязкую красную массу хроматографируют на колонке. Элюент бензол. Выделяют 0.2 г соединения **5**, 0.14 г соединения **6** и 0.17 г соединения **7**.

2,7-Дизетоксикарбонил-5-хлор-1H,8H-пирроло[3,2-g]индол (9). К раствору 1 г (3 ммоль) гидразона **5** в 50 мл этанола добавляют несколько капель конц. H₂SO₄ и кипятят 25 ч, упаривают до 1/3 объема и разбавляют водой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции и сушат. Очищают на колонке, элюент – бензол.

Авторы выражают благодарность Исследовательскому обществу Германии (Deutsche Forschungsgemeinschaft) за финансовую поддержку данного направления исследований, проф. Х. Дюрру (Саарбрюкенский университет) за предоставленную возможность снять спектры ЯМР ¹H соединений, а также докт. хим. наук Дж. А. Кереселидзе за проведение квантово-химических расчетов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ш. А. Самсония, М. В. Трапаидзе, Н. А. Курпашвили, Д. С. Зурабишвили, Н. Н. Суворов, ХТС, 942 (1998).
2. Н. А. Katti, S. Siddappa, *Ind. J. Chem.*, **22B**, 1205 (1983).
3. И. Ш. Чикваидзе, Ш. А. Самсония, Н. Л. Таргамадзе, Н. Ломадзе, ХТС, 1145 (1994).
4. M. I. Dewar, E. G. Zoelisch, E. F. Healy, J. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3902 (1985).
5. *Indoles*, Ed. W. J. Houlihan, John Wiley and Sons, New York etc., 1972, Part 1, 33.
6. S. P. Hiremath, R. S. Hosmane, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **15**, 350 (1973).

Тбилисский государственный университет
им. Ив. Джавахишвили, Тбилиси 380028,
Грузия
e-mail: shsam@mmc.net.ge

Поступило в редакцию 18.05.99