

Л. Н. Юдина, Э. И. Лажко, А. М. Королев, М. Н. Преображенская
АЛКИЛИРОВАНИЕ 6-(ИНДОЛ-3-ИЛ)ИНДОЛО[2,3-*b*]КАРБАЗОЛА

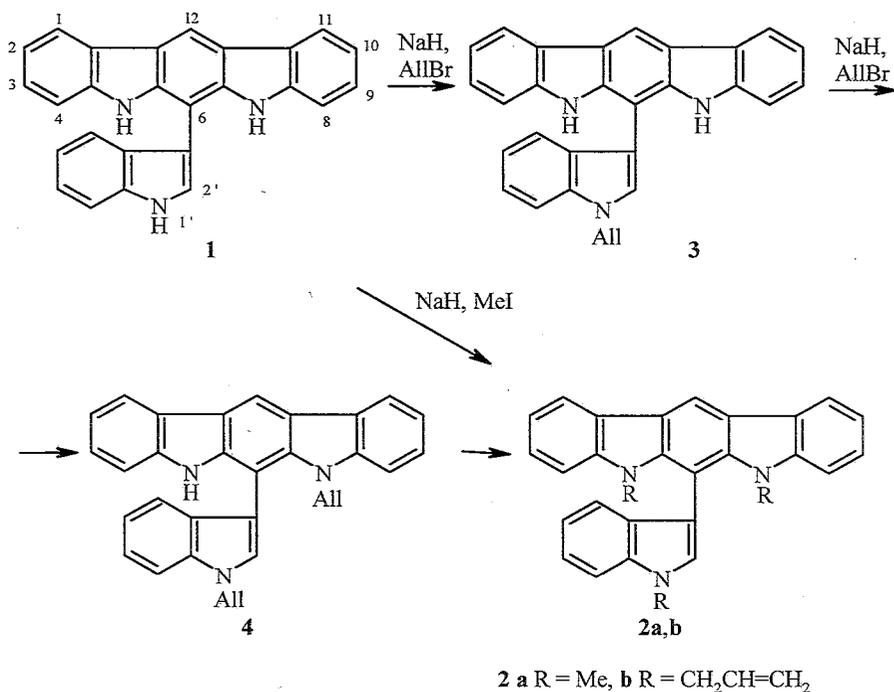
Изучено метилирование и аллилирование 6-(индол-3-ил)индоло[2,3-*b*]-карбазола и получены его триметильное и моно-, ди- и триаллилпроизводные.

Ключевые слова: 6-(индол-3-ил)индоло[2,3-*b*]карбазол, алкилирование.

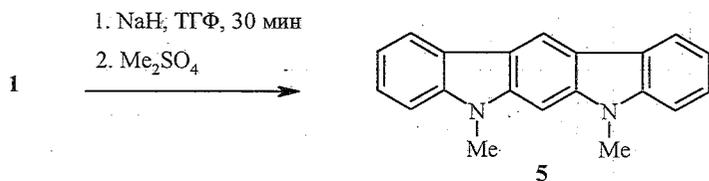
Индолокарбазолы привлекают в последние годы большое внимание, поскольку в этом классе обнаружены соединения с важными биологическими свойствами. Так, ядро индоло[2,3-*a*]карбазола является основой структур группы высокоактивных антибиотиков и алкалоидов (ребеккамицин, стауроспорин и их синтетические аналоги) [1, 2], а индоло[3,2-*b*]карбазол и его 6-формильное производное представляют собой естественные лиганды Ah рецептора ароматических углеводов [3–5]. В то время как биологические свойства различных индолокарбазолов изучаются в течение долгого времени, их химические свойства остаются мало изученными; причем наименее исследован индоло[2,3-*b*]карбазол [6, 7].

Ранее мы показали, что уророзеин – соль 3-[(индол-3-ил)метил]индоленина – подвергается распаду в метаноле или уксусной кислоте с образованием смеси, в которой преобладает 6-(индол-3-ил)индоло[2,3-*b*]карбазол (**1**) [8, 9]. В настоящей работе изучено метилирование и аллилирование последнего.

При действии Me_2SO_4 или MeI на соединение **1** в присутствии гидрида натрия с выходом 95% было получено 5,7,1'-*N,N,N*-триметильное производное **2a**. Выделить диметильное производное не удастся. При аллилировании в тех же условиях происходит последовательное замещение протонов при атомах азота, причем в первую очередь при атоме азота наиболее доступного индольного заместителя в положении 6 с образованием продукта **3**, а затем последовательно замещаются протоны при азоте в индолокарбазольной системе, что приводит к 5-аллил-6-(1'-аллилиндол-3-ил)индоло[2,3-*b*]карбазолу (**4**) и 5,7-диаллил-6-(1'-аллилиндол-3-ил)индоло[2,3-*b*]карбазолу (**2b**). Следует отметить, что реакция практически останавливается на стадии моноаллильного производного **3**, и лишь при добавлении большого избытка NaNH и аллилбромидом аллилирование проходит по пространственно затрудненным атомам $\text{N}_{(5)}$ и $\text{N}_{(7)}$ индолокарбазольного цикла. Моно-, ди- и триаллилпроизводные **3**, **4**, **2b**, а также триметилпроизводное **2a** были выделены из реакционной смеси с помощью препаративной ТСХ, их структура была подтверждена данными ЯМР ^1H и масс-спектрометрии.



При выдерживании индолокарбазола **1** с гидридом натрия в ТГФ более длительное время без добавления алкилирующего агента он подвергается превращению, по-видимому, затрагивающим скелет молекулы. Так, контроль хода реакции с помощью ТСХ и ВЭЖХ показал, что исходный индолокарбазол **1** трансформируется в несколько новых соединений; последующее метилирование реакционной смеси приводит к образованию сложного набора веществ, из числа которых был выделен с выходом 36% 5,7-диметилиндоло[2,3-*b*]карбазол (**5**), идентифицированный по данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также их сравнением с данными спектров родственных соединений [9]. Поскольку молекула соединения **5** имеет плоскость симметрии, сигналы протонов и ядер ^{13}C в положениях 1–4, а также группы 5-Ме совпадают с соответствующими сигналами для положений 7–11. Напротив, сигналы групп 6-СН и 12-СН сильно различаются, причем химические сдвиги 6- ^1H , ^{13}C находятся в очень слабом поле. Хроматографическими методами было также показано присутствие в реакционной смеси незамещенного 1-метилиндола и отсутствие соединения **2a**.



Спектры ЯМР ^1H соединений 1-4

| Со- еди- ние* | Химические сдвиги, δ , м. д. (КССВ, J, Гц) | | | | | | | | | | | 5-H/R | 7-H/R | 1'-H/R |
|---------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---|--|---|--------|
| | 1-Н, 11-Н, д | 2-Н, 10-Н, т | 3-Н, 9-Н, т | 4-Н, 8-Н, д | 12-Н (1Н, с) | 2'-Н (1Н, с) | 4'-Н (1Н, д) | 5'-Н (1Н, т) | 6'-Н (1Н, т) | 7'-Н (1Н, д) | | | | |
| 1 | 8.17 (2H) | 7.13 (2H) | 7.26 (2H) | 7.40 (2H) | 8.79 | 7.76 | 7.23 | 7.02 | 7.21 | 7.59 | 10.42 (2H, с) | | 11.57 (1H, с) | |
| 2a | 8.24 (2H) | 7.20 (2H) | 7.36 (2H) | 7.36 (2H) | 8.96 | 7.59 | 7.17 | 7.05 | 7.26 | 7.63 | 3.17 (3H, с) | 3.17 (3H, с) | 3.99 (3H, с) | |
| 2b | 8.29 (2H) | 7.22 (2H) | 7.34 (2H) | 7.29 (2H) | 8,99 | 7.50 | 7.11 | 7.02 | 7.23 | 7.61 | 5.45 (2H, м, 2"-Н), 4.81 (2H, д, $J_{\text{Hис}} = 10.0$, 3"-Н а), 4.56 (2H, д, $J_{\text{трис}} = 16.8$, 3"-Н б), 4.42 (2H, д, д, $J_{\text{гем}} = 5.6$, $J_{1a'',2''} = 14.8$, 1"-Н а), 4.15 (2H, д, д, $J_{\text{гем}} = 5.6$, $J_{1b'',2''} = 15.0$, 1"-Н б) | | 6.08 (1H, м, 2"-Н), 5.24 (1H, д, $J_{\text{Hис}} = 10.4$, 3"-Н а), 5.21 (1H, д, $J_{\text{трис}} = 17.3$, 3"-Н б), 4.96 (2H, д, $J_{\text{гем}} = 5.1$, 1"-Н) | |
| 3 | 8.18 (2H) | 7.14 (2H) | 7.27 (2H) | 7.41 (2H) | 8.80 | 7.79 | 7.24 | 7.04 | 7.26 | 7.63 | 10.47 (2H, с) | | 6.19 (1H, м, 2"-Н), 5.39 (1H, д, д, $J_{\text{трис}} = 17.1$, $J_{\text{гем}} = 1.50$, 3"-Н а), 5.28 (1H, д, д, $J_{\text{Hис}} = 10.1$, $J_{\text{гем}} = 1.5$, 3"-Н б), 5.03 (2H, д, $J_{\text{гем}} = 6.6$, 1"-Н) | |
| 4 | 8.24 (1H), 8.18 (1H) | 7.23 (1H), 7.16 (1H) | 7.25 (1H), 7.28 (2H) | 7.35 (1H), 7.38 (2H) | 8.90 | 7.62 | 7.10 | 7.01 | 7.25 | 7.60 | 10.29 (1H, с) | 5.50 (1H, м, 2"-Н), 4.89 (1H, д, $J_{\text{Hис}} = 9.3$, 3"-Н а), 4.59 (1H, д, $J_{\text{трис}} = 17.2$, 3"-Н б), 4.55 (1H, д, д, $J_{\text{гем}} = 5.6$, $J_{1a'',2''} = 15.8$, 1"-Н а), 4.36 (1H, д, д, $J_{\text{гем}} = 5.6$, $J_{1b'',2''} = 16.8$, 1"-Н б) | 6.14 (1H, м, 2"-Н), 5.24 (1H, д, $J_{\text{Hис}} = 11.5$, 3"-Н а), 5.20 (1H, д, $J_{\text{трис}} = 17.7$, 3"-Н б), 5.01 (2H, м, $J_{\text{гем}} = 6.0$, 1"-Н) | |

* Для всех соединений $J_{1,2} = J_{10,11} = 7.6$, $J_{2,3} = J_{9,10} = 7.0$, $J_{3,4} = J_{8,9} = 7.9$, $J_{4,5} = 7.9$, $J_{5,6} = 7.2$, $J_{6,7} = 8.3$ Гц.

Строение продуктов алкилирования **2a,b**, **3**, **4** подтверждается сопоставлением их спектров ЯМР ^1H со спектром исходного индолокарбазола **1** (см. таблицу). Молекулы **1**, **2a,b** и **3** имеют плоскость симметрии, поэтому сигналы протонов в положениях 1–4 и 8–11, соответственно, совпадают. В спектрах триалкилпроизводных **2a,b** отсутствуют сигналы, характерные для групп NH, а соотношение интегральных интенсивностей различающихся между собой сигналов аллильных заместителей составляет 1:2. У продукта 1'-моноаллилирования **3** имеется синглетный сигнал протонов двух групп NH и сигналы протонов одной аллильной группы, что свидетельствует о замещении 6-индольного заместителя. В случае несимметричного продукта диаллилирования **4** сигналы протонов в положениях 1–4 и 8–11, соответственно, не совпадают и наблюдаются равно интенсивные сигналы двух аллильных заместителей. Интересно отметить, что сигналы аллильной группы, связанной с индолокарбазольным фрагментом, имеют повышенную мультиплетность и находятся в более сильном поле относительно сигналов аллильной группы в 6-индольном заместителе. Во всех исследованных соединениях отнесение сигналов протонов индолокарбазольной системы было проведено следующим образом: с помощью NOEDIF эксперимента при насыщении слабополюсного синглета (12-Н) определяли положение сигналов 1- и 11-Н. Далее методом двойного резонанса определяли положение остальных сигналов 2- и 10-Н, 3- и 9-Н, 4- и 8-Н. Основываясь на том, что сигнал 4'-Н находится в более сильном поле, чем 7'-Н, методом двойного резонанса определяли положение сигналов протонов 5'-Н и 6'-Н.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц), растворитель $\text{DMSO-}d_6$. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Merck Kieselgel F_{254} в системе петролейный эфир–этилацетат, 3:1, препаративную ТСХ проводили на стеклянных пластинках 20×20 см со слоем силикагеля 0.5 мм (Kieselgel 60 F_{254}) в той же системе. Масс-спектры электронного удара регистрировали на спектрометре SSQ 710 Finnigan.

Общие условия N-алкилирования. К суспензии 0.80 ммоль NaH в 4 мл сухого ТГФ добавляют по каплям раствор 50 мг (0.135 ммоль) соединения **1** в 2 мл ТГФ, через 1 мин добавляют алкилирующий агент из расчета двукратного избытка на каждую группу NH. В случае синтеза продуктов **4** и **2b** после образования моноаллильного производного **3** добавляют 6-кратный (на каждую из двух незамещенных групп NH) избыток NaH и аллилбромид. Реакционную смесь подкисляют до pH 7, разбавляют этилацетатом, трижды промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают. Из остатка с помощью препаративной ТСХ выделяют продукты алкилирования.

5,7-Диметил-6-(1'-метилиндолил)индоло[2,3-*b*]карбазол (2a). Светло-серый аморфный порошок, выход 53 мг (95%). R_f 0.65. Масс-спектр электронного удара, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 413 $[\text{M}]^+$ (100), 398 $[\text{M}-\text{Me}]^+$ (20), 383 $[\text{M}-2\text{Me}]^+$ (15), 371 $[\text{M}-3\text{Me}]^+$ (55). ИК спектр (таблетка KBr), ν , cm^{-1} : 3448.5, 2922.5, 1624.7, 1600.2, 1465.6, 1436.2, 1390.8, 1315.8, 1255.7, 1234.3, 1124.6, 742.3, 726.3, 557.9. Найдено, %: C 84.35; H 5.72; N 10.29. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 84.23; H 5.61; N 10.16.

6-(1'-Аллилиндолил)индоло[2,3-*b*]карбазол (3). Бесцветный аморфный порошок. Выход 40 мг (90%). R_f 0.55. Масс-спектр электронного удара, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 411 $[\text{M}]^+$ (100), 370 $[\text{M}-\text{Al}]^+$ (20). ИК спектр (таблетка KBr), ν , cm^{-1} : 3424.9, 1630.0, 1610.1, 1463.0, 1421.2, 1322.5, 1316.2, 1267.5, 1201.4, 1015.7, 737.1, 576.0. Найдено, %: C 84.60; H 5.22; N 10.29. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3$. Вычислено, %: C 84.64; H 5.14; N 10.21.

5-Аллил-6-(1'-аллилиндол-3-ил)индоло[2,3-*b*]карбазол (4) и 5,7-*N*-диаллил-6-(1'-аллилиндол-3-ил)индоло[2,3-*b*]карбазол (2b). Желтоватый аморфный порошок, из которого с помощью препаративной ТСХ выделяют индивидуальные продукты 4 и 2b. Соединение 4: выход 8 мг (40%), R_f 0.65. Масс-спектр электронного удара, m/z ($I_{отн}$, %): 451 $[M]^+$ (100), 410 $[M-Al]^+$ (25), 369 $[M-2Al]^+$ (40). Найдено, %: С 85.00; Н 5.70; N 9.21. $C_{32}H_{25}N_3$. Вычислено, %: С 85.11; Н 5.58; N 9.31. Соединение 2b: выход 9 мг (45%), R_f 0.70. Масс-спектр электронного удара, m/z ($I_{отн}$, %): 491 $[M]^+$ (100), 450 $[M-Al]^+$ (10), 410 $[M-2Al+1H]^+$ (15), 409 $[M-2Al]^+$ (20), 369 $[M-3Al+1H]^+$ (10), 368 $[M-3Al]^+$ (40). Найдено, %: С 85.66; Н 5.89; N 8.43. $C_{35}H_{29}N_3$. Вычислено, %: С 85.51; Н 5.58; N 8.55.

5,7-Диметилиндоло[2,3-*b*]карбазол (5). Раствор 40 мг (0.11 ммоль) соединения 1 в 4 мл ТГФ добавляют по каплям к суспензии 0.80 ммоль NaN в 3 мл ТГФ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляют 0.8 ммоль Me_2SO_4 . Растворитель упаривают, смесь очищают с помощью ТСХ в системе петролейный эфир-этилацетат (5:1), снимая наиболее полярную флуоресцирующую фракцию. Получают 10 мг (36%) соединения 5. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.88 (1H, с, 6-H); 8.19 (2H, д, $J_{вин}$ = 8, 4- и 8-H или 1- и 11-H); 7.62 (1H, с, 12-H), 7.55 (2H, д, $J_{вин}$ = 8, 1- и 11-H или 4- и 8-H); 7.40 (2H, т, $J_{вин}$ = 7.9, 2- и 10-H или 3- и 9-H); 7.20 (2H, т, $J_{вин}$ = 7.9, 3- и 9-H или 2- и 10-H); 3.92 (6H, с, Me). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 141.33; 141.20; 124.53; 122.77; 119.28; 118.51; 116.54; 111.49; 108.47; 87.77; 29.21. Найдено, %: С 84.48; Н 5.67; N 9.85. $C_{20}H_{16}N_2$. Вычислено, %: С 84.52; Н 5.70; N 9.88.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. P. Goekjian, M. Jirousek, *Cur. Med. Chem.*, **6**, 877 (1999).
2. J. Chrisholm, D. Van Vranken, *J. Org. Chem.*, **60**, 6672 (1995).
3. M. Gillner, J. Bergman, C. Cambillau, M. Alexandersson, B. Fernstroem, J. Gustafsson, *Mol. Pharmacol.*, **44**, 336 (1993).
4. P. Fernandez-Salguero, T. Pineau, D. Hilbert, T. McPhail, S. Lee, Sh. Kimura, D. Nebert, S. Rudikoff, J. Ward, F. Gonzalez, *Science*, **268**, 722 (1995).
5. Y. Wei, H. Helleberg, U. Rannug, A. Rannug, *Chem.-Biol. Interact.*, **110**, 39 (1998).
6. N. Hu, S. Xie, Z. Popovic, B. Ong, A.-M. Hor, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5097 (1999).
7. S. Hünic, H.-Chr. Steinmetzer, *Lieb. Ann. Chem.*, 1090 (1976).
8. M. Preobrazhenskaya, A. Korolev, I. Pozhkov, L. Yudina, E. Lazhko, E. Aiello, A.-M. Almerico, F. Mingoia, *Il Farmaco.*, **54**, 265 (1999).
9. А. М. Королев, Л. Н. Юдина, Э. И. Лажко, М. И. Резникова, М. Н. Преображенская, *ХТС*, 631 (1999).

НИИ по изысканию новых антибиотиков
РАМН, Москва 119867, Россия
e-mail: lcta@space.ru

Поступило в редакцию 18.01.2000
После переработки 03.10.2000