

А. В. Садовой, Г. А. Голубева, О. Е. Насакин^а

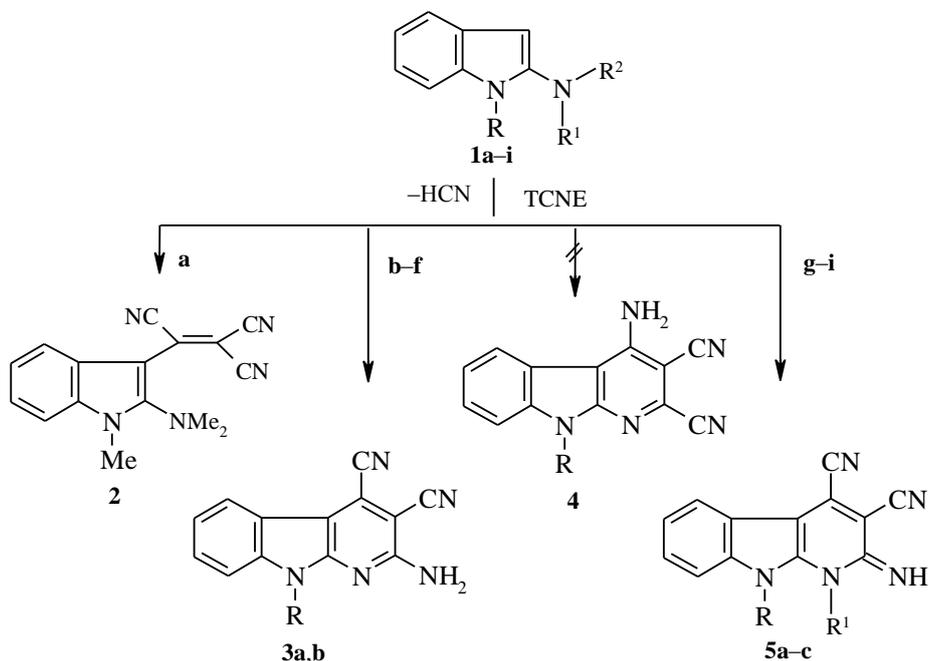
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 2-АМИНОИНДОЛОВ С ТЕТРАЦИАНОЭТИЛЕНОМ

1. 2-АМИНО-3,4-ДИЦИАНО- α -КАРБОЛИНЫ И РОДСТВЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

2-Аминоиндолы подвергаются атаке тетрацианоэтиленом по положению 3 с последующим замыканием цикла, если это возможно.

Ключевые слова: 2-аминоиндолы, карболин.

Наличие в молекуле 2-аминоиндола как минимум трех положений, способных подвергаться электрофильной атаке, способствует получению на его основе разнообразных конденсированных систем. Так, с β -дикарбонильными соединениями 2-аминоиндолы образуют производные либо пиримидо[1,2-*a*]индола, либо пиридо[2,3-*b*]индола [1]. Нами было исследовано взаимодействие 2-аминоиндолов **1a–i** с тетрацианоэтиленом (TCNE) в нейтральной или слабосредной среде.



1 a R = R¹ = R² = Me; **b** R = R¹ = R² = H; **c** R = Me, R¹ = R² = H; **d** R = H, R¹ = Ts, R² = H;
e R = Me, R¹ = Ts, R² = H; **f** R = H, R¹ = COOBu, R² = H; **g** R = Me, R¹ = COOBu, R² = H;
h R = Me, R¹ = COOMe, R² = H; **i** R+R¹ = -(CH₂)₃-, R² = H; **3 a** R = H; **b** R = Me;
a R = Me, R¹ = COOBu; **b** R = Me, R¹ = COOMe; **c** R+R¹ = -(CH₂)₃-

В случае, когда все заместители R, R¹, R² – алкильные группы, как в соединении **1a**, образуется интенсивно-красный и хорошо растворимый в большинстве обычных растворителей 2-диметиламино-1-метил-3-трициановинилиндо́л (**2**). В его ИК спектре (табл. 1) имеются полосы поглощения сопряженных групп C≡N, а в спектре ЯМР ¹H отсутствует синглет протона в положении 3 индольного кольца, но имеются частично расщепленные дублеты протонов 4-Н и 7-Н и мультиплет протонов 5-Н и 6-Н, а также два синглета трех метильных групп с соотношением интенсивностей 3:6 (табл. 2), масс-спектр также соответствует ожидаемому. Таким образом, соединение **2** является первым известным нам примером, когда трициановинильная группа направляется в *орто*-положение по отношению к диалкиламиногруппе.

Таблица 1

ИК спектры полученных соединений, см⁻¹

Соединение	$\nu_{C\equiv N}$	ν_{NH}	$\nu_{C=O}$	Другие
2	2220, 2210 (пл.)	–	–	1650 (сл., $\nu_{C=C}$)
3a	2215, 2210	3470, 3320, 3180	–	–
3b	2210	3455, 3315, 3180	–	–
5a	2230	3390, 3345, 3230, 3145	1690	–
5b	2235	3290, 3190 (ш)	1740	–
5c	2220	3320	–	–
6	–	3520 (пл.), 3420 (ш.), 3330 (ш), 3200 (ш)*	1675	–
7	–	3400, 3300	–	1625 (ш), 1605, 1570, 1455, 1420, 1365, 1305, 1235, 1120, 740

* N–H + O–H

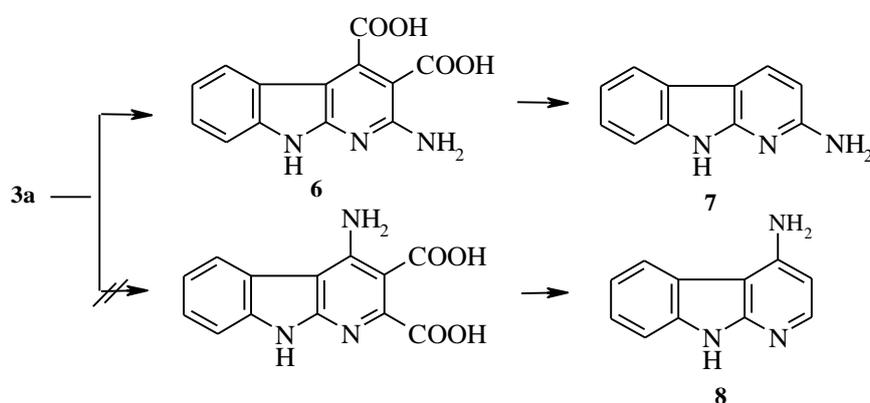
Таблица 2

Спектры ЯМР ¹H соединений **2**, **3b**, **5b,c**

Соединение	δ , м. д.
2	3.25 (6H, с, N(CH ₃) ₂); 3.75 (3H, с, NCH ₃); 7.25–7.70 (4H, м, аром.)
3b	3.8 (3H, с, NCH ₃); 7.2–8.1 (6H, м, аром.+NH ₂)
5b	3.8 (3H, с, NCH ₃); 4.0 (3H, с, OCH ₃); 7.5–8.3 (4H, м, аром.); 10.55 (1H, ш. с, NH)
5c	2.4 (2H, м, C–CH ₂ –C); 4.05 (2H, т), 4.2 (2H, т) – 2 группы N–CH ₂ –C; 7.1 (1H, ш. с, NH); 7.25–7.4 (2H, м, 6-Н+ 7-Н); 7.5 (1H, д, J = 7 Гц); 7.85 (1H, д, J = 7 Гц), 5-Н+8-Н

В том случае, когда хотя бы один из заместителей R¹ или R² – атом Н, атака TCNE может осуществляться либо в положение 3 индольного кольца, либо на аминогруппу в положении 2. В результате реакции аминоиндо́лов **1b,c** с TCNE в присутствии основания нами были получены желтые высокоплавкие соединения, способные возгоняться в вакууме и плохо растворимые в обычных органических растворителях, что резко отличает их от соединения **2**. В их масс-спектрах самым интенсивным является пик молекулярного иона M⁺, имеются пики двухзарядных ионов M⁺⁺ и фрагментарных ионов (M–CN)⁺ и (M–HCN)⁺. Интенсивность пиков каждого из фрагментарных ионов не превышает 5% от I (M⁺), что подтверждает конденсированный ароматический характер гетероцикла; ИК спектры и ЯМР ¹H не противоречат альтернативным структурам **3** и **4**.

Поскольку спектральных данных для бесспорного выбора между структурами **3** и **4** оказалось недостаточно, нами было осуществлено химическое определение строения полученных соединений. Для этого продукт **3a** реакции **1b** с TCNE был подвергнут продолжительному щелочному гидролизу в водно-спиртовой среде, а полученная дикарбоновая кислота **4** была декарбоксилирована нагреванием с CuO в хинолине. ИК спектр полученного соединения оказался полностью идентичен, в том числе в области "отпечатков пальцев" спектру 2-амино- α -карболина **7** – сильного природного канцерогена, выделенного ранее японскими исследователями из жареных бобов, а затем синтезированного ими [2, 3]; практически совпадают также их т. пл. (лит. 202, эксп. 196–197 °С). В то же время для альтернативного соединения **8** сообщалась [4] другая т. пл. (238–240 °С).



Те же продукты **3a,b** получались и из аминоксидолов **1d-f**. Интересно отметить, что отщепление тозилльной группы при этом осуществляется независимо от строения остальной части молекулы, в то время как отщепление сложноэфирной группы (соединение **1f**) происходит только в том случае, когда атом N в положении 1 индольного кольца незамещен.

В тех же случаях, когда заместитель R^1 – сложноэфирная группа, а заместитель R на индольном атоме азота – алкил (соединения **1g,h**), отщепления сложноэфирной группы не происходит и выделяются бледно-желтые 9-R-1- R^1 -2-имино-3,4-дициано-1,2-дигидро- α -карболины **5**. В их ИК спектрах появляется дополнительная полоса поглощения карбонильной группы, а в спектрах ЯМР 1H сохраняются сигналы боковых групп; в масс-спектрах имеются пики ожидаемого молекулярного иона M^+ , а кроме них, в отличие от соединений **3**, появляются достаточно интенсивные пики фрагментарных ионов. Подобным образом замещенный дигидро- α -карболин **5c** образуется и в том случае, когда оба радикала R, R^1 – алкильные группы (соединение **1i**).

Таким образом, атака TCNE на аминоксидолы в нейтральной или слабоосновной среде направляется в положение 3 индольного кольца, причем строение продуктов определяется количеством и характером заместителей R, R^1 и R^2 .

Характеристика полученных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	M ⁺	Выход, %
		С	Н	N			
2	C ₁₆ H ₁₃ N ₅	<u>69.58</u> 69.80	<u>4.61</u> 4.76	<u>24.93</u> 25.44	227–230	275	28
3a	C ₁₃ H ₇ N ₅	<u>66.73</u> 66.95	<u>3.05</u> 3.03	<u>29.96</u> 30.03	>300 (разл.)	233	34 [*] ; 30 ^{*2} ; 95 ^{*3}
3b	C ₁₄ H ₉ N ₅	<u>68.41</u> 68.01	<u>3.53</u> 3.67	<u>27.95</u> 28.32	>300 (разл.)	247	39 [*] ; 33 ^{*2}
5a	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>66.18</u> 65.70	<u>4.55</u> 4.93	<u>19.74</u> 20.16	>250 (разл.)	347	99
5b	C ₁₆ H ₁₁ N ₅ O ₂	<u>63.43</u> 62.95	<u>3.16</u> 3.63	<u>23.08</u> 22.94	>300 (разл.)	305	56
5c	C ₁₆ H ₁₁ N ₅	<u>70.59</u> 70.32	<u>3.78</u> 4.06	<u>25.19</u> 25.63	>300 (разл.)	273	54 ^{*2}
6	C ₁₃ H ₉ N ₃ O ₄	<u>57.99</u> 57.57	<u>2.88</u> 3.34	<u>15.92</u> 15.49	>300 (разл.)	—	53
7	C ₁₁ H ₉ N ₃	<u>71.97</u> 72.11	<u>5.12</u> 4.95	<u>22.74</u> 22.94	196–197	183	12

* Метод А.

*² Метод Б.*³ Метод В

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных продуктов осуществлялся методом ТСХ на пластинках типа Silufol UV-254, проявитель – УФ облучение или пары иода. ИК спектры снимались на приборе UR-20 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ¹H сняты на приборе Bruker MV-250 или Bruker AM-300, растворитель ДМСО-d₆ или CDCl₃. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-111 (70 эВ) с введением образца в ионный источник.

Аминоиндол **1a** синтезирован по методике [5], хлоргидрат (ХГ) **1b** – по методике [1], ХГ **1c** и **1i** – по способу [6], соединения **1f–h** – как описано в [7].

2-Диметиламино-1-метил-3-трициановинилиндола (2). К раствору 0.77 г (4.4 ммоль) 2-диметиламино-1-метилиндола (**1a**) в 5 мл эфира небольшими порциями добавляют 0.62 г (4.8 ммоль) TCNE. Смесь окрашивается, закипает. После окончания экзотермической реакции смесь кипятят еще 1 ч с обратным холодильником, затем реакционную смесь оставляют на неделю для кристаллизации. Выпавший темный полукристаллический осадок отфильтровывают, промывают эфиром и очищают перекристаллизацией из ледяной уксусной кислоты. Для окончательной очистки соединение подвергают флеш-хроматографии на "сухой" колонке [8] в системе бензол–хлороформ с сухим нанесением. Темно-красные иглы, плохо растворимые в эфире, хорошо растворимые в большинстве других органических растворителей.

2-Амино-3,4-дициано-α-карболин (3a). А. К суспензии 5 ммоль ХГ **1b** в 10 мл пропанола-2 добавляют 5.5 ммоль Et₃N, к образовавшемуся раствору **3a** при перемешивании добавляют по каплям теплый раствор TCNE (5.5 ммоль) в 5 мл пропанола-2. Смесь перемешивают при слабом нагревании еще 1 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают пропанолом-2 и высушивают на воздухе. Соединение перекристаллизовывают из ДМФА или подвергают возгонке в вакууме. Аналогично из ХГ **1c** получен **2-амино-9-метил-3,4-дициано-α-карболин 3b**, а из ХГ **1i** – **3-имино-1,2-дициано-5,6-дигидро-3H,4H-3a,6a-диазафлуорантен 5c**.

Б. К суспензии 5 ммоль **1d** в 15 мл горячего диоксана, содержащего 2–3 капли Et₃N, при перемешивании небольшими порциями добавляют 5.5 ммоль TCNE. Смесь кипятят 3 ч, охлаждают, выпавший осадок **3a** отфильтровывают и подвергают очистке, как указано выше. Аналогично из **1e** получают **3b**.

В. Соединение **3a** получают также из 2-бутоксикарбониламиноиндола **1f** по аналогичной методике.

1-Бутоксикарбонил-2-имино-9-метил-3,4-дициано-1,2-дигидро-α-карболин (5a). К теплomu раствору 5 ммоль 2-бутоксикарбониламино-1-метилиндола **1g**, содержащему 2–3 капли Et₃N, небольшими порциями при перемешивании добавляют 5.5 ммоль TCNE. Смесь кипятят 1 ч, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают диоксаном, высушивают, для очистки перекристаллизовывают из диоксана. Аналогично из 1-метил-2-метоксикарбониламиноиндола **1h** получают **2-имино-9-метил-1-метоксикарбонил-3,4-дициано-1,2-дигидро-α-карболин 5b**.

2-Амино-α-карболин-3,4-дикарбоновая кислота (6). К суспензии 0.43 г (1.8 ммоль) **3a** в 10 мл этанола добавляют 40 мл 20% раствора KOH и полученную смесь кипятят с обратным холодильником до полного растворения исходного соединения (около 30 ч). Реакционную смесь осторожно нейтрализуют 20% HCl. Выпавший осадок, содержащий значительное количество кремневой кислоты (вследствие растворения стекла), отфильтровывают и обрабатывают 5% раствором Na₂CO₃. Полученный раствор отделяют от осадка кремневой кислоты, осадок еще раз промывают раствором Na₂CO₃. Фильтраты объединяют, снова нейтрализуют соляной кислотой и повторяют описанную операцию еще раз. Полученный таким образом карбонатный раствор медленно, по каплям и при перемешивании подкисляют ледяной уксусной кислотой, а выпавший осадок отфильтровывают, промывают дистиллированной водой и высушивают над CaCl₂. Выход продукта 0.26 г.

2-Амино-α-карболин (7). К 0.23 г (0.87 ммоль) соединения **6** в 1.5 мл хинолина добавляют 25 мг порошкообразного CuO и полученную смесь нагревают с обратным холодильником. За прохождением реакции наблюдают по изменению объема выделяющегося газа. Через 2 ч массу охлаждают, добавляют 5 мл эфира, перемешивают. Желтый раствор декантируют со смолистого осадка, осадок промывают последовательно гексаном, эфиром и ацетоном. Вытяжки объединяют с хинолиновым раствором, растворители отгоняют в вакууме досуха. Остаток растворяют в этилацетате, раствор промывают 5% раствором KOH, водой, органический слой высушивают над CaCl₂. Осушитель удаляют, раствор упаривают досуха. Остаток подвергают колоночной хроматографии (силикагель, бензол–этилацетат), для окончательной очистки образец возгоняют в вакууме. Получают 0.022 г практически бесцветного продукта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Н. Кост, Р. С. Сагитуллин, В. И. Горбунов, Н. Н. Модянов, *ХГС*, 359 (1970).
2. T. Matsumoto, D. Yoshida, H. Tomita, H. Matsushita, *Agric. Biol. Chem.*, **43**, 675 (1979).
3. T. Matsumoto, D. Yoshida, H. Tomita, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 2031 (1981).
4. P. Nantka-Namirski, J. Kalinowski, Пат. ПНР 80610.
5. E. B. Pedersen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron*, **30**, 875 (1974).
6. Ю. Н. Портнов, Г. А. Голубева, А. Н. Кост, В. С. Волков, *ХГС*, 647 (1973).
7. S. P. Hiremath, B. H. M. Mrutyunjayaswamy, M. G. Purohit, *Indian J. Chem., Sect. B.*, **16**, 789 (1978).
8. Дж. Шарп, И. Госни, А. Роули, *Практикум по органической химии*, Мир, Москва, 1993, 193.

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119899, Россия

Поступило в редакцию 25.08.99

^aЧувашский государственный университет
им. И. Н. Ульянова,
Чебоксары 428015, Россия
e-mail: chemist@chuvsu.ru