

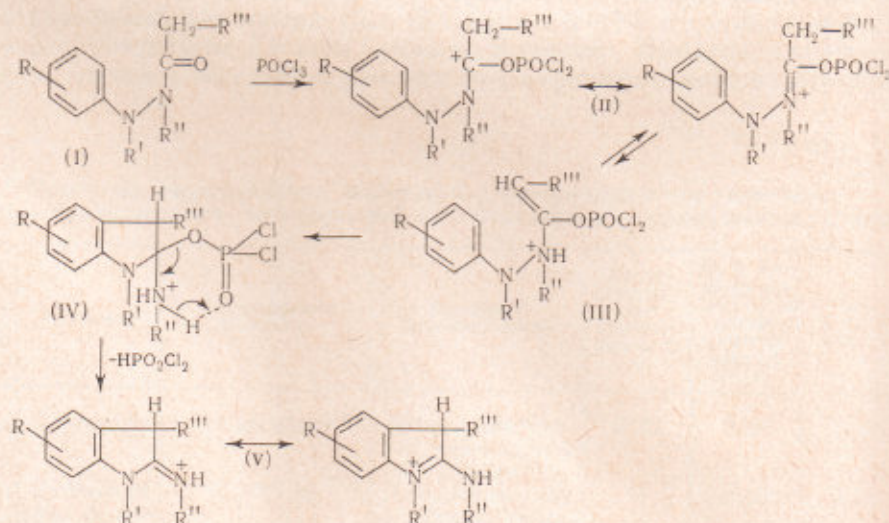
А. Н. КОСТ, Г. А. ГОЛУБЕВА, Ю. Н. ПОРТНОВ

КАТИОНОТРОПНАЯ ПЕРЕГРУППИРОВКА 1-АРИЛ-2-АЦИЛГИДРАЗИНОВ В 2-АМИНОИНДОЛЫ

(Представлено академиком А. Н. Несмеяновым 10 II 1971)

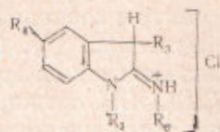
Известны случаи прототропного расщепления связи N—N у ацилгидразинов и ацилгидразонов⁽¹⁾. При изучении 1-ацилпиразолинов, имеющих строение циклических ацилгидразонов, мы наблюдали катиотропный разрыв N—C-связи с раскрытием кольца⁽²⁾. Более сложно протекает взаимодействие 1-ацетил-3,5,5-триметилпиразолина с POCl₃, где также наблюдается разрыв N—C-связи, но с последующей конденсацией двух молекул, элюминированием фрагмента окиси мезитила и образованием производного пиразолинопиразола⁽³⁾. Это побудило нас к более широкому изучению поведения ацилгидразинов и прежде всего 1-арил-2-ацилгидразинов под действием кислотных агентов.

На основании работ Бредерика, изучавшего действие POCl₃ на диалкиламиды⁽⁴⁾, можно было ожидать, что 1-арил-2-ацилгидразины (I) с POCl₃ образуют промежуточные ионы II или III (либо их ионные пары). Соответственно, для катиона II можно было предположить внутримолекулярную атаку на ароматическое ядро с образованием производного индола, а для енгидразинной структуры III следовало допустить перегруппировку с образованием индольной структуры, аналогично тому, как это имеет место при синтезе Фишера. Оказалось, что различные I, имею-



щие α-метиленовую группу в ацильном остатке, при действии POCl₃ довольно гладко превращаются в производные индола. По-видимому, в промежуточном состоянии IV, в отличие от синтеза Фишера (где отщепляется аминогруппа), происходит элиминирование HPO₂Cl₂, приводящее к соли 2-аминоиндола (V).

Таблица 1



№ соед.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Выход, %	Т. пл., °C	Брутто-формула *	У.-ф. спектр (метанол)	
								λ_{max} , мμ	lg ε
V	CH ₃	H	CH ₃	H	86	264—266	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ ·HCl	210	4,31
	CH ₃	H	CH ₃	Br	65	285—287	C ₁₀ H ₁₁ BrN ₂ ·HCl	260	3,99
								214	4,57
								270	4,32
	H	CH ₃	CH ₃	H	59	278—280	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ ·HCl	214	4,29
	CH ₃	H	C ₆ H ₅	H	77	278—280	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ ·HCl	264	3,87
212								4,25	
C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₂ H ₅	H	80	264—266	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ ·HCl	265	4,06	
							213	4,29	
							263	3,92	
R ₁ + R ₂									
VIII	CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	58	239—241	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ ·HCl	216	4,25	
	CH ₂ CH (CH ₃)CH ₂	CH ₃	H	53	269—270	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ ·HCl	264	4,06	
							263	4,09	
							266	4,09	
	CH ₂ CH (CH ₃)CH ₂	CH ₃	Br	61	287—288	C ₁₃ H ₁₅ BrN ₂ ·HCl	214	4,57	
	CH ₂ CH (CH ₃)CH ₂	C ₂ H ₅	H	56	205—206	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ ·HCl	270	4,32	
218							4,28		
							267	3,91	

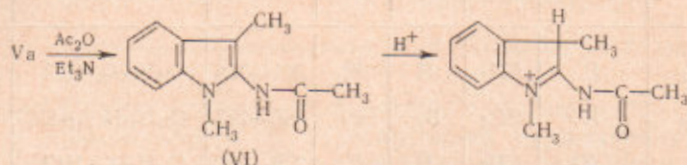
* Данные элементарного анализа совпадают с вычисленными значениями для приводимых брутто-формул.

Реакция имеет достаточно общий характер и позволяет получать с высокими выходами ранее очень трудно доступные или вообще не доступные 2-аминоиндолы с заместителями как в аминогруппе, так и в различных положениях индольного ядра (см. табл. 1). Например, при кипячении 1-метил-1-фенил-2-пропионилгидразина (Ia, R = R' = H, R'' = R''' = CH₃) с избытком POCl₃ в абсолютном эфире было выделено солеобразное бесцветное вещество Va, в и.-к. спектре которого имеется широкая полоса поглощения в области 3100—2750 см⁻¹ (аммонийная группа), у.-ф. спектр в метаноле (λ_{max} 210, 260 мμ; lg ε 4,31; 3,90) сходен со спектром гидрата 1-метил-2-аминоиндола ⁽⁵⁾.

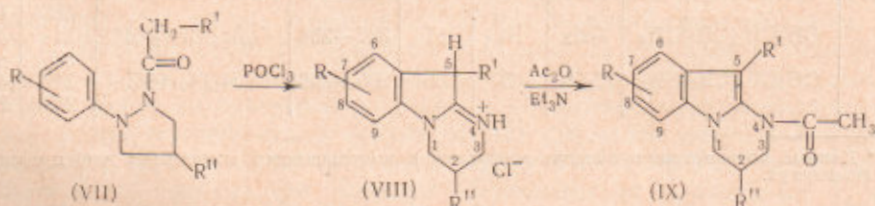
Спектр п. м. р. Va в CF₃COOH * имеет синглет трех протонов группы N—CH₃ (3,5 м.д.), дублет (3H) и квадруплет (1H) группировки CH₂CH (в области 1,53; 4,08 м.д.), а также мультиплет четырех ароматических протонов с δ = 7,04—7,24 м.д. В спектре также имеются два сигнала протонов при атоме азота с δ = 7,64 и 7,90 м.д. В водном растворе характер спектра не изменяется (синглет при 3,68 м.д., дублет при 1,78 м.д., квадруплет при 4,30 м.д. и уширенные сигналы при 9,25 и 9,65 м.д.), что отвечает существованию солей 2-аминоиндолов в иминиевой форме (с делокализацией заряда в сторону второго атома азота) ⁽⁶⁾, которая не претерпевает дальнейших изменений при дополнительном введении кислоты. В спектре п.м.р. соединения Va, снятом в D₂O, исчезает квадруплет протона СН-группы и расщепление сигнала метильной группы в третьем положении индольного кольца вследствие быстрого дейтерообмена. Все это свидетельствует в пользу структуры Va.

* Спектры п.м.р. сняты на приборе РС-60 с рабочей частотой 60 гц (с внешним стандартом — ГМДС).

Соединение Va гладко ацетируется уксусным ангидридом в триэтиламинe, образуя при комнатной температуре моно-(VI), а при 90° диацетильное производное. Их у.-ф. спектры совпадают со спектрами аналогичных производных 1-метил-2-аминоиндола⁽⁸⁾. Спектр п.м.р. VI в тетра-хлорэтилене имеет синглеты трех метильных групп (1,90; 2,1 и 3,5 м.д.), что отвечает структуре VI. В CF₃COOH сигнал группы β-CH₃ расщепляется в дублет (1,53 м.д.) и появляется квадруплет β-протона (4,99 м.д.). Следовательно, основным местом протонирования оказывается не амидная группа и не индольный атом азота, а β-положение индольного ядра, как это отмечалось у алкил- и арилиндолов^(6, 7).



Обнаруженную нами перегруппировку в ряду 1-арил-2-ацилгидразинов удалось распространить и на циклические арилацилгидразины, а именно, на 1-арил-2-ацилпирозолидины. В этом случае, в силу стерических требований или трансаннулярного взаимодействия атомов пятизвенного цикла, перегруппировка идет значительно легче, обычно при комнатной температуре, и приводит к замещенным тетрагидропиримидо-(1,2-а)-индолам (VIII).



Строение образующихся веществ подтверждается их спектральными данными. Так, соединение VIIIa (R = H; R' = R'' = CH₃), имеет у.-ф. спектр с λ_{max} 263, 266 мμ (lg ε 4,09; 4,09). Спектр п.м.р. в D₂O имеет дублет CH₃-группы в положении 2 (3H; 1,37 м.д.), синглет 5-CH₃-группы (3H; 1,72 м.д.), мультиплет протона у C-2 (1H; 2,47 м.д.), мультиплет четырех протонов у C-1 и C-3 (3,5—4,5 м.д.) и мультиплет четырех ароматических протонов с центром в области 7,55 м.д. Не проявившийся из-за дейтерообмена сигнал протона у C-5 хорошо виден в спектре, снятом в CF₃COOH, где сигнал 5-CH₃-группы расщепляется в дублет с δ = 1,55 м.д. (J = 7,6 гц) вследствие взаимодействия с этим протоном.

В у.-ф. спектре IX (полученного при ацетилировании VIIIa) наблюдаются два максимума с λ_{max} 229, 288 мμ; (lg ε 4,48; 4,14), совпадающих с поглощением, характерным для упомянутых ацетил-2-аминоиндолов. В масс-спектре этого соединения имеется интенсивный пик молекулярного иона с m/e 242, что совпадает с вычисленным для C₁₅H₁₈N₂O. Интенсивная полоса при 1660 см⁻¹ в и.-к. спектре соединения IX обусловлена поглощением амидного карбонила. Его спектр п.м.р. в CCl₄ содержит дублет 2-CH₃-группы (3H; 0,73 м.д.), синглет 5-CH₃-группы (3H; 1,98 м.д.), синглет CH₃CO-группы (3H; 2,08 м.д.), что отвечает приписываемой структуре.

Таким образом, описываемая нами реакция представляет собой новый тип перегруппировки арилацилгидразинов и новый доступный способ синтеза 2-аминоиндолов. Известный синтез Бруннера⁽⁸⁾, несмотря на формальное сходство, идет совсем в других, очень жестких условиях и приводит к оксиндолам.

Получение солей замещенных 2-аминоиндолов (V) и 1, 2, 3, 4-тетрагидропиримидо-(1, 2-а)-индолов (VIII). К раствору 0,2 моля ациларилгидразина в 150 мл абсолютного эфира прибавляли 0,6 моля POCl_3 и кипятили 48 час. (в случае соединений V), оставляли при комнатной температуре на 7—10 дней (для VIII) или кипятили 24 часа. Отделяли выпавший осадок, промывали эфиром, сушили в вакуум-эксикаторе. Перекристаллизовывали из абсолютного *n*-пропанола. Константы и выходы полученных соединений приведены в табл. 1.

1,3-диметил-2-ацетамидоиндол (VI). К 0,01 моля хлоргидрат 1,3-диметил-2-аминоиндола прибавляли смесь 0,1 моля триэтиламина и 0,03 моля уксусного ангидрида и оставляли на 12 час. при комнатной температуре, отгоняли избыток триэтиламина, остаток выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из водного спирта, получили с выходом 65% 1,3-диметил-2-ацетамидоиндол с т. пл. 212—214°, у.-ф. спектр λ_{max} 225, 286 мμ ($\lg \epsilon$ 4,49; 3,98).

	Найдено %:	C 71,26;	H 6,98
$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$.	Вычислено %:	C 71,25;	H 6,87

Аналогично получен 2, 5-диметил-4-ацетил-1, 2, 3, 4-тетрагидропиримидо-(1, 2-а)-индол (IX), выход 75%, т. кип. 205—208/5 мм, у.-ф. спектр: λ_{max} 229, 288 мμ ($\lg \epsilon$ 4,48; 4,14).

	Найдено %:	C 74,64;	H 7,39
$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$.	Вычислено %:	C 74,21;	H 7,42

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова

Поступило
27 I 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- ¹ И. И. Грандберг, А. Н. Кост, Ю. А. Наумов, ДАН, 149, 833 (1963).
² А. Н. Кост, Г. А. Голубева и др., ДАН, 144, 359 (1962). ³ А. Н. Кост, Г. А. Голубева и др., ДАН, 179, 337 (1968). ⁴ M. Brederick, K. Brederick, Chem. Ber., 94, 2273 (1961). ⁵ Р. С. Сагитуллин, В. И. Горбунов и др., Хим. гетероциклич. соед., № 3, 364 (1970). ⁶ J. Kerble, K. Hotmann, Helv. chim. acta, 39, 116 (1956). ⁷ Л. Г. Юдин, В. А. Будылин и др., ДАН, 176, 1096 (1967). ⁸ J. Stanek, D. Rybar, Chem. Listy, 40, 173 (1946).