

ОСОБЕННОСТИ ЭПОКСИМЕТИЛИРОВАНИЯ 2-КАРБОНИЛЗАМЕЩЁННЫХ NH-ГЕТЕРОЦИКЛОВ. СВОЙСТВА ПРОДУКТОВ ЭПОКСИМЕТИЛИРОВАНИЯ

© 2020 г. А. О. Харанеко*, Т. М. Пехтерева, О. И. Харанеко

ГУ «Институт физико-органической химии и углекислоты им. Л.М. Литвиненко»,
83114, Украина, г. Донецк, ул. Р. Люксембург 70

*e-mail: antonhar08@rambler.ru

Поступила в редакцию 13 июля 2020 г.

После доработки 26 июля 2020 г.

Принята к публикации 28 июля 2020 г.

Предложен метод синтеза неизвестных ранее пирроло- и индоло-1,4-эпокси[1,4]оксазепинов на основе реакции эпoxиметилирования 2-бензоилпиррола и 2-бензоилиндола. Изучены пути возможных трансформаций продуктов эпoxиметилирования.

Ключевые слова: эпoxиметилирование; 1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]-бензимидазол; 7,8,9-триметил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпоксипропилпирроло[2,1-*c*][1,4]оксазепин; фенил[3,4,5-триметил-1-(оксиран-2-илметил)-1*H*-пиррол-2-ил]метанон; 11-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]индол; 6-метил-9-(оксиран-2-илметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-он; 9-(2-гидрокси-3-пиперидин-1-илпропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-он.

DOI: 10.31857/S0514749220100018

1-Фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]бензимидазол (**2**) известен как фармакологический препарат оксападол [1], обладающий мочегонным, седативным, противоязвенным, обезболивающим, противовоспалительным, сердечным и аналептическим свойствами. Метод его синтеза, предложенный в [1], основан на взаимодействии натриевой соли 2-бензоилбензимидазола (**1**) с эквимолярным количеством 2-(хлорметил)-оксирана (ЭХГ) в абсолютном этаноле и показан

на схеме 1. Авторы [1] получили оксападол **2** с выходом 50%.

Можно предположить, что 2-карбонил-NH-гетероциклы, такие как пиррол и индол, в реакции эпoxиметилирования будут образовывать аналогичные по структуре соединения, представляющие фармакологический интерес.

Цель настоящей работы – усовершенствовать метод синтеза оксападола **2** и показать возмож-

Схема 1.

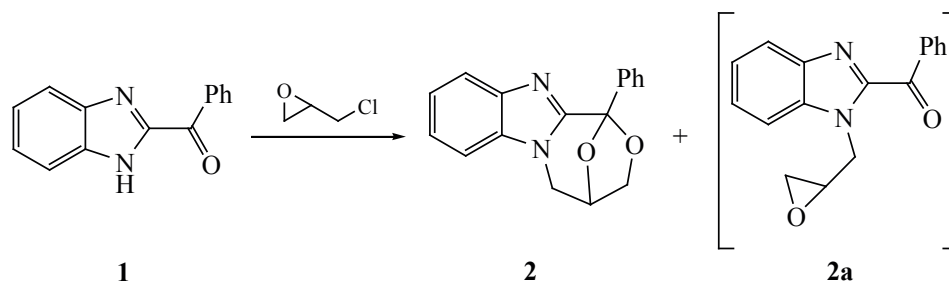
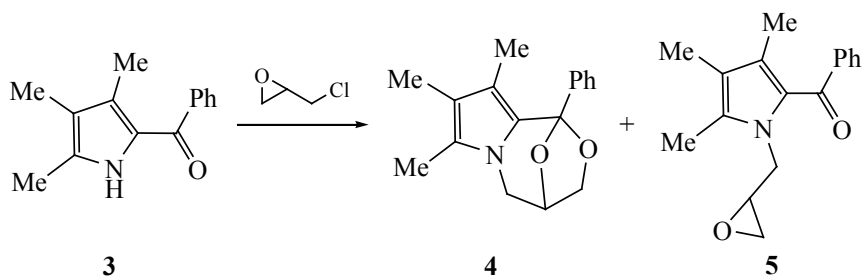


Схема 2.



ность его применения для синтеза эпокси[1,4]оксазепинов, аннелированных с ядром пиррола и индола.

Мы нашли, что бензимидазол **1** в реакции с 10-кратным избытком ЭХГ, 2-х кратным избытком КОН и каталитическими количествами 18-краун-6 при 40°C в течение часа даёт оксападол **2** с 63% выходом.

При использовании этого метода для эпоксиметилирования 2-бензоил-3,4,5-триметилпиррола (**3**) получены два продукта (схема 2), 7,8,9-триметил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпоксипропилпирроло[2,1-*c*][1,4]оксазепин (**4**) и фенил[3,4,5-триметил-1-(оксиран-2-илметил)-1*H*-пиррол-2-ил]метанон (**5**).

Спектры ЯМР ^1H продуктов **4** и **5** очень похожи, но отличаются тем, что протоны фенила в оксазепине **4** проявляются двумя мультиплетами 7.33–7.40 (3H) и 7.55–7.62 (2H) м.д., метиновый протон соединения **4** даёт мультиплет в области 4.95–5.02 м.д., тогда как метиновый протон эпоксида **5** даёт мультиплет 3.61–3.7 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **4** отсутствует сигнал 186.1 м.д. карбонильного углерода, но есть сигнал 103.9 м.д., который принадлежит углероду кеталя.

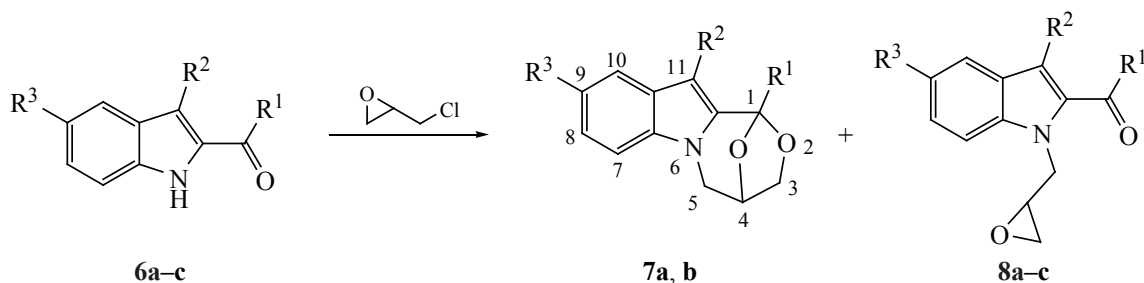
На схеме 3 показаны результаты эпоксиметилирования трёх замещённых индолов.

При эпоксиметилировании (3-метил-1*H*-индол-2-ил)(фенил)метанона (**6a**) образуется 11-метил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]индол (**7a**) с выходом 49% в виде бесцветных кристаллов, а остаток после выделения оксазепина **7a**, представляющий некристаллизующуюся жёлтую смолу, содержал [3-метил-1-(оксиран-2-илметил)-1*H*-индол-2-ил](фенил)метанон (**8a**), который в чистом виде не был выделен.

Для соединения **7a** выполнены двумерные гомотетные эксперименты COSY и NOESY. В эксперименте COSY наблюдаются кросс-пики одинаковой интенсивности HC^4 протона и протонов H_2C^3 , H_2C^5 групп, а также кросс-пики между *орто*-протонами и *мета*-, *пара*-протонами фенила; между протонами HC^7 , HC^8 , HC^9 , HC^{10} индола. В NOESY эксперименте наблюдали кросс-пики протонов H_2C^5 с HC^7 , HC^4 с H_2C^3 и H_2C^5 , H_3C^{11} с H_5C^6 .

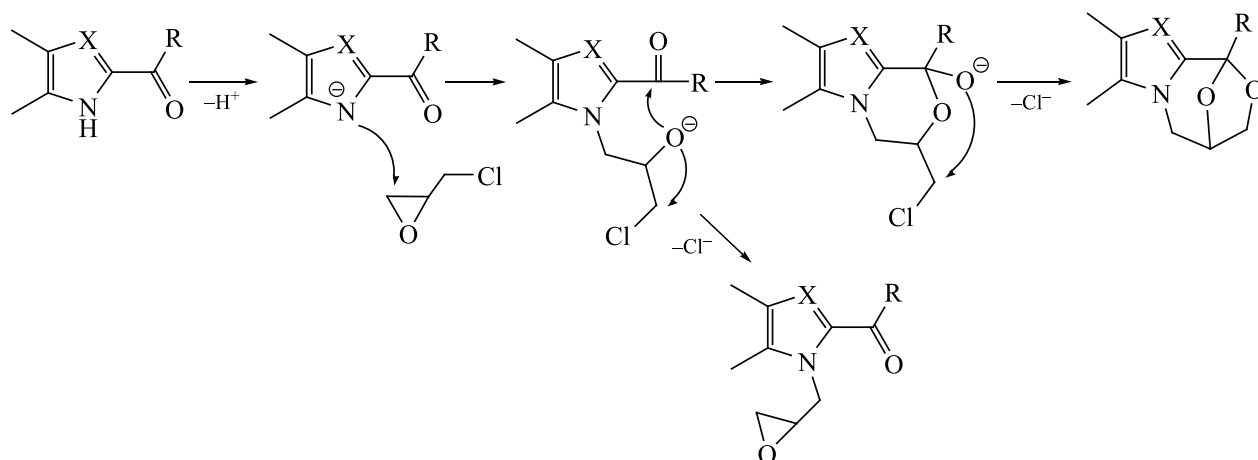
Этил (2-бензоил-1*H*-индол-3-ил)ацетат (**6b**) превращается в этил (1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]индол-11-ил)ацетат (**7b**) и этил [2-бензоил-1-(оксиран-2-ил-

Схема 3.



$\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (a); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OEt}$, $\text{R}^3 = \text{H}$ (b); $\text{R}^1\text{-R}^2 = (\text{CH}_2)_3$, $\text{R}^3 = \text{Me}$ (c).

Схема 4.



метил)-1*H*-индол-3-ил]ацетат (**8b**) в соотношении ~1:1 с общим выходом 82%. При эпосиметилировании 6-метил-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-она (**6c**) был получен только 6-метил-9-(оксيران-2-илметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-он (**8c**) с выходом 86%. Получить ожидаемый 1,4-эпоксид[1,4]оксазепин в данном случае нам не удалось, по-видимому, в силу жёсткости шестичленного каркаса, содержащего карбонильную группу.

На схеме 4 приведен возможный механизм эпосиметилирования соединений **1**, **3** и **6a**, **b**, **c**. Ранее аналогичный механизм был предложен авторами [2] для реакции циклизации фенилглицидилового эфира с ацетилацетоном.

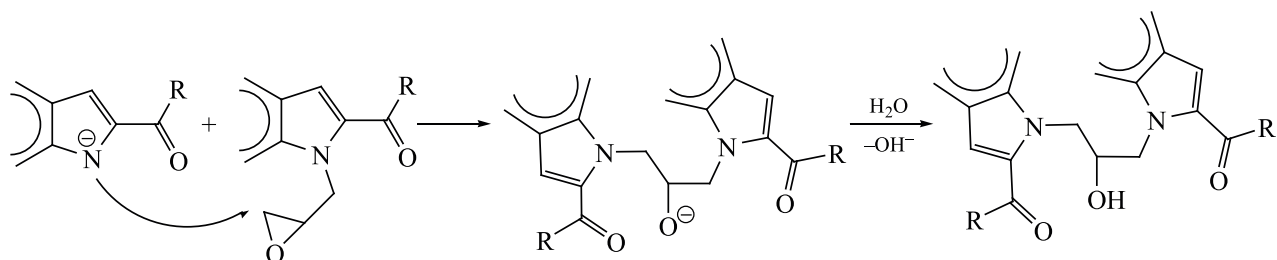
Выходы оксизепинов **2**, **7a** и **7b** почти равны выходам оксиранов **2a**, **8a** и **8b**, что говорит о равновероятности атаки алкоголят-аниона по карбонильному углероду или хлорзамещённому углероду. Исключение составляют карбазолон **6c** и пиррол **3**. В случае пиррола **3** выход оксизепина **4** весьма невелик, что можно объяснить низкой поляризованностью связи C=O карбониль-

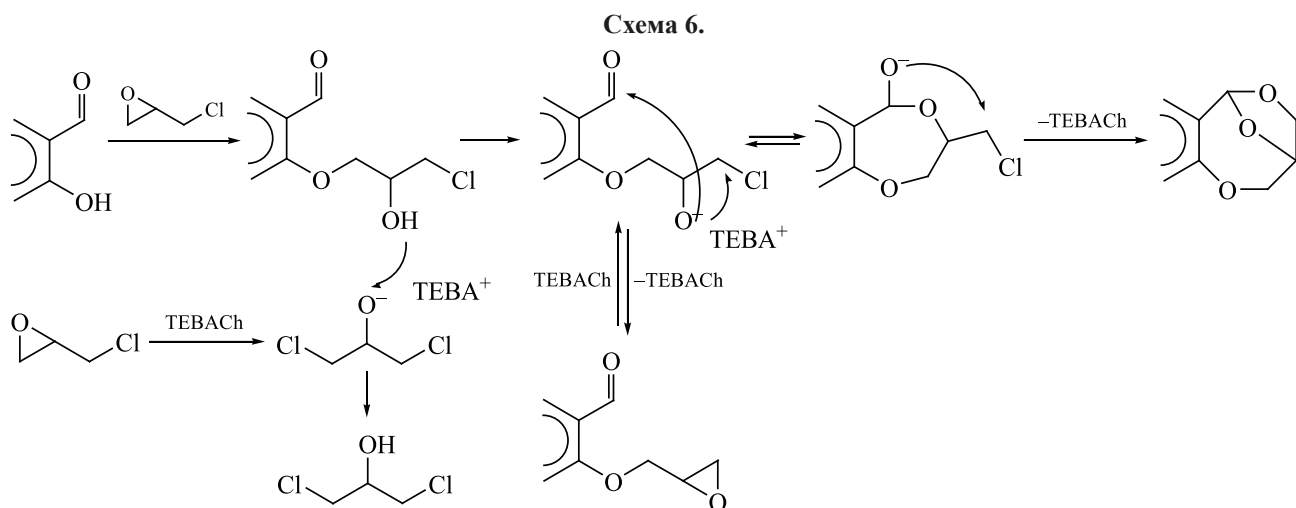
ной группы. Это уменьшает вероятность атаки алкоголят-аниона по карбонильному углероду. В ЯМР ^1H спектре пиррола **3** орто-протоны фенила бензоильной группы дают дублет 7.56 м.д. и находятся рядом с сигналами мета- и пара-протонов, тогда как у бензимидазола **1** и у индолов **6a**, **b** орто-протоны фенила бензоильной группы в спектре ЯМР ^1H дают дублет в районе 8.0–8.2 м.д. Эти данные не позволяют утверждать, что у пиррола **3** есть бензоильный, а не фенильный, заместитель. Однако в спектре ЯМР ^{13}C **3** присутствует сигнал с хим. сдвигом 185.9 м.д., который однозначно можно отнести к углероду карбонильной группы. Эти данные также подтверждают низкую поляризацию карбонильной группы пиррола **3**.

Общий выход оксизепинов и оксиранов реакции эпосиметилирования высокий, но не количественный. Это может быть связано с побочной реакцией образовавшегося оксирана с имеющимся в реакционной массе N-анионом, что приводит к образованию димерного продукта по схеме 5.

В работе [3] исследовалось эпосиметилирование салицилового альдегида в избытке ЭХГ и

Схема 5.





в присутствии триэтилбензиламмоний хлорида (ТЕВАCh). Авторы [3] показали, что эпосиметилирование салицилового альдегида протекает количественно в течение 10 мин. Дальнейшее нагревание реакционной смеси в течение 60 ч приводит к количественному превращению эпосиметильного производного в 3,4-дигидро-2*H*,6*H*-3,6-эпокси-1,5-бензодиоксоцин. В этом случае интересную роль играет катализатор ТЕВАCh. Можно предположить, что образование бензодиоксаина в этой системе протекает по механизму, представленному на схеме 6.

Мы попытались применить этот метод для получения оксазепина **4** из оксирана **5**. При кипячении оксирана **5** в ацетонитриле в присутствии катализатора межфазного переноса ТЕВАCh в течение 10 ч нами был получен [1-(2,3-дигидрокси-пропил)-3,4,5-триметил-1*H*-пиррол-2-yl](фенил)-метанон (**9**), схема 7, т.е. произошло обычное присоединение воды, остающейся в ацетонитриле при обычном методе очистки, к оксирановому циклу.

При попытке получить пиррол **9** присоединением воды к оксирану **5** в присутствии H_3PO_4 в качестве катализатора мы столкнулись с побочной реакцией дебензоилирования оксирана **5**.

Таким образом, реакция эпосиметелирования 2-карбонилзамещённых NH-гетероциклов является удобным методом синтеза производных 1,4-эпокси[1,4]оксазепинов как с ядром бензимидазола, так и с ядром пиррола или индола. Исключение составляют производные карбазалона.

Не меньший интерес представляет и другой продукт этой реакции – эпосид. Известно, что оксираны вступают в реакции с водой, фенолами, первичными и вторичными аминами, спиртами и NH-гетероциклами. Биологический скрининг таких соединений показал их активность в отношении ЦНС [4]. На схеме 8 приведены некоторые реакции с участием оксиранового цикла.

Кипячением оксирана **8c** с 3,5-диметилпиразолом или пиперидином в этилцеллозольве

Схема 7.

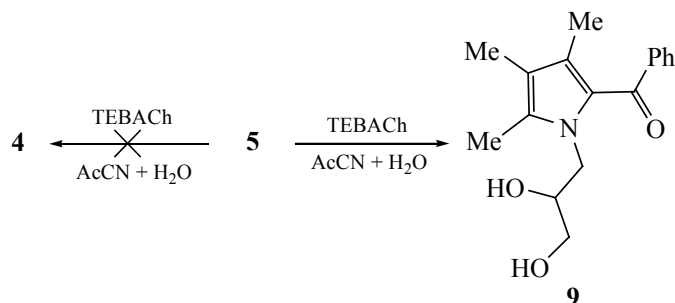
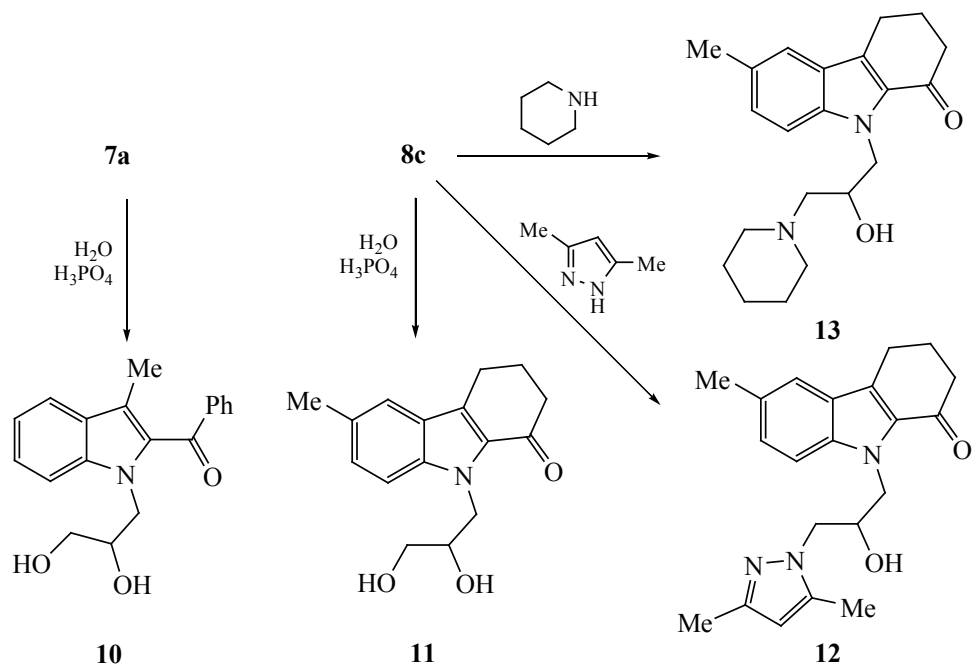


Схема 8.

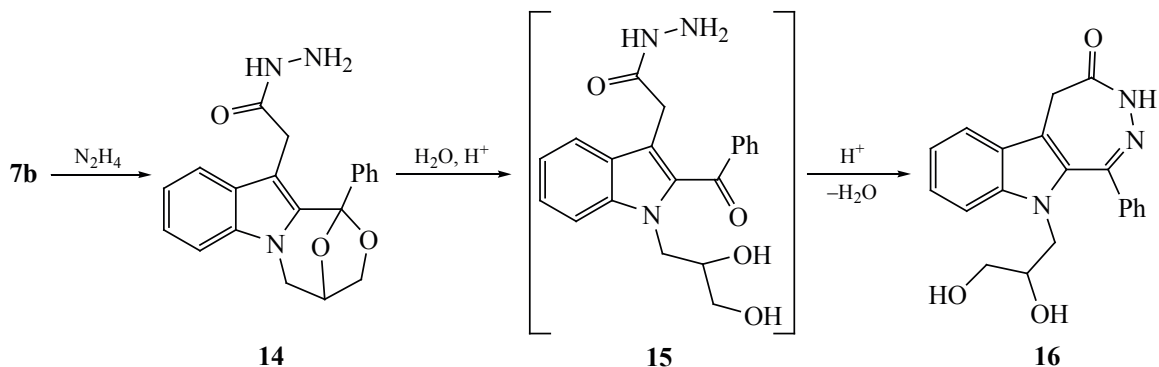


по реакции Струкова были получены 9-[3-(3,5-диметил-1*H*-пирозол-1-ил)-2-гидроксипропил]-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-он (**12**) и 9-(2-гидрокси-3-пиперидин-1-илпропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-он (**13**). Кипячение соединения **8c** с водой в условиях кислотного катализа фосфорной кислотой в диоксане приводит к раскрытию оксиранового цикла с образованием 9-(2,3-дигидропропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-она (**11**). В аналогичных условиях может быть получен [1-(2,3-дигидропропил)-3-метил-1*H*-индол-2-ил](фенил)метанон (**10**) из соединения **7a**. Это дает основание рассматривать оксазепин **7a** как скрытую форму оксирана **8a**. Однако

оксазепины **2**, **4**, и **7a**, **b** не реагируют с фенолами, первичными и вторичными аминами, спиртами и NH-гетероциклами, как это свойственно оксиранам **2a**, **5**, **8a**, **b**, **c**. При кипячении оксазепина **7b** в гидразингидрате реакция идет не по оксазепиному циклу, а по карбоксильной группе с образованием 2-(1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]-оксазепино[4,3-*a*]индол-11-ил)ацетоксигидраза (**14**) (схема 9). Отметим, что при кипячении с избытком гидразингидрата в метаноле оксазепин **7b** не реагирует.

Предполагалось, что в кислой водной среде произойдет раскрытие оксазепинового цикла соединения **14** с образованием индола **15**, которое

Схема 9.



можно рассматривать как потенциальное 1,5-дикарбонильное соединение и которое по аналогии с данными [5] в дальнейшем даст производное диазепинона **16**, 10-(2,3-дигидроксипропил)-1-фенил-5,10-дигидро[1,2]дiazеино[4,5-*b*]индол-4(3*H*)-он. Однако выделенная из реакционной системы некристаллизирующаяся смола жёлтого цвета по ЯМР ^1H спектрам не соответствовала продукту **16** и, возможно, является продуктом димеризации.

Таким образом, рассмотренный в работе метод эпоксиметилирования является важным инструментом в синтезе не только производных 1,4-эпокси[1,4]оксазепинового ряда, но и гетероциклических соединений с эпоксиметильной группой – исходных реагентов в синтезе потенциально биологически активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker Avance^{II} (400 и 100 МГц, соответственно) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Voetius и не подвергались коррекции.

Получение оксазепинов 2, 4, 7а, в. Смесь 25 ммоль бензоилпроизводного **1**, **3**, **6а**, **6в** или **6с**, 250 ммоль ЭХГ, 2.8 г K_2CO_3 , 50 ммоль КОН и 5 мол % 18-краун-6 интенсивно перемешивали при 40°C для **1** – 2 ч, для **3** – 6 ч и для **6а**, **в**, **с** – 4 ч. Неорганический осадок отфильтровали, промыли 10 мл ЭХГ. Затем ЭХГ из маточного раствора отогнали сначала в токе водоструйного насоса, а затем в глубоком вакууме.

1-Фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]-оксазепино[4,3-*a*]бензимидазол (2). Остаток после отгонки ЭХГ перекристаллизовали из пропанола-2. Выход 63%, бесцветные кристаллы, т.пл. 149–150°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.12 д.д. (1*H*, CH_2O , *J* 8.0, 1.6 Гц), 4.28 т (1*H*, CH_2O , *J* 6.4 Гц), 4.33 д (1*H*, CH_2N , *J* 12.0 Гц), 4.53 д.д. (1*H*, CH_2N , *J* 12.0, 3.2 Гц), 5.33–5.41 м (1*H*, CH), 7.20 т (1*H*_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.27 т (1*H*_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.41–7.51 м (4*H*_{аром}), 7.55 д (1*H*_{аром}, *J* 8.0 Гц), 7.71–7.81 м (2*H*_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 47.5 (CH_2), 67.9 (CH_2), 71.7 (CH), 103.4, 109.6 (CH), 119.6 (CH), 121.7 (CH), 122.6 (CH), 126.9 (2*CH*), 127.3 (2*CH*),

128.8 (CH), 133.8, 134.6, 141.7, 150.1. Найдено, %: С 73.36; Н 5.10; N 10.05. О 11.49. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.37; Н 5.07; N 10.07; О 11.50. *M* 278.31.

7,8,9-Триметил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпоксипропилпирроло[2,1-*c*][1,4]оксазепин (4). К остатку после удаления ЭХГ добавили 70 мл гептана, нагрели при перемешивании до кипения и добавили 6 г силикогеля. Смесь перемешивали при кипении 10 мин и горячей перенесли в прямоточный соклет. После получасовой экстракции гептан на 50% удалили, а колбу охладили до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровали и промыли гептаном. Выход 10%, бесцветные кристаллы, т.пл. 131–132°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.04 с (3*H*, CH_3), 1.76 с (3*H*, CH_3), 2.07 с (3*H*, CH_3), 3.78 д (1*H*, CH_2 , *J* 12.0 Гц), 3.87 д.д. (1*H*, CH_2 , *J* 7.6, 1.2 Гц), 4.04–4.16 м (2*H*, CH_2), 4.94–5.03 м (1*H*, CH), 7.31–7.41 м (3*H*_{аром}), 7.55–7.65 м (2*H*_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.7 (CH_3), 8.8 (CH_3), 8.9 (CH_3), 47.2 (CH_2), 66.7 (CH_2), 71.1 (CH), 103.9, 111.7, 112.6, 122.1, 126.3 (CH), 128.2 (2*CH*), 128.6 (2*CH*), 129.3, 137.6. Найдено, %: С 75.79; Н 7.15; N 5.18; О 11.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.81; Н 7.11; N 5.20; О 11.88. *M* 269.35.

Фенил[3,4,5-триметил-1-(оксиран-2-илметил)-1*H*-пиррол-2-ил]метанон (5). Соклетный патрон после экстракции **4** высушили от гептана и содержимое экстрагировали метанолом. Затем метанол почти полностью удалили и оставшийся продукт оставили на ночь. К закристаллизовавшейся массе добавили немного охлаждённого до 0°C метанола и быстро отфильтровали. Осадок промыли небольшим количеством холодного метанола. Выход 52%, коричневатые кристаллы, т.пл. 115–117°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.56 с (3*H*, CH_3), 1.89 с (3*H*, CH_3), 2.26 с (3*H*, CH_3), 3.29–3.37 м (2*H*, CH_2O), 3.61–3.70 м (1*H*, CH), 4.05 д.д. (1*H*, CH_2N , *J* 14.4, 8.4 Гц), 4.29 д.д. (1*H*, CH_2N , *J* 14.4, 3.6 Гц), 7.43 т (2*H*_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.51 т (1*H*_{аром}, *J* 7.2 Гц), 7.60 д (2*H*_{аром}, *J* 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.0 (CH_3), 10.3 (CH_3), 12.0 (CH_3), 47.5 (CH_2), 69.8 (CH_2), 72.0 (CH), 115.5, 127.0, 127.6, 127.8 (2*CH*), 128.6 (2*CH*), 130.8 (CH), 135.0, 141.3, 186.1 (CO). Найдено, %: С 75.78; Н 7.14; N 5.18; О 11.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.81; Н 7.11; N 5.20; О 11.88. *M* 269.35.

11-Метил-1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]индол (7a). К остатку после удаления ЭХГ добавили 10 мл пропанола-2, нагрели до кипения и оставили на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли пропанолом-2. Выход 49%, бесцветные кристаллы, т.пл. 150–151°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.42 с (3*H*, CH_3), 4.03 д.д (1*H*, CH_2O , J 7.6, 1.6 Гц), 4.19 д (1*H*, CH_2N , J 11.6 Гц), 4.23 д (1*H*, CH_2O , J 6.8 Гц), 4.37 д.д (1*H*, CH_2N , J 11.6, 3.6 Гц), 5.19–5.23 м (1*H*, CH), 7.00 т (1*H*_{аром}, J 7.2 Гц), 7.15 т (1*H*_{аром}, J 7.6 Гц), 7.28 д (1*H*_{аром}, J 8.4 Гц), 7.36 д (1*H*, J 7.6 Гц), 7.40–7.48 м (3*H*_{аром}), 7.63–7.71 м (2*H*_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.1 (CH_3), 47.0 (CH_2), 67.3 (CH_2), 71.4 (CH), 103.9, 105.0, 108.5 (CH), 118.6 (CH), 118.8 (CH), 121.8 (CH), 127.7 (4*CH*), 128.0, 128.7 (CH), 132.2, 134.8, 137.0. Найдено, %: С 78.30; Н 5.92; N 4.80; O 10.98. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 78.33; Н 5.88; N 4.81; O 10.98. M 291.35.

Этил (1-фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси[1,4]оксазепино[4,3-*a*]индол-11-ил)ацетат (7b). К остатку после удаления ЭХГ добавили 100 мл гептана, нагрели при перемешивании до кипения и добавили 6 г силикогеля. Смесь перемешивали при кипении 10 мин и горячей перенесли в прямоточный сокслет. После трёхчасовой экстракции гептан полностью удалили. Общий выход **7b** и **8b** 82%. К остатку добавили 30 мл метанола. Смесь нагрели до кипения и оставили кристаллизоваться. Выпавший осадок отфильтровали и промыли метанолом. Выход 43%, бесцветные кристаллы, т.пл. 141–142°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.15 т (3*H*, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.67 д (1*H*, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 17.2 Гц), 2.98 д (1*H*, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 17.2 Гц), 3.86–3.95 м (2*H*, CH_2O), 4.09 д.д (1*H*, CH_2N , J 7.6, 1.2 Гц), 4.18–4.30 м (2*H*, CH_2), 4.42 д.д (1*H*, CH_2N , J 11.6, 3.2 Гц), 5.21–5.28 м (1*H*, CH), 7.02 т (1*H*_{аром}, J 8.0 Гц), 7.19 т (1*H*_{аром}, J 7.2 Гц), 7.34 д (2*H*_{аром}, J 8.0 Гц), 7.39–7.49 м (3*H*_{аром}), 7.56–7.73 м (2*H*_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 (CH_3), 28.6 (CH_2), 47.1 (CH_2), 59.4 (CH_2), 67.5 (CH_2), 71.4 (CH), 102.6, 103.5, 108.8 (CH), 118.8 (CH), 119.2 (CH), 122.0 (CH), 127.5, 127.7 (2*CH*), 128.8 (CH), 133.8, 134.8, 136.4, 169.9 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 72.70; Н 5.84; N 3.84; O 17.62. $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 72.71; Н 5.82; N 3.85; O 17.62 M 363.42.

Этил [2-бензоил-1-(оксиран-2-илметил)-1*H*-индол-3-ил]ацетат (8b). Маточный раствор после выделения **7b** упарили и оставили на несколько суток открытым. Исходная смола постепенно закристаллизовалась. К сожалению, **8b** содержал ~20% **7b**. Подобрать подходящий растворитель для разделения нам не удалось и спектры **8b** получены методом вычитания. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.12 т (3*H*, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.30 т (1*H*, CH_2O , J 2.4 Гц), 2.65 т (1*H*, CH_2O , J 4.0), 3.22–3.29 м (1*H*, CH), 3.47 с (2*H*, CH_2), 3.95 к (2*H*, CH_2 , J 6.8 Гц), 4.38 д.д (1*H*, CH_2N , J 15.2, 4.8 Гц), 4.77 д.д (1*H*, CH_2N , J 15.6, 2.8 Гц), 7.14 т (1*H*_{аром}, J 7.6 Гц), 7.35 т (1*H*_{аром}, J 7.6 Гц), 7.51 т (2*H*_{аром}, J 7.6 Гц), 7.55–7.66 м (3*H*_{аром}), 7.78 д (2*H*_{аром}, J 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.8 (CH_3), 30.5 (CH_2), 44.4 (CH_2), 44.9 (CH_2), 50.7 (CH), 60.0 (CH_2), 110.8 (CH), 113.8, 120.2 (CH), 124.9 (CH), 126.3 (CH), 127.7, 127.3 (2*CH*), 128.4, 129.1 (2*CH*), 132.6 (CH), 138.0, 138.9, 169.6 ($\text{C}=\text{O}$), 188.9 ($\text{C}=\text{O}$).

6-Метил-9-(оксиран-2-илметил)-2,3,4,9-тетрагидро-1*H*-карбазол-1-он (8c). К остатку после удаления ЭХГ добавили 10 мл метанола и нагрели при перемешивании до кипения. Раствор оставили на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровали и промыли метанолом. Выход 86%, бесцветные игольчатые кристаллы, т.пл. 77–78°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.18 квинтет (2*H*, CH_2 , J 6.4 Гц), 2.43 с (3*H*, CH_3), 2.51–2.60 м (1*H*, $\text{CH}_2 + 2\text{H}$, CH_2), 2.68 т (1*H*, CH_2 , J 6.0 Гц), 2.96 т (2*H*, CH_2 , J 6.0 Гц), 3.16–3.24 м (1*H*, CH), 4.42 д.д (1*H*, CH_2N , J 14.8, 5.2 Гц), 4.88 д.д (1*H*, CH_2N , J 14.8, 3.6 Гц), 7.16 д.д (1*H*_{аром}, J 8.4, 1.2 Гц), 7.36 д (1*H*_{аром}, J 8.4 Гц), 7.38 с (1*H*_{аром}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 21.2 (CH_2), 24.2 (CH_2), 39.2 (CH_2), 44.5 (CH_2), 45.7 (CH_2), 50.7 (CH), 110.7 (CH), 120.0 (CH), 1214.5, 128.2 (CH), 128.3, 128.7, 129.3, 137.8, 190 (CO). Найдено, %: С 75.30; Н 6.73; N 5.52; O 12.45. Вычислено, %: С 75.27; Н 6.71; N 5.49; O 12.53 M 255.32.

[1-(2,3-Дигидроксипропил)-3,4,5-триметил-1*H*-пиррол-2-ил](фенил)метанон (9). Смесь 150 мг (0.56 ммоль) **5** и 100 мг ТЕВАCh кипятили 10 ч в 8 мл неабсолютезированного ацетонитрила. Ацетонитрил удалили отгонкой и к остатку добавили 5 мл воды. Выпавшее масло быстро закристаллизовалось. Осадок отфильтровали и промыли

водой. Продукт чистый и в перекристаллизации не нуждался. Выход 0.147 г (92%). Мелкие бесцветные кристаллы, т.пл. 113–114°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.55 с (3H, CH_3), 1.89 с (3H, CH_3), 2.25 с (3H, CH_3), 3.26–3.34 м (2H, CH_2OH), 3.63 гептет (1H, CH, J 4.4 Гц), 4.03 д.д (1H, CH_2N , J 14.0, 8.4 Гц), 4.28 д.д (1H, CH_2N , J 14.0, 3.6 Гц), 4.37 т (1H, OH, J 5.6 Гц), 4.73 д (1H, OH, J 6.0 Гц), 7.43 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.51 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.59 т ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.0 (CH_3), 10.3 (CH_3), 12.0 (CH_3), 47.4 (CH_2), 63.7 (CH_2), 71.7 (CH), 115.5, 126.9, 127.5, 127.8 (2CH), 128.6 (2CH), 130.8 (CH), 135.0, 141.3, 186.1 (CO). Найдено, %: C 71.01; H 7.42; N 4.82; O 16.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 71.06; H 7.37; N 4.87; O 16.70. M 287.36.

[1-(2,3-Дигидропропил)-3-метил-1H-индол-2-ил](фенил)метанона (10). К 0.3 г (1.01 ммоль) **7a** добавили 10 мл воды и 2 мл 85% H_3PO_4 . Смесь кипятили при перемешивании 4 ч, охладили до комнатной температуры и нейтрализовали водным раствором аммиака до $\text{pH} \approx 7$. Водный раствор отдекантировали от вязкого жёлтого масла. Масло промыли водой и высушили при 110°C. Выход 0.30 г (94%). Жёлтая маслянистая вязкая масса. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.02 с (3H, CH_3), 3.27–3.36 м (2H, CH_2O), 3.65–3.75 м (1H, CH), 4.32 д.д (1H, CH_2N , J 14.8, 8.0 Гц), 4.48 д.д (1H, CH_2N , J 14.4, 3.6 Гц), 7.10 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.31 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.48–7.59 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$), 7.62 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.83 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.6 (CH_3), 46.4 (CH_2), 63.6 (CH_2), 70.9 (CH), 110.9 (CH), 116.5, 119.3 (CH), 119.9 (CH), 124.4 (CH), 127.0, 128.2 (2CH), 129.4 (2CH), 132.3 (CH), 133.8, 139.5, 189.7 (CO). Найдено, %: C 73.81; H 6.21; N 4.50; O 15.48. Вычислено, %: C 73.77; H 6.19; N 4.53; O 15.51 M 309.37.

9-(2,3-Дигидропропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-он (11). Смесь 1 г (3.9 ммоль) **8c**, 5 мл 1,4-диоксана, 0.2 мл воды и 0.2 мл H_3PO_4 кипятили 2 ч. Охладили до комнатной температуры и добавили 15 мл воды. Выпавшее подвижное масло при растирании закристаллизовалось. Осадок отфильтровали и промыли водой. Выход 1 г (94%), бесцветные пушистые кристаллы, т.пл. 117–118°C. Продукт чистый и в перекристаллизации не нуждался. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.18

квинтет (2H, CH_2 , J 5.6 Гц), 2.42 с (3H, CH_3), 2.56 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 2.96 т (2H, CH_2 , J 5.6 Гц), 3.28–3.40 м (2H, CH_2O), 3.72–3.83 м (1H, CH), 4.35 д.д (1H, CH_2N , J 14.0, 6.8 Гц), 4.53 д.д (1H, CH_2N , J 14.0, 5.2 Гц), 7.14 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц), 7.36 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 21.3 (CH_2), 39.4 (CH_2), 47.1 (CH_2), 63.5 (CH_2), 71.4 (CH), 111.2 (CH), 119.7 (CH), 124.3, 127.9 (CH), 128.0, 128.2, 129.7, 138.0, 190.4 (CO). Найдено, %: C 70.34; H 7.04; N 5.09; O 17.53. Вычислено, %: C 70.31; H 7.01; N 5.12; O 17.56. M 273.33.

9-[3-(3,5-Диметил-1H-пиразол-1-ил)-2-гидроксипропил]-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-он (12) и 9-(2-гидрокси-3-пиперидин-1-ил-пропил)-2,3,4,9-тетрагидро-1H-карбазол-1-он (13). Смесь 1 ммоль **8c** и 1.5 ммоль 3,5-диметилпиразола или пиперидина кипятили в 2 мл этилцеллольва 6 ч. К смеси добавили 8 мл воды и выпавшее масло растирали до полной кристаллизации. Осадок отфильтровали, промыли водой и после высушивания перекристаллизовали из метанола.

Выход **12** – 91%, бесцветные кристаллы, т.пл. 139–140°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.08 с (3H, CH_3), 2.19 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 2.21 с (3H, CH_3), 2.43 с (3H, CH_3), 2.57 т (2H, CH_2 , J 5.6 Гц), 2.97 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 3.84 д.д (1H, CH_2NN , J 14.0, 4.0 Гц), 3.92 д.д (1H, CH_2NN , J 14.0, 7.6 Гц), 4.08–4.21 м (1H, CH), 4.37 д.д (1H, CH_2N , J 14.0, 7.2 Гц), 4.59 д.д (1H, CH_2N , J 14.0, 5.6 Гц), 4.96 уш.с (1H, OH), 5.68 с (1H, CH), 7.15 д.д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8, 1.2 Гц), 7.35 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4 Гц), 7.37 с ($1\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.8 (CH_3), 13.2 (CH_3), 21.0 (CH_3), 21.3 (CH_2), 24.3 (CH_2), 39.4 (CH_2), 48.1 (CH_2), 51.7 (CH_2), 70.0 (CH), 104.1 (CH), 111.0 (CH), 119.9 (CH), 124.4, 128.1 (CH), 128.2, 128.4, 129.5, 137.9, 139.1, 145.5, 190.4 (CO). Найдено, %: C 71.79; H 7.20; N 12.00; O 9.01. Вычислено, %: C 71.77; H 7.17; N 11.96; O 9.10. M 351.45.

Выход **13** – 88%, бесцветные кристаллы, т.пл. 109–110°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.40 квинтет (2H, CH_2 , J 5.2 Гц), 1.53 квинтет (4H, 2CH_2 , J 5.2 Гц), 2.18 квинтет (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 2.29 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 2.35–2.45 м (4H, 2CH_2), 2.42 с (3H, CH_3), 2.55 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 2.96 т (2H, CH_2 , J 5.6 Гц), 3.86–3.98 м (1H, CH), 4.23 д.д (1H, CH_2 , J 14.0, 7.6 Гц), 4.62 д.д (1H, CH_2 , J 14.0,

4.4 Гц), 7.12 д.д. ($^1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8, 1.2 Гц), 7.35 с ($^1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.41 д ($^1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.0 (CH_3), 21.3 (CH_2), 23.9 (CH_2), 24.3 (CH_2), 25.5 (2CH_2), 48.9 (CH_2), 54.5 (2CH_2), 62.6 (CH_2), 67.5 (CH), 111.3 (CH), 119.7 (CH), 127.7 (CH), 127.8, 128.1, 129.7, 138.2, 190.3 (CO). Найдено, %: С 74.05; Н 8.31; N 8.26; O 9.38. Вычислено, %: С 74.08; Н 8.29; N 8.23; O 9.40. M 340.47.

2-(1-Фенил-4,5-дигидро-1*H*,3*H*-1,4-эпокси-[1,4]оксазепино[4,3-*a*]индол-11-ил)ацетоксигидразид (14). Смешали 2 г (5.49 ммоль) **7b** и 8 мл (160 ммоль) гидразингидрата. Кипятили при перемешивании 1 ч. Суспензию охладили до комнатной температуры и разбавили 15 мл воды. Выпавший осадок отфильтровали и промыли водой. После перекристаллизации из 7 мл метанола, выход 1.7 г (88%), бесцветные кристаллы, т.пл. 118–119°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.42 д [^1H , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$, J 16.4 Гц], 2.77 д [^1H , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}$, J 16.4 Гц], 4.04–4.15 м (^1H , CH_2), 4.16–4.29 м (2H , CH_2), 4.34–4.48 м (^1H , CH_2), 5.15–5.30 м (^1H , CH_2), 7.02 т ($^1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.18 т ($^1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.32 д ($^1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.38 д ($^1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.6 Гц), 7.40–7.51 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 7.55–7.83 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 8.04 уш.с (^1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 28.9 (CH_2), 47.0 (CH_2), 67.5 (CH_2), 71.4 (CH), 103.4, 103.7, 108.7 (CH), 119.1 (2CH), 122.0 (CH), 126.6,

127.5, 127.6 (2CH), 128.9 (CH), 133.9, 134.9, 136.3, 169.0 (CO). Найдено, %: С 68.72; Н 5.51; N 12.06; O 13.71. Вычислено, %: С 68.75; Н 5.48; N 12.03; O 13.74. M 349.39.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fauran C.P., Eberle J.A., Turin M.J., Raynaud G.M., Gouret C.J., Meudon. Пат. 3951968 (1974). США. С.А. 1976.
2. Angelini T., Fringuelli F., Lanari D., Pizzo F., Vaccaro L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1566–1569. doi 10.1016/j.tetlet.2010.01.055
3. Janeliunas D., Daskeviciene M., Malinauskas T., Getautis V. *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 8407–8411. doi 10.1016/j.tet.2009.07.093
4. MacMillan K.S., Naidoo J., Liang J., Melito L., Williams N.S., Morlock L., Huntington P.J., Estill S.J., Longgood J., Becker G.L., McKnight S.L., Pieper A.A., De Brabander J.K., Ready J.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1428–1437. doi 10.1021/ja108211m
5. Харанеко А.О., Пехтерева Т.М., Харанеко О.И. *ЖОрХ.* **2020**, *56*, 118–128. [Kharaneko A.O., Pekhtereva T.M., Kharaneko O.I. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 95–104.] doi 10.1134/S1070428020010169

Features of Epoxymetilation of 2-Carbonyl Substituted NH-Heterocycles. Epoxymetilation Products Properties

A. O. Kharaneko*, T. M. Pekhtereva and O. I. Kharaneko

Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, 83114, Ukraine, Donetsk, ul. R. Luxemburg 70

**e-mail: antonhar08@rambler.ru*

Received July 13, 2020; revised July 26, 2020; accepted July 28, 2020

A method for the synthesis of previously unknown pyrrolo- and indolo-1,4-epoxy[1,4]oxazepines based on the epoxymethylation of 2-benzoylpyrrole and 2-benzoylindole is proposed. The ways of possible transformations of epoxymethylation products were studied.

Keywords: epoxymethylation, 1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*,3*H*-1,4-epoxy[1,4 oxazepino[4,3-*a*]benzimidazole, 7,8,9-trimethyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*, 3*H*-1,4-epoxypropylpyrrole[2,1-*c*][1,4]oxazepine, phenyl[3,4,5-trimethyl-1-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]methanone, 11-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*,3*H*-1,4-epoxy[1,4]oxazepino[4,3-*a*]indole, 6-methyl-9-(oxiran-2-ylmethyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-one, 9-(2-hydroxy-3-piperidin-1-ylpropyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-1-one