

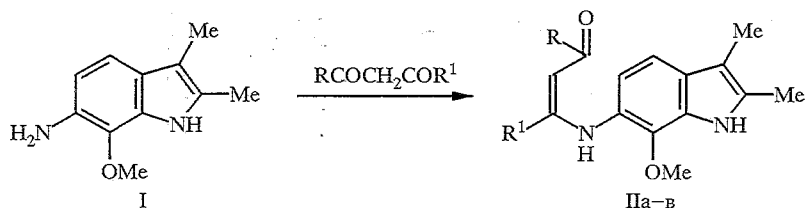
С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская

2,3-ДИМЕТИЛ-7-МЕТОКСИ-6-АМИНОИНДОЛ В СИНТЕЗЕ ЛИНЕЙНЫХ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ

Изучена возможность использования 2,3-диметил-7-метокси-6-аминоиндола для получения пирролохинолинов. Установлено, что метоксигруппа в положении 7 активирует замыкание пиридинового кольца с образованием линейно сочлененных пирролохинолинов в реакции Комба, в условиях реакции Вильсмейера и термической циклизации аминокротоната, а также высокотемпературной циклизации аминометиленмалоната.

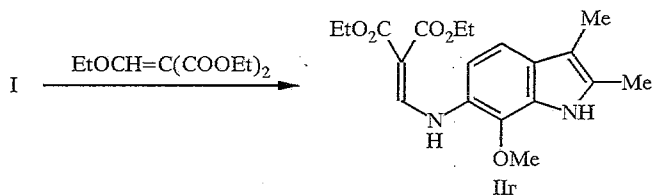
Известно, что использование 6-аминоиндолов с двумя свободными *орто*-положениями по отношению к аминогруппе в реакциях образования пирролохинолинов приводит к смеси линейного и углового изомеров (кислотные условия) [1] либо только к угловому изомеру (термическая циклизация) [2].

С целью получения линейных пирролохинолинов мы изучили реакцию 2,3-диметил-7-метокси-6-аминоиндола (I) с дикетонами, ацетоуксусным и малоновым эфиром. Установлено, что конденсация аминаиндола I с ацетилацетоном и дибензоилметаном протекает легче, чем в случае 6-аминоиндолов без метоксильной группы в бензольном кольце, что, видимо, объясняется большей нуклеофильностью используемого амина.



IIa R = R¹ = Me; б R = R¹ = Ph; в R = Me, R¹ = OEt

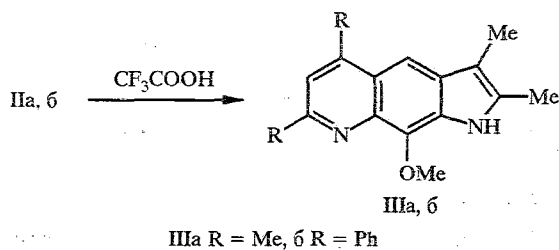
Так же легко из соединения I образуется аминокротонат IIв и аминометиленмалонат IIг.



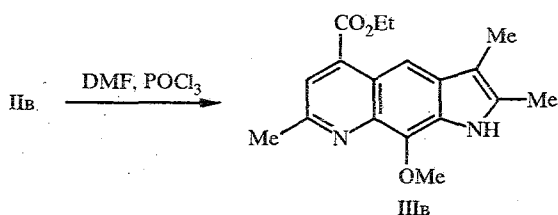
Следовало ожидать, что наличие метоксигруппы в *мета*-положении к месту циклизации будет дезактивировать образование соответствующих пирролохинолинов. Известно, что метоксильная группа в *орто*-положении к енаминной группе блокирует или полностью исключает образование хинолиновой системы в условиях кислотной циклизации в случае соответствующих анилинов [3]. Вопреки этому енаминкетоны IIa,б в трифторуксусной кислоте очень гладко превращаются в соответствующие линейные пирролохинолины IIIa,б.

Епамины

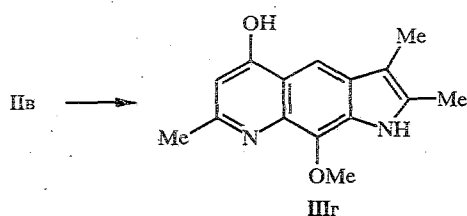
Соединение	$T_{пл.}^{\circ}C$	R_f (система)	УФ спектр		Спектр ПМР, δ , м. д.	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Выход, %
			λ_{max}	$\lg \epsilon$			С	Н	
IIa	175...176	0,24 (A)	230 315	4,37 4,08	1,76 (3H, с, $CH_3C=$); 2,01 (3H, с, CH_3CO); 2,09 (3H, с, 3- CH_3); 2,25 (3H, с, 2- CH_3); 3,90 (3H, с, OCH_3); 5,17 (1H, с, Н вин.); 6,58 (1H, д, $J = 11$ Гц, 5-Н); 6,66 (1H, д, $J = 11$ Гц, 4-Н); 10,78 (1H, с, 1-Н); 12,24 (1H, с, NH имин.)	$C_{16}H_{20}N_2O_2$	<u>70,23</u> 70,56	<u>7,59</u> 7,40	69
IIб	225...227	0,59 (A)	220 278 350	4,42 3,86 4,02	2,31 (3H, с, 3- CH_3); 2,40 (3H, с, 2- CH_3); 3,80 (3H, с, OCH_3); 6,10 (1H, с, Н вин.); 6,14 (1H, д, $J = 11$ Гц, 5-Н); 6,29 (1H, д, $J = 11$ Гц, 4-Н); 7,62 (10H, м, $2C_6H_5$); 10,73 (1H, с, 1-Н)	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	<u>78,60</u> 78,76	<u>5,93</u> 6,10	38
IIв	145...146	0,62 (A)	230 295	4,32 4,11	1,21 (3H, м, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 1,71 (3H, с, $CH_3C=$); 2,15 (3H, с, 3- CH_3); 2,26 (3H, с, 2- CH_3); 3,91 (3H, с, OCH_3); 4,09 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 4,61 (1H, с, Н вин.); 6,54 (1H, д, $J = 11$ Гц, 5-Н); 6,63 (1H, д, $J = 11$ Гц, 4-Н); 10,10 (1H, с, 1-Н); 10,80 (1H, с, NH имин.)	$C_{17}H_{22}N_2O_3$	<u>67,72</u> 67,53	<u>7,10</u> 7,33	46
IIг	180...181	0,33 (A)	225 270 345	4,11 3,92 3,76	1,27 (6H, м, $2CH_2CH_3$); 2,35 (3H, с, 3- CH_3); 2,39 (3H, с, 2- CH_3); 3,92 (3H, с, OCH_3); 4,20 (4H, м, CH_2CH_3); 6,60 (1H, д, $J = 11$ Гц, 5-Н); 6,77 (1H, д, $J = 11$ Гц, 4-Н); 8,35 (1H, д, $J = 16$ Гц, Н вин.); 10,90 (1H, с, 1-Н); 11,10 (1H, д, $J = 16$ Гц, Н вин.)	$C_{19}H_{24}N_2O_5$	<u>63,22</u> 63,32	<u>6,80</u> 6,71	32



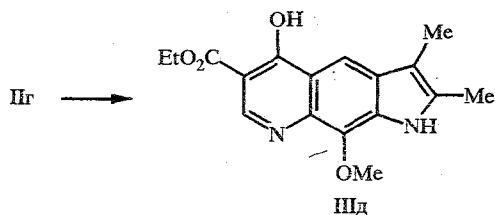
Данные эксперимента указывают на своеобразное распределение электронной плотности в индольной структуре. Аналогично енаминокетонам в пирролохинолин IIIв легко превращается и аминокротонат IIв в условиях реакции Вильсмейера.



Как было отмечено выше, термическая циклизация аминокротонатов и аминометиленмалонатов в случае двух свободных *орто*-положений в ароматическом кольце протекает с образованием соответствующих пирролохинолинов только с угловым сочленением колец [2]. Интересно было выяснить, возможно ли образование линейной пирролохинолиновой системы в условиях, когда ангулярная циклизация невозможна из-за наличия заместителя в положении 7 6-аминоиндола. Мы показали, что при кипячении аминокротоната IIв в дифениле легко и с хорошим выходом образуется линейный пирролохинолин IIIг.



Аналогично аминокротонат IIг в кипящем даутерме циклизуется в пирролохинолин IIIд.



Спектральные и другие характеристики полученных соединений согласуются с литературными данными и приведены в табл. 1 и 2.

Таким образом, циклизация енаминокетонсв IIа,б в кислой среде и аминокротоната IIв в условиях реакции Вильсмейера независимо от наличия в бензольном кольце метоксильной группы протекает легко с образованием

Пирролохинолины

Соединение	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	R_f (система)	УФ спектр		Спектр ПМР, δ , м. д.	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Выход, %
			λ_{max}	$\lg \epsilon$			С	Н	
IIIa	198...199	0,40 (Б)	212 235 264 340	4,20 4,37 4,34 3,84	2,36 (3H, с, 3-CH ₃); 2,60 (3H, с, 2-CH ₃); 2,61 (3H, с, 5-CH ₃); 2,68 (3H, с, 7-CH ₃); 4,02 (3H, с, OCH ₃); 6,83 (1H, с, 6-H); 7,05 (1H, с, 4-H); 11,08 (1H, с, 1-H)	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O	<u>75,71</u> 75,56	<u>6,92</u> 7,13	60
IIIб	194...195	0,70 (А)	215 250 295 360	4,34 4,44 4,33 3,97	2,41 (3H, с, 3-CH ₃); 2,80 (3H, с, 2-CH ₃); 3,88 (3H, с, OCH ₃); 6,80 (1H, с, 6-H); 7,85 (1H, м, 4-H и 5-, 7-C ₆ H ₅); 11,30 (1H, с, 1-H)	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O	<u>82,30</u> 82,51	<u>5,63</u> 5,86	40
IIIв	188...189	0,50 (А)	205 240 285	4,05 4,23 4,41	1,40 (3H, м, $J = 7$ Гц, CH ₂ CH ₃); 2,40 (3H, с, 3-CH ₃); 2,69 (3H, с, 2-CH ₃); 2,95 (3H, с, 7-CH ₃); 4,02 (3H, с, OCH ₃); 4,39 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH ₂ CH ₃); 7,00 (1H, с, 4-H); 8,68 (1H, с, 5-H); 11,39 (1H, с, 1-H)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>69,50</u> 69,21	<u>6,21</u> 6,45	39
IIIг	>300	0,75 (Б)	208 230 260 340	4,18 4,41 4,39 3,97	2,34 (3H, с, 7-CH ₃); 2,40 (3H, с, 3-CH ₃); 2,51 (3H, с, 2-CH ₃); 4,02 (3H, с, OCH ₃); 5,91 (1H, с, 6-H); 7,18 (1H, с, 4-H); 9,32 (1H, с, OH); 11,20 (1H, с, 1-H)	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>70,45</u> 70,29	<u>6,02</u> 6,29	47
IIIд	241...242	0,32 (Б)	210 222 233 250 339	4,26 4,25 4,38 4,45 4,65	1,31 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH ₂ CH ₃); 2,39 (3H, с, 3-CH ₃); 2,56 (3H, с, 2-CH ₃); 4,02 (3H, с, OCH ₃); 4,30 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH ₂ CH ₃); 7,28 (1H, с, 4-H); 7,40 (1H, с, 7-H); 8,50 (1H, с, OH); 11,49 (1H, с, 1-H)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>64,65</u> 64,96	<u>6,00</u> 5,77	57

пирролохинолинов с линейным сочленением колец. Термическая циклизация аминокротоната Пв и аминометиленмалоната Пг является удобным методом получения пирролохинолинов с функциональными группами в пиридиновом кольце.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР получены на приборе Bruker AC-200P в ДМСО- D_6 относительно ТМС. УФ спектры измерены на приборе Spescord в этаноле. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах бензол—этилацетат, 10 : 1 (А), 1 : 1 (Б), этилацетат—метанол, 2 : 1 (В). Спектральные и другие характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

4-(2,3-Диметил-7-метоксииндолил-6)аминопентен-3-он-2 (Па). Получают из 2,3-диметил-7-метокси-6-аминоиндола и ацетилацетона, как описано в работе [4], очищают перекристаллизацией из петролейного эфира.

1,3-Дифенил-3-(2,3-диметил-7-метоксииндолил-6)аминопропен-2-он-1 (Пб). Получают из 2,3-диметил-7-метокси-6-аминоиндола и дибензоилметана по методике [4]. Очищают препаративной ТСХ на Al_2O_3 (нейтральной по Брокману), элюируя хлороформом.

Этиловый эфир β -[(2,3-диметил-7-метоксииндолил-6)амино]кртоновой кислоты (Пв). Раствор эквимолекулярных количеств 2,3-диметил-7-метокси-6-аминоиндола и ацетоуксусного эфира кипятят в абсолютном бензоле в присутствии следов ледяной уксусной кислоты в течение 6 ч с насадкой Дина—Старка. По окончании реакции бензол отгоняют. Кротонат очищают перекристаллизацией из смеси бензол—петролейный эфир.

Диэтиловый эфир N-[(2,3-диметил-7-метоксииндолил-6)амино]метиленмалоновой кислоты (Пг). Раствор эквимолекулярных количеств 2,3-диметил-7-метокси-6-аминоиндола и этоксиметиленмалоновой кислоты в спирте кипятят 1,5...2 ч, раствор немного упаривают, охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают.

2,3,5,7-Тетраметил-9-метоксипирроло[3,2-g]хинолин (Ша). Получают кипячением сенаминокетона Па в двадцатикратном избытке трифторуксусной кислоты в течение 30 мин. Охлажденный раствор выливают в разбавленный водный раствор аммиака со льдом, выпавший осадок отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из петролейного эфира.

2,3-Диметил-5,7-дифенил-9-метоксипирроло[3,2-g]хинолин (Пб). Получают аналогично из сенаминокетона Пб.

2,3,7-Триметил-9-метокси-6-этоксикарбонилпирроло[3,2-g]хинолин (Пг). Получают кипячением в хлороформе аминокротоната Пв с пятикратным избытком реактива Вильсмейера в течение 4 ч. После отгонки хлороформа твердый остаток обрабатывают водным аммиаком, осадок отфильтровывают, очищают перекристаллизацией из смеси бензол—петролейный эфир.

2,3-Диметил-5-гидрокси-9-метокси-6-этоксикарбонилпирроло[3,2-g]хинолин (Пд). В кипящий даутерм (10-кратный избыток) добавляют аминометиленмалонат Пг, далее ведут реакцию так же, как в случае получения пирролохинолина Пг. Очищают перекристаллизацией из смеси бензол—петролейный эфир.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кост А. Н., Ямашкин С. А., Юдин Л. Г. // ХГС. — 1977. — № 6. — С. 770.
2. Ямашкин С. А., Юдин Л. Г., Кост А. Н. /ХГС. — 1983. — № 4. — С. 493.
3. Bradsher C. K. // Chem. Rev. — 1946. — Vol. 38. — P. 447.
4. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1499.

Мордовский государственный педагогический институт им. М. Е. Евсевьева,
Саранск 430007

Поступило в редакцию 01.11.96

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