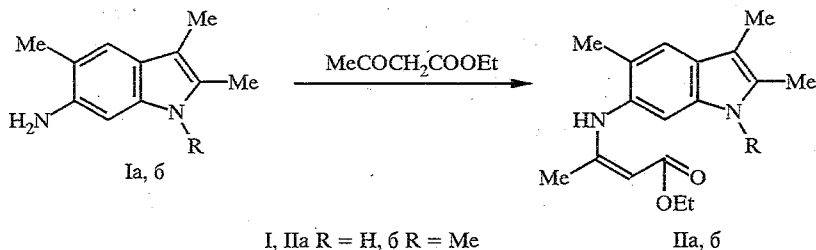


С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская

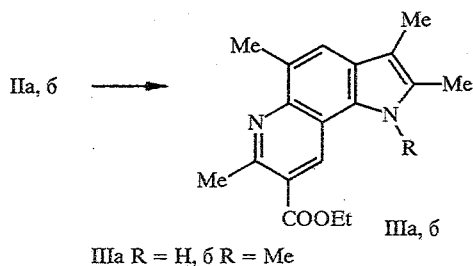
СИНТЕЗ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ С УЧАСТИЕМ АЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ 6-АМИНОИНДОЛОВ, АЦЕТОУКСУСНОГО И ЭТОКСИМЕТИЛЕНМАЛОНОВОГО ЭФИРА

Аминокротонаты, полученные из 2,3,5-триметил- и 1,2,3,5-тетраметил-6-аминоиндолов, в условиях реакции Вильсмейера, а также при кипячении в дифениле легко превращаются в соответствующие пирролохинолины. Аналогично пирролохинолины заведомо углового строения образуются при термической циклизации продуктов взаимодействия этих же аминов с этоксиметиленмалоновым эфиром.

Как уже сообщалось [1], при синтезе пирролохинолинов с заведомо угловым сочленением колец из алкилзамещенных 6-аминоиндолов в условиях реакции Комба определяющим является пространственное влияние заместителей у пиррольного атома азота индола. По-видимому, основные стерические препятствия возникают между этим заместителем и заместителем в γ -положении пиридинового кольца образующегося пирролохинолина. Следовательно, стерический характер γ -заместителя в пиридиновом фрагменте должен также оказывать влияние на возможность образования пирролохинолиновой системы. С этой целью мы исследовали циклизацию аминокротонатов **IIa,б** в условиях реакции Вильсмейера. Исходные аминокротонаты получают конденсацией aminoиндолов **Ia,б** с ацетоуксусным эфиром.



Спектральные характеристики соединений **IIa,б**, приведенные в табл. 1, хорошо согласуются с исследованными структурами подобного рода [2] (в случае соединения **IIa** данные приведены для смеси *цис*- и *транс*-изомеров, образующихся, по данным спектров ПМР, в соотношении 1 : 1). Следовало ожидать превращения аминокротонатов **IIa,б** при кипячении в хлороформе с реактивом Вильсмейера в соответствующие пирролохинолины с угловым сочленением колец со свободным γ -положением пиридинового кольца. Действительно, как соединение **IIa**, так и **IIб** в этих условиях легко и с хорошими выходами образуют пирролохинолины **IIIa,б**. Данные УФ спектров и спектров ПМР приведены в табл. 2.



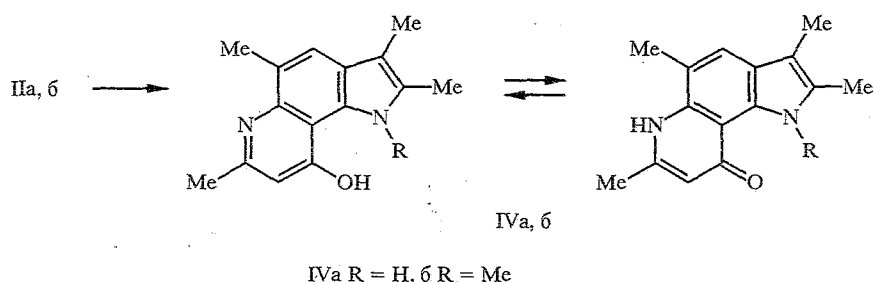
Аминокротонаты и аминотилеималонаты

Соединение	Т _{пл.} °С	R _f (система)	УФ спектр		Спектр ПМР, δ , м. д.	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Выход, %
			$\lambda_{\max}$	lg ϵ			С	Н	
Па	150...151	0,48 (А)	208 235 300	4,15 4,25 3,90	Цис-изомер: 1,22 (3H, м, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 1,75 (3H, с, $\beta\text{-CH}_3$); 2,18 (3H, с, 3- CH_3); 2,30 (3H, с, 2- CH_3); 2,35 (3H, с, 5- CH_3); 4,10 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 4,62 (1H, с, Н вин.); 7,21 (2H, с, 4- и 7-Н); 10,02 (1H, с, NH имин.); 10,40 (1H, с, 1-Н); Транс-изомер: 1,10 (3H, м, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 2,18 (3H, с, 3- CH_3); 2,22 (3H, с, $\beta\text{-CH}_3$); 2,25 (3H, с, 2- CH_3); 2,30 (3H, с, 5- CH_3); 3,86 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 4,22 (1H, с, Н вин.); 6,93 (1H, с, 7-Н); 7,00 (1H, с, 4-Н); 8,00 (1H, с, NH имин.); 10,40 (1H, с, 1-Н)	$\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>69,91</u> 71,30	<u>7,32</u> 7,74	51
Пб	134...135	0,64 (А)	208 230 300	4,29 4,37 4,37	1,27 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 1,73 (3H, с, $\beta\text{-CH}_3$); 2,20 (3H, с, 3- CH_3); 2,33 (6H, с, 2- и 5- CH_3); 3,51 (3H, с, 1- CH_3); 4,03 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 4,46 (1H, с, Н вин.); 6,78 (1H, с, 7-Н); 7,07 (1H, с, 4-Н); 9,97 (1H, с, NH)	$\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>71,59</u> 71,97	<u>7,87</u> 8,05	64
Va	164...165	0,18 (А)	227 290 356	4,19 3,92 4,00	1,25 (6H, м, $J = 7$ Гц, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,10 (3H, с, 3- CH_3); 2,30 (3H, с, 2- CH_3); 2,35 (3H, с, 5- CH_3); 4,20 (4H, к, $J = 7$ Гц, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,14 (1H, с, 4-Н); 8,40 (1H, д, $J = 16$ Гц, Н вин.); 10,41 (1H, с, 1-Н); 10,85 (1H, с, $J = 16$ Гц, NH)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>66,49</u> 66,26	<u>7,08</u> 7,02	73
Vб	148...149	0,35 (А)	230 294 355	4,20 4,00 4,00	*1,27 (6H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2,10 (3H, с, 3- CH_3); 2,28 (3H, с, 2- CH_3); 2,33 (3H, с, 5- CH_3); 3,57 (3H, с, 1- CH_3); 4,20 (4H, м, CH_2CH_3); 7,12 (1H, с, 7-Н); 7,18 (1H, с, 7-Н); 8,53 (1H, с, Н вин.)	$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$	<u>67,13</u> 67,02	<u>7,22</u> 7,31	69

* В CD_3OD

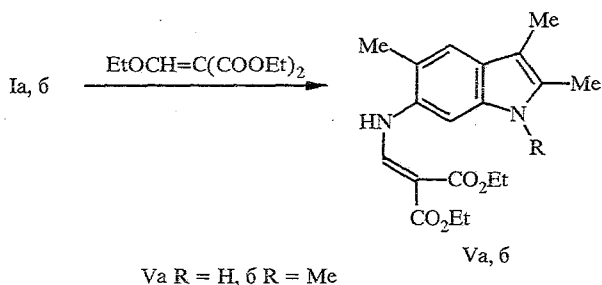
Полученные экспериментальные результаты полностью подтверждают высказанное нами предположение о решающем влиянии стерических взаимодействий заместителей у пиррольного атома азота и в γ -положении образующегося пиридинового цикла на возможность циклизации. Действительно, подобная циклизация успешно протекает только в случае отсутствия заместителя в одном из этих положений (у пиррольного атома азота или в положении 9 образующегося пирролохинолина). Как было показано ранее [1], при наличии заместителей одновременно в обоих положениях (две метильные группы или метильная и фенильная) циклизация не идет. Этими же факторами объясняется и легкость метилирования диметилсульфатом соединения IIIa с образованием пирролохинолина IIIб, в отличие от ситуации с 9-метилзамещенным аналогом [1], когда такое метилирование в силу пространственных препятствий невозможно.

Мы исследовали также поведение аминокротонатов IIa,б в условиях термической циклизации и установили, что как соединение IIa, так и IIб при нагревании в кипящем дифениле с хорошими выходами превращаются в соответствующие пирролохинолины IVa,б.



По данным спектров ПМР (см. табл. 2) нельзя однозначно судить, в какой форме, оксипирролохинолиновой или пирролохинолоновой, существуют полученные соединения. По наличию уширенного сигнала в области 10 м. д. можно лишь констатировать наличие способного к обмену протона группы NH или OH. В остальном спектральные характеристики подтверждают предложенные структуры IV.

Аналогично ведут себя при высокой температуре соединения Va,б, полученные из диэтилового эфира этоксиметиленмалоновой кислоты и аминокротонатов Ia,б.

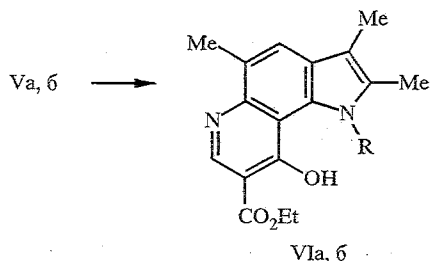


В спектре ПМР соединений Va,б в ДМСО- D_6 сигнал винильного протона проявляется в виде дублета ($J = 16$ Гц) (табл. 1) за счет спин-спинового взаимодействия с протоном NH енаминного фрагмента. При использовании в качестве растворителя дейтерометанола этот сигнал превращается в синглет, а сигналы протонов группы NH енаминного (соединения Va,б) и индольного (соединения Va) фрагментов исчезают за счет дейтеробмена.

При кипячении соединений Va,б в дэутерме выделены и идентифицированы пирролохинолины VIa,б.

Пирролохинолины

Соединение	$T_{пл}, ^\circ\text{C}$	R_f (система)	УФ спектр		Спектр ПМР, δ , м. д.	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Выход, %
			$\lambda_{\max}$	$\lg \varepsilon$			С	Н	
IIIa	195...197	0,38 (А)	235 252 298 356	4,11 4,09 4,28 3,27	1,43 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 2,23 (3H, с, 3- CH_3); 2,41 (3H, с, 2- CH_3); 2,71 (3H, с, 5- CH_3); 2,88 (3H, с, 7- CH_3); 4,41 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 7,73 (1H, с, 4-H); 9,19 (1H, с, 9-H); 11,67 (1H, с, 1-H)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>72,55</u> 72,95	<u>6,71</u> 6,80	60
IIIб	149...151	0,57 (А)	238 255 298 362	4,26 4,23 4,45 3,23	1,40 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 2,26 (3H, с, 3- CH_3); 2,41 (3H, с, 2- CH_3); 2,72 (3H, с, 5- CH_3); 2,89 (3H, с, 7-H); 4,04 (3H, с, 1- CH_3); 4,42 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 7,80 (1H, с, 4-H); 9,27 (1H, с, 9-H)	$\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>73,21</u> 73,52	<u>7,01</u> 7,14	64
IVa	>300	0,45 (Б)	223 260 285 356	4,30 4,19 4,31 3,62	2,20 (3H, с, 3- CH_3); 2,39 (3H, с, 2- CH_3); 2,45 (3H, с, 7- CH_3); 2,59 (3H, с, 5- CH_3); 6,02 (1H, с, 8-H); 7,49 (1H, с, 4-H); 10,15 (1H, с, NH или OH); 10,79 (1H, с, 1-H)	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$	<u>75,10</u> 74,97	<u>6,85</u> 6,71	88
IVб	279...280	0,45 (Б)	228 263 294 358	4,18 3,86 4,20 3,24	2,20 (3H, с, 3- CH_3); 2,31 (3H, с, 2- CH_3); 2,40 (3H, с, 7- CH_3); 2,54 (3H, с, 5- CH_3); 3,95 (3H, с, 1- CH_3); 5,94 (1H, с, 8-H); 9,78 (1H, с, NH или OH)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$	<u>75,32</u> 75,56	<u>6,98</u> 7,13	52
VIa	251...252	0,47 (Б)	215 250 (пл.) 303 355	4,27 3,80 (пл.) 4,24 3,52	1,32 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 2,22 (3H, с, 3- CH_3); 2,41 (3H, с, 2- CH_3); 2,56 (3H, с, 5- CH_3); 7,62 (3H, с, 4-H); 4,26 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 8,40 (1H, с, 7-H); 11,18 (1H, с, OH); 11,44 (1H, с, 1-H)	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>68,51</u> 68,44	<u>6,00</u> 6,08	92
VIб	240...241	0,52 (Б)	220 250 (пл.) 310 355	4,33 3,86 (пл.) 4,23 3,53	1,31 (3H, т, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 2,22 (3H, с, 3- CH_3); 2,33 (3H, с, 2- CH_3); 2,52 (3H, с, 5- CH_3); 3,85 (3H, с, 1- CH_3); 4,24 (2H, к, $J = 7$ Гц, CH_2CH_3); 7,60 (1H, с, 4-H); 8,30 (1H, с, 7-H); 11,09 (1H, с, OH)	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>69,01</u> 69,21	<u>6,15</u> 6,45	23



VIa R = H, б R = Me

В отличие от соединений IV, спектры ПМР (см. табл. 2) однозначно подтверждают для трициклов VI оксипирролохинолиновую структуру. Об этом свидетельствует четкий синглетный сигнал α -протона пиридинового кольца. В случае существования хинолоновой формы сигнал протона 7-Н был бы дублетным, как это наблюдалось в структурах V.

Таким образом, термическая циклизация аминокротонатов IIa,б и аминотетраметилмалонатов Va,б как при отсутствии, так и при наличии метильной группы у индольного атома азота протекает легко и является удобным способом получения заведомо угловых пирролохинолинов с функциональными заместителями в пиридиновом кольце.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

Этиловый эфир β -(2,3,5-триметилиндолил-6)аминокротоновой кислоты (IIa). Раствор 0,6 г (3,4 ммоль) 2,3,5-триметил-6-аминоиндола (Ia) и 0,5 г (3,8 ммоль) ацетоуксусного эфира в абсолютном бензоле со следами хлористого водорода нагревают 14...15 ч (контроль хроматографический) с насадкой Дина—Старка. По окончании реакции бензол отгоняют. Полученный аминокротонат перекристаллизовывают из петролейного эфира.

Этиловый эфир β -(1,2,3,5-тетраметилиндолил-6)аминокротоновой кислоты (IIб). Получают аналогично из аминокротонола Ib.

2,3,5,7-Тетраметил-8-этоксикарбонилпирроло[2,3-*f*]хинолин (IIIa). К раствору 0,5 г (1,7 ммоль) аминокротоната IIa в хлороформе добавляют реактив Вильсмейера, приготовленный из 1 мл $POCl_3$ и 1 мл ДМФА, и кипятят 6 ч. Остаток реакционной смеси после отгонки хлороформа обрабатывают водным аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, очищают препаративной ТСХ на Al_2O_3 (нейтральная по Брокману) в системе бензол—этилацетат, 1 : 1.

1,2,3,5,7-Пентаметил-8-этоксикарбонилпирроло[2,3-*f*]хинолин (IIIб). Получают аналогично из аминокротоната IIб.

2,3,5,7-Тетраметил-9-гидроксипирроло[2,3-*f*]хинолин (IVa). К 5 мл кипящего дифенила добавляют 0,2 г (0,7 ммоль) аминокротоната IIa и кипятят еще 15 мин. Еще теплую реакционную массу выливают в 50 мл петролейного эфира. Выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают горячим петролейным эфиром. Перекристаллизовывают из спирта.

1,2,3,5,7-Пентаметил-9-гидроксипирроло[2,3-*f*]хинолин (IVб). Получают аналогично из аминокротоната IIб.

Диэтиловый эфир N-(2,3,5-триметилиндолил-6)аминотетраметилмалоновой кислоты (Va). Смесь 1 г (5,7 ммоль) аминокротонола Ia и 1,24 г (5,7 ммоль) диэтилового эфира этанотетраметилмалоновой кислоты в 20 мл этанола кипятят 2 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из спирта.

Диэтиловый эфир N-(1,2,3,5-тетраметилиндолил-6)аминотетраметилмалоновой кислоты (Vб). Получают аналогично из аминокротонола Ib.

2,3,5-Триметил-9-окси-8-этоксикарбонилпирроло[2,3-*f*]хиолин (VIa). К 5 мл кипящего даутерма добавляют 0,5 г (1,5 ммоль) аминотетраметилмалоната Va и нагревают 20 мин, выделяют по методике получения соединения IVa.

1,2,3,5-Тетраметил-9-окси-8-этоксикарбонилпирроло[2,3-*f*]хиолин (VIb). Получают аналогично из аминотетраметилмалоната Vb.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1499.
2. Ямашкин С. А., Юдин Л. Г., Кост А. Н. // ХГС. — 1983. — № 4. — С. 493.

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