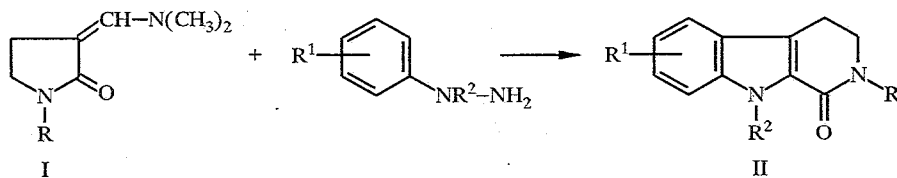


Г. П. Токмаков, Т. Г. Землянова, И. И. Грандберг

### СИНТЕЗ 5,7-ДИГИДРО-6Н-ИНДОЛО[2,3-с]ХИНОЛИН-6-ОНОВ

Осуществлен новый синтез производных 5,7-дигидро-6Н-индоло[2,3-с]хинолин-6-она реакцией 1-метил-3-формилоксиндола с фенилгидразинами.

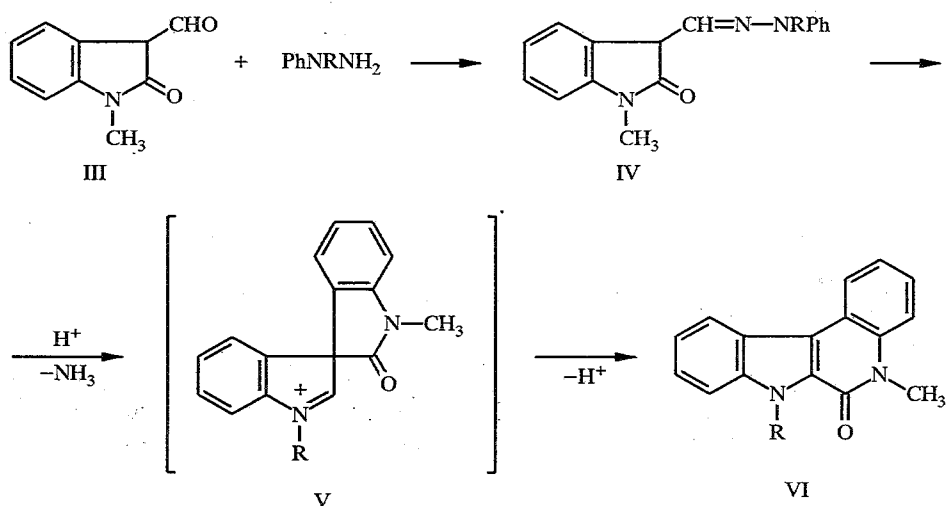
В ранее опубликованных работах [1, 2] нами описана реакция енаминов алифатических  $\alpha$ -формиллактамов I с арилгидразинами, сопровождающаяся расширением лактамного цикла и приводящая к производным  $\beta$ -карболина II.



Представлялось интересным распространить эту реакцию на ароматический лактам — оксиндол. В этом случае нам удалось бы осуществить принципиально новый и простой синтез производных индоло[2,3-с]хинолина, интерес к которым обусловлен их высокой и разнообразной биологической активностью. В частности для 5,7-дигидро-6Н-индоло[2,3-с]хинолин-6-онов обнаружена заметная противоопухолевая активность [3—5]. Однако известные методы их синтеза довольно сложны. Так, в качестве ключевых соединений используются труднодоступные амиды 3-(2-фторфенил)индол-2-карбоновой кислоты [6, 7] или 3-азидо-4-фенил-3,4-дигидрохинолин-2-он [4, 5].

В данной работе мы исследовали реакцию 1-метил-3-формилоксиндола III с фенилгидразинами. Выяснилось, что при проведении реакции в условиях синтеза карболинов II (кипячение в изопропиловом спирте в присутствии соляной кислоты) образования ожидаемых индолохинолинов VI не происходит. Реакция останавливается на стадии образования гидразонов IV. Один из них (IVв, R = Ph) был специально получен в качестве «свидетеля» для хроматографического контроля за ходом реакции. В более жестких условиях (продолжительное кипячение растворов альдегида III с гидрокоридами гидразинов в муравьиной или уксусной кислотах, сплавление с толуолсульфокислотой) при сильном осмолении реакционной смеси индолохинолины VI образуются, однако с низкими выходами (5...10%). Повысить их выход до 20...40% удалось путем добавления раствора альдегида III непосредственно в кипящий раствор фенилгидразина в ледяной уксусной кислоте, насыщенной сухим HCl. Циклизация гидразона IV (R = Ph) в тех же условиях не приводила к увеличению выхода соответствующего индолохинолина.

Механизм образования соединений VI и карболинов II [1], по всей видимости, один и тот же и представляет собой сочетание двух кислотно-катализируемых перегруппировок: индолизация по Фишеру (IV → V) и расширение лактамного цикла (V → VI). Строго говоря, в зависимости от конкретных условий эти перегруппировки могут идти в разной последовательности или параллельно.



VI а R = H, б R = CH<sub>3</sub>, в R = Ph, г R = CH<sub>2</sub>Ph

Необходимость применения более жестких условий при синтезе индолохинолинов VI и их более низкие выходы, чем при синтезе карболинов II, вероятно, связаны с тем, что расширение оксиндольного цикла, обладающего определенной степенью ароматичности, затруднено по сравнению с алифатическими лактамами.

Строение соединений VI подтверждено данными элементного анализа и спектральными характеристиками (см. таблицы). Так, в ИК спектрах присутствует сильная полоса поглощения амидной карбонильной группы в области 1635...1650 см<sup>-1</sup>. Наиболее характерными для идентификации соединений VI являются УФ спектры. Они содержат до двенадцати максимумов поглощения, положение которых мало зависит от заместителя при индольном атоме азота. УФ спектры синтезированных нами индолохинолинов VI приведены в таблице 2 и согласуются с УФ спектрами описанных в литературе соединений этого класса [6]. Соединения VI проявляют довольно интенсивную флуоресценцию в ближней УФ области, позволяющую осуществлять простой хроматографический контроль как в тонкослойном, так и в колоночном варианте. Для соединений VI были зарегистрированы также спектры флуоресценции и определены относительные квантовые выходы (см. табл. 2). Спектры ПМР соединений VI не

Таблица 1

Характеристики соединений VIа—г

Соединение	Брутто-формула	T <sub>пл.</sub> , °C	R <sub>f</sub>	ИК спектр, ν, см <sup>-1</sup>		Спектр ПМР, δ, м. д.			Выход, %
				C=O	N—H	5-CH <sub>3</sub> 3H, c	7-R c	H <sub>аром.</sub> м	
VIа	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O	292	0,20	1635	3170				20
VIб	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	244	0,50	1640	—	3,68	4,21 (3H, CH <sub>3</sub> )	7,0...7,4 (6H), 8,0...8,3 (2H)	19
VIв	C <sub>22</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	188	0,50	1650	—				23
VIг	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	179	0,65	1650	—	3,67	6,02 (2H, CH <sub>2</sub> )	6,9...7,4 (11H), 8,1...8,4 (2H)	41

УФ спектры поглощения и флуоресцентные характеристики соединений VIa—г

Соединение	УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}$ нм (lg $\epsilon$ )	Флуоресценция	
		$\lambda_{\text{max}}$ нм	Квантовый выход
VIa	220 (4,33), 238 (4,46), 250 (4,51), 257* (4,51), 263 (4,49), 271 (4,33), 285 (3,82), 297 (3,38), 310 (4,01), 323 (3,91), 336 (4,10), 352 (4,11)	357, 374, 388*	0,44
VIб	221 (4,45), 241 (4,53), 252 (4,57), 257 (4,56), 266 (4,56), 288 (3,87), 298 (3,96), 314 (4,02), 331* (3,99), 345 (4,21), 363 (4,21)	369, 386, 404*	0,45
VIв	208 (4,48), 239 (4,57), 255 (4,62), 264* (4,51), 273 (4,32), 284* (3,91), 297 (3,96), 310 (4,02), 330* (4,07), 343 (4,24), 358 (4,22)	370*, 387, 407	0,30
VIг	218 (4,50), 239 (4,55), 255 (4,57), 265 (4,55), 273 (4,38), 287 (3,88), 297 (3,96), 314 (4,03), 332* (4,06), 345 (4,25), 362 (4,24)	367, 384, 403	0,35

\* Плечо.

отличаются высокой информативностью из-за наличия большого числа ароматических протонов, сигналы которых накладываются и проявляются в виде мультиплетов. Точное отнесение сигналов можно сделать только для метильных групп и метиленовой группы бензильного радикала при атомах азота. Следует отметить, что сигналы метильной и метиленовой групп при индольном атоме азота в соединениях VIб и IVг сдвинуты в слабое поле по меньшей мере на 0,5 и 0,9 м. д. соответственно по сравнению с аналогичными производными индола, но не имеющими амидной группы в положении 2. Этот факт, наблюдающийся также и для карболинов II, свидетельствует о близком пространственном расположении амидного карбонила и заместителя при индольном атоме азота.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr, УФ спектры — на спектрофотометре Hitachi EPS-3T в изопропиловом спирте. Спектры флуоресценции сняты на том же спектрофотометре в изопропиловом спирте с использованием флуоресцентной приставки G-3. Длина волны возбуждения флуоресценции — 340 нм. Относительные квантовые выходы флуоресценции определены по 3-аминофталимиду как стандарту. Спектры ПМР записаны на приборе Bruker CXR-200 в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры получены на приборе Varian MAT-311-A с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления измерены на приборе Mettler FP-5. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254, проявление в УФ свете или в парах йода. Значения  $R_f$  определены для системы бензол—эфир, 3 : 1.

Данные элементного анализа синтезированных соединений на С и Н соответствуют вычисленным.

1-Метил-3-формилоксиндол (III) получен конденсацией Кляйзена 1-метилоксиндола с этилформиатом под действием этилата натрия [8], выход 88%.

Дифенилгидразон 1-метил-3-формилоксиндола (IV, R = Ph;  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ ). Раствор 350 мг (2 ммоль) альдегида III и 370 мг (2 ммоль) 1,1-дифенилгидразина в 25 мл бензола кипятят с отгонкой воды в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в течение 8 ч. Бензол упаривают, остаток перекристаллизовывают из этилового спирта. Получают 450 мг (66%) гидразона IV.  $T_{\text{пл}}$  174...176 °С.  $R_f$  0,73. ИК спектр ( $\text{CHCl}_3$ ): 3260 (N—H энгидразинной формы),

1675 (C=O), 1600...1630  $\text{cm}^{-1}$  (C=Сенгидразинной и C=N гидразонной форм). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$  (lg  $\epsilon$ ): 274 (4,39), 312 (4,10), 344 нм (4,04). Найдено: М<sup>+</sup> 341. Вычислено: М 341,41.

Общая методика получения 5-метил-7-*R*-5,7-дигидро-6H-индоло[2,3-*c*]хинолин-6-онов (VIa—г). К 2 ммоль гидрохлорида или сульфата соответствующего фенилгидразина добавляют 15 мл ледяной уксусной кислоты. Смесь насыщают сухим HCl, нагревают до кипения и добавляют по каплям раствор 2 ммоль альдегида III в 10 мл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятят 1 ч, уксусную кислоту упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 30 мл хлороформа, раствор промывают водой (2 × 15 мл), сушат MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривают в вакууме. Соединения VIa—г выделяют хроматографически на колонке (15 × 1 см) с силикагелем 40...100 мкм, элюируя системой бензол—эфир, 3 : 1. Перекристаллизовывают: VIa из смеси диоксан—этилацетат, 1 : 1; VIб из этилацетата; VIв из этилового спирта; VIг из смеси этилацетат—метиловый спирт, 1 : 1. Характеристики соединений VIa—г приведены в таблицах. Масс-спектр соединения VIв, *m/z* (%): 324 (100, М<sup>+</sup>), 308 (10), 295 (11), 165 (12), 162 (19), 77 (12), 71 (11), 57 (19), 55 (12).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Токмаков Г. П., Грандберг И. И. // ХГС. — 1980. — № 3. — С. 331.
2. Токмаков Г. П., Землянова Т. Г., Грандберг И. И. // ХГС. — 1984. — № 1. — С. 56.
3. Grunberg E., Kramer M. J., Buck M., Trown P. W. // *Chemotherapy* (Basel). — 1978. — Vol. 24. — P. 77.
4. Pat. 2348149 BRD /Fryer R. I., Ning R. Y. F., Sternbach L. N., Walser A. // C. A. — 1974. — Vol. 81. — 13480.
5. Pat. 602728 Swiss /Fryer R. I., Ning R. Y. F., Sternbach L. N., Walser A. // C. A. — 1978. — Vol. 89. — 146890.
6. Walser A., Silverman G., Flynn T., Fryer R. I. // *J. Heterocycl. Chem.* — 1975. — Vol. 12. — P. 351.
7. Pat. 4014883 USA /Fryer R. I., Ning R. Y. F., Sternbach L. N., Walser A. // C. A. — 1977. — Vol. 87. — 39450.
8. Wenkert E., Bhattacharyya N. K., Reid T. L., Stevens T. E. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1956. — Vol. 78. — P. 797.

Московская сельскохозяйственная академия  
им. К. А. Тимирязева,  
Москва 127550

Поступило в редакцию 10.01.94