

А. А. Аветисян, И. Л. Алексанян, А. А. Пивазян

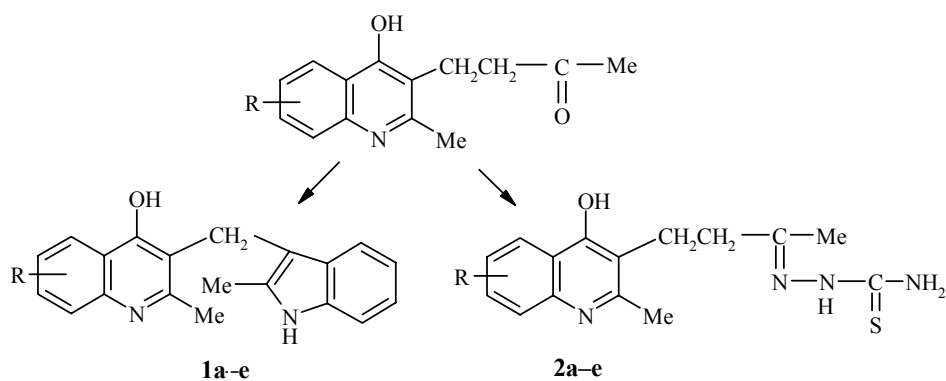
**СИНТЕЗ 4-ГИДРОКСИ- И 4-АМИНО-  
2-МЕТИЛ-3-(2-МЕТИЛИНДОЛ-3-ИЛ)МЕТИЛХИНОЛИНОВ  
И ИХ 6- И 8-ЗАМЕЩЕННЫХ**

Разработан метод синтеза замещенных 4-гидрокси- и 4-амино-2-метил-3-(2-метилиндол-3-ил)метилхинолинов взаимодействием соответствующих 4-гидрокси(хлор)-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолинов с солянокислым фенилгидразином. Установлено, что в случае 4-хлорхинолинов происходит нуклеофильное замещение с дальнейшей перегруппировкой, приводящей к образованию 4-аминопроизводных. Получены также тиосемикарбазоны соответствующих 4-гидрокси-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолинов.

**Ключевые слова:** 4-гидрокси(амино)-2-метил-3-(2-метилиндол-3-ил)метилхинолины, 4-гидрокси(хлор)-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолины, тиосемикарбазоны 4-гидрокси-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолинов.

Ранее нами был разработан удобный метод синтеза 3-(3-оксобутил)-хинолинов различного строения [1, 2] как подходящих исходных соединений для перехода к различным новым гетероциклическим системам. В продолжение этих исследований с целью синтеза хинолинов, содержащих и индольное кольцо, изучено взаимодействие соответствующих 4-гидрокси-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолинов с солянокислым фенилгидразином.

Разработаны оптимальные условия реакции. Установлено, что указанное взаимодействие осуществляется при нагревании эквимольных смесей исходных компонентов в спиртовом растворе в присутствии  $H_2SO_4$  в течение 7–8 ч. По-видимому, реакция протекает через образование



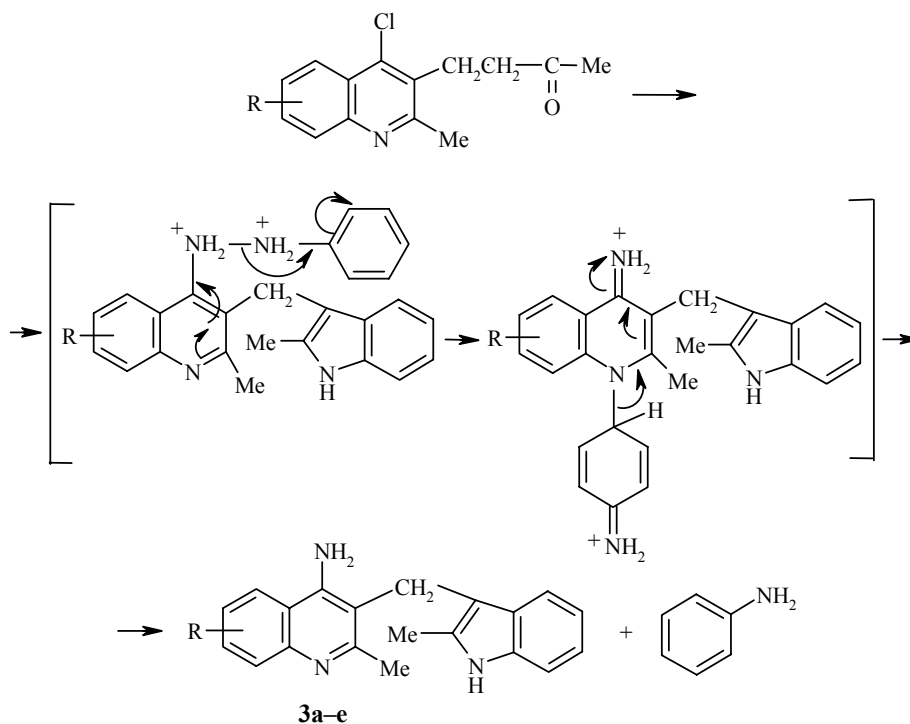
1, 2 а R = H, б R = 6-Me, с R = 8-Me, д R = 6-OMe, е R = 8-OMe

промежуточного фенилгидразона с последующей перегруппировкой

(реакция Фишера), что приводит к соответствующим индолилхинолинам **1a–e** с высокими выходами.

Нами получены также тиосемикарбазоны соответствующих 4-гидрокси-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолинов (**2a–e**) взаимодействием последних с тиосемикарбазидом в водно-спиртовом растворе в присутствии уксусной (или серной) кислоты.

Интересно протекает взаимодействие 2-метил-3-(3-оксобутил)-4-хлорхинолинов с фенилгидразином при различных соотношениях компонентов. Так, при соотношении компонентов 1:1 реакция приводила к фенилгидразонам 2-метил-3-(3-оксобутил)-4-хлорхинолинов, причем в присутствии серной кислоты образования ожидаемых индолилпроизводных, как в случае 4-оксихинолинов, не наблюдалось. Установлено, что при соотношении компонентов 1:2 вместо ожидаемых 2-метил-3-(2'-метилиндолил-3')метил-4-фенилгидразинохинолинов получают соответствующие 4-амино-2-метил-3-(2'-метилиндолил-3')метилхинолины **3a–e**. По всей вероятности, образовавшиеся в результате реакции 4-фенилгидразинохинолины аналогично гидразосоединениям [3, 4] подвергаются диспропорционированию по согласованному механизму путем [5,5]-сигматропного сдвига с образованием *para*-хиноидных интермедиатов, распадающихся на соответствующие 4-аминохинолины и анилин.



**3 a** R = H, **b** R = 6-Me, **c** R = 8-Me, **d** R = 6-OMe, **e** R = 8-OMe

**Физико-химические характеристики соединений 1–3**

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	R <sub>f</sub>	Выход, %
		C	H	N	S			
<b>1a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	<u>79.36</u>	<u>5.87</u>	<u>9.31</u>		192	0.58	72
		79.47	5.96	9.27				
<b>1b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	<u>79.82</u>	<u>6.41</u>	<u>8.78</u>		250	0.42	68
		79.74	6.32	8.86				
<b>1c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	<u>79.68</u>	<u>6.27</u>	<u>8.94</u>		191	0.66	71
		79.74	6.32	8.86				
<b>1d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>75.84</u>	<u>6.11</u>	<u>8.51</u>		195	0.50	78
		75.90	6.02	8.43				
<b>1e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>75.82</u>	<u>6.13</u>	<u>8.39</u>		220	0.60	70
		75.90	6.02	8.43				
<b>2a</b>	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>47.79</u>	<u>5.85</u>	<u>18.50</u>	<u>10.39</u>	215	0.51	90
		47.68	5.96	18.54	10.59			
<b>2b</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>60.69</u>	<u>6.42</u>	<u>17.65</u>	<u>10.28</u>	220	0.48	95
		60.75	6.33	17.72	10.12			
<b>2c</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> OS	<u>60.82</u>	<u>6.40</u>	<u>17.68</u>	<u>10.30</u>	206	0.50	91
		60.75	6.33	17.72	10.12			
<b>2d</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>57.92</u>	<u>6.09</u>	<u>16.79</u>	<u>9.41</u>	200	0.49	92
		57.83	6.02	16.86	9.63			
<b>2e</b>	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> S	<u>57.91</u>	<u>5.97</u>	<u>16.90</u>	<u>9.43</u>	158	0.53	89
		57.83	6.02	16.86	9.63			
<b>3a</b>	C <sub>20</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	<u>79.85</u>	<u>6.17</u>	<u>13.87</u>		125	0.55	70
		79.73	6.31	13.95				
<b>3b</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	<u>80.11</u>	<u>6.71</u>	<u>13.28</u>		155	0.41	65
		80.00	6.66	13.33				
<b>3c</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub>	<u>80.09</u>	<u>6.70</u>	<u>13.31</u>		115	0.65	76
		80.00	6.66	13.33				
<b>3d</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	<u>76.18</u>	<u>6.39</u>	<u>12.70</u>		126	0.51	75
		76.13	6.34	12.68				
<b>3e</b>	C <sub>21</sub> H <sub>21</sub> N <sub>3</sub> O	<u>76.21</u>	<u>6.31</u>	<u>12.59</u>		110	0.56	69
		76.13	6.34	12.68				

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H сняты на спектрометре Varian Mercury-300 (300 МГц) в ДМСО, внутренний стандарт ТМС. ИК спектр снят на спектрометре UR-20 в вазелиновом масле. Чистота полученных соединений установлена методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах: EtOH–CCl<sub>4</sub>, 1:4.5 (**1a–e**), 1:6.0 (**3a–e**) и EtOH–H<sub>2</sub>O, 6:1 (**2a–e**), проявитель – пары иода. Характеристики соединений **1–3** приведены в таблице.

**4-Гидрокси-2-метил-3-(2-метилиндол-3-ил)метилхинолины 1a–e.** В круглодонную колбу помещают 5 ммоль соответствующего 4-гидрокси-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолина [1, 2], 0.72 г (5 ммоль) солянокислого фенилгидразина, 2.5 мл EtOH и 0.3 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь нагревают на водяной бане 7–8 ч, охлаждают и разбавляют водой, кислый раствор фильтруют и подщелачивают до pH 7–8. Осадок промывают водой и перекристаллизовывают из смеси этанол–вода, 1:1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H **1d**, δ, м. д.: 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.50 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.95 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.40 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 6.7–7.2 (4H, м, H<sub>аром</sub>); 7.3–7.8 (3H, м, аром.); 10.5 (1H, с, NH).

**Тиосемикарбазоны 4-гидрокси-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолинов 2а–е.** К раствору 5 ммоль соответствующего 4-гидрокси-2-метил-3-(3-оксобутил)хинолина [1, 2] в 10 мл EtOH и 10 мл воды прибавляют 0.5 г (5.5 ммоль) тиосемикарбазида, 0.5 мл уксусной кислоты (или 2 капли конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и смесь нагревают на водяной бане в течение 2 ч. Охлаждают, разбавляют водой, осадок отфильтровывают и промывают смесью спирт–вода, 1:1. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1615 (–C=N); 3250–3175 (NH, NH<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H **2с**,  $\delta$ , м. д.: 2.35 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.45 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 7.2–7.3 (4H, м, 2CH<sub>2</sub>); 7.75–7.95 (3H, м, H<sub>аром</sub>); 9.6 (1H, с, NH); 11.0 (1H, с, OH).

**4-Амино-2-метил-3-(2-метилиндол-3-ил)метилхинолины 3а–е.** Смесь 5 ммоль соответствующего 2-метил-3-(3-оксобутил)-4-хлорхинолина [5], 1.44 г (10 ммоль) солянокислого фенилгидразина, 2.5 мл этанола и 0.6 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> нагревают на водяной бане 12 ч, охлаждают и разбавляют водой, кислый раствор фильтруют и подщелачивают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси спирт–вода, 1:1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H **3а**,  $\delta$ , м. д.: 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.55 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.40 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 5.65 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 6.8–8.2 (8H, м, H<sub>аром</sub>); 10.45 (H, с, NH); **3с** – 2.25 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.60 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.80 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.55 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 5.60 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 6.8–7.3 (4H, м, H<sub>аром</sub>); 7.4–7.9 (3H, м, H<sub>аром</sub>); 10.75 (1H, с, NH); **3d** – 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.50 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.95 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.40 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 5.60 (2H, с, NH<sub>2</sub>); 6.7–7.2 (4H, м, H<sub>аром</sub>); 7.3–7.8 (3H, м, H<sub>аром</sub>); 10.50 (1H, с, NH).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Л. В. Гюльбудагян, *Науч. тр. ЕГУ*, **53**, № 3, 57 (1956).
2. Л. В. Гюльбудагян, В. Г. Дургарян, *ХГС*, 534 (1972).
3. H. J. Shine, *J. Phys. Org. Chem.*, **2**, 491 (1989).
4. D. V. Vanthorpe, An. Cooper, C. K. Ingold, *Nature*, **216**, 232 (1967).
5. Л. В. Гюльбудагян, Г. А. Геворкян, *Уч. зап. ЕГУ*, **2**, 70 (1969).

Ереванский государственный университет,  
Ереван 375025, Республика Армения  
e-mail:organkim@sun.y-su.am

Поступило в редакцию 23.07.2002