

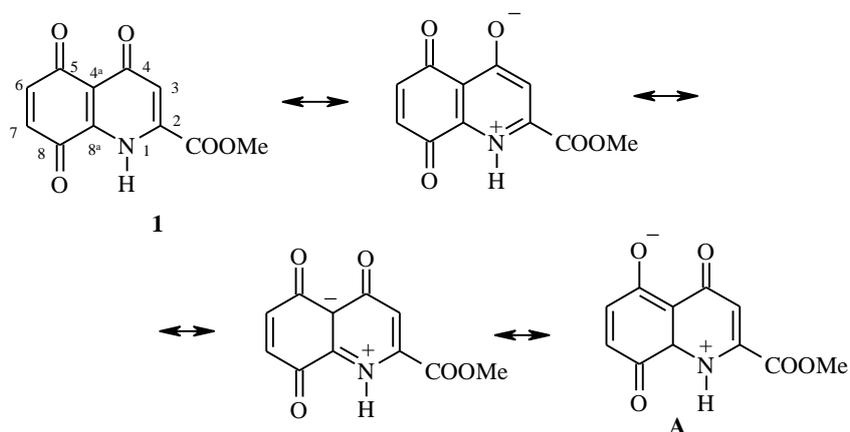
Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, А. С. Шашков^а, В. Г. Граник

**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ХИНОНЫ В РЕАКЦИИ НЕНИЦЕСКУ.
СИНТЕЗ ФУРО- И ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ
2-МЕТОКСИКАРБОНИЛ-4-ОКСОХИНОЛИНХИНОНА-5,8**

Взаимодействием енаминов ацетилацетона и бензоилацетона с 2-метоксикарбонил-4-оксохинолинхиноном-5,8 синтезированы производные фуро[2,3-*f*]хинолина, а при использовании *N*-бензил-β-аминокротонового эфира – производное пирроло[2,3-*h*]хинолина.

Ключевые слова: 3-ацил-5-окси-9-оксо-7-метоксикарбонилфуро[2,3-*f*]хинолины, 1-бензил-2-метил-3-этоксикарбонил-5-метоксикарбонил-7-оксо-8-оксипирроло[2,3-*h*]хинолин, 2-метоксикарбонил-4-оксохинолинхинон-5,8, енамин, реакция Неницеску.

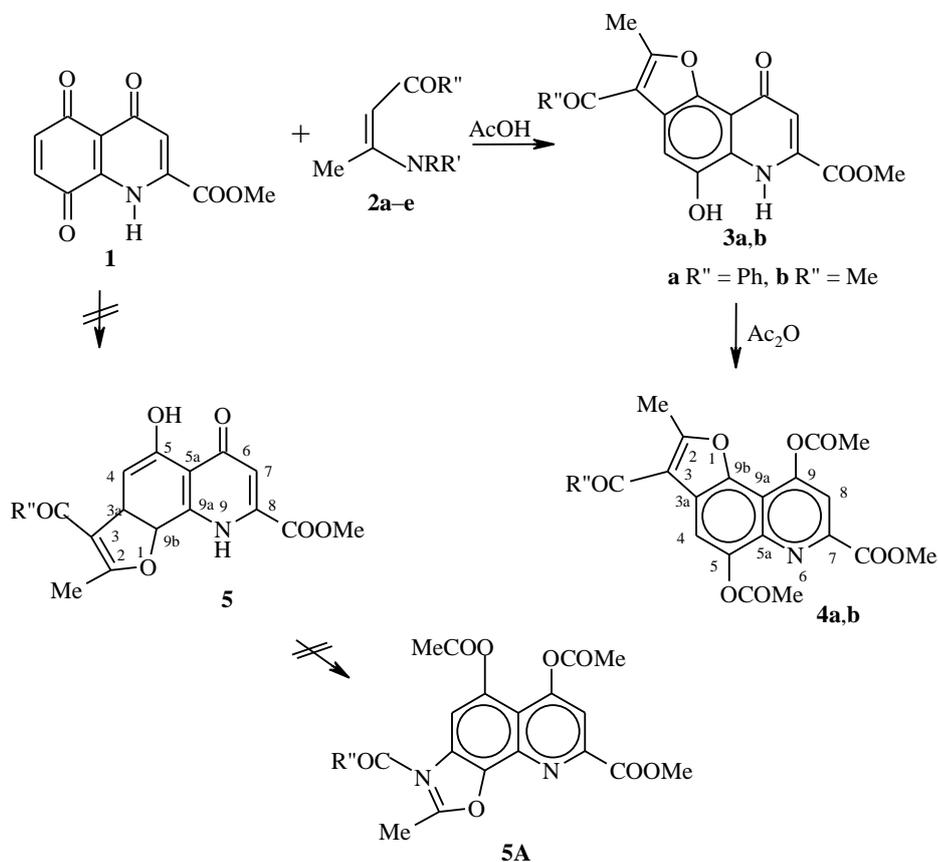
Разрабатываемое нами новое направление синтеза трициклических систем, содержащих в качестве фрагментов индольный или бензофурановый циклы, базируется на применении гетероциклических хинонов в реакции Неницеску и использовании для этой цели производных индазолхинона [1], бензофуранхинона [2], изохинолинхинона [3]. Настоящая работа посвящена применению в этой реакции производного хинолинхинона – 2-метоксикарбонил-4-оксохинолиндиона-5,8 (**1**), синтезированного по методу работы [4]. Известно [5], что электронная плотность в β-положениях пиридонов-4 существенно повышена и именно в эти положения направляются реакции с электрофильными реагентами. Отсюда можно сделать вывод, что карбонил в положении 5 хинона **1** (присоединенный к β-положению пиридинового кольца) является менее сильным электроноакцептором, чем хинонный карбонил в положении 8 (структура **A**), а реакции с нуклеофильными реагентами, какими и являются енамины (второй компонент реакции Неницеску), будут предпочтительно протекать по положению 6.



Кроме того, можно предположить, что, как и для изохинолинов, наличие электроакцепторного пиридинового цикла приведет к затруднению окисления промежуточных гидрохинон-аддуктов [3], что должно обусловить преимущественное образование фуру-, а не пирролотрициклических систем.

Взаимодействие хинона **1** с енаминокетонами **2a-e** приводит исключительно к 3-ацил-5-гидрокси-2-метил-7-метоксикарбонил-9-оксофуру[2,3-*f*]-хинолинам **3a,b**. С целью увеличения растворимости полученные соединения **3a,b** были подвергнуты О-ацетилированию и в этой форме **4a,b** исследовались их спектры ЯМР.

Несмотря на теоретическое рассмотрение, определяющее вероятность образования именно соединений **3a,b**, учитывать возможность получения изомерных структур **5** представляется все же необходимым.



a R = H, R' = R'' = Me; **b** R = H, R' = *p*-MeC₆H₄, R'' = Me; **c** R = R' = Me, R'' = Ph;
d R = H, R' = CH₂Ph, R'' = Ph; **e** R = H, R' = *p*-MeOC₆H₄, R'' = Ph

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений хорошо соответствуют структурам как **4**, так и **5** (см. экспериментальную часть), и на их основе нельзя получить однозначный ответ на вопрос, действительно ли аннелирование фуранового кольца реализуется по связи 5,6 хинолинового цикла.

Химические сдвиги ЯМР ^{13}C соединений 4a, 4b, 8 и протон-углеродные корреляции в НМВС ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ корреляция через связи 2 и 3) спектре*

Атомы углерода	^{13}C , δ , м. д.		Атомы углерода	^{13}C , δ , м. д.	
	4a	4b		8	
2	163.1 (2-CH ₃)	164.1 (2-CH ₃)	2	145.8 (1-CH ₂ , 2-CH ₃)	
3	117.1 (2-CH ₃)	117.8 (2-CH ₃)	3	105.5 (2-CH ₃)	
3a	125.1 (н. к.)	124.4 (н. к.)	3a	112.1 (9-H)	
4	115.9 (н. к.)	116.5 (н. к.)	3b	* ⁵	
5	**	***	5	* ⁵	
5a	**	* ⁴	6	112.2 (NH)	
7	146.9 (н. к.)	***	7	176.3 (н. к.)	
8	115.7 (н. к.)	115.4 (н. к.)	7a	114.3 (9-H, NH, 6-H)	
9	152.6 (8-H)	152.6 (8-H)	8	145.4 9-H)	
9a	112.2 (8-H)	111.9 (8-H)	9	102.3 (н.к.)	
9b	**	* ⁴	9a	135.4 (1-CH ₂)	
			1-CH ₂ Ph	46.3 CH ₂	
				136.0 (3',5'-H) C _{1'}	
				125.8 C _{2'6'}	
				128.6 C _{3'5'}	
				127.3 C _{4'}	
2-CH ₃	14.5	15.3	2-CH ₃	13.8	
3-COR	190.4 (H-2'6') CO 138.3 (H-3'5') C ₁ 128.7, 128.8 C _{2'6'3'5'} 133.1 (H-2'6') C _{4'}	193.4(CH ₃) CO 30.5 CH ₃	3-COOEt	167.1 (CH ₂) CO 61.1 CH ₂ 12.9 CH ₃	
5(или 9)- OCOCH ₃	168.5 (CH ₃) CO 169.4 (CH ₃) CO 20.5 CH ₃ 20.7 CH ₃	168.4 (CH ₃) CO 169.3 (CH ₃) CO 20.4 CH ₃ 20.6 CH ₃	5- COOCH ₃	162.2 (CH ₃ , 6-H, NH) CO 53.1 CH ₃	
7- COOCH ₃	164.1 (OCH ₃) CO 52.9 CH ₃	164.1 (OCH ₃ , 8-H) CO 52.8 CH ₃	8- OCOCH ₃	169.0(CH ₃) CO 20.8 CH ₃	

* В скобках обозначены номера протонов, с которыми наблюдаются корреляционные пики в НМВС спектре (н. к. – корреляция отсутствует). Отнесение сигналов протонированных атомов углерода сделано по спектру HSQC.

** 139.6 (4-H), 142.2 (4-H), 144.6 (4-H).

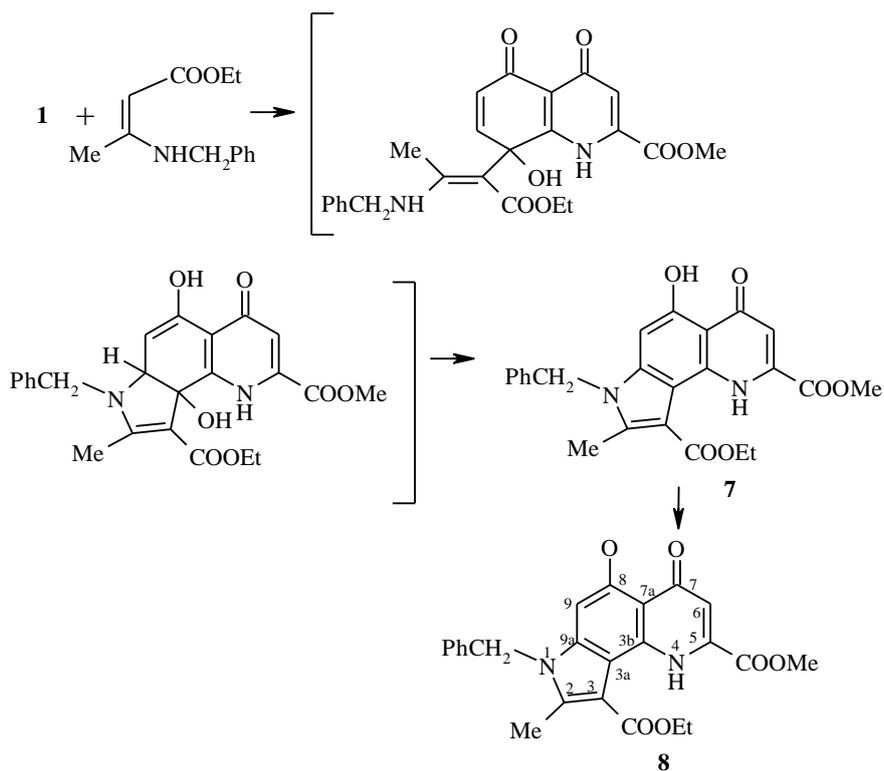
*** 144.8 (н. к.), 147.0 (н. к.).

*⁴ 139.4 (4-H), 141.8 (4-H).

*⁵ 135.2 (н. к.), 136.7 (н. к.).

Рассмотрение спектров НМВС ($^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ корреляции через 2 и 3 связи, см. таблицу) полученных ацетильных производных показывает, что действительно в результате конденсации хинона **1** и енаминов **2** образуются производные **3**. Так, в спектре НМВС соединения **4a** сигнал протона 8-Н (8.11 м. д.) имеет два корреляционных пика с сигналами $\text{C}_{(9a)}$ и $\text{C}_{(9)}$ (112.2 и 152.6 м. д. соответственно), а сигнал протона 4-Н (7.72 м. д.) – три корреляционных пика с сигналами 139.5, 142.2 и 144.6 м. д., относящимися к $\text{C}_{(9b)}$, $\text{C}_{(5a)}$ и $\text{C}_{(5)}$ (конкретно отнести эти сигналы не удастся, что, впрочем, несущественно для решения основной задачи – выяснения структуры синтезированных соединений). Наличие трех корреляционных пиков сигнала 4-Н с сигналами атомов углерода, наблюдающимися в области слабого поля, однозначно свидетельствует в пользу структуры **4**. Если бы были получены соединения структуры **5**, то сигнал протона пиримидинового фрагмента имел бы корреляционные пики, сходные с теми, которые наблюдаются в спектре, но для сигнала 4-Н кроме двух корреляционных пиков со слабополюными атомами $\text{C}_{(9b)}$ и $\text{C}_{(5)}$ должен был бы наблюдаться корреляционный пик с сильнополюным сигналом атома $\text{C}_{(5a)}$ (идентичен $\text{C}_{(9a)}$, δ 112.2 м. д. в структуре **4**). Это – основной довод в пользу того, что структура **5** не реализуется: в спектре не наблюдаются общий корреляционный пик для сигналов обоих ароматических протонов и сигнал атома углерода с δ 112.2 м. д. Та же логика показывает, что соединение **4b** имеет аналогичную структуру. Следовательно, можно утверждать, что реакция хинона **1** с енаминами **2** протекает по положению 6 хинона с образованием соединений структуры **3**.

В продолжение настоящего исследования в качестве енаминовой компоненты было выбрано соединение, имеющее менее сильный электроноакцепторный заместитель в β -положении – N-бензил- β -аминокрононовый эфир (**6**). Взаимодействие хинона **1** и енамина **6** привело к получению трициклического соединения **7**, которое превращено в O-ацетильное производное **8**. Данные спектра ЯМР ^1H , спектров НМВС (таблица), а также ROESY и результаты масс-спектров позволяют достоверно определить структуру соединения **8**. В масс-спектре высокого разрешения наблюдаются пик молекулярного иона с m/z 476.1582 и пики ионов 434 ($\text{M}^+ - \text{MeCO}$), 388 ($\text{M}^+ - \text{MeCO} - \text{EtOH}$), 343 ($\text{M}^+ - \text{MeCO} - \text{PhCH}_2$), 297 ($\text{M}^+ - \text{MeCO} - \text{EtOH} - \text{PhCH}_2$). В спектре ROESY наблюдается интенсивный корреляционный пик 5.59/7.27 м. д. Это означает, что пространственно сближены группы PhCH_2 и протон 9-Н (никакое другое замыкание цикла, при котором бензильный заместитель оказался бы вблизи от 6-Н, представить невозможно). В спектре НМВС наблюдается слабополюный и не имеющий корреляционного пика с сигналами каких-либо протонов сигнал при 176.3 м. д., отнесенный к 7-CO углеродному атому. В пользу наличия пиридинового фрагмента говорит и присутствие в спектре ЯМР ^1H сигнала NH в области 14 м. д. На основании этих данных можно предположить, что реакция в этом случае протекает по необычному направлению:



Спектр НМВС подтверждает предложенную структуру: сигнал протона в положении 9 (7.27 м. д.) имеет два корреляционных пика с сильнополязованными атомами углерода – 112.1(C_(3a)) и 114.3 (C_(7a)). Отнести эти близкие по значениям химимических сдвигов сигналы удается благодаря присутствию в спектре корреляционного пика 6.57/114.3 (H-6/C_(7a)). Сигнал протона 9-Н также имеет корреляционный пик со слабополязованным сигналом 145.4 м. д., отнесенным C₍₈₎ (корреляция через две связи с C₍₈₎). Сигнал протона 6-Н (6.57 м. д.) имеет два корреляционных пика – с C_(7a) (114.3 м. д.) и 5-CO (162.2 м. д.) (в спектре присутствует корреляционный пик 4.00/162.2 (OMe/5-CO)). Для сигнала протона NH (14 м. д.) наблюдаются три корреляционных пика со следующими сигналами: 5-CO (162.2), C₍₆₎ (112.2) и C_(7a) (143.3 м. д.).

Полученные данные, несомненно, свидетельствуют о том, что взаимодействие хинолинхинона 1 и енаминоэфира 6 приводит к 1-бензил-8-гидрокси-2-метил-5-метоксикарбонил-3-этоксикарбонил-7-оксопирроло[2,3-*h*]-хинолину 7, содержащему в своем составе фрагмент 6-гидроксииндола. Если торможение бензофуранового синтеза при снижении электроакцепторной силы заместителя в β-положении енамина не кажется необычным – бензофурановая циклизация промежуточного гидрохинон-аддукта прямо зависит от дефицита электронов в α-положении енаминового фрагмента [6], то образование 6-гидроксииндолов до настоящего времени наблюдалось только в случаях варьирования структур исходных енаминов (но не хинонов), например при переходе от N-алкил- к N-ариленаминам или к енаминам, имеющим в β-положении мощные электроакцепторы,

такие, как циано- и особенно нитрогруппы [6]. Учитывая, что реакция Неницеску весьма часто протекает неоднозначно и выход полученного б-гидроксипроизводного невысок, нельзя утверждать, что применение гетероциклического хинона **1** в реакции с енамином **6** полностью и кардинально изменяет направление этой реакции и исключает образование обычных для реакции Неницеску 5-гидроксииндолов. Однако сам факт, что структура хинона может столь драматически изменять это направление, является новым, ранее не известным и неожиданным явлением и нуждается в дальнейшем подробном исследовании.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), двумерные спектры ЯМР НМВС (^1H и ^{13}C) – на спектрометре Bruker DRX-500 (соответственно 500 и 125 МГц) с использованием стандартных методик фирмы. Масс-спектры высокого разрешения получены на спектрометре Finnigan MAT TCQ 700 (triple quadrupole) с прямым вводом образца в ионный источник. Чистоту полученных веществ контролировали на пластинках Silufol UV-254 и Kieselgel 60 F-254 (Merck) в этилацетате.

3-Бензоил-5-гидрокси-2-метил-7-метоксикарбонил-9-оксофуоро[2,3-*f*]хинолин (3a). Смесь 0.23 г (10 ммоль) хинона **1**, 0.27 г (10 ммоль) 2-*n*-анизидино-3-бензоилпропена-2 **2e** и 4 мл ледяной уксусной кислоты нагревают до 60–70 °С, выдерживают при этой температуре 5 мин и оставляют затем при комнатной температуре. На следующий день выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают на фильтре петролейным эфиром, сушат, получают 0.14 г (37.1%) фуорохинолина **3a**. Т. пл. >300 °С (ДМФА) (с разл.). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z 377.0888 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено: $M = 377.359$.

3-Ацетил-5-гидрокси-2-метил-7-метоксикарбонил-9-оксофуоро[2,3-*f*]хинолин (3b) получают аналогично соединению **3a** из хинона **1** и енамина **2b** с выходом 59%. Т. пл. >300 °С (ДМФА) (с разл.). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z 315.077 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_6$. Вычислено: $M = 315.288$.

1-Бензил-8-гидрокси-2-метил-5-метоксикарбонил-3-этоксикарбонил-7-оксопирроло[2,3-*h*]хинолин (7) получают аналогично **3a** из хинона **1** и енамина **6** с выходом 32%. После перекристаллизации из диоксана выделяют чистый пирролохинолин **7** с выходом 13%, считая на исходный хинон **1**. Т. пл. 285–287 °С. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z 434.1487 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено: $M = 434.486$.

3-Бензоил-5,9-диацетокси-2-метил-7-метоксикарбонилфуоро[2,3-*f*]хинолин (4a). К 0.38 г (10 ммоль) соединения **3a** прибавляют 15 мл уксусного ангидрида и 3 капли серной кислоты. Реакционную смесь нагревают до растворения осадка и выдерживают при комнатной температуре 1 сут, затем выливают в 150 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре водой, сушат. Выход соединения **4a** 0.38 г (82%). Соединение очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Элюент этилацетат. Растворитель отгоняют, получают соединение **4a** с выходом 43%. Т. пл. 192–194 °С (этанол). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z 419.099 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_7$. Вычислено: $M = 419.397$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.40 (3H, с, 5(9)-ОСОСН₃); 2.51 (3H, с, 9(5)-ОСОСН₃); 2.49 (3H, с, 2-СН₃); 3.95 (3H, с, 7-СООСН₃); 7.43 (2H, т, 3'-, 5'-H); 7.70 (1H, т, 4'-H); 7.72 (1H, с, 4-H); 7.83 (2H, д, 2'-, 6'-H); 8.11 (1H, с, 8-H).

3-Ацетил-5,9-диацетокси-2-метил-7-метоксикарбонилфуоро[2,3-*f*]хинолин (4b) получают аналогично соединению **4a** из фуорохинолина **3b** и уксусного ангидрида с выходом 50%. Индивидуальное вещество также выделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z 357.084 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_7$. Вычислено: $M = 357.32$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.47 (3H, с, 5(9)-ОСОСН₃); 2.58 (3H, с, 9(5)-ОСОСН₃); 2.67 (3H, с, 3-СОСН₃); 2.93 (3H, с, 2-СН₃); 3.98 (3H, с, 7-СООСН₃); 8.13 (1H, с, 8-H); 8.29 (1H, с, 4-H).

8-Ацетокси-1-бензил-2-метил-5-метоксикарбонил-3-этоксикарбонил-7-оксопирро-ло[2,3-*h*]хинолин (8) получают аналогично соединению **4a** из пирролохинолина **7** и уксусного ангидрида с выходом 90%. Т. пл. 245–247 °С (метанол). Масс-спектр высокого разрешения. Найдено: m/z 476.1582 [M]⁺. C₂₆H₂₄N₂O₇. Вычислено: M = 476.49. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1.40 (3H, т, 3-COOC₂H₅); 2.27 (3H, с, 8-OC(=O)CH₃); 2.69 (3H, с, 2-CH₃); 4.00 (3H, с, 5-COOC(=O)CH₃); 4.44 (2H, т, 3-COOC(=O)CH₂CH₃); 5.59 (2H, с, CH₂Ph); 6.57 (1H, с, 6-H); 7.02 (2H, д, 2'-, 6'-H); 7.27 (2H, м, 9-, 4'-H); 7.32 (2H, т, 3'-, 5'-H); 14.00 (1H, NH).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 99-03-32973).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, С. А. Савина, В. Г. Граник, *ХГС*, 1482 (2000).
2. В. М. Любчанская, Л. М. Алексеева, С. А. Савина, В. Г. Граник, *ХГС*, 1012 (2003).
3. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *ХГС*, 670 (2002).
4. J. Baxter, W. R. Phillips, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2374 (1973).
5. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, 8, 30.
6. В. Г. Граник, В. М. Любчанская, Т. И. Муханова, *Хим.-фарм. журн.*, **27**, № 6, 37 (1993).

Федеральное государственное унитарное
предприятие Государственный научный
центр "НИОПИК" (ФГУП ГНЦ
"НИОПИК"), Москва 103787
e-mail: takar-cl@orinet.ru

Поступило в редакцию 19.07.2001

^aИнститут органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913