

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

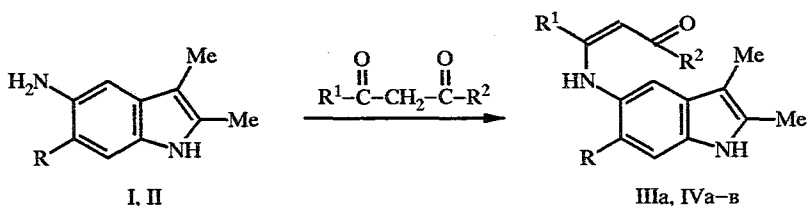
СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛО[3,2-*f*]ХИНОЛИНОВ

Использование 2,3,6-триметил- и 2,6-диметил-6-метокси-5-аминоиндолов в реакциях с 1,3-дикарбонильными соединениями является удобным способом получения замещенных пирроло[3,2-*f*]хинолинов, несмотря на то что наличие метоксигруппы в бензольном кольце индола снижает реакционную способность амина и приводит к увеличению продолжительности реакции и снижению выходов.

Как сообщалось ранее [1], енамины, полученные из 5-аминоиндолов, в условиях кислотной циклизации превращаются в пирролохинолины с линейным или угловым сочленением колец. На направление реакции циклообразования большое влияние оказывают стерические требования заместителя в положении 3 индола, а также характер енаминного фрагмента. Так, метильная группа в β -положении пиррольного кольца полностью блокирует образование угловых пирролохинолинов в случае циклизации енаминокетонов, полученных из 2,3-диметил-5-аминоиндолов.

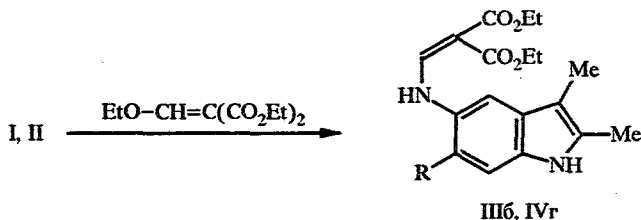
С целью получения пирролохинолинов с заведомо ангулярным сочленением колец мы исследовали возможность использования 6-замещенных 5-аминоиндолов, в частности 2,3,6-триметил- (I) и 2,3-диметил-6-метокси-5-аминоиндолы (II). Особый интерес вызывает последнее соединение, так как в ранее изученных 5- и 7-метокси-6-аминоиндолах метоксигруппа оказывала неоднозначное влияние на процесс образования пиридинового кольца в различных реакциях циклизации [2].

Синтез енаминов на основе аминокетондов I, II проводили по описанным в работах [1, 2] методикам. В случае ацетилацетона и дибензоилметана были выделены соответствующие енаминокетоны IVa,б, а при использовании ацетоуксусного эфира — аминокротонаты IIIa, IVв.



I, III R = Me; II, IV R = OMe; IIIa R¹ = Me, R² = OEt; IVa R¹ = R² = Me; б R¹ = R² = Ph;
в R¹ = Me, R² = OEt

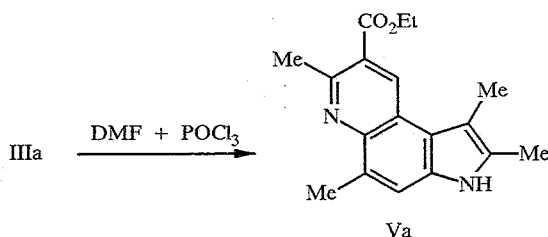
При взаимодействии аминокетондов I и II с этилдималонатом были выделены соответствующие енаминдималонаты IIIб и IVг.



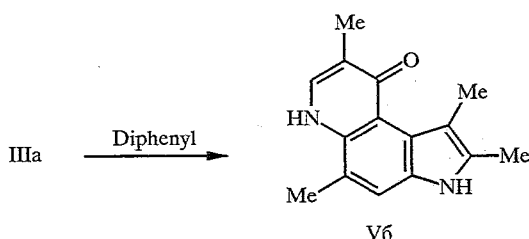
IIIб R = Me; IVг R = OMe

Если 6-метил-5-аминоиндол реагирует с дикарбонильными соединениями и этоксиметиленмалоновым эфиром так же, как незамещенные в бензольном кольце аминоиндолы, то 6-метоксианалог более инертен в этих реакциях. Так, для завершения конденсации аминоиндола I необходимо 0,5...2 ч, а для аналогичных превращений соединения II требуется в 2...3 раза больше времени. Константы, спектральные и другие характеристики соединений III, IV, а также время реакций (хроматографический контроль) приведены в табл. 1.

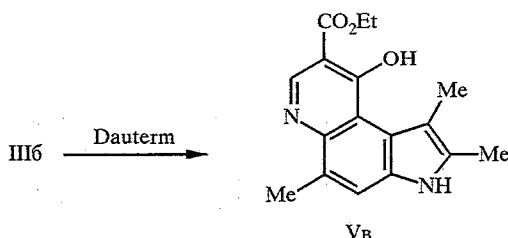
Ранее мы сообщали [1], что енаминокетоны, полученные из 2,3,6-триметил-5-аминоиндола и дикетонов (дибензоилметана и ацетилацетона) довольно гладко превращаются в соответствующие угловые пирролохинолины, хотя для завершения реакции требуется длительное (6 ч) нагревание в трифторуксусной кислоте (для линейных систем достаточно кипячения в течение 30 мин [1]), что объясняется стерическими требованиями *peri*-заместителей в образующихся угловых структурах. Это влияние ослабевает, если в γ -положении образующегося пиридинового ядра отсутствует заместитель. Действительно, мы показали, что циклизация енаминокротоната IIIa в условиях реакции Вильсмейера протекает достаточно легко с образованием пирролохинолина Va в течение такого же времени, что и для енаминокротоната без метильной группы в положении 6 [2].



Так же легко енаминокротонат IIIa циклизуется термически в пирролохинолин Vб.



Енамин IIIб, полученный из аминоиндола I и этоксиметиленмалонового эфира, при кипячении в даутерме превращается в соответствующий угловой пирролохинолин Vв.



Легкость циклизации енаминов III в условиях реакции Вильсмейера и высокотемпературных процессов согласуется с нашими предыдущими

Условия получения и характеристики енаминов III, IV

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}, ^\circ C$	R_f (система)	УФ спектр		Спектр ПМР, δ , м. д.	Условия и продолжительность реакции	Выход, %
		С	Н	М*			λ_{max}	$lg \epsilon$			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IIIa, этиловый эфир β -[(2,3,6-триметилиндолил-5)амино]кратоновой кислоты	$C_{17}H_{22}N_2O_2$	$\frac{69,78}{71,30}$	$\frac{7,51}{7,74}$	$\frac{—}{286}$	166,5...167	0,53 (A)	204, 230, 292	4,20, 4,32, 4,36	1,25 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7$ Гц); 1,75 (3H, с, β - CH_3); 2,12 (3H, с, 3- CH_3); 2,25 (3H, с, 2- CH_3); 2,30 (3H, с, 6- CH_3); 4,08 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7$ Гц); 4,62 (1H, с, $H_{вин}$); 7,12 (2H, с, 4-Н, 7-Н); 9,95 (1H, с, 1-Н); 10,46 (1H, с, $NH_{имин}$)	B, 8 ч	60
IIIб, диэтиловый эфир (2,3,6-триметилиндолил-5)аминаметилемалоновой кислоты	$C_{19}H_{24}N_2O_4$	$\frac{66,20}{66,26}$	$\frac{6,94}{7,02}$	$\frac{344}{344}$	165,5...166,5	0,21 (A)	206, 232, 298, 345	4,22, 4,18, 4,17, 4,13	1,30 (6H, м, $2OCH_2CH_3$); 2,20 (3H, с, 2- CH_3); 2,40 (3H, с, 6- CH_3); 4,20 (4H, м, $2OCH_2CH_3$); 7,12 (1H, с, 7-Н); 7,28 (1H, с, 4-Н); 8,44 (1H, д, $H_{вин}$, $J = 16$ Гц); 10,47 (1H, с, 1-Н); 10,88 (1H, д, $NH_{имин}$)	Г, 1 ч	90
IVa, 4-(2,3-диметил-6-метоксииндолил-5)аминопентен-3-он-2	$C_{16}H_{20}N_2O_2$	$\frac{70,11}{70,56}$	$\frac{7,19}{7,40}$	$\frac{—}{272}$	202...203	0,07 (A)	208, 233, 323	4,20, 4,22, 4,17	1,88 (3H, с, β - CH_3); 1,98 (3H, с, α - CH_3); 2,13 (3H, с, 3- CH_3); 2,30 (3H, с, 2- CH_3); 3,79 (3H, с, OCH_3); 5,18 (1H, с, $H_{вин}$); 6,89 (1H, с, 7-Н); 7,13 (1H, с, 4-Н); 10,41 (1H, с, 1-Н); 12,07 (1H, с, $NH_{имин}$)	A, 8 ч	52

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
IVб, 1,3-дифенил-3-(2,3-диметил-6-метоксииндолил-5)аминопропен-3-он-1	C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₂			$\frac{-}{396}$	100...101	0,30 (А)	206, 244 (пл), 303, 435	4,30, 4,20, 3,97, 3,86	1,83 (3H, с, 3-CH ₃); 2,20 (3H, с, 2-CH ₃); 3,80 (3H, с, OCH ₃); 6,07 (1H, с, Н _{вин}); 6,50 (1H, с, 7-Н); 6,80 (1H, с, 4-Н); 7,70 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 10,35 (1H, с, 1-Н); 12,75 (1H, с, NH _{имин})	Б, 5 ч	24
IVв, этиловый эфир β-[(2,3-диметил-6-метоксииндолил-5)амино]критоновой кислоты	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₃			$\frac{-}{302}$	149...151	0,36 (А)	208, 230, 310	4,21, 4,25, 4,07	1,22* (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , J = 7 Гц); 1,79 (3H, с, β-CH ₃); 2,10 (3H, с, 3-CH ₃); 2,23 (3H, с, 2-CH ₃); 3,83 (3H, с, OCH ₃); 4,00 (2H, к, OCH ₂ CH ₃ , J = 7 Гц); 4,58 (1H, с, Н _{вин}); 6,87 (1H, с, 7-Н); 7,25 (1H, с, 4-Н); 9,69 (1H, с, 1-Н); 10,21 (1H, с, NH _{имин})	В, 13 ч	45
IVг, диэтиловый эфир N-(2,3-диметил-6-метоксииндолил-5)аминометиленамалоновой кислоты	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	$\frac{63,51}{63,32}$	$\frac{6,43}{6,71}$	$\frac{360}{360}$	240...241	0,11 (А)	206, 238, 285, 362	4,06, 3,94, 3,92, 4,08	1,32 (6H, м, 2OCH ₂ CH ₃); 2,15 (3H, с, 3-CH ₃); 2,30 (3H, с, 2-CH ₃); 3,90 (3H, с, OCH ₃); 4,20 (4H, м, 2OCH ₂ CH ₃); 6,94 (1H, с, 7-Н); 7,33 (1H, с, 4-Н); 8,54 (1H, д, Н _{вин} , J = 16 Гц); 10,40 (1H, с, 1-Н); 10,95 (1H, д, NH _{имин} , J = 16 Гц)	Г, 5 ч	61

* В СС14 относительно ГМДС.

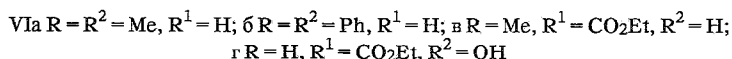
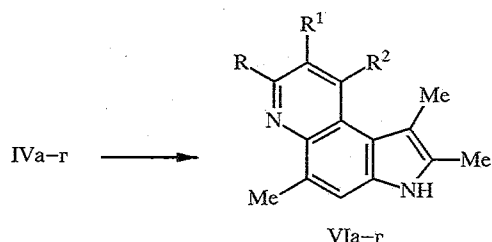
Условия получения и характеристики пирролохинолинов V, VI

Соединение	Брутто-формула	Найлено, % Вычислено, %			$T_{пл}$, °C	R_f (система)	УФ спектр		Спектр ПМР, δ , м. д.	Условия и продолжительность реакции	Выход, %
		С	Н	М*			λ_{max}	$lg\epsilon$			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Vа, 1,2,3,7-тетраметил-8-этокси- карбонилпирроло [3,2- <i>f</i>]- хинолин	$C_{18}H_{20}N_2O_2$	$\frac{73,09}{72,98}$	$\frac{6,72}{6,80}$	$\frac{296}{296}$	242...244	0,89 (Б)	204, 241, 294, 357	3,98, 4,26, 3,80, 3,36	1,44 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7$ Гц); 2,40 (3H, с, 1- CH_3); 2,50 (3H, с, 2- CH_3); 2,74 (3H, с, 5-Н); 2,80 (3H, с, 7- CH_3); 4,40 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7$ Гц); 7,70 (1H, с, 4-Н); 9,17 (1H, с, 9-Н); 11,15 (1H, с, 3-Н)	Е, 4 ч	80
Vб, 1,2,5,7-тетраметил-9- гидрокси-пирроло [3,2- <i>f</i>]- хинолин	$C_{15}H_{16}N_2O$	$\frac{74,82}{74,97}$	$\frac{6,38}{6,71}$	$\frac{240}{240}$	>300	0,86 (Б)	217, 246, 255, 293, 350	4,33, 4,18, 4,19, 3,97, 3,94	2,35 (3H, с, 1- CH_3); 2,40 (3H, с, 2- CH_3); 2,53 (3H, с, 5- CH_3); 2,62 (3H, с, 7- CH_3); 5,84 (1H, с, 8-Н); 7,35 (1H, с, 4-Н); 9,61 (1H, с, 6-Н); 10,72 (1H, с, 3-Н)	Ж, 15 мин	59
Vв, 1,2,5-триметил-9-гидрокси-8- этоксикарбонилпирроло- [3,2- <i>f</i>]хинолин	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	$\frac{67,92}{68,44}$	$\frac{6,01}{6,08}$	$\frac{298}{298}$	202...204	0,68 (Б)	208 (пл), 229, 307, 357	4,16, 4,21, 4,00, 3,80	1,33 (3H, т, OCH_2CH_3 , $J = 7$ Гц); 2,40 (3H, с, 3- CH_3); 2,57 (3H, с, 2- CH_3); 2,60 (3H, с, 5- CH_3); 4,25 (2H, к, OCH_2CH_3 , $J = 7$ Гц); 7,46 (1H, с, 4-Н); 8,28 (1H, с, 7-Н); 10,98 (2H, с, 3- и OH)	З, 30 мин	76

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
VIa, 1,2,7,9-тетраметил-5-меток- сипирроло [3,2-f] хиолин	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O	$\frac{74,80}{75,56}$	$\frac{6,90}{7,13}$	$\frac{254}{254}$	204...205		230, 284, 360	4,50, 4,20, 3,77		Д, 8 ч	13
VIб, 1,2-диметил-7,9-дифенил- 5-метоксипирроло [3,2-f] - хиолин	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O	$\frac{—}{82,51}$	$\frac{—}{5,86}$	$\frac{—}{378}$	212...214	0,86 (Б)	204, 233, 273, 318	4,29, 4,24, 4,16, 4,20	1,10 (3H, с, 1-CH ₃); 2,20 (3H, с, 2-CH ₃); 4,08 (3H, с, OCH ₃); 7,60 (12H, м, 4-, 8-H, 2C ₆ H ₅); 11,00 (1H, с, 3-H)	Д, 10 ч	12
VIв, 1,2,7-триметил-5-метокси-8- этоксикарбонилпирроло- [3,2-f] хиолин	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	$\frac{69,00}{69,21}$	$\frac{6,31}{6,45}$	$\frac{—}{312}$	244...246	0,66 (Б)	206, 244, 303, 370 (пл)	4,10, 4,24, 3,96, 3,30	1,40 (3H, м, OCH ₂ CH ₃); 2,45 (6H, с, 1- и 2-CH ₃); 2,87 (3H, с, 7-CH ₃); 3,99 (3H, с, OCH ₃); 4,39 (2H, м, OCH ₂ CH ₃); 7,28 (1H, с, 4-H); 9,10 (1H, с, 9-H); 11,02 (1H, с, 3-H)	Е, 7 ч	8
VIг, 1,2-диметил-9-гидрокси-5- метокси-8-этоксикарбонил- пирроло [3,2-f] хиолин	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	$\frac{64,50}{64,96}$	$\frac{5,59}{5,77}$	$\frac{—}{314}$	> 300	0,15 (В)	217, 263 (пл), 306, 357	4,37, 3,86, 4,15, 3,91	1,31 (3H, м, CH ₂ CH ₃); 2,41 (3H, с, 1-CH ₃); 2,60 (3H, с, 2-CH ₃); 4,00 (3H, с, OCH ₃); 4,24 (2H, м, CH ₂ CH ₃); 7,22 (1H, с, 4-H); 8,25 (1H, с, 7-H); 10,87 (1H, с, OH); 11,29 (1H, с, 3-H)	З, 30 мин	58

данными [2] о преимущественном образовании угловых пирролохинолинов для енаминов 5-аминоиндолов даже со свободным положением 6. Влияние метильной группы в бензольном кольце сводится лишь к некоторому увеличению электронной плотности на атакуемом атоме углерода и облегчению циклизации.

Иное влияние на реакционную способность оказывает метоксигруппа в положении 6 2,3-диметил-5-аминоиндола II. Мы установили, что енамины IV, полученные на основе этого аминокиндола, образуют соответствующие пирролохинолины, но циклизация требует существенного увеличения времени реакции, что приводит к сильному осмолению и снижению выходов пирролохинолинов.



При использовании енамина IVв метоксигруппа настолько дезактивирует к циклизации положение 4 индольного ядра, что при термической циклизации не удается выделить соответствующий пирролохинолин: после кипячения в дифениле в течение 30 мин происходит сильное осмоление и хроматографически обнаруживаются лишь следовые количества пирролохинолина и непрореагировавший аминокротонат. Данные о синтезированных пирролохинолинах V и VI и условия циклизаций приведены в табл. 2.

Таким образом, метоксигруппа в еминах, полученных на основе 2,3-диметил-6-метокси-5-аминоиндола, дезактивирует м-положение по отношению к этому заместителю в реакциях электрофильных циклизаций аналогично тому, как это было описано для 5-метокси-6-аминоаналогов [2], что также согласуется с литературными данными для производных анилина [3]. Тем не менее, несмотря на определенные трудности, разработанный нами способ — использование циклизаций енаминов 6-замещенных-5-аминоиндолов — можно рекомендовать для получения замещенных пирроло[2,3-f]хинолинов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборе AC-200P (Bruker) в ДМСО-D₆ относительно ТМС. УФ спектры измерены на приборе Spescord в этаноле. Контроль за ходом реакций и чистотой выделенных соединений осуществляли на пластинках Silufol UV-254 в системах: бензол—этилацетат, 10:1 (А); этилацетат—метанол, 5:1 (Б); этилацетат—метанол, 1:1 (В). Енамины III, IV и пирролохинолины V, VI получены по методикам, описанным в работах [1, 2]. Условия образования енаминов из аминокиндолов: А — кипячение с ацетилацетоном, Б — нагревание с дибензоилметаном при 170...180 °С, В — кипячение в бензоле с ацетоуксусным эфиром со следами уксусной кислоты, Г — кипячение с этоксиметиленмалоновым эфиром в этаноле. Условия циклизации енаминов: Д — кипячение в трифторуксусной кислоте, Е — кипячение в хлороформе с реактивом Вильсмейера, Ж — кипячение в дифениле, З — кипячение в даутерме.

Соединения IIIа, IVа, в очищают перекристаллизацией из гептана с активированным углем, IVб — препаративной хроматографией в толстом слое окиси алюминия в хлороформе с последующей перекристаллизацией из гептана, IIIб, Vб, IVг — кристаллизацией из спирта с активированным углем, Vв — кристаллизацией из смеси бензол—гептан, 1:1 с активированным углем,

Va — пропусканием через слой окиси алюминия (1,5...2 см) нагретого до кипения раствора в бензоле с активированным углем с последующей перекристаллизацией из гептана, VIб — препаративно в толстом слое окиси алюминия в системе бензол—этилацетат, 5 : 1, с последующей перекристаллизацией из гептана, VIа, в, г — из водного спирта с активированным углем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кост А. Н., Ямашкин С. А., Юдин Л. Г. // ХГС. — 1977. — № 6. — С. 770.
2. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 69.
3. Bradscher C. K. // Chem. Rev. — 1946. — Vol. 38. — P. 447.

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

Поступило в редакцию 19.03.97

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