

С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина^а, И. С. Романова,
М. А. Юровская^б

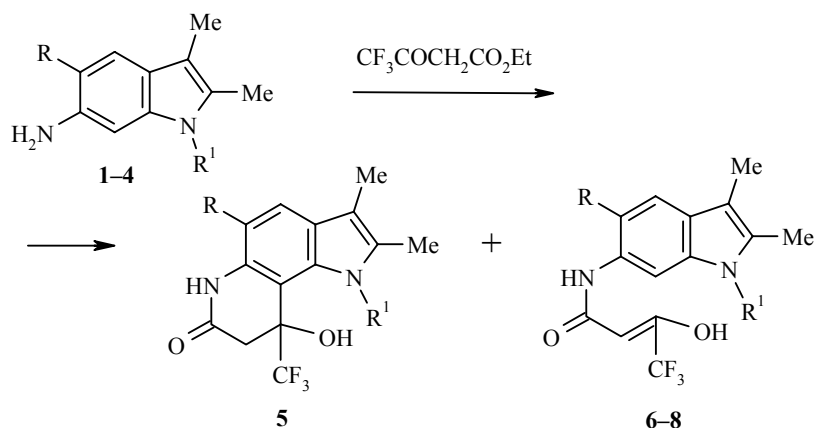
О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 6-АМИНО-2,3-ДИМЕТИЛ-5-МЕТОКСИ(МЕТИЛ)- И 6-АМИНО-5-МЕТОКСИ(МЕТИЛ)-1,2,3-ТРИМЕТИЛИНДОЛОВ В СИНТЕЗЕ ПИРРОЛО[2,3-*f*]ХИНОЛИНОВ

Изучены реакции 6-амино-2,3-диметил-, 6-амино-1,2,3-триметил-5-метокси(метил)-индолов с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром, а для 6-амино-5-метокси-1,2,3-триметилиндола и с другими β-дикарбонильными соединениями и установлено, что для всех исследованных аминов конденсация протекает гладко с образованием соответствующих енаминов, в то время как возможность дальнейшей циклизации с образованием пирроло[2,3-*f*]хинолинов обнаружена только для продукта конденсации 6-амино-2,3,5-триметилиндола с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром.

Ключевые слова: 6-амино-2,3-диметил-5-метоксииндол, 6-амино-5-метокси-1,2,3-триметилиндол, 6-амино-1,2,3,5-тетраметилиндол, 6-амино-2,3,5-триметилиндол, ацетил-ацетон, ацетоуксусный эфир, пирроло[2,3-*f*]хинолин, этиловый эфир 4,4,4-трифтор-ацетоуксусной кислоты.

Продолжая исследования по разработке целенаправленных методов синтеза замещенных (в том числе трифторметилсодержащих) пирролохинолинов (потенциальных биологически активных соединений) с заданным сочленением колец [1], мы изучили реакции 6-амино-2,3,5-триметилиндола (**1**), 6-амино-1,2,3,5-тетраметилиндола (**2**), 6-амино-2,3-диметил-5-метоксииндола (**3**), 6-амино-5-метокси-1,2,3-триметилиндола (**4**) с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром и другими дикарбонильными соединениями.

При нагревании смеси аминоиндола **1** и трифторацетоуксусного эфира в бензоле с каталитическим количеством ледяной уксусной кислоты выделено соединение, которому, согласно спектральным данным, приписана структура **5**.



1,5 R = Me, R¹ = H, **2,6** R = R¹ = Me, **3,7** R = OMe, R¹ = H, **4,8** R = OMe, R¹ = Me

В спектре ЯМР ^1H соединения **5** (табл. 1) имеются сигналы протонов групп 2-, 3-, 5- CH_3 , неразрешенный сигнал протонов Н-4 и 9-ОН (7.17 м. д.), а также два синглета протонов Н-1 и Н-6. Протоны метиленовой группы проявляются в виде двух дублетов (2.85 и 3.07 м. д.) с КССВ 15 Гц. Неравноценность протонов Н-8 объясняется влиянием различно расположенных групп CF_3 и ОН у ассиметрического атома $\text{C}_{(9)}$. В ИК спектре наблюдаются два сигнала (1630 и 1650 см^{-1}) неравноценных амидных карбонильных групп. Самым интенсивным пиком в масс-спектре соединения **5** является сигнал фрагментного иона с m/z 243, что соответствует потере молекулярным ионом радикала CF_3 , приводящей к стабильной пирроло[2,3-*f*]хинолин-7,9-дионовой системе. Приведенные спектральные характеристики, а также УФ спектр амида **5** хорошо согласуются с литературными данными для подобных структур, полученных из 7-амино-2,3-диметил- и 6-амино-7-метокси-1,2,3-триметил-индолов [1, 2].

В отличие от амина **1**, соединение **2** с трифторацетоуксусным эфиром в тех же условиях реагирует с образованием нециклического амида **6**, который в CDCl_3 находится в смеси *Z,E*-енольных форм (*Z:E* = 1:1, согласно интегральной интенсивности сигнала винильного протона в спектрах ЯМР ^1H).

Спектр ЯМР ^1H соединения **6** содержит синглетные сигналы протонов четырех метильных групп, протонов группы NH, Н-4 и Н-7, *Z*-Н вин. (5.39), *E*-Н вин. (5.70), уширенный синглет протона группы ОН (13.90 м. д.). Масс-спектр амида **6** характеризуется малоинтенсивным пиком молекулярного иона и пиком максимальной интенсивности с m/z 188 ($[\text{M}-138]^+$), что соответствует M^+ аминоксидола **2**. Этот ион образуется за счет потери молекулярным ионом соединения **6** трифтордикетена ($[\text{M}-138]^+$).

Таким образом, группа $\text{N}-\text{CH}_3$ в аминоксидоле **2** блокирует положение 7 для образования циклической амидной системы. Последняя не образуется и в случае $\text{N}-\text{H}$ индола, например метоксииндола **3**.

Соединение **3**, как и амин **2**, с трифторацетоуксусным эфиром образует амид **7**, который на основании значения δ винильного протона (5.68 м. д.) в спектре ЯМР ^1H (CDCl_3) имеет структуру трифторацетоацетиламида в *Z*-енольной форме. Кроме этого сигнала в спектре присутствуют синглетные сигналы протонов Н-1, Н-4 и Н-7, групп 2-, 3- CH_3 , 5- OCH_3 , амидной группы $\text{N}-\text{H}$ и уширенный синглет протона группы ОН (13.90 м. д.).

Первый этап фрагментации молекулярного иона амида **7** под действием электронного удара аналогичен распаду амида **6**, а именно, в спектре присутствуют слабоинтенсивный пик молекулярного иона и сигнал максимальной интенсивности $[\text{M}-138]^+$ с m/z 190, обусловленный потерей молекулярным ионом молекулы трифтордикетена. Образующийся молекулярный ион аминоксидола **3** (с m/z 190) в дальнейшем элиминирует радикал Me и молекулу CO, что характерно для 5-метоксизамещенных индолов [3].

Невозможность образования циклического амида для аминоксидола **3**, по-видимому, связана с дезактивацией положения 7 индола к электрофильной атаке *meta*-расположенной группой 5-OMe, о чем сообщалось и ранее [4].

Т а б л и ц а 1

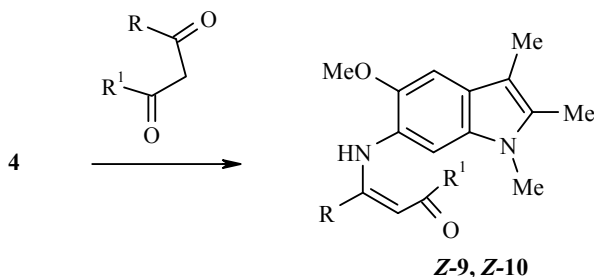
Спектральные характеристики соединений 5–11

Соединение	УФ спектр		Спектр ЯМР ¹ H, δ, м. д. (J, Гц)	Масс-спектр, m/z (I _{отн.} %)
	λ _{max} , нм	lg ε		
5	222	4.35	2.10 (3H, с, 3-CH ₃), 2.30 (6H, с, 2-, 5-CH ₃), 2.85 (1H, д, J = 15, H-8), 3.07 (1H, д, J = 15, H-8), 7.17 (2H, с, H-4, 9-OH), 9.20 (1H, с, H-6), 9.72 (1H, с, H-1)	312 [M] ⁺ (44), 311 (64), 243 (100), 241 (10), 228 (14), 225 (14), 173 (17), 156 (10), 69 (8)
	260	4.33		
	322	4.12		
6	208	4.32	2.20–2.30 (9H, м, 2-, 3-, 5-CH ₃), 3.64 (3H, с, 1-CH ₃), 5.39 (0.5H, с, H вин. (E)), 5.70 (0.5H, с, H вин. (Z)), 7.00–7.70 (3H, м, H-4,7, NH), 13.90 (1H, уш. с, OH)	326 [M] ⁺ (29), 188 (100), 69 (34)
	241	4.48		
	303	4.03		
7	208	4.39	2.20 (3H, с, 3-CH ₃), 2.35 (3H, с, 2-CH ₃), 3.96 (3H, с, 5-OCH ₃), 5.68 (1H, с, H вин.), 6.90 (1H, с, H-4), 7.63 (1H, с, NH); 7.95 (1H, с, H-1), 8.31 (1H, с, H-7), 13.85 (1H, уш. с, OH)	328 [M] ⁺ (23), 190 (100), 189 (22), 175 (68), 147 (28), 146 (24), 69 (45)
	227	4.38		
	263 (пл.)	4.23		
	323	4.26		
	323	4.21		
8	208	4.37	2.21 (3H, с, 3-CH ₃), 2.33 (3H, с, 2-CH ₃), 3.65 (3H, с, 1-CH ₃), 3.96 (3H, с, 5-OCH ₃), 5.68 (1H, с, H вин.), 6.92 (1H, с, H-4), 8.00 (1-H, с, NH), 8.30 (1H, с, H-7), 13.87 (1H, уш. с, OH)	342 [M] ⁺ (19), 204 (100), 203 (17), 189 (73), 161 (24), 160 (22), 146 (13), 69 (34)
	227	4.35		
	256 (пл.)	4.27		
	323	4.21		
	323	4.21		
9	208	4.35	1.20 (3H, т, J = 7, OCH ₂ CH ₃), 1.92 (3H, с, C=C-CH ₃), 2.17 (3H, с, 3-CH ₃), 2.30 (3H, с, 2-CH ₃), 3.59 (3H, с, 1-CH ₃), 3.80 (3H, с, 5-OCH ₃), 4.05 (2H, к, J = 7, OCH ₂ -CH ₃), 4.62 (1H, с, H вин.), 6.99 (1H, с, H-4), 7.18 (1H, с, H-7), 10.13 (1H, с, NH)	316 [M] ⁺ (53), 270 (100), 255 (17), 227 (35), 212 (14), 135 (23)
	227	4.30		
	317	4.23		
10	211	4.49	1.94 (3H, с, C=C-CH ₃), 1.97 (3H, с, 3-CH ₃), 2.18 (3H, с, 2-CH ₃), 2.31 (3H, с, O=C-CH ₃), 3.60 (3H, с, 1-CH ₃), 3.80 (3H, с, 5-OCH ₃), 5.20 (1H, с, H вин.), 7.00 (1H, с, H-4), 7.23 (1H, с, H-7), 12.20 (1H, с, NH)	286 [M] ⁺ (100), 271 (9), 256 (13), 243 (19), 229 (29), 228 (55), 214 (40), 213 (41), 212 (40), 202 (44), 189 (23), 160 (12), 143 (30), 135 (18), 127 (14), 115 (16), 114 (20), 107 (22), 43 (91)
	222	4.48		
	323	4.41		
11	225 (пл.)	4.06	2.16 (3H, с, 3-CH ₃), 2.40 (3H, с, 2-CH ₃), 2.54 (3H, с, 5-CH ₃), 6.99 (1H, с, H-8), 7.61 (1H, с, H-4), 9.39 (1H, с, H-6), 10.98 (1H, с, H-1)	294 [M] ⁺ (100), 273 (23), 259 (10)
	240	4.19		
	280	4.28		
	357	3.65		

Как и следовало ожидать, хотя не исключалась возможность повышения электронной плотности на атоме C₍₇₎ под влиянием группы NMe, аминокиндол **4** с трифторацетоуксусным эфиром образует амид **8**, спектральные характеристики, включая УФ спектры, которого полностью идентичны таковым соединения **7**, что подтверждает их одинаковое строение.

В отличие от трифторацетоуксусного эфира его нефторированный

аналог с аминокроном **4** реагирует по ацетильной группе с образованием енаминокротоната **9**.



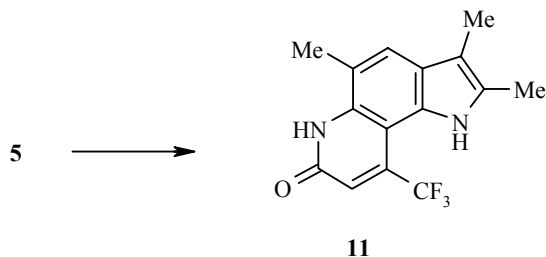
9 R = Me, R¹ = OEt; **10** R = R¹ = Me

Образование енаминокротоната **9** подтверждается спектром ЯМР ¹H, в котором содержатся триплет и квадруплет протонов группы ОСН₂СН₃, синглетные сигналы протонов пяти метильных групп, винильного протона и протонов Н-4, Н-7 и N–Н. Химические сдвиги протонов этоксигруппы, групп С=C–СН₃ и N–Н свидетельствуют о Z-строении аминокротоната **9** [5].

Масс-спектр соединения **9** характеризуется малоинтенсивным пиком молекулярного иона и иона [M–46]⁺ (100%), что характерно для масс-спектрального распада индолиламинаокротонатов [6]. Дальнейшая фрагментация, как и для соединений **7**, **8**, обусловлена наличием в молекуле 5-метоксигруппы.

При нагревании аминокронола **4** в ацетилацетоне образуется Z-енаминокетон **10**, спектр ЯМР ¹H которого отличается от спектра соединения **9** дополнительным синглетом протонов метильной группы (вместо квадруплета и триплета протонов группы ОСН₂СН₃), а также слабополюсными сдвигами сигналов винильного протона и протона группы N–Н. Основным направлением масс-спектрального распада является элиминирование из молекулярного иона ацетильного радикала с образованием фрагментного иона [M–43]⁺, что характерно для большинства енаминов, образованных ацетилацетоном [7]. Электронные спектры поглощения соединений **9**, **10** хорошо согласуются со спектрами ранее описанных неметилованных аналогов [8].

Полученные нами амиды **5–8** и енамины **9**, **10** были исследованы в реакции образования пирролохинолинов. При этом было найдено, что циклический амид **5** в трифторуксусной кислоте или при нагревании выше 100 °С легко превращается в пирролохинолин **11**.



Физико-химические характеристики соединений 5–11

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			R_f^*	Т. пл., °C**	Выход, %
		C	H	N			
5***	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₂	<u>57.79</u>	<u>4.74</u>	<u>3.12</u>	0.44		83
		57.69	4.84	3.12			
6	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₂	<u>58.98</u>	<u>5.05</u>	<u>3.26</u>	0.50	201–203	76
		58.89	5.25	3.26			
7	C ₁₅ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃	<u>54.79</u>	<u>4.73</u>	<u>3.28</u>	0.44	169–170	42
		54.88	4.61	3.28			
8	C ₁₆ H ₁₇ F ₃ N ₂ O ₃	<u>56.03</u>	<u>5.16</u>	<u>3.42</u>	0.57	152–153	77
		56.14	5.01	3.42			
9	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₃	<u>68.22</u>	<u>7.79</u>	<u>3.16</u>	0.81	122–123	73
		68.33	7.65	3.16			
10	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂	<u>71.17</u>	<u>7.92</u>	<u>2.86</u>	0.47	92–93	81
		71.30	7.74	2.86			
11	C ₁₅ H ₁₃ F ₃ N ₂ O	<u>61.18</u>	<u>4.49</u>	<u>2.94</u>	0.44	>300	77
		61.22	4.45	2.94			

* Системы: бензол–этилацетат, 3:1 (соединения **5**, **11**) и 1:1 (соединения **6–10**).

** Кристаллизовали из этанола (соединения **5**, **11**) и петролейного эфира (соединения **6–10**).

*** При нагревании превращается в пирролохинолин.

Об этом свидетельствует спектр ЯМР ¹H, в котором проявляются синглетные сигналы протонов трех метильных групп (2-, 3-, 5-CH₃) и протонов Н-1, Н-4, Н-6, Н-8.

Мы также установили, что соединения **6–10** ни термически, ни под действием кислот не образуют соответствующих пирролохинолинов. При этом происходит осмоление и в реакционной смеси обнаруживаются либо исходные соединения, либо продукты их распада.

Итак, аминоксиды **1–4** довольно гладко вступают в первичную реакцию с трифторацетоуксусным эфиром с образованием соответствующих амидов, с ацетоуксусным эфиром с образованием енаминокротоната, с ацетилацетоном с образованием енаминокетона. Сравнение реакционной способности аминов свидетельствует, что аминоксиды **1**, **2** активнее в этих превращениях, чем их метоксизамещенные аналоги **3**, **4**, что следует из времени протекания реакций и выходов образующихся продуктов реакции. Полученные экспериментальные данные косвенно подтверждаются результатами квантово-химических расчетов, которые показывают, что заряд на аминном азоте соединений **3**, **4** выше (0.078, 0.079), чем 5-метилзамещенных аналогов **1**, **2** (0.063, 0.064). Расчетные данные также согласуются с результатами эксперимента относительно отсутствия влияния группы 1-Me на активность аминов **2**, **4** в обсуждаемых реакциях.

В процессе циклообразования дезактивирующее действие метокси-группы (расчетные заряды на атоме C₍₇₎ для соединений **1**, **2** –0.154, –0.157, для соединений **3**, **4** –0.130, –0.138) проявляется настолько, что амид **7** не способен циклизироваться даже в жестких условиях. Метильная группа у пиррольного атома азота дополнительно создает стерические

препятствия для замыкания цикла, которые, по-видимому, и определяют невозможность образования циклического амида в случае амина **2**. Таким образом, для получения пирроло[2,3-*f*]хинолиновой системы из всех изученных аминов оказалось возможным использование лишь аминоксанола **1**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) для соединений **5**, **9–11** в DMSO-d_6 , а для соединений **6–8** – в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Specord UV-vis в этаноле. Очистку продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента использовали Al_2O_3 (нейтральная, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакции, чистотой полученных соединений, определение R_f осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах бензол–этилацетат, 3:1 (А), 1:1 (Б). Квантово-химический полуэмпирический расчет молекул аминоксанолов **1–4** проводили методом PM3 с использованием пакета программ *Hyper Chem 5.0*.

Спектральные и физико-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

Получение амидов и аминоксанонов (общая методика). Смесь эквимолярных количеств аминоксанола и этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной или ацетоуксусной кислоты в 300 мл абсолютного бензола кипятят с насадкой Дина–Старка в присутствии каталитического количества ледяной AcOH . После того, как весь аминоксанола вступил в реакцию (хроматографический контроль), реакционную смесь упаривают до 20 мл. Амид или аминоксанола осаждают добавлением петролейного эфира и отфильтровывают.

9-Гидрокси-2,3,5-триметил-9-трифторметил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-он (5) получают из 1.00 г (5.70 ммоль) аминоксанола **1** и 1.03 г (5.70 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты. Нагревание ведут 20 ч. Очищают перекристаллизацией из спирта. Выход 1.5 г.

N-(1,2,3,5-Тетраметил-1H-6-индолил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутанамид (6) получают аналогично из 0.20 г (1.06 ммоль) аминоксанола **2** и 0.20 г (1.08 ммоль) трифторацетоуксусного эфира, нагревают 18 ч. Очищают перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход 0.26 г.

N-(2,3-Диметил-5-метокси-1H-6-индолил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутанамид (7) получают аналогично из 0.65 г (3.42 ммоль) аминоксанола **3** и 0.63 г (3.42 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты, нагревают 30 ч. Очищают перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход 0.4 г.

N-(5-Метокси-1,2,3-триметил-1H-6-индолил)-4,4,4-трифтор-3-оксобутанамид (8) получают аналогично из 0.67 г (3.28 ммоль) аминоксанола **4** и 0.61 г (3.30 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты, нагревают 26 ч. Очищают многократной перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход 0.87 г.

Этиловый эфир (Z)-3-(6-амино-5-метокси-1,2,3-триметил-1H-индолил)-2-бутеновой кислоты (9) получают аналогично из 1.00 г (4.90 ммоль) аминоксанола **4** и 0.64 г (4.90 ммоль) ацетоуксусного эфира. Нагревание ведут 35 ч. Очищают перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход 1.12 г.

(Z)-4-(6-Амино-5-метокси-1,2,3-триметил-1H-индолил)-3-пентен-2-он (10). Смесь 0.40 г (1.96 ммоль) аминоксанола **4** и 3 мл ацетилацетона кипятят 2 ч 30 мин. По окончании реакции (хроматографический контроль) избыток ацетилацетона отгоняют в вакууме. Выпавший осадок очищают пропусканием через слой (2 см) оксида алюминия в петролейном эфире, перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 0.34 г.

2,3,5-Триметил-9-трифторметил-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-он (11). Смесь 0.10 г (0.58 ммоль) амида **5** и десятикратного избытка трифторуксусной кислоты нагревают 30 мин. Охлажденную смесь выливают в разбавленный (10–12%) водный аммиак со льдом, выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно водой, сушат на воздухе. Очищают перекристаллизацией из спирта. Выход 0.073 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская, *Вестн. МГУ, сер. 2, Химия*, **45**, 12 (2004).
2. С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, И. С. Романова, М. А. Юровская, *ХГС*, 1202 (2003).
3. П. Б. Терентьев, Р. А. Хмельницкий, О. А. Соловьев, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, Е. Я. Зинченко, *ХГС*, 1070 (1978).
4. С. А. Ямашкин, И. В. Трушков, О. Б. Томилин, И. И. Терехин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1223 (1998).
5. С. А. Ямашкин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1336 (1999).
6. С. А. Ямашкин, П. Б. Терентьев, в кн. *1-я Всероссийская конференция по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста*, Суздаль, 2000, с. 431.
7. П. А. Шарбатян, С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, *ХГС*, 73 (1977).
8. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 941 (1997).

*Мордовский государственный
университет им. Н. П. Огорева,
Саранск 430000, Россия
e-mail: biotech@moris.ru*

Поступило в редакцию 24.05.2004

^a*Мордовский государственный педагогический
институт им. М. Е. Евсевьева,
Саранск 430007, Россия
e-mail: mgpi@si.moris.ru*

^b*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru*