

С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, И. С. Романова, М. А. Юровская<sup>а</sup>

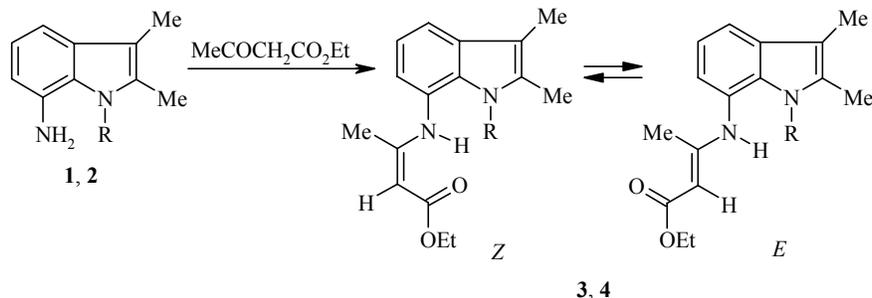
**СИНТЕЗ ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛО[3,2-*h*]ХИНОЛИНОВ ИЗ 2,3-ДИМЕТИЛ-, 1,2,3-ТРИМЕТИЛ-7-АМИНОИНДОЛОВ**

Разработаны способы получения некоторых функционально замещенных пирроло[3,2-*h*]хинолинов на основе взаимодействия 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов с ацетоуксусным, трифторацетоуксусным и этоксиметиленмалоновым эфирами.

**Ключевые слова:** 7-амино-2,3-диметилиндо́л, 7-амино-1,2,3-триметилиндо́л, ацетоуксусный эфир, трифторацетоуксусный эфир, этоксиметиленмалоновый эфир, функционально замещенные пирроло[3,2-*h*]хинолины.

Ранее сообщалось, что енаминокетоны, полученные из 7-аминоиндолов и β-дикетонов в условиях кислотной циклизации легко превращаются в соответствующие пирроло[3,2-*h*]хинолины [1, 2]. При этом альтернативного замыкания цикла на пиррольный фрагмент с образованием трициклических структур с узловым атомом азота – 1,7-дiazепиноиндолов не наблюдалось. Продолжая исследования в этом направлении, мы изучили поведение 7-амино-2,3-диметил- (**1**) и 7-амино-1,2,3-триметилиндолов (**2**) в реакциях с ацетоуксусным, трифторацетоуксусным и этоксиметиленмалоновым эфирами с целью получения функционально замещенных пирроло[3,2-*h*]хинолинов, как потенциальных биологически активных соединений.

Кипячение в абсолютном бензоле аминов **1** и **2** с ацетоуксусным эфиром в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты приводит к образованию смесей *Z*- и *E*-изомеров соответствующих индолиламинокротонатов **3** и **4**.

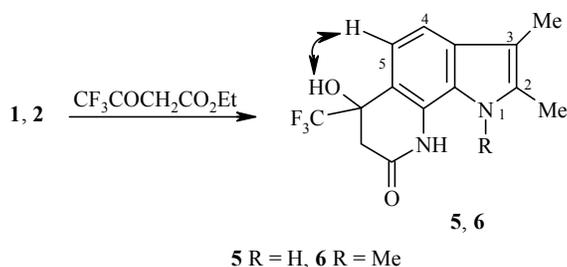


Согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , в растворе  $\text{DMSO-d}_6$  соотношение *Z*-, *E*-форм аминокротонатов **3**, **4** составляет 1.5 : 1. В спектрах *Z*-изомеров протоны этоксильной группы, винильного протона, протона группы N–H и метильной группы енаминного фрагмента смещены в область слабых полей на 0.2, 0.3, 2.0 и 0.4 м. д., соответственно, по сравнению с сигналами аналогичных протонов *E*-изомеров (табл. 1). Различно расположенная в пространстве енаминокарбонильная цепочка оказывает влияние и на химические сдвиги протонов бензольного кольца. Так сигналы протонов 5-Н для смеси изомеров проявляются в виде двух триплетов, протоны 4- и 6-Н также неравноценны для изомерных пар и дают по два дублета в ароматической части спектра.

В менее полярном растворителе ( $\text{CDCl}_3$ ) соединение **4** находится полностью в *Z*-форме. Из-за плохой растворимости в дейтерохлороформе поведение енамина **3** не исследовалось.

В масс-спектрах енаминов **3**, **4** наблюдается интенсивный пик иона  $[\text{M}-46]^+$ , соответствующий потере  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$  с циклизацией в пирролохинолоновые структуры. Дальнейшая фрагментация иона  $[\text{M}-46]^+$  типична для распада пирролохинолонов. Спектральные данные для индолил-7-аминокротонатов **3** и **4** (включая и УФ спектры) согласуются с таковыми для других енаминокарбонильных соединений индольного ряда [3] и дополняют их.

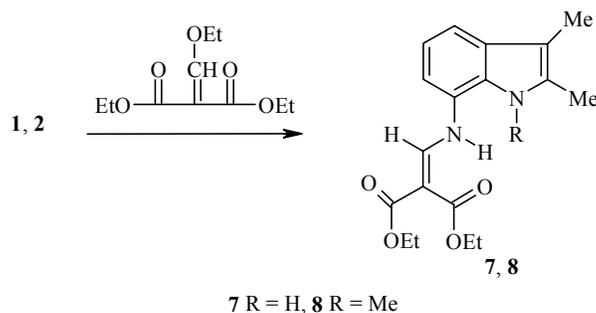
В отличие от ацетоуксусного, трифторацетоуксусный эфир в тех же условиях реагирует с аминоиндолами **1** и **2** с участием этоксикарбонильной группы.



При этом в случае амина **1** выделено соединение, которому, согласно спектральным данным, приписано строение соединения **5**. В ИК спектре этого соединения наблюдается две полосы валентных колебаний амидной карбонильной группы при 1682 и 1666  $\text{cm}^{-1}$ , что обусловлено возможностью существования двух конформеров с различным расположением трифторметильной и гидроксильной групп. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  проявляются сигналы протонов метиленовой, гидроксильной и двух групп N–H. Об образовании циклической структуры свидетельствует наличие в спектре АВ-системы бензольных протонов 4- и 5-Н (два дублета с  $J = 8$  Гц). Окончательное подтверждение предложенной структуры соединения **5** получено на основе эксперимента по двумерной спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}-^1\text{H}$  (NOESY). Действительно, в двумерном спектре наблюдается кросс-пик, обусловленный взаимодействием сближенных в пространстве протонов 5-Н и ОН. Масс-спектр характеризуется пиком молекулярного иона, а

также наличием фрагментных ионов  $[M-18]^+$  и  $[M-69]^+$ , последний из которых наиболее интенсивный. Образование иона  $[M-18]^+$  свидетельствует, по-видимому, об ароматизации молекулы с потерей молекулы воды и превращении в пирролохинолоновую структуру. Пик  $[M-69]^+$  соответствует потере радикала  $CF_3$ , что характерно для такого типа соединений. Соединению **5**, видимо, предшествует образование нециклического амида, который за счет высокой реакционной способности трифторкарбонильной группы легко электрофильно циклизуется по положению 6 индола. Температура реакции ( $\sim 78$  °C) и следы уксусной кислоты, вероятно, недостаточны для ароматизации за счет отщепления воды. Согласно данным ТСХ и спектру ЯМР  $^1H$ , для аминокиндола **2** в реакции с трифторацетоуксусным эфиром в реакционной смеси обнаруживается смесь циклического и нециклического амидов **6**. В свободном виде эти соединения не выделялись.

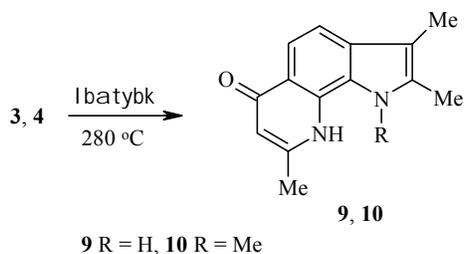
С этоксиэтилмалоновым эфиром аминокиндолы **1** и **2** при нагревании в спирте превращаются в соответствующие индолиламиноэтилмалоновые эфиры **7** и **8**.



В спектрах ЯМР  $^1H$  енаминов **7**, **8** обнаруживаются сигналы неравноценных этоксикарбонильных групп, одна из которых взаимодействует с протоном группы N–H, в результате чего сигналы метиленовых водородов сдвинуты на 0.11, а метильных – на 0.07 м. д. в более слабое поле.

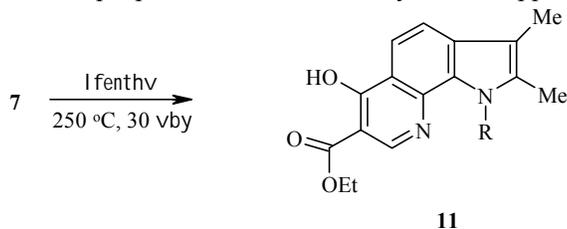
Во всех описанных превращениях амин **1** более реакционноспособен, чем амин **2**: реакции с соединением **2** требуют больше времени по сравнению с таковыми для соединения **1**. По-видимому, группа N–CH<sub>3</sub> в аминокиндоле **2** стерически затрудняет подход реагента к 7-аминогруппе. Данный факт отмечался и ранее в реакциях этих аминов с  $\beta$ -дикетонами [1].

В условиях высокотемпературной циклизации (кипячение в дифениле) енаминокротонаты **3** и **4** превращаются в соответствующие пирроло[3,2-*h*]хинолоны **9**, **10**.



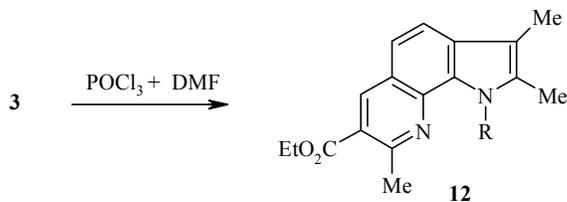
Образование возможной 1,7-дiazепиноиндольной структуры даже в случае соединения **3** не происходит, т. е. альтернативное замыкание цикла по пиррольному азоту и в термических условиях не реализуется. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  пирроло[3,2-*h*]хинолонов **9**, **10** проявляются сигналы протонов трех метильных групп, а для соединения **10** также сигнал протонов группы N-CH<sub>3</sub>, синглет протона 7-Н, дублетные сигналы протонов бензольного кольца с  $J = 8$  Гц, синглет протона 9-Н, а для пирролохинолона **9** слабопольный сигнал протона 1-Н. В масс-спектрах пирролохинолонов **9**, **10** самым интенсивным является пик иона  $[\text{M}-1]^+$ , кроме этого имеются пики фрагментарных ионов  $[\text{M}-15]^+$ ,  $[\text{M}-\text{H}-28]^+$ , что характерно для масс-спектрального распада подобных  $\gamma$ -хинолоновых структур. УФ спектры соединений **9** и **10** практически идентичны: содержат три максимума поглощения, что также согласуется с литературными данными для такого типа пирролохинолонов.

Гетероароматизация енаминометиленамалонатов обычно протекает при нагревании в даутерме (250 °С), т. е. в более мягких условиях, чем енаминокротонатов. Действительно, енамин **7** в этих условиях в течение 30 мин с хорошим выходом превращается в соответствующий пирролохинолин **11**.



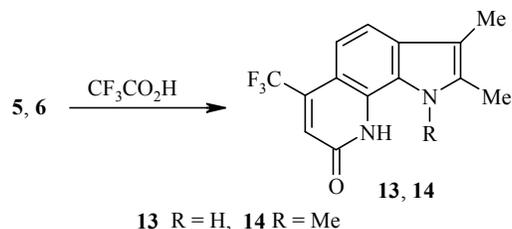
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **11** наблюдаются синглетные сигналы протонов метильных групп, сигналы протонов этоксигруппы, два дублета 4- и 5-Н с  $J = 8$  Гц, синглеты протонов 8- и 1-Н. В масс-спектре соединения **11** пик иона  $[\text{M}-46]^+$  (элиминирование молекулы этанола) самый интенсивный, что характерно для ароматических структур, имеющих *орто*-расположенные гидроксильную и этоксикарбонильную группы.

Неожиданным оказалось то, что N-метилированный аналог соединения **7** – енаминоиндол **8** – не только в даутерме, но и при длительном нагревании в дифениле не превращается в соответствующий пирролохинолин. Последний обнаруживается в осмолившейся реакционной массе лишь хроматографически в следовых количествах. Аналогично не удастся получить продукта циклизации из N-метилированного аминокротоната **4** в условиях реакции Вильсмайера, в то время как соединение **3** дает соответствующий пирролохинолин **12**.



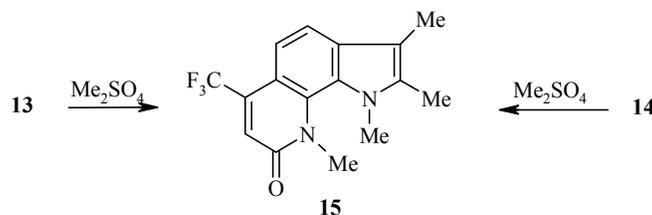
Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  пирролохинолина **12** содержит три синглета протонов метильных групп, сигналы протонов этоксигруппы, два дублета с  $J = 8$  Гц ароматических протонов 4- и 5-Н, синглетные сигналы протонов 6- и 1-Н. Пик молекулярного иона в масс-спектре пирроло[3,2-*h*]хинолина **12** самый интенсивный, что говорит об устойчивости молекулы к электронному удару. Ион  $[\text{M}-73]^+$  обусловлен отщеплением радикала  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}$  и подтверждает наличие в молекуле этоксикарбонильной группы. УФ спектр соединения **12** типичен для пирролохинолинов: содержит три полосы поглощения.

Таким образом, образование пирроло[3,2-*h*]хинолиновой системы, в отличие от такой же пирролохинолоновой, в случае N-метилированных по пиррольному азоту енаминокарбонильных соединений затруднено, вероятно, из-за стерических факторов. По-видимому, пиридиновое кольцо, в отличие от пиридинового, способно частично выводиться из плоскости трициклической системы. Это также подтверждается легкостью образования соответствующих циклических амидов трифторацетоуксусной кислоты **5** и **6**, полученных из как 2,3-диметил-, так и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов, которые ароматизируются затем в трифторметилпирроло[3,2-*h*]хинолоны **13**, **14** при нагревании выше  $100^\circ\text{C}$  в присутствии трифторуксусной кислоты.



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных трифторметилпирролохинолонов имеются два синглета (соединение **13**) и три синглета метильных групп (соединение **14**), синглетный сигнал протона 7-Н, два дублета протонов 4- и 5-Н с  $J = 8$  Гц, синглеты протонов 9- и 1-Н (пирролохинолон **13**). В масс-спектрах наиболее интенсивными являются пики молекулярных ионов,  $[\text{M}-\text{H}]^+$ ,  $[\text{M}-\text{Me}]^+$ ,  $[\text{M}-\text{CO}]^+$ , что характерно для всех  $\alpha$ - и  $\gamma$ -пирролохинолоновых структур. УФ спектры соединений **13** и **14** практически одинаковы и характеризуются тремя полосами поглощения.

Подтверждением выгодности структур типа **13**, **14** является то, что из этих угловых структур, хотя и с большим трудом, чем для линейных, удастся получить пирроло[3,2-*h*]хинолон **15** с *перу*-метильными группами у обоих атомов азота. Это осуществляется метилированием диметилсульфатом соединения **13** или **14**.



## Спектральные параметры соединений 3–15

| Соединение    | Спектр ЯМР $^1\text{H}$ (ДМСО- $d_6$ ), $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)   | Масс-спектр, $m/z$ ( $I_{\text{отн}}$ , %)  | УФ спектр              |                |
|---------------|--|---|------------------------|----------------|
|               |  |   | $\lambda_{\text{max}}$ | $\lg \epsilon$ |
| 1             | 2  | 3   | 4                      | 5              |
| 3- <i>E</i>   | 1.04 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.16 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 2.42 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.85 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.38 (1H, с, Н вин.); 6.78 (1H, д, $J = 8$ , 4-Н); 6.94 (1H, т, $J = 8$ , 5-Н); 7.25 (1H, д, $J = 8$ , 6-Н); 8.18 (1H, с, N-Н амин.); 10.35 (1H, с, N-Н инд.)  | 272 ( $\text{M}^+$ ) (100)  | 231                    | 4.18           |
|               |  | 238 (20)<br>226 (80)<br>211 (10)<br>198 (65)<br>183 (35)                          | 286<br>298             | 4.36<br>4.34   |
| 3- <i>Z</i>   | 1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.79 (3H, с, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 2.16 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.31 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.07 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.72 (1H, с, Н вин.); 6.78 (1H, д, $J = 8$ , 4-Н); 6.93 (1H, т, $J = 8$ , 5-Н); 7.26 (1H, д, $J = 8$ , 6-Н); 10.02 (1H, с, N-Н амин.); 10.62 (3H, с, N-Н инд.)   | 144 (15)  |                        |                |
| 4- <i>E</i>   | 1.03 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.28 (3H, с, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.69 (3H, с, N- $\text{CH}_3$ ); 3.83 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.35 (1H, с, Н вин.); 6.82 (1H, д, $J = 8$ , 4-Н); 6.98 (1H, т, $J = 8$ , 5-Н); 7.35 (1H, д, $J = 8$ , 6-Н); 8.51 (1H, с, N-Н амин.)  | 286 ( $\text{M}^+$ ) (87)   | 235                    | 3.99           |
|               |  | 240 (75)<br>225 (70)<br>212 (100)<br>197 (60)<br>184 (36)                         | 286<br>299             | 4.20<br>4.34   |
| 4- <i>Z</i>   | 1.20 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.62 (3H, с, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.28 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.69 (3H, с, N- $\text{CH}_3$ ); 4.06 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.71 (1H, с, Н вин.); 6.74 (1H, д, $J = 8$ , 4-Н); 6.96 (1H, т, $J = 8$ , 5-Н); 7.35 (1H, д, $J = 8$ , 6-Н); 10.4 (1H, с, N-Н амин.)  | 158 (26)<br>115 (25)<br>92 (20)   |                        |                |
| 4- <i>Z</i> * | 1.31 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.78 (3H, с, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$ ); 2.25 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.34 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.75 (3H, с, N- $\text{CH}_3$ ); 4.18 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.75 (1H, с, Н вин.); 6.85 (1H, д, $J = 8$ , 4-Н); 7.01 (1H, т, $J = 8$ , 5-Н); 7.40 (3H, д, $J = 8$ , 6-Н); 10.18 (1H, с, N-Н амин.)   |   |                        |                |
| 5             | 2.16 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.35 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.90 (2H, с, $\text{CH}_2$ ); 6.32 (1H, с, O-Н); 7.02 (1H, д, $J = 8$ , 4-Н); 7.20 (1H, д, $J = 8$ , 5-Н); 9.81 (1H, с, N-Н амид); 10.11 (1H, с, N-Н инд.)   | 298 ( $\text{M}^+$ ) (47)   | 213                    | 4.32           |
|               |  | 280 (11)<br>229 (100)<br>187 (16)   | 240<br>308             | 4.47<br>3.86   |
| 7             | 1.23 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.30 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.16 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.34 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.25 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.91 (1H, д, $J = 8$ , 4-Н); 7.00 (1H, т, $J = 8$ , 5-Н); 7.26 (1H, д, $J = 8$ , 6-Н); 8.35 (1H, д, $J = 15$ , Н вин.); 10.36 (1H, д, $J = 15$ , N-Н амин.); 11.03 (1H, с, N-Н инд.) | 330 ( $\text{M}^+$ ) (30)   | 249                    | 3.88           |
|               |  | 284 (35)<br>238 (100)<br>210 (65)<br>182 (31)<br>169 (20)<br>143 (20)<br>115 (20) | 286<br>339             | 4.06<br>4.24   |

## Окончание таблицы 1

| 1  | 2  | 3  | 4                        | 5                            |
|----|--|--|--------------------------|------------------------------|
| 8  | 1.23 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1.27 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.31 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.83 (3H, с, N- $\text{CH}_3$ ); 4.10 (2H, д, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.21 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 6.91 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.00 (1H, т, $J = 8$ , 5-H); 7.34 (1H, д, $J = 8$ , 6-H); 8.21 (1H, д, $J = 15$ , Н вин.); 11.05 (1H, д, $J = 15$ , N-H амин.) | 344 ( $\text{M}^+$ ) (30)<br>298 (100)<br>270 (10)<br>252 (15)<br>237 (15)<br>226 (20)<br>197 (42)<br>184 (50)<br>115 (30) | 233<br>290<br>338        | 4.16<br>4.13<br>4.21         |
| 9  | 2.22 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.43 (3H, с, 8- $\text{CH}_3$ ); 5.85 (1H, с, 7-H); 7.25 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.64 (1H, д, $J = 8$ , 5-H); 10.68 (1H, с, 9-H); 10.74 (1H, с, 1-H)   | 226 ( $\text{M}^+$ ) (82)<br>225 (100)<br>211 (12)<br>183 (10)   | 217<br>272<br>323        | 4.34<br>4.75<br>3.88         |
| 10 | 2.27 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.38 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.55 (3H, с, 8- $\text{CH}_3$ ); 4.42 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 6.65 (1H, с, 7-H); 7.45 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.64 (1H, д, 5-H); 10.74 (1H, с, 9-H)  | 240 ( $\text{M}^+$ ) (59)<br>239 (100)<br>225 (30)<br>211 (10)<br>195 (10)   | 230<br>274<br>345        | 3.89<br>4.80<br>4.24         |
| 11 | 1.34 (3H, уш. с, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.23 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.43 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.30 (2H, уш. с, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.43 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.77 (1H, д, $J = 8$ , 5-H); 8.64 (1H, с, 8-H); 11.07 (1H, уш. с, 1-H)  | 284 ( $\text{M}^+$ ) (34)<br>238 (100)<br>223 (11)<br>209 (10)<br>181 (10)   | 215<br>289<br>330        | 3.80<br>4.15<br>3.50         |
| 12 | 1.42 (3H, т, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 2.28 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.43 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.94 (3H, с, 8- $\text{CH}_3$ ); 4.38 (2H, к, $J = 7$ , $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.45 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.63 (1H, д, $J = 8$ , 5-H); 8.74 (1H, с, 6-H); 11.76 (1H, с, 1-H)   | 282 ( $\text{M}^+$ ) (100)<br>281 (30)<br>254 (20)<br>253 (50)<br>237 (15)<br>209 (12)                                     | 238<br>254<br>294<br>382 | 4.08<br>4.20<br>4.54<br>4.18 |
| 13 | 2.20 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 6.74 (1H, с, 7-H); 7.28 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.37 (1H, д, $J = 8$ , 5-H); 11.00 (1H, с, 9-H); 11.94 (1H, с, 1-H)  | 280 ( $\text{M}^+$ ) (100)<br>279 (96)<br>265 (34)<br>252 (10)<br>231 (12)<br>140 (13)<br>69 (10)                          | 235<br>278<br>385        | 4.23<br>4.20<br>3.75         |
| 14 | 2.26 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.39 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.38 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 7.08 (1H, с, 7-H); 7.44 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.59 (1H, д, $J = 8$ , 5-H); 11.40 (1H, с, 9-H)   | 294 ( $\text{M}^+$ ) (100)<br>293 (90)<br>279 (50)<br>69 (10)  | 237<br>282<br>385        | 4.42<br>4.48<br>4.15         |
| 15 | 2.27 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.10 (3H, с, 9- $\text{CH}_3$ ); 4.35 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 7.21 (1H, с, 7-H); 7.48 (1H, д, $J = 8$ , 4-H); 7.66 (1H, д, $J = 8$ , 5-H)  | 308 ( $\text{M}^+$ ) (55)<br>307 (54)<br>293(40)<br>280 (100)<br>279 (100)<br>265 (35)<br>250 (10)<br>231 (10)             | 236<br>282<br>377        | 4.30<br>4.46<br>4.14         |

\* Снимали в  $\text{CDCl}_3$ .

## Физико-химические характеристики полученных соединений

| Со-<br>еди-<br>не-<br>ние | Брутто-<br>формула   | Найдено, %<br>Вычислено, % |             |                | $R_f$<br>(система)* | Т. пл., °С<br>(растворитель<br>для кристал-<br>лизации) | Вы-<br>ход,<br>% |
|---------------------------|--|----------------------------|-------------|----------------|---------------------|---|------------------|
|                           |  | С                          | Н           | М <sup>+</sup> |                     |   |                  |
| 3                         | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                | <u>70.33</u>               | <u>7.51</u> | <u>272</u>     | 0.65 (А)            | 113<br>(бензол–петро-<br>лейный эфир)                   | 86               |
|                           |  | 70.56                      | 7.40        | 272            |                     |   |                  |
| 4                         | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                | <u>71.19</u>               | <u>7.52</u> | <u>286</u>     | 0.74 (Б)            | 90–91<br>(гексан)                                       | 78               |
|                           |  | 71.30                      | 7.74        | 286            |                     |   |                  |
| 5                         | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | <u>56.32</u>               | <u>4.41</u> | <u>298</u>     | 0.29 (В)            | >300<br>(толуол)  | 79               |
|                           |  | 56.38                      | 4.39        | 298            |                     |   |                  |
| 7                         | C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>                | <u>65.39</u>               | <u>6.63</u> | <u>330</u>     | 0.34 (Б)            | 175–177<br>(спирт)                                      | 80               |
|                           |  | 65.44                      | 6.71        | 330            |                     |   |                  |
| 8                         | C <sub>19</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>                | <u>66.31</u>               | <u>7.12</u> | <u>344</u>     | 0.53 (Б)            | 105–106<br>(водн. спирт)                                | 63               |
|                           |  | 66.26                      | 7.02        | 344            |                     |   |                  |
| 9                         | C <sub>14</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O                             | <u>74.20</u>               | <u>6.35</u> | <u>226</u>     | 0.25 (Г)            | 293–295<br>(ДМФА)                                       | 76               |
|                           |  | 74.31                      | 6.24        | 226            |                     |   |                  |
| 10                        | C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O                             | <u>74.15</u>               | <u>6.45</u> | <u>240</u>     | 0.63 (Г)            | 244–245<br>(бензол)                                     | 75               |
|                           |  | 74.97                      | 6.71        | 240            |                     |   |                  |
| 11                        | C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>                | <u>67.40</u>               | <u>5.81</u> | <u>284</u>     | 0.83 (Г)            | >300<br>(ДМФА)  | 85               |
|                           |  | 67.59                      | 5.67        | 284            |                     |   |                  |
| 12                        | C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                | <u>72.42</u>               | <u>6.30</u> | <u>282</u>     | 0.78 (В)            | 152–153<br>(водн. спирт)                                | 38               |
|                           |  | 72.32                      | 6.43        | 282            |                     |   |                  |
| 13                        | C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O              | <u>59.73</u>               | <u>4.12</u> | <u>280</u>     | 0.26 (В)            | >300<br>(ДМФА)  | 79               |
|                           |  | 60.00                      | 3.96        | 280            |                     |   |                  |
| 14                        | C <sub>15</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O              | <u>61.03</u>               | <u>4.68</u> | <u>294</u>     | 0.40 (В)            | 234–235<br>(спирт)                                      | 88               |
|                           |  | 61.22                      | 4.45        | 294            |                     |   |                  |
| 15                        | C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O              | <u>62.10</u>               | <u>4.96</u> | <u>308</u>     | 0.61 (Д)            | 152–153<br>(бензол)                                     | 85               |
|                           |  | 62.33                      | 4.90        | 308            |                     |   |                  |

\* Системы бензол–этилацетат, 10:1 (А), 8:1 (Б), 3:2 (В), этилацетат–метанол, 5:1 (Г), бензол–гексан, 1:2 (Д).

Образование пирролохинолоновой структуры оказалось возможным, хотя обнаруживается напряжение из-за близкого расположения групп N–CH<sub>3</sub>. Это подтверждает спектр ЯМР <sup>1</sup>H, где сигналы протонов групп 1- и 9-CH<sub>3</sub> проявляются на 0.5–0.6 м. д. в более слабых полях, по сравнению с положением сигналов протонов таких же групп, не имеющих *peri*-расположения. В остальном спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **15** мало отличается от спектров соединений **13**, **14**. Дополнительным подтверждением того, что соединения **13**, **14** подверглись не O-, а N-метилированию, является масс-спектр полученного пирролохинолона **15**, где имеется интенсивный пик иона [M–28]<sup>+</sup>, как и для всех изученных пирролохинолонов. УФ спектры для соединений **13–15** однотипны, что также подтверждает их одинаковое строение.

Таким образом, нами разработан способ получения функционально замещенных пирроло[3,2-*h*]хинолинов на основе 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker DRX 500 (500 МГц) внутренний стандарт ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе Untitled Spectrum в таблетках KBr. Масс-спектры получены на масс-спектрометре Finnigan MAT INCOS-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. Электронные спектры зарегистрированы на спектрофотометре Specord в этаноле. Очистку продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (нейтральная, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли ТСХ на пластинках Silufol UV-254.

Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2. Получение исходных аминокрононов **1**, **2** описано в работе [1].

**Этиловый эфир (E,Z)-3-(2,3-диметил-1H-индолил-7)аминобутеновой кислоты (3)**. Раствор 0.92 г (5.75 ммоль) аминокронона **1** и 0.615 г (4.73 ммоль) ацетоуксусного эфира в 200 мл абсолютного бензола в присутствии следов ледяной уксусной кислоты нагревают 34 ч (хроматографический контроль) с насадкой Дина-Старка. По окончании реакции бензол отгоняют. Полученный аминокрононат очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле с петролейным эфиром через слой оксида алюминия (1.5–2 см). Выход 1.25 г.

**Этиловый эфир (E,Z)-3-(1,2,3-триметил-1H-индолил-7)аминобутеновой кислоты (4)** получают аналогично из 0.5 г (2.87 ммоль) аминокронона **2** и 0.4 г (8 ммоль) ацетоуксусного эфира, но нагревание продолжают 38 ч. Очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в петролейном эфире через слой оксида алюминия (1.5–2 см). Выход 0.64 г.

**6-Гидрокси-2,3-диметил-6-трифторметил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-8-он (5)** получают аналогично нагреванием 15 ч 0.4 г (2.5 ммоль) аминокронона **1** и 0.5 г (2.72 ммоль) трифторацетоуксусного эфира. Выход 0.585 г. При определении температуры плавления полученное вещество превращается в пирролохинолон **13**.

**6-Гидрокси-1,2,3-триметил-6-трифторметил-6,7,8,9-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-8-он и N-(1,2,3-триметил-1H-индолил-7)амид 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (6)** получают аналогично из 0.45 г (2.59 ммоль) аминокронона **2** и 0.5 г (2.72 ммоль) трифторацетоуксусного эфира. Нагревание продолжают 20 ч. Смесь веществ очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в петролейном эфире через слой (1 см) оксида алюминия. Выход 0.6 г.

**Диэтиловый эфир 2-[(2,3-диметил-1H-индолил-7)аминометилен]малоновой кислоты (7)**. Смесь 0.7 г (4.38 ммоль) аминокронона **1** и 1 г (4.63 ммоль) этоксиметиленмалонового эфира в 4 мл спирта кипятят 1 ч. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывают. Выход 1.1 г.

**Диэтиловый эфир 2-[(1,2,3-триметил-1H-индолил-7)аминометилен]малоновой кислоты (8)** получают аналогично из 0.6 г (3.45 ммоль) аминокронона **2** и 0.75 г (3.47 ммоль) этоксиметиленмалонового эфира. Вещество очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в петролейном эфире через слой оксида алюминия (1.5–2 см). Выход 0.816 г.

**2,3,8-Триметил-6,9-дигидро-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-6-он (9)**. В кипящий дифенил вносят 0.44 г (1.62 ммоль) аминокрононата **3**, кипятят 30 мин. Затем охлажденную смесь выливают в петролейный эфир, выпавший осадок отфильтровывают и многократно промывают горячим гексаном от дифенила. Выход 0.28 г.

**1,2,3,8-Тетраметил-6,9-дигидро-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-6-он (10)** получают аналогично из 0.2 г (0.7 ммоль) аминокрононата **4** циклизацией в дифениле. Выход 0.15 г. Вещество очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле через слой оксида алюминия (1.5 см).

**Этиловый эфир 6-гидрокси-2,3-диметил-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-7-карбоновой кислоты (11)**. В кипящий дауртерм вносят 0.45 г (1.36 ммоль) соединения **7**, кипятят 30 мин. Затем остывший раствор выливают в петролейный эфир. Выпавший осадок отфильтровывают и многократно промывают горячим гексаном от дауртерма. Выход 0.33 г.

**Этиловый эфир 2,3,8-триметил-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-7-карбоновой кислоты (12)**. К раствору 1 г (3.68 ммоль) аминокрононата **3** в 50 мл хлороформа добавляют реактив Вильсмайера, приготовленный из 1 мл  $\text{POCl}_3$  и 1 мл ДМФА. Реакционную смесь кипятят 6 ч (хроматографический контроль), охлаждают, разбавляют 200 мл хлороформа и обрабатывают 50 мл 12% водного аммиака. Хлороформный слой отделяют, промывают 3–4 раза водой, сушат сульфатом натрия. Хлороформ отгоняют. Выход 0.4 г.

**2,3-Диметил-6-трифторметил-8,9-дигидро-1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-он (13)** получают кипячением 1.34 г (4.51 ммоль) амида **5** в CF<sub>3</sub>COOH в течение 1 ч. Затем реакционную массу выливают в водный аммиак со льдом. Выпавший осадок отфильтровывают и многократно промывают водой. Выход 1 г.

**1,2,3-Триметил-6-трифторметил-8,9-дигидро-1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-он (14)** получают аналогично нагреванием в CF<sub>3</sub>COOH 1.8 г (5.79 ммоль) смеси амидов **6** в течение 1 ч. Выход 1.5 г.

**1,2,3,9-Тетраметил-6-трифторметил-8,9-дигидро-1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин-8-он (15).** А. Получают кипячением 0.168 г (0.6 ммоль) пирролохинолона **13** с 10-кратным избытком диметилсульфата в присутствии КОН в ацетоне в течение 8 ч 30 мин. По окончании реакции (хроматографический контроль) реакционную смесь выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают. Выход 0.157 г.

Б. Получают аналогично из 0.04 г (0.14 ммоль) пирролохинолона **14**, но нагревание ведут 10 ч. Выход 0.018 г.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. А. Ямашкин, И. А. Батанов, *ХГС*, 58 (1995).
2. M. Elouar, N. Kouzi, A. El. Kihel, E. M. Essassi, *Synth. Commun.*, **25**, 1601 (1995); *РЖХим.*, 19Ж201 (1995).
3. С. А. Ямашкин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1336 (1999).

*Мордовский государственный  
педагогический институт,  
Саранск 430007, Россия  
e-mail: mgpi@si.moris.ru*

*Поступило в редакцию 20.12.2002*

<sup>a</sup>*Московский государственный  
университет им. М. В. Ломоносова,  
Москва 119899, Россия  
e-mail: yumar@org.chem.msu.ru*