

Х. С. Шихалиев, Е. В. Лещева, А. С. Соловьев

2,2,4-ТРИМЕТИЛГИДРОХИНОЛИНЫ В РЕАКЦИИ БИШЛЕРА–МЕЛАУ

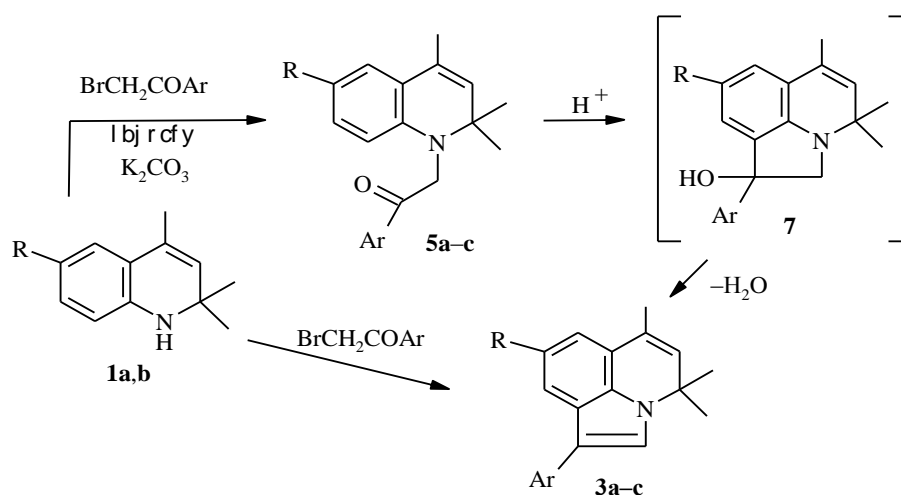
Реакцией Бишлера–Мелау в ряду 6-*R*-2,2,4-триметилгидрохинолинов синтезированы 8-*R*-1-арил-4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины.

Ключевые слова: 8-*R*-1-арил-4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины, 6-*R*-2,2,4-триметилгидрохинолины, реакция Бишлера–Мелау.

Реакция Бишлера–Мелау является одним из удобных методов синтеза индольного цикла на основе первичных и вторичных ароматических аминов. В то же время в литературе редки случаи применения данной реакции для синтеза трициклических систем и нет единого мнения о механизме ее протекания [1–4].

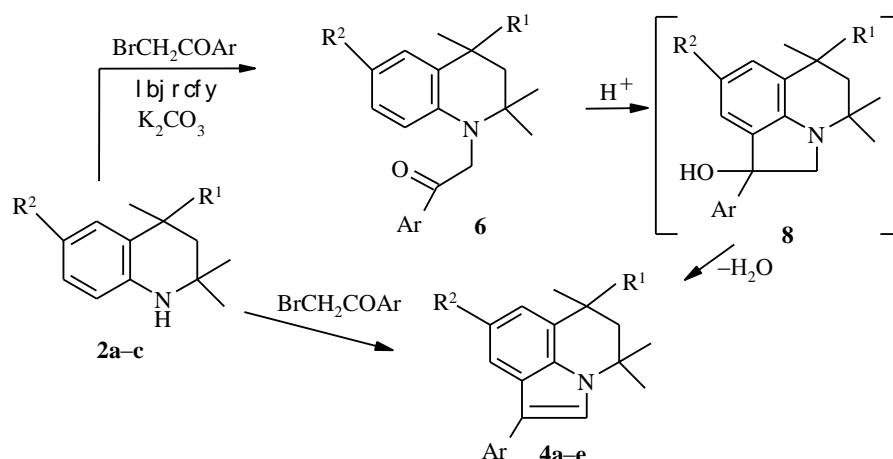
Нами была изучена реакция Бишлера–Мелау в ряду 6-*R*-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолинов (**1a,b**) и 4-*R*¹-6-*R*²-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолинов (**2a–c**), являющихся представителями пространственно затрудненных вторичных гетероциклических аминов [5, 6].

Установлено, что ее проведение в классическом варианте [4, 7] сплавлением триметилдигидрохинолинов **1a,b** и триметилтетрагидрохинолинов **2a–c** с 4-*R*-фенацилбромидами при соотношении 2:1 и температуре 130–150 °С приводит к образованию соответствующих 8-*R*-1-арил-4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов (**3a–c**) и 6-*R*¹-8-*R*²-1-арил-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолинов (**4a–e**) с низкими (15–25%)



1 a R = H, **b** R = Me; **3 a** R = Me, Ar = Ph, **b** R = H, Ar = 4-O₂N-C₆H₄, **c** R = Me, Ar = 4-O₂N-C₆H₄; **5 a** R = H, Ar = 4-O₂N-C₆H₄, **b** R = Me, Ar = Ph, **c** R = Me, Ar = 4-O₂N-C₆H₄

выходами (метод А) (см. табл. 1). При этом, образования сопровождающих синтез Бишлера минорных продуктов перегруппировки-циклизации [4] не обнаружено, а низкие выходы пирролохинолинов **3a–c** и **4a–e** связаны, очевидно, с легко протекающей при высоких температурах ароматизацией исходных гидрохинолинов **1a,b** и **2a–c** за счет выброса молекулы метана [7, 8]. Для триметилдигидрохинолинов **1a,b** в данных условиях в присутствии кислотных катализаторов возможно также протекание побочных реакций полимеризации [9].



2 a $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; **b** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$; **c** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **4 a** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = \text{Ph}$,
b $\text{R}^1 = \text{Ar} = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, **c** $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, **d** $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$,
 $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$, **e** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$; **6** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{Ar} = 4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$

Выходы пирролохинолинов **3a–c** и **4a–e** удалось повысить до 35–45% при проведении реакции в кипящем диметилацетамиде и соотношении реагент–субстрат 1:1 (метод Б). В этом случае акцептором выделяющегося бромистого водорода является диметилацетамид, а кислотным катализатором – его гидробромид. Методом ТСХ установлено, что в этих условиях циклизация идет через образование промежуточных продуктов, очевидно, N-фенацилпроизводных триметилгидрохинолинов.

С целью подтверждения структуры промежуточных продуктов циклизации нами осуществлен синтез N-фенацилпроизводных триметилгидрохинолинов **1a,b** и **2c** взаимодействием последних с 4-R-фенацилбромидами при низких температурах и в присутствии акцепторов бромистого водорода. При подборе условий реакции получения N-фенацилпроизводных были опробованы системы: ацетон – триэтиламин; ацетон–поташ; диоксан–поташ. Наилучшей оказалась последняя система, допускающая использование более высоких температур. По-видимому, *гем*-диметильные группы экранируют атом азота гидрохинолинового цикла, поэтому для протекания реакции с достаточной скоростью необходимо нагревание до 70–80 °С.

Полученные таким образом с удовлетворительными выходами (40–50%) N-фенацилпроизводные 6-R-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолина (**5a–c**) и 2,2,4-триметил-4-фенил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**6**), как и ожидалось, идентичны, по данным ТСХ, промежуточным продуктам циклизации триметилгидрохинолинов в реакции Бишлера–Мелау.

N-Фенацилпроизводные гидрохинолинов **5a–c** и **6** циклизуются при их кипячении в абсолютном диоксане в присутствии кислотных катализаторов (толуолсульфокислота, эфират трехфтористого бора и др.) в соответствующие пирролохинолины **3a–c** и **4a–e**. Реакция, очевидно, идет через стадию образования промежуточных 1-гидрокси-1,2-дигидропирролохинолинов (**7**, **8**) с последующим отщеплением воды. При этом выходы целевых пирролихинолинов также не превышают 40% (метод В).

В спектрах ЯМР ^1H пирролохинолинов **3a–c** и **4a–e** (табл. 2) по сравнению со спектрами соответствующих N-фенацилпроизводных гидрохинолинов **5a–c** и **6** отсутствуют синглетные сигналы метиленовых протонов в области 4.8–4.9 м. д. и в ароматической области появляются характерные синглетные сигналы единственного протона пиррольного цикла в области 7.7–7.8 для 1-фенилпроизводных и 8.1–8.3 м. д. для 1-(4-нитрофенил)производных.

Таким образом, установлено, что реакция Бишлера–Меллау для 2,2,4-триметилгидрохинолинов протекает через стадию образования соответствующих N-фенацилпроизводных и приводит к образованию пирроло-[3,2,1-*i,j*]хинолинов.

Характеристики и выходы синтезированных соединений **3–6** приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Характеристики соединений **3–6**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
3a	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}$	<u>88.00</u>	<u>7.45</u>	<u>5.10</u>	98–100	15 (A), 33 (B)
		87.80	7.32	4.88		
3b	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>75.73</u>	<u>5.90</u>	<u>9.10</u>	169–171	23 (A), 42 (B), 37 (B)
		75.47	5.66	8.81		
3c	$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>76.20</u>	<u>6.34</u>	<u>8.61</u>	176–178	25 (A), 40 (B), 35 (B)
		75.90	6.02	8.43		
4a	$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}$	<u>87.90</u>	<u>7.53</u>	<u>5.28</u>	146–148	18 (A), 30 (B)
		87.59	7.64	5.09		
4b	$\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}$	<u>79.92</u>	<u>7.26</u>	<u>4.17</u>	193–195	20 (A), 39 (B)
		88.88	7.12	3.99		
4c	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>75.21</u>	<u>6.58</u>	<u>9.00</u>	158–160	16 (A), 33 (B)
		75.00	6.25	8.75		
4d	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>75.70</u>	<u>6.87</u>	<u>8.64</u>	179–181	25 (A), 40 (B)
		75.45	6.59	8.38		
4e	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>79.04</u>	<u>6.31</u>	<u>7.25</u>	215–217	18 (A), 45 (B), 38 (B)
		78.79	6.06	7.07		
5a	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>71.50</u>	<u>6.01</u>	<u>8.54</u>	142–143	41
		71.43	6.95	8.33		
5b	$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}$	<u>82.40</u>	<u>7.67</u>	<u>4.81</u>	46–47	47
		82.62	7.54	4.60		
5c	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>72.14</u>	<u>6.40</u>	<u>8.27</u>	154–155	45
		72.00	6.29	8.00		
6	$\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$	<u>75.40</u>	<u>6.32</u>	<u>6.93</u>	165–168	52
		75.36	6.28	6.76		

Спектры ЯМР ^1H соединений 3–6

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д.
3a	1.63 (6H, с, CMe_2); 2.13 (3H, с, 6-Me); 2.43 (3H, с, 8-Me); 5.70 (1H, с, 5-H); 6.8–7.8 (7H, м, H аром.); 7.71 (1H, 2-H)
3b	1.68 (6H, с, CMe_2); 2.15 (3H, с, 6-Me); 5.65 (1H, с, 5-H); 7.1–8.2 (7H, м, H аром.); 8.27 (1H, с, 2-H)
3c	1.60 (6H, с, CMe_2); 2.12 (3H, с, 6-Me); 2.48 (3H, с, 8-Me); 5.70 (1H, с, 5-H); 6.9–8.3 (6H, м, H аром.); 8.29 (1H, с, 2-H)
4a	1.48 (6H, с, CMe_2); 1.82 (3H, д, 6-Me); 1.95 (2H, к. к, 5- CH_2); 3.25 (1H, м, 6-H); 7.10–8.15 (7H, м, H аром.); 7.82 (1H, с, 2-H)
4b	0.85; 1.61 (3H и 3H, с и с, CMe_2); 1.80 (3H, с, 6-Me); 2.39 (2H, д. д, 5- CH_2); 6.8–8.1 (13H, м, H аром.); 7.77 (1H, с, 2-H)
4c	1.38 и 1.48 (3H и 3H, с и с, CMe_2); 1.78 (3H, д, 6-Me); 1.98 (2H, к. к, 5- CH_2); 3.27 (1H, м, 6-H); 7.1–8.2 (7H, м, H аром.); 8.13 (1H, с, 2-H)
4d	1.36 и 1.42 (3H и 3H, с и с, CMe_2); 1.75 (3H, д, 6-Me); 1.93 (2H, к. к, 5- CH_2); 2.44 (3H, с, 6-Me); 3.21 (1H, м, 6-H); 6.9–8.2 (6H, м, H аром.); 8.09 (1H, с, 2-H)
4e	0.85 и 1.75 (3H и 3H, с и с, CMe_2); 2.83 (3H, с, 6-Me); 2.52 (2H, д. д, 5- CH_2); 7.0–8.3 (12H, м, H аром.); 8.12 (1H, с, 2-H)
5a	1.35 (6H, с, CMe_2); 1.98 (3H, с, 4-Me); 4.91 (2H, с, CH_2); 5.35 (1H, с, 3-H); 5.9–8.3 (8H, м, H аром.)
5b	1.29 (6H, с, CMe_2); 1.94 (3H, с, 4-Me); 2.20 (3H, с, 6-Me); 4.79 (2H, с, CH_2); 5.32 (1H, с, 3-H); 6.0–7.7 (8H, м, H аром.)
5c	1.31 (6H, с, CMe_2); 1.95 (3H, с, 4-Me); 2.18 (3H, с, 6-Me); 4.82 (2H, с, CH_2); 5.30 (1H, с, 3-H); 5.9–8.3 (7H, м, H аром.)
6	0.98 и 1.28 (3H и 3H, с и с, CMe_2); 2.01 (3H, с, 4-Me); 2.21 (2H, д. д, CH_2); 4.85 (2H, с, CH_2); 6.0–7.8 (13H, м, H аром.)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H были сняты в DMSO-d_6 на приборе Bruker AM-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС, растворитель DMSO-d_6 . Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ (Silufol UV-254, бензол–хлороформ, 1:1, проявитель пары иода).

Исходные 6-R-2,2,4-триметил-1,2-дигидрохинолины **1a,b** и 4-R¹-6-R²-2,2,4-триметил-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **2a–c** получены, как описано в [10, 11].

N-Фенацилпроизводные гидрохинолинов 5a–c, 6. К раствору 0.01 моль соответствующего гидрохинолина **1a,b** или **2a–c** в 20 мл сухого диоксана добавляют 2.5 г (0.018 моль) свежeproкаленного поташа и 0.01 моль 4-R-фенацилбромида. Реакционную смесь при перемешивании нагревают при 60–80 °С в течение 3 сут, выливают в воду, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из пропан-2-ола.

8-R¹-Арил-4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины (3a–c) и 6-R¹-8-R²-1-арил-4,4,6-триметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,2,1-*ij*]хинолины (4a–e). А. Тщательно перемешивают смесь 0.02 моль гидрохинолина **1a,b** или **2a–c** и 0.01 моль 4-R-фенацилбромида, смесь нагревают до 130–150 °С и поддерживают эту температуру в течение 20–30 мин. Затем реакционную массу выливают в 20 мл концентрированной соляной кислоты, выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат и очищают методом препаративной колоночной хроматографии на Al_2O_3 , элюент CCl_4 . Выпавшие после отгонки элюента кристаллы перекристаллизовывают из смеси метанол–петролейный эфир, 2 : 1.

Б. В 20 мл сухого диметилацетамида растворяют 0.01 моль 4-Р-фенацилбромида, выдерживают при комнатной температуре 30 мин, добавляют 0.01 моль гидрохинолина и кипятят в течение 30 ч. Реакционную массу выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и очищают аналогичным способом как описано в А.

В. К раствору 0.01 моль N-фенацилпроизводного **5a-c** или **6** в 30 мл абсолютного диоксана добавляют 1 г *n*-толуолсульфокислоты или 2 мл эфирата трехфтористого бора и кипятят в течение 20 ч. Целевые продукты выделяют и очищают как описано выше.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин, Д. Е. Дмитриев, *Изв. АН, Сер. хим.*, 400 (1999).
2. С. И. Завьялов, А. Г. Завозин, О. В. Дорофеева, Е. Е. Румянцева, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 509 (1991).
3. Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, А. Н. Кост, *ХГС*, 704 (1967).
4. *Гетероциклические соединения*, под ред. Р. Эльдерфилда, Изд-во иностр. лит., Москва, 1954, **3**, 17.
5. А. Е. Ободовская, З. А. Старикова, Ю. А. Иванов, И. Е. Покровская, *Журн. структур. химии*, **26**, № 5, 93 (1985).
6. А. Е. Ободовская, З. А. Старикова, Х. С. Шихалиев, Ж. В. Шмырева, *Кристаллография*, **35**, 1565 (1990).
7. E. Zobian, W. Kelley, H. Dunathan, *J. Org. Chem.*, **29**, 584 (1964).
8. Т. Д. Некипелова, А. Б. Гагарина, *ДАН*, **231**, 352 (1976).
9. I. W. Elliott, H. C. Dunathan, *Tetrahedron*, **19**, 833 (1963).
10. *Синтезы органических препаратов*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1953, **4**, 186.
11. Б. А. Луговик, П. В. Бородин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, *ХГС*, 1512 (1970).

Воронежский государственный университет,
Воронеж 394693, Россия
e-mail: Krdy@online.ru

Поступило в редакцию 03.04.2000