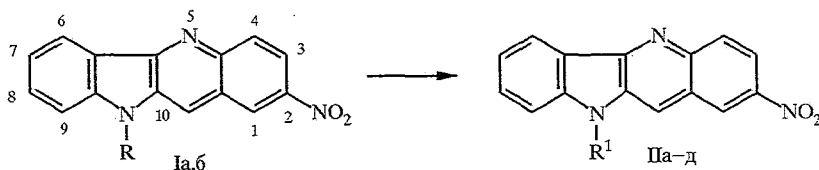


Н. З. Тугушева, С. Ю. Рябова, Н. П. Соловьева, В. Г. Граник

ИССЛЕДОВАНИЯ В РЯДУ ИНДОЛО[3,2-*b*]ХИНОЛИНА

Синтезированы различные 10- γ -аминоалкиламещенные производные на основе 2-нитроиндоло[3,2-*b*]хинолина. Разработан препаративный метод синтеза четвертичной соли 2-ацетиламиноиндоло[3,2-*b*]хинолина.

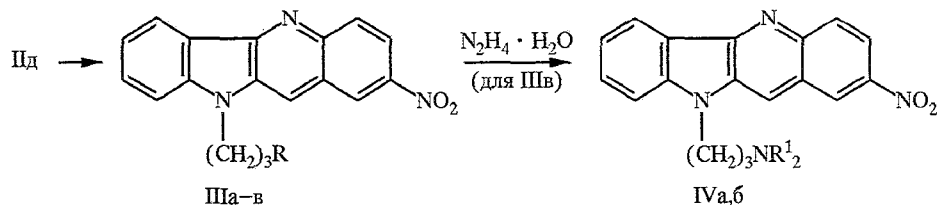
При формилировании по Вильсмейеру производных 3-ариламиноиндола протекает внутримолекулярная циклизация с образованием замещенных индоло[3,2-*b*]хинолинов [1]. Производные этой плоской гетероароматической системы могут представить интерес как потенциальные интеркаляторы — соединения, обладающие противовирусной и противоопухольевой активностью [2]. Настоящая работа посвящена изучению возможности синтеза различных производных этой гетероциклической системы, в том числе и таких, которые имеют в качестве заместителей алкил (диалкил, ацил) аминоалкильные цепочки при индольном атоме азота. На первом этапе исследования было изучено алкилирование 2-нитроиндоло[3,2-*b*]хинолина (Iб) в ДМСО в присутствии щелочи, что создает условия для эффективного образования соответствующего аниона. Взаимодействие соединения Iб в этих условиях с диметилсульфатом, хлористым бензилом, диэтиламино- и диметиламиноэтилхлоридами гладко приводит к соответствующим 10-алкилпроизводным IIа—г. Легко протекает реакция и с бромхлорпропаном, что создает дополнительные возможности для синтеза новых 10- γ -ами-



I а R = COCH₃, б R = H; а R¹ = Me, б R¹ = CH₂Ph, в R¹ = (CH₂)₂NEt₂,

г R¹ = (CH₂)₂NMe₂, д R¹ = $\overset{\alpha}{\text{CH}_2}\overset{\beta}{\text{CH}_2}\overset{\gamma}{\text{CH}_2}\text{Cl}$

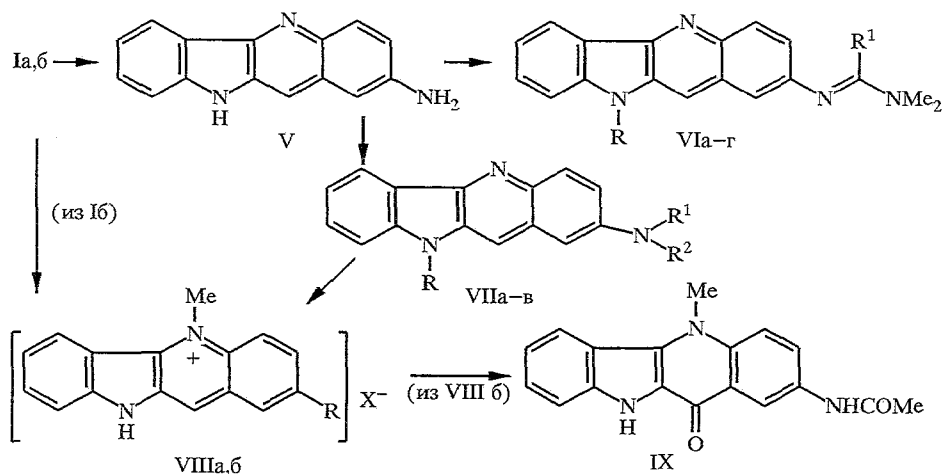
нопропилзамещенных соединений. Действительно, 10- γ -хлорпропилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIд) легко взаимодействует с пиперидином и морфолином с образованием соответствующих 10-пиперидино- и морфолинопропилпроизводных IIIа,б. Так же гладко протекает процесс взаимодействия соединения IIд с фталимидом калия. Полученное фталимидопроизводное IIIв легко вступает в реакцию с гидразингидратом в условиях реакции Габриэля и полученное таким образом γ -аминопропильное производное IVа идентифицировано путем его N-ацетилирования с образованием 2-нитро-10- γ -диацетиламинопропилиндоло[3,2-*b*]хинолина (IVб).



III а R = морфолино, б R = пиперидино, в R = фталимидо;

IV а R¹ = H, б R¹ = COMe

Другое направление синтеза производных исследуемой системы основано на восстановлении 2-нитрогруппы с образованием 2-аминозамещенного индолохинолина V. Оказалось, что как соединение Iб, так и его 10-ацетилпроизводное Ia гладко восстанавливаются гидразингидратом в присутствии никеля Ренея — в результате с высокими выходами образуется производное V; в случае ацетилзамещенного Ia в процессе восстановления протекает также реакция 10-деацетилирования. Конденсация 2-аминопроизводного V с диэтилацеталем диметилформамида приводит к соответствующему амидину VIa, причем анализ соединений, содержащихся в маточном растворе, с помощью масс-спектров показал, что помимо основного процесса — амидинового синтеза протекает также процесс N-алкилирования с образованием 10-этилпроизводного VIб, которое, однако, выделить не удалось. Такого типа N-алкилирование характерно для амидацеталей и хорошо документировано в литературе [3]. Более сложная картина наблюдается при изучении взаимодействия соединения V с диэтилацеталем диметилацетамида — в этом случае образуется многокомпонентная смесь, содержащая, по данным ПМР и масс-спектров, наряду с целевым амидином продукты N-алкилирования и полимерные соединения.



VI a R = R¹ = H, б R = Et, R¹ = H, в R = R¹ = Me, г R = Et, R¹ = Me;

VII a R = R¹ = H, R² = COMe, б R = R¹ = R² = COMe, в R = R¹ = COMe, R² = H;

VIII a R = NO₂, X = I⁻ или MeSO₄⁻, б R = NHCOMe, X = I⁻

Ацетилирование соединения V в различных условиях приводит к образованию всех возможных N-ацетилпроизводных — при взаимодействии с уксусным ангидридом в мягких условиях с почти количественным выходом выделено 2-N-ацетилпроизводное VIIa, кипячение в Ac₂O приводит, в основном, к 2-бисацетиламино-10-ацетилиндолу [3,2-б]хинолину (VIIб), а в качестве минорного продукта реакции выделено и идентифицировано бисацетиламинопроизводное VIIв. Таким образом, рассмотренные выше результаты показывают возможность использования функционального заместителя в положении 2 и реакций по индольной группе NH в положении 10 для синтеза различных замещенных индоло [3,2-б]хинолинов.

Другой особенностью исследуемой системы является наличие пиридинового атома азота в положении 5. Сначала мы попытались ввести в реакцию алкилирования (в отсутствие щелочного агента) нитропроизводное Iб. Однако все попытки разработки удобного в препаративном отношении метода получения четвертичной соли с использованием как йодистого метила, так и диметилсульфата не привели к желаемому результату — при

Данные спектров ПМР соединений IIa—в, IIIa, IVa,б, V, VIIa—в, VIIIб, IX в ДМСО-D₆

Соединение	Величины химических сдвигов, δ (м. д.)								
	1-Н (с с подр.)	3-Н (к)	4-Н (д)	6-Н (д)	7-Н (т)	8-Н (т)	9-Н (д)	11-Н (с)	2-Н, 10-Н
IIa*	9,04	8,25	8,30	8,37	7,32	7,71	7,66	8,61	3,91 (с, 3Н, 10-CH ₃)
IIб* ²	9,15	8,35	8,38	8,45	7,40	7,75	7,81	8,88	5,76 (с, 2Н, CH ₂ Ph), 7,29 (узк. м, 5Н, Ph)
IIв	9,19	8,33	8,36	8,42	7,36 (с подр.)	7,76 (узк. м)		8,80	0,72 (т, 6Н, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2,47 (к, 4Н, N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2,82 (т, 2Н, β -CH ₂), 4,52 (т, 2Н, α -CH ₂)
IIIa*	9,11	8,32	8,35	8,42	7,39 (с подр.)	7,76 (узк. м)		8,73	2,37 (кв, 2Н, β -CH ₂), 3,70 (т, 2Н, γ -CH ₂), 4,61 (т, 2Н, α -CH ₂)
IIIa	9,11	8,31	8,35	8,41	7,37 (с подр.)	7,76 (узк. м)		8,75	1,33 (м, 2Н, δ -CH ₂), 1,42 (м, 4Н, 2 δ -CH ₂), 2,01 (кв, 2Н, β -CH ₂), 2,16 (м, 6Н, γ -CH ₂ + 2 δ -CH ₂), 4,49 (т, 2Н, α -CH ₂)
IVa	9,14	8,32	9,36	8,42	7,37	7,78 (узк. м)		8,81	1,93 (кв, 2Н, β -CH ₂), 2,58 (т, 2Н, γ -CH ₂), 4,53 (т, 2Н, α -CH ₂)
IVб	9,15	8,35	8,38	8,44	7,40	7,80 (узк. м)		8,84	2,10 (уш. м, 2Н, β -CH ₂), 2,22 (с, 6Н, N(COCH ₃) ₂), 3,70 (уш. т, 2Н, γ -CH ₂), 4,55 (т, 2Н, α -CH ₂)
V*	6,89	7,06	7,83	8,16	7,15 (м)	7,43 (узк. м)		7,77	5,25 (уш. с, 2Н, 2-NH ₂), 10,82 (уш. с, 1Н, 10-NH)
VIa	8,47	7,66	8,10	8,29	7,26	7,58	7,53	8,14	2,13 (с 3Н, 2-NHCOCH ₃), 10,20 (уш. с, 1Н, 2-NHCOCH ₃), 11,30 (уш. с, 1Н, 10-NH)
VIIб	8,17	7,69	8,25	8,39	7,55	7,75	8,38	9,06	2,26 (с, 6Н, 2-N(COCH ₃) ₂), 2,95 (с, 3Н, 10-COCH ₃)
VIIв	8,53	7,76	8,08	8,30	7,50	7,67	8,34	8,80	2,15 (с, 3Н, 2-NHCOCH ₃), 10,30 (уш. с, 1Н, 2-NHCOCH ₃), 2,97 (с, 3Н, 10-COCH ₃)
VIIIб	8,82	8,02	8,64	8,72	7,47	7,87	7,77	9,12	2,14 (с, 3Н, 2-NHCOCH ₃), 10,52 (с, 1Н, 2-NHCOCH ₃), 4,96 (с, 3Н, 5-CH ₃), 12,70 (с, 1Н, 10-NH)
IX	8,68	7,98	7,92	8,37	7,18	7,47	7,55	—	2,09 (с, 3Н, 2-NHCOCH ₃), 10,20 (с, 1Н, 2-NHCOCH ₃), 4,35 (с, 3Н, 5-CH ₃), 11,88 (уш. с, 1Н, 10-NH)

* Температура съемки +90 °С.

кипячении в толуоле получена сложная смесь, содержащая 40% исходного Ib и только 15% четвертичной соли VIIa, а нагревание в ДМФА приводит к смеси соединений Ib и VIIa в соотношении 60 : 40. Полученные данные показывают, что процесс кватернизации по пиридиновому азоту протекает весьма медленно (и, возможно, обратимо), что, по-видимому, связано с сильным электроноакцепторным эффектом нитрогруппы. Исходя из этого предположения на следующем этапе в качестве исходного соединения было выбрано 2-ацетиламинопроизводное VIIa. Продолжительная выдержка соединения VIIa с иодистым метилом ДМФА при комнатной температуре приводит к кватернизированному соединению VIIIб с количественным выходом. Как и следовало ожидать, все сигналы протонов в спектре ПМР соли VIIIб сдвинуты в слабое поле по сравнению с сигналами основания VIIa (см. табл. 1). Синтезированная четвертичная соль VIIIб является перспективным исходным соединением для создания новой функциональной группы в индолохинолиновой системе. В рамках данной работы эта возможность была исследована путем обработки соли VIIIб щелочью в ДМСО

Таблица 2

Физико-химические характеристики синтезированных соединений Па—д, Ша—в, IVб, V, VIa, VIIa,б

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C (растворитель для перекристаллизации)	M ⁺	Выход, %
		C	H	N			
Па	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₂	<u>69,51</u> 69,31	<u>4,12</u> 3,97	<u>15,22</u> 15,16	254...256 (ДМФА)	277	100
Пб	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O ₂	<u>74,80</u> 74,79	<u>4,28</u> 4,25	<u>11,83</u> 11,90	246...248 (ДМФА : метанол)*	353	100
Пв	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>69,62</u> 69,61	<u>5,98</u> 6,08	<u>15,35</u> 15,47	136...138 (метанол)	362	77
Пг	C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂	<u>68,44</u> 68,26	<u>5,33</u> 5,39	<u>16,59</u> 16,77	170...171 (метанол)	334	100
Пд	C ₁₈ H ₁₄ N ₃ ClO ₂	<u>63,50</u> 63,62	<u>4,24</u> 4,12	<u>12,44</u> 12,37	223...225 (ДМФА : метанол)*	353	100
Ша	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₂	<u>71,35</u> 71,13	<u>6,14</u> 6,19	<u>14,46</u> 14,43	135...137 (метанол)	388	60
Шб* ²	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>65,31</u> 65,51	<u>5,79</u> 5,67	<u>13,85</u> 13,73	115...116 (метанол)	390	96
Шв	C ₂₆ H ₁₈ N ₄ O ₄	<u>69,42</u> 69,33	<u>4,02</u> 4,00	<u>12,60</u> 12,44	312...314 (ДМФА)	450	93
IVб	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₄	<u>65,49</u> 65,35	<u>4,94</u> 4,95	<u>13,75</u> 13,86	114...115 (метанол)	404	63
V	C ₁₅ H ₁₁ N ₃	<u>77,35</u> 77,25	<u>4,96</u> 4,72	<u>17,93</u> 18,03	300 (ДМФА)	233	73
VIa	C ₁₈ H ₁₆ N ₄	<u>74,93</u> 75,00	<u>5,65</u> 5,56	<u>19,56</u> 19,44	289...292 (метанол)	288	71
VIIa* ²	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O	<u>72,71</u> 72,52	<u>4,85</u> 4,87	<u>14,80</u> 14,93	341...343 (этилацетат)	275	100 (А) 92 (Б)
VIIб	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>69,99</u> 70,19	<u>4,77</u> 4,74	<u>11,58</u> 11,70	235...237 (этилацетат)	359	65

* Соотношение растворителей для Пб — 14 : 10; для Пд — 1 : 1.

*² Соединения Пб и VIIa существуют в виде кристаллогидратов: Пб (C₂₂H₂₂N₄O₂ · 0,7 H₂O), содержание воды найдено, %: 3,22; вычислено, %: 3,12; VIIa (C₁₇H₁₃N₃O · 0,35 H₂O), содержание воды найдено, %: 2,67; вычислено, %: 2,24.

при нагревании. В результате с выходом 36% синтезирован 2-ацетиламино-5-метилиндоло[3,2-*b*]хинолин-11 (IX). Разработанный метод открывает весьма интересные возможности синтеза и исследования новых производных изучаемой гетероциклической системы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Масс-спектры соединений получены на масс-спектрометре Finnigan MAT SSQ-710 с непосредственным вводом образца в источник ионов. Энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Температура ионизационной камеры 150 °С. Спектры ЯМР ¹H соединений записаны на приборе Unity - 400 (Varian), внутренний стандарт TMS. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью веществ осуществляли методом ТСХ на пластинке Silufol UV-254 в системе хлороформ—метанол, 10 : 1. Проявление в УФ свете.

2-Нитро-10-метилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIa). К суспензии 0,9 г (16 ммоль) КОН в 8 мл ДМСО добавляют 1 г (4 ммоль) соединения Ib. Смесь перемешивают 30 мин при 20 °С. Добавляют 2,4 г (16 ммоль) диметилсульфата порциями по 0,6 г (до исчезновения исходного на хроматограмме) в течение 1,5 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7, метанолом. Получают 1 г соединения IIa.

2-Нитро-10-бензилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIб) получают аналогично соединению IIa из 1 г (4 ммоль) соединения Ib и 1 г (8 ммоль) хлористого бензила, выход 1,35 г.

2-Нитро-10-диэтиламиноэтилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIв). К суспензии 1,28 г (32 ммоль) NaOH в 15 мл ДМСО добавляют 2 г (8 ммоль) соединения Ib. Смесь перемешивают 30 мин при 20 °С. Добавляют 2,8 г (16 ммоль) гидрохлорида диэтиламиноэтилхлорида и перемешивают 4 ч при 20 °С. К реакционной массе добавляют 40 мл метанола и отфильтровывают кристаллический осадок, промывают водой до pH 7. Получают 2,12 г соединения IIв.

2-Нитро-10-диметиламиноэтилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIг). Получают из 1,1 г (4 ммоль) соединения Ib, 1,28 г (32 ммоль) NaOH и 2,28 г (16 ммоль) гидрохлорида диметиламиноэтилхлорида в условиях синтеза соединения IIв. Реакционную массу выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Получают 1,4 г соединения IIг.

2-Нитро-10-хлорпропилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIд). Получают из 6,3 г (24 ммоль) соединения Ib, 3,84 г (96 ммоль) NaOH и 7,56 г (48 ммоль) 1-хлор-3-бромпропана в условиях синтеза соединения IIв. Реакция экзотермична. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают метанолом, водой до pH 7. Получают 7,55 г соединения IIд.

2-Нитро-10-пиперидинопропилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIа). Раствор 2 г (5,9 ммоль) хлорпроизводного IIд в 10 мл пиперидина кипятят 20 мин. Охлаждают до 20 °С, выпадает осадок, добавляют 150 мл воды, отфильтровывают, промывают водой. Получают 1,37 г соединения IIа.

2-Нитро-10-морфолинопропилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIб). Получают из 2 г (5,9 ммоль) хлорпроизводного IIд и 10 мл морфолина в условиях синтеза соединения IIа. Получают 2,2 г соединения IIб.

2-Нитро-10-фтальмидопропилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IIв). Суспензию 3,55 г (10 ммоль) хлорпроизводного IIд, 3,05 г (16 ммоль) фтальмида калия в 15 мл ДМФА перемешивают 40 мин при 100 °С. Охлаждают до 20 °С, добавляют 100 мл воды, отфильтровывают осадок, промывают водой. Получают 4,35 г соединения IIв.

2-Нитро-10-γ-аминопропилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IVa). К суспензии 6 г (13 ммоль) фталлилпроизводного IIв в 60 мл этанола добавляют 7,5 мл гидразингидрата и перемешивают при кипении 2,5 ч. Охлаждают до 20 °С. К реакционной массе добавляют 100 мл этанола и 50 мл водного аммиака (25%), полученную суспензию перемешивают 10 мин, отфильтровывают осадок, промывают этанолом. Получают 4,2 г соединения IVa.

2-Нитро-10-γ-диацетиламинопропилиндоло[3,2-*b*]хинолин (IVб). Смесь 0,5 г (1,6 ммоль) аминопроизводного IVa и 2 мл уксусного ангидрида кипятят 1,5 ч. К охлажденной реакционной массе добавляют 10 мл метанола, выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом. Получают 0,4 г соединения IVб.

2-Амино-10H-индоло[3,2-*b*]хинолин (V). А. К суспензии 9,15 г (30 ммоль) соединения Ia в 200 мл пропанола-2 добавляют 52 мл гидразингидрата и перемешивают 15 мин при 20 °С. Затем при медленном нагревании и перемешивании порциями добавляют суспензию скелетного никеля в пропаноле-2 (8 г в 25 мл) до прекращения выделения водорода. Реакционную массу

перемешивают 3 ч при 85...90 °С, выдерживают 20 ч при 20 °С. Отфильтровывают катализатор. Фильтрат упаривают, получают 0,25 г соединения V. Катализатор кипятят в ДМФА (3 × 180 мл). Отфильтровывают катализатор. Фильтрат упаривают. Получают 4,85 г соединения V.

Б. Получают из 0,79 г (3 ммоль) соединения Ib аналогично способу А. Температура плавления смешанной пробы вещества с образцом, полученным по способу А, не показывает депрессии.

2-Диметиламиноэтиленимино-10Н-индоло[3,2-*b*]хинолин (VIa) и 2-диметиламино-метиленимино-10-этилиндоло[3,2-*b*]хинолин (VIб). Смесь 2 г (8,6 ммоль) соединения V, 3 мл 70% ацетата диметилформамида в 10 мл ДМФА перемешивают при слабом кипении 10 мин. Выдерживают 20 ч при 20 °С (контроль ТСХ). Реакционная масса закристаллизовывается. Затем добавляют еще 2 мл ДМФА и 1 мл 70% ацетата ДМФА и выдерживают 48 ч при 20 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом, получают 1,75 г соединения VIa. Фильтрат реакционной массы выливают в воду, выпавший осадок отфильтровывают, получают 0,45 г смеси соединений VIa,б (M_1^+ 316, M_2^+ 288).

2-Ацетиламино-10Н-индоло[3,2-*b*]хинолин (VIIa). А. К суспензии 0,3 г (1,3 ммоль) соединения V в 3 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0,19 г (1,9 ммоль) уксусного ангидрида. Наблюдается экзотерма. Реакционную массу перемешивают 30 мин при 40 °С и 40 мин при 90 °С (контроль ТСХ). Затем к охлажденной до 20 °С реакционной массе добавляют 15 мл метанола, выпавший осадок отфильтровывают, промывают этилацетатом. Получают 0,36 г соединения VIIa.

Б. Получают аналогично способу А с той разницей, что реакционную массу выдерживают 1 ч при 20 °С. Температура плавления смешанной пробы вещества с образцом, полученным по способу А, не показывает депрессии.

2-Диацетиламино-10-ацетилиндоло[3,2-*b*]хинолин (VIIIб) и 2-ацетиламино-10-ацетилиндоло[3,2-*b*]хинолин (VIIIв). Суспензию 0,3 г (1,3 ммоль) соединения V в 5 мл уксусного ангидрида кипятят 3,5 ч. Отфильтровывают осадок из горячей реакционной массы, промывают этилацетатом. Получают 0,03 г соединения VIIIв (7%). $T_{пл}$ 290 °С (с разл.). M^+ 317. Найдено, %: N 13,15. $C_{18}H_{15}N_3O_2$. Вычислено, %: N 13,25. Из фильтрата при охлаждении получают 0,3 г соединения VIIIб.

Иодид 2-ацетиламино-5-метил-10Н-индоло[3,2-*b*]хинолина (VIIIб). К раствору 0,3 г (2 ммоль) соединения VIIa в 7 мл ДМФА добавляют порциями по 1 мл 5 мл иодистого метила в течение 10 сут при 20 °С (контроль ТСХ). Отфильтровывают осадок, промывают метанолом. Выход 0,45 г (100%) соли VIIIб. $T_{пл}$ 320...325 °С (с разл.). M^+ 289 (128). Найдено, %: N 9,83. $C_{18}H_{16}N_3IO$. Вычислено, %: N 10,07.

2-Ацетиламино-5-метил-10Н-индоло[3,2-*b*]хинолин-11 (IX). К суспензии 0,4 г (10 ммоль) NaOH в 5 мл ДМСО добавляют 0,3 г (1 ммоль) соли VIIIб, перемешивают 4,5 ч при 60 °С. К реакционной массе приливают 20 мл метанола, отфильтровывают выпавший осадок, промывают метанолом. Выход 0,08 г соединения IX (36%). $T_{пл}$ > 350 °С (из ДМФА). M^+ 305. Найдено, %: N 14,01. $C_{18}H_{15}N_3O_2$. Вычислено, %: N 13,77.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 97-03-33066а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рябова С. Ю., Тугушева Н. З., Алексеева Л. М., Граник В. Г. // Хим.-фарм. журн. — 1996. — Т. 30, № 7. — С. 42.
2. Альберт Э. // Избирательная токсичность. — М.: Мир, 1971. — С. 239.
3. Граник В. Г., Жидкова А. М., Глушков Р. Г. // Успехи химии. — 1977. — Т. 46. — С. 691.

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119021, Россия

Поступило в редакцию 02.06.97