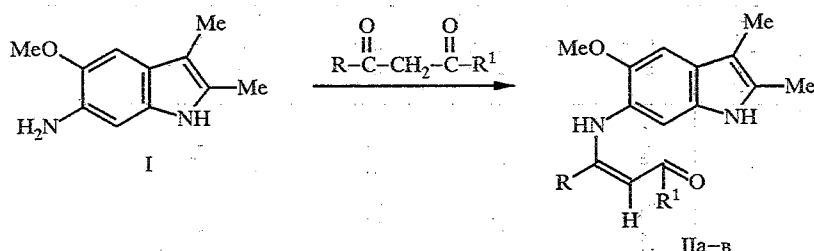


С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская

О СИНТЕЗЕ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ ИЗ 2,3-ДИМЕТИЛ-5-МЕТОКСИ-6-АМИНОИНДОЛА

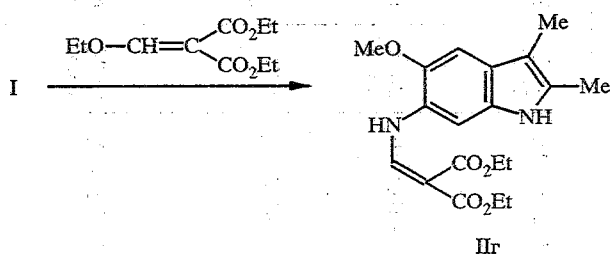
Образование енаминокетонов, енаминокротоната и аминометиленмалоната из 2,3-диметил-5-метокси-6-аминоиндола протекает значительно труднее, чем в случае 7-метоксианалога. Такая же закономерность наблюдается при превращении енаминов в соответствующие пирролохинолины независимо от условий проведения циклизации.

Изучая влияние метоксильной группы в бензольном кольце 2,3-диметил-6-аминоиндолов на способность последних вступать в реакции конденсации с дикарбонильными соединениями с дальнейшей циклизацией, мы обнаружили [1], что метоксигруппа в положении 7 благоприятствует образованию как енаминов, так и соответствующих пирролохинолинов. Вызывает интерес поведение в аналогичных реакциях 2,3-диметил-5-метокси-6-аминоиндола (I). Мы установили, что аминоиндол I при нагревании с diketонами образует соответствующие енамины IIa,б, а с ацетоуксусным эфиром в бензоле со следами уксусной кислоты — енаминокротонат IIв.



IIa R = R¹ = Me; б R = R¹ = Ph; в R = Me, R¹ = OEt

Аналогично, кипячение аминоиндола I с этоксиметиленмалоновым эфиром приводит к аминометиленмалонату IIг.



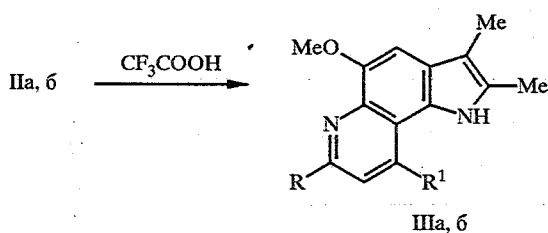
Во всех случаях использования соединения I для окончания реакции требуется более длительное нагревание, чем для 7-метоксианалога. Время превращений, спектральные и другие характеристики соединений II приведены в табл. 1.

Енаминокетоны IIa,б в трифторуксусной кислоте превращаются в соответствующие пирролохинолины IIIa,б с угловым сочленением колец. Однако в отличие от енаминокетонов с метоксигруппой в положении 7, для которых реакция заканчивается в течение 1,5...2 ч, для циклизации енамина IIa в пирролохинолин IIIa требуется кипячение в течение 14 ч (контроль хроматографический).

Условия получения и характеристики енаминов II

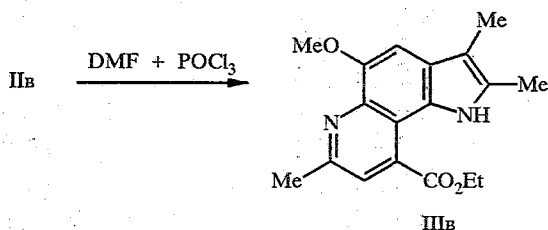
Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			$T_{пл}, ^\circ C$	R_f (система)	УФ спектр		Спектр ПМР, δ , м. д.	Условия и продолжительность реакции	Выход, %
		С	Н	М*			λ_{max}	$\lg \epsilon$			
Па, 4-(2,3-диметил-5-метоксииндолил-6)аминопентен-3-он-2	$C_{16}H_{20}N_2O_2$	$\frac{70,16}{70,56}$	$\frac{7,10}{7,40}$	$\frac{272}{272}$	183,5...184,5	0,07 (А)	207, 225, 323	4,33, 4,29, 4,18	1,94 (3H, с, β -CH ₃); 2,01 (3H, с, α -CH ₃); 2,19 (3H, с, 3-CH ₃); 2,33 (3H, с, 2-CH ₃); 3,82 (3H, с, O-CH ₃); 5,19 (1H, с, H _{вин}); 6,99 (1H, с, 4-H); 7,05 (1H, с, 7-H); 10,37 (1H, с, 1-H); 12,17 (1H, с, H _{имин})	а, 4 ч	33
Пб, 1,3-дифенил-3-(2,3-диметил-5-метоксииндолил-6)аминопропен-3-он-1	$C_{26}H_{24}N_2O_2$	$\frac{78,25}{78,76}$	$\frac{6,32}{6,10}$	$\frac{396}{396}$	172...173	0,53 (А)	207, 245 (пл), 303, 417	4,39, 4,23, 4,09, 4,02	2,15 (3H, с, 3-CH ₃); 2,25 (3H, с, 2-CH ₃); 3,90 (3H, с, OCH ₃); 6,07 (1H, с, H _{вин}); 6,43 (1H, с, 4-H); 6,93 (1H, с, 7-H); 7,70 (10H, м, 2C ₆ H ₅); 10,15 (1H, с, 1-H); 12,74 (1H, с, NH _{имин})	б, 4 ч	32
Пв, этилоый эфир β -(2,3-диметил-5-метоксииндолил-6)амино]кроновой кислоты	$C_{19}H_{24}N_2O_5$	$\frac{67,11}{67,53}$	$\frac{7,01}{7,33}$	$\frac{302}{302}$	123...124	0,48 (А)	214, 313	4,72, 4,23	* ² 1,25 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7$ Гц); 1,75 (3H, с, β -CH ₃); 2,07 (3H, с, 3-CH ₃); 2,18 (3H, с, 2-CH ₃); 3,66 (3H, с, OCH ₃); 4,06 (2H, к, OCH ₂ CH ₃ , $J = 7$ Гц); 4,50 (1H, с, H _{вин}); 6,58 (1H, с, 4-H); 6,73 (1H, 7-H); 8,46 (1H, с, NH _{имин}); 9,92 (1H, с, 1-H)	в, 9 ч	38
Пг, диэтилоый эфир N-(2,3-диметил-5-метоксииндолил-6)аминометиленмалоновой кислоты	$C_{19}H_{24}N_2O_5$	$\frac{63,20}{63,32}$	$\frac{6,63}{6,71}$	$\frac{360}{360}$	159...160	0,15 (А)	210, 229, 285 (пл), 364	4,28, 4,25, 3,90, 4,28	1,27 (6H, м, 2CH ₂ CH ₃); 2,18 (3H, с, 3-CH ₃); 2,32 (3H, с, 2-CH ₃); 3,90 (3H, с, OCH ₃); 4,20 (4H, м, 2CH ₂ CH ₃); 7,05 (1H, с, 7-H); 7,20 (1H, с, 4-H); 8,50 (1H, д, H _{вин} , $J = 16$ Гц); 10,40 (1H, с, 1-H); 11,02 (1H, д, NH _{имин} , $J = 16$ Гц)	г, 4 ч	67

* 2 Масс-спектрометрически.
В CCl₄ относительно ГМДС.

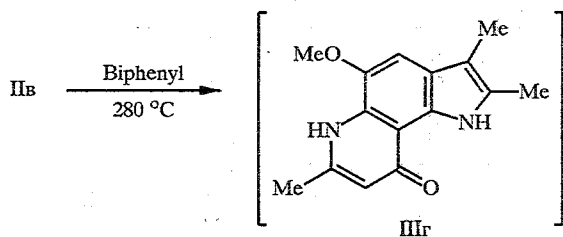


IIIa R = R¹ = Me, б R = R¹ = Ph

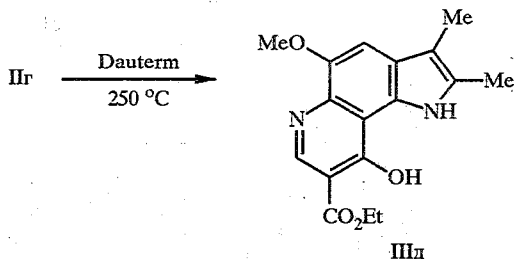
Еще более длительного нагревания (20 ч) требует процесс образования пирролохинолина IIIб из енамина IIб. Такая же закономерность наблюдается и для циклизации аминокротоната IIв в условиях реакции Вильсмейера.



Казалось бы, образование угловых пирролохинолинов при термической циклизации соединений IIв,г должно протекать гладко, так как оно предпочтительно даже в случае двух свободных *o*-положений [2]. Вопреки этому высокотемпературная циклизация соединения IIв (кипячение в дифениле) требует существенного увеличения времени реакции, что приводит к сильному осмолению. Это затрудняет выделение пирролохинолона IIIв в чистом виде и о его образовании можно судить лишь качественно по данным ТСХ.



В случае енаминалоната IIг также требуется более длительное нагревание, чем для соответствующего 7-метоксипроизводного, однако пирролохинолин IIIг удается выделить. Это связано, по-видимому, с несколько большей реакционной способностью соединения IIг, что позволяет снизить температуру циклизации (с 280 до 250 °C).



Физико-химические данные, подтверждающие строение полученных пирролохинолинов III, приведены в табл. 2.

Условия получения и характеристики пирролохинолинов III

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % 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 ε			
IIIa, 2,3,7,9-тетраметил-5-метокси-пирроло [2,3-f]хиолин	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O	<u>75,70</u> 75,56	<u>6,99</u> 7,13	<u>254</u> 254	256...258	0,20 (Б)	210, 244, 286	4,24, 4,00, 4,37	2,24 (3H, с, 3-CH ₃); 2,47 (3H, с, 2-CH ₃); 2,62 (3H, с, 9-CH ₃); 2,91 (3H, с, 7-H); 4,02 (3H, с, OCH ₃); 7,19 (1H, с, 8-H); 7,22 (1H, с, 4-H); 10,20 (1H, с, 1-H)	д, 14 ч	52
IIIб, 2,3-диметил-7,9-дифенил-5-метокси-пирроло [2,3-f]хиолин	C ₂₆ H ₂₂ N ₂ O	<u>82,03</u> 82,51	<u>5,40</u> 5,86	<u>378</u> 378	191...192	0,47 (А)	208, 270, 313	4,32, 4,02, 4,32	2,11 (3H, с, 3-CH ₃); 2,19 (3H, с, 2-CH ₃); 4,08 (3H, с, OCH ₃); 7,85 (12H, м, 4-, 8-H и 7-, 9-C ₆ H ₅)	д, 20 ч	25
IIIв, 2,3,7-триметил-5-метокси-8-этоксикарбонилпирроло [2,3-f]хиолин	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₃	<u>69,30</u> 69,21	<u>6,31</u> 6,45	<u>312</u> 312	244...245	0,76 (Б)	208, 240 (пл), 257, 313	4,34, 4,20, 4,27, 4,23	1,40 (3H, т, OCH ₂ CH ₃ , J = 7 Гц); 2,27 (3H, с, 3-CH ₃); 2,40 (3H, с, 2-CH ₃); 2,90 (3H, с, 7-CH ₃); 4,00 (3H, с, OCH ₃); 4,41 (2H, к, OCH ₂ CH ₃ , J = 7 Гц); 7,30 (1H, с, 4-CH ₃); 9,13 (1H, с, 9-H); 11,60 (1H, с, 1-H)	е, 12 ч	36
IIIд, 2,3-диметил-9-гидрокси-5-метокси-8-этоксикарбонилпирроло [2,3-f]хиолин	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	<u>64,51</u> 64,96	<u>5,15</u> 5,77	<u>314</u> 314	235...237	0,52 (Б)	210, 233, 260, 333	4,16, 4,29, 4,35, 3,89	1,33 (3H, т, CH ₂ CH ₃ , J = 7 Гц); 2,34 (3H, с, 3-CH ₃); 2,52 (3H, с, 2-CH ₃); 4,02 (3H, с, OCH ₃); 4,30 (2H, к, CH ₂ CH ₃ , J = 7 Гц); 7,28 (1H, с, 4-H); 8,52 (1H, с, 7-H); 11,00 (1H, с, OH); 11,40 (1H, с, 1-H)	ж, 30 мин	30

* Масс-спектрометрически.

Обобщая полученные экспериментальные данные, можно сказать, что образование енаминокетонов, аминокротоната и аминометиленималоната из 2,3-диметил-5-метокси-6-аминоиндола затруднено по сравнению с 7-метоксисаналогом, видимо, за счет уменьшения нуклеофильности амина I. В еще большей степени метоксигруппа в положении 5 снижает реакционную способность положения 7 индольного ядра в реакциях циклизации с образованием пиридинового цикла. Однако, несмотря на более жесткие условия проведения циклизации и более низкие выходы, 2,3-диметил-5-метокси-6-аминоиндол может быть использован для получения пирролохинолинов заведомо углового строения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на приборе AC-200P (Bruker) в ДМСО- D_6 , внутренний стандарт ТМС. УФ спектры измерены на спектрофотометре Specord в этаноле. Масс-спектры получены на масс-спектрометре Varian MAT-112. Контроль за чистотой выделенных соединений проводили хроматографически на Silufol UV-254 в системах: бензол—этилацетат, 10 : 1 (А); этилацетат—метанол, 10 : 1 (Б). Енамины II и пирролохинолины III получены по методикам, описанным в работе [1]. Условия образования енаминов из aminoиндола I: а — кипячение с ацетилацетоном, б — нагревание с дибензоилметаном при 170...180 °С, в — кипячение с ацетоуксусным эфиром в бензоле со следами уксусной кислоты, г — кипячение с этоксиметиленималоновым эфиром в спирте. Условия циклизации енаминов: д — кипячение в трифторуксусной кислоте, е — кипячение в хлороформе с реактивом Вильсмейера, ж — кипячение в дауртерме. Соединения Па,б,в, Пб,в,д перекристаллизовывают из смеси гептана с бензолом, соединения Пг, Пж,г — из водного спирта. Константы, спектральные и другие характеристики, а также условия и время проведения реакций приведены в табл. 1 и 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 75.
2. Ямашкин С. А., Юдин Л. Г., Кост А. Н. // ХГС. — 1983. — № 4. — С. 493

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