

Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, И. З. Муллагалин, И. О. Майданова

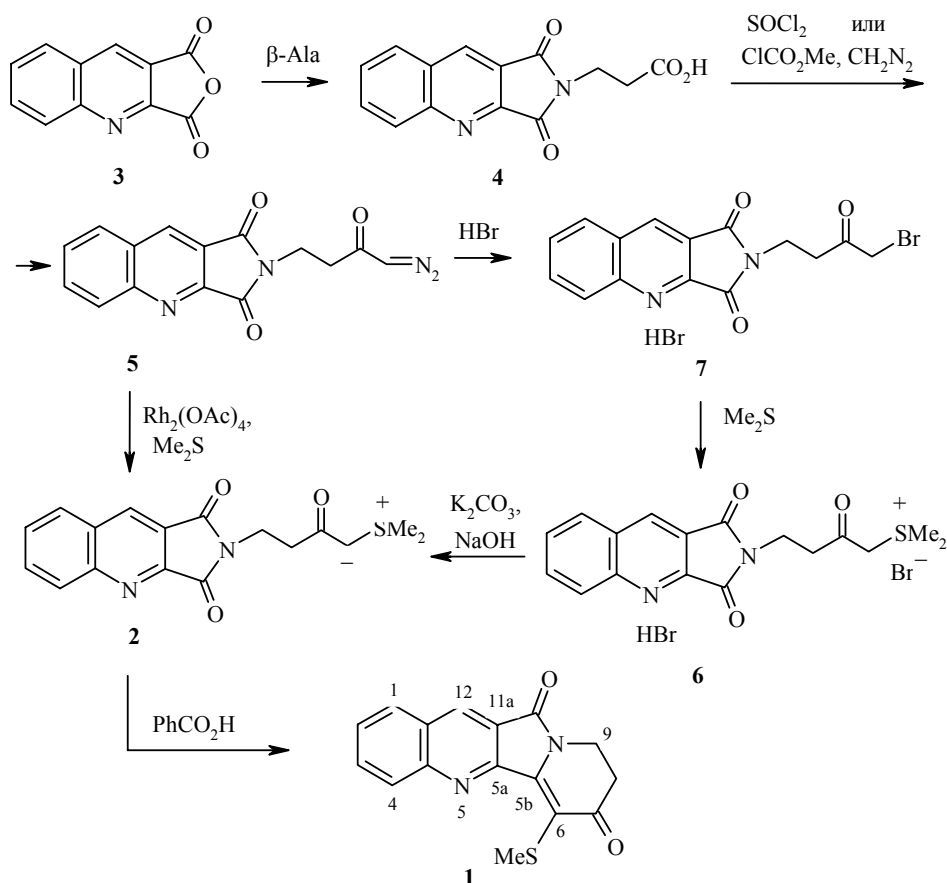
**НОВЫЙ СИНТЕЗ
ДИГИДРОИНДОЛИЗИНОХИНОЛИНОВОЙ СИСТЕМЫ
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЙ ЦИКЛИЗАЦИЕЙ ИЛИДА СЕРЫ**

Предложен эффективный метод получения дигидроиндолизинохинолиновой системы внутримолекулярной циклизацией кетостабилизированного сульфониевого илида, полученного из β -аланина и ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты.

Ключевые слова: кетостабилизированный илид серы, 6-метилтио-8,9-дигидроиндолизино[1,2-*b*]хинолин-7,11-дион, внутримолекулярная циклизация.

Индолизинохинолиновая система является структурным фрагментом некоторых природных соединений, например, алкалоида камптотецина и его ближайших аналогов, обладающих противораковой активностью [1–3]. Ранее нами была обнаружена новая внутримолекулярная циклизация илидов серы [4–6], синтезированных из защищенных α - и β -аминокислот [7], которая открыла удобный путь к построению азотсодержащих конденсированных гетероциклических систем. В настоящей работе предложен метод синтеза 6-метилтио-8,9-дигидроиндолизино[1,2-*b*]хинолин-7,11-диона (**1**) циклизацией илида серы **2**, содержащего хинолин-2,3-дикарбимидный фрагмент.

Сульфониевый илид **2** получали по схеме работы [7] из ангидрида хинолин-2,3-дикарбоновой кислоты (**3**) [8] и β -аланина. N-Защищенный β -аланин **4** превращали в diaзокетон **5**. Выход diaзокетона **5**, синтезированного взаимодействием CH_2N_2 с хлорангидридом кислоты **4** [7], составил 50%. При использовании смешанного ангидрида, образующегося при взаимодействии кислоты **4** с метилхлорформиатом, выход diaзокетона **5** становится практически количественным, причем полученный diaзокетон не требует дополнительной очистки. При последовательной обработке diaзокетона 48% раствором HBr и Me_2S образуется сульфониевая соль **6**, депротонирование которой смесью насыщенного раствора K_2CO_3 и 12.5 н. NaOH дает илид **2** с выходом 91%. Нагревание илида **2** в присутствии эквимолярного количества бензойной кислоты в растворе толуола приводит к 6-метилтио-8,9-дигидроиндолизино[1,2-*b*]хинолин-7,11-диону (**1**) с выходом 90%.



Нами была исследована возможность получения соединения **1** методом "one-pot" непосредственно из диазокетона **5**. При каталитическом разложении диазокетона **5** ацетатом родия в присутствии Me_2S при $40\text{ }^\circ\text{C}$ образуется илид **2**. Последний без выделения из реакционной массы вовлекается в реакцию внутримолекулярной циклизации, давая продукт **1** с выходом 60%.

Внутримолекулярная циклизация сульфониевого илида **2** протекает региоселективно с образованием одного изомера **1**. Нуклеофильный характер илида серы позволяет предположить, что циклизация включает взаимодействие карбанионного центра с электронодефицитным карбимидным атомом углерода, находящимся в β -положении к атому азота пиридинового кольца. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **1**, снятом в режиме модуляции по константе C-H , однозначно определяются сигналы атомов $\text{C}_{(8)}$ и $\text{C}_{(9)}$, проявляющиеся в виде двух триплетов в области 36.90 и 35.95 м. д., соответственно, и синглеты карбонильных атомов углерода в области 190.78 и 162.92 м. д. Сигналы атомов $\text{C}_{(5a)}$ и $\text{C}_{(6)}$ проявляются в виде синглетов в области 146.18 и 116.02 м. д. Сравнение полученных химических сдвигов соединения **1** с рассчитанными, а также с химическими сдвигами атомов углерода изученного нами ранее производного дигидродиазафлуорендиона [9], строение которого идентично основному фрагменту молекулы **1**, подтвердило наше предположение о структуре полученного продукта циклизации.

Структуры всех полученных соединений подтверждены методами ИК и ЯМР спектроскопии, а также данными элементного анализа.

Таким образом, нами предложен простой и эффективный метод получения дигидроиндолизинохинолиновой структуры, который открывает новый путь к синтезу биологически активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборах UR-20 и Specord M-80 (в тонком слое или в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AM-300 (300 и 75 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. За ходом реакции следили с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 с обнаружением веществ в УФ свете или после опрыскивания пластинок раствором нингидринового проявителя и последующего нагревания при 100–120 °С. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Растворители очищали перегонкой. Толуол и диоксан кипятили и перегоняли над натрием.

3-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-*b*]хинолин-2-ил)пропановая кислота (4). Смесь 1 г (5 ммоль) ангидрида **3** [8] и 0.44 г (5 ммоль) β-аланина в 20 мл сухого диоксана кипятят при перемешивании в присутствии молекулярных сит 4А, контролируя ход реакции с помощью ТСХ. По окончании реакции горячий раствор фильтруют и охлаждают до комнатной температуры. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 0.81 г (65%). Т. пл. 208–210 °С, R_f 0.5 (EtOH–H₂O, 7:3). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1685 (CON), 1740 (CO), 3300 (OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.7 (2H, т, J = 7.4, CH₂N); 3.9 (2H, т, J = 7.3, CH₂CO); 7.6–8.9 (5H, м, C₉H₅N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 31.11, 34.82, 123.0, 127.29, 128.36, 129.0, 130.34, 132.49, 132.71, 149.53, 150.80, 165.57, 165.9, 172.02. Найдено, %: С 61.95; Н 3.45; N 10.25. C₁₄H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: С 62.22; Н 3.73; N 10.37.

2-(4-Диазо-3-оксобутил)пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3(2H)-дион (5). К суспензии 0.27 г (1 ммоль) кислоты **4** в 60 мл CH₂Cl₂ при перемешивании добавляют по каплям 0.085 мл (1.1 ммоль) SiCO₂Me и перемешивают 2 ч. Затем прибавляют 0.14 мл (1.1 ммоль) Et₃N двумя порциями с промежутком 1 ч. После прибавления второй порции образующуюся смесь перемешивают еще 1 ч. Затем к полученному раствору при перемешивании и 0 °С добавляют по каплям эфирный раствор диазометана, полученный из 0.2 г (2 ммоль) нитрозометилмочевины, и оставляют при этой температуре еще на 12 ч. Растворитель упаривают. Остаток хроматографируют через тонкий слой SiO₂ (хлороформ–ацетон, 15:1). Выход 0.29 г (99%). Т. пл. 148 °С (с разл.), R_f 0.47 (хлороформ–ацетон, 15:1). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1700 (CON), 1750 (CO), 2130 (C=N₂). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.8 (2H, т, J = 7.7, CH₂N); 3.4 (1H, с, CH=N₂); 3.9 (2H, т, J = 7.4, CH₂CO); 7.5–8.9 (5H, м, C₉H₅N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.24, 34.08, 62.79, 123.04, 128.46, 129.42, 129.77, 130.42, 132.64, 132.88, 149.67, 150.74, 165.68, 165.79, 182.11. Найдено, %: С 60.85; Н 3.35; N 18.25. C₁₅H₁₀N₄O₃. Вычислено, %: С 61.22; Н 3.43; N 19.04.

Гидробромид 2-(4-бром-3-оксобутил)пирроло[3,4-*b*]хинолин-1,3(2H)-диона (7). К перемешиваемому раствору 0.45 г (1.53 ммоль) диазокетона **5** в 100 мл CH₂Cl₂ добавляют по каплям 0.51 мл 48% раствора HBr. Раствор перемешивают 1 ч. Сушат над MgSO₄. Растворитель упаривают. Выход 0.46 г (71%). Т. пл. 181–182 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1710 (CON), 1730 (CO). Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.6 (2H, м, CH₂N); 3.9 (2H, м, CH₂CO); 4.1 (2H, с, CH₂Br); 7.7–9.0 (5H, м, C₉H₅N). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.11, 33.74, 60.13, 122.87, 128.3, 129.25, 130.3, 132.46, 132.52, 132.95, 149.53, 150.57, 165.5, 165.71, 197.9. Найдено, %: С 41.83; Н 2.45; Br 36.85; N 6.18. C₁₅H₁₂Br₂N₂O₃. Вычислено, %: С 42.09; Н 2.83; Br 37.33; N 6.54.

Гидробромид [4-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-*b*]хинолин-2-ил)-2-оксобутил]диметилсульфонийбромид (6). К раствору 0.42 г (0.9 ммоль) бромкетона **7** в 40 мл CH₂Cl₂ при перемешивании прибавляют 0.186 г (3 ммоль) Me₂S. Раствор оставляют на 12 ч. Выпавшие кристаллы отфильтровывают. Выход 0.29 г (66%). Т. пл. 146–148 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1700, 1720 (CON), 1790 (CO). Спектр ЯМР ^1H (CF₃COOH), δ , м. д. (J , Гц): 2.8 (6H, с, S(CH₃)₂); 3.2 (2H, с, CH₂N); 4.1 (2H, с, CH₂CO); 4.6

(2H, c, CH₂S); 7.9–9.4 (5H, m, C₉H₅N). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.28, 34.02, 39.21, 54.61, 122.85, 123.88, 131.85, 132.29, 133.27, 139.64, 140.03, 144.47, 144.81, 160.79, 163.81, 198.75.

Диметилсульфонио[4-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-*b*]хинолил)-2-оксобутил]илид (2). К перемешиваемой суспензии 0.243 г (0.5 ммоль) сульфониевой соли **6** в 10 мл CHCl₃ при температуре 10 °С в один прием прибавляют смесь 0.125 мл 12.5 н. NaOH и 0.71 мл насыщенного раствора K₂CO₃. Затем реакционную смесь перемешивают при этой температуре еще 20 мин. Органический слой отделяют, высушивают над K₂CO₃, растворитель упаривают. Выход 0.15 г (91%). ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 1710, 1720 (CON), 1555 (CO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.5 (2H, т, *J* = 6.93, CH₂N); 2.8 (6H, с, S(CH₃)₂); 3.6–3.8 (1H, ш. с, CH); 4.1 (2H, т, *J* = 6.87, CH₂CO); 7.7–8.6 (5H, м, C₉H₅N). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 28.28, 36.79, 39.07, 51.91, 123.11, 128.78, 129.4, 129.94, 131.38, 132.44, 132.61, 150.7, 150.76, 165.86, 166.17, 186.86. Найдено, %: С 61.91; Н 4.55; N 8.78; S 9.85. C₁₇H₁₆N₂O₃S. Вычислено, %: С 62.18; Н 4.91; N 8.53; S 9.76.

6-(Метилтио)-8,9-дигидроиндолизино[1,2-*b*]хинолин-7,11-дион (1). В 30 мл горячего толуола растворяют 0.1 г (0.304 ммоль) илида **2**. Затем к горячему раствору прибавляют 0.037 г (0.304 ммоль) бензойной кислоты и смесь кипятят с обратным холодильником 1 ч. Ход реакции контролируют методом ТСХ (хлороформ–ацетон, 9:1). По окончании реакции растворитель упаривают. Продукт выделяют колоночной хроматографией (хлороформ–ацетон, 9:1). Выход 0.08 г (90%). Т. пл. 175–177 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 1710, (CON), 1725 (CO). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.6 (3H, с, SCH₃); 2.9 (2H, т, *J* = 7.35, CH₂N); 4.3 (2H, т, *J* = 8.07, CH₂CO); 7.7–8.7 (5H, м, C₉H₅N). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.42, 35.95, 36.9, 116.02, 121.5, 127.12, 128.72, 129.55, 131.0, 132.08, 132.66, 146.18, 150.4, 152.45, 162.92, 190.78. Найдено, %: С 64.61; Н 3.85; N 9.18; S 10.55. C₁₆H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 64.85; Н 4.08; N 9.45; S 10.82.

Получение соединения 1 из диазокетона 5 без выделения илида 2. К раствору 0.07 г (0.016 ммоль) Rh₂(OAc)₄ и 0.5 г (15.6 ммоль) Me₂S в 20 мл толуола при перемешивании и 40 °С добавляют по каплям в течение 15 мин раствор 0.05 г (0.165 ммоль) диазокетона **5** в 6 мл CH₂Cl₂ и перемешивают при 40 °С в течение 1 ч. Ход реакции контролируют методом ТСХ (хлороформ–ацетон, 9:1) по исчезновению пятна диазокетона. После этого прибавляют 0.02 г (0.165 ммоль) бензойной кислоты и кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель упаривают. Остаток хроматографируют через тонкий слой SiO₂ (хлороформ–ацетон, 9:1). Выход 0.029 г (60%).

Работа выполнена при финансовой поддержке ФЦП "Интеграция", Госконтракт № 53 (1.5/2000).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Camptothecins: New Anticancer Agents*, M. Potsmeil, H. Pinedo (Eds.), CRC Press, Boca Raton, 1995.
2. D. P. Curran, J. Sisko, P. E. Yeske, H. Liu, *Pure Appl. Chem.*, **65**, 1153 (1993).
3. C. R. Hutchinson, *Tetrahedron*, **37**, 1047 (1981).
4. Г. А. Толстиков, Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1209 (1989).
5. Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, Г. А. Толстиков, *ХГС*, 1693 (1989).
6. Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, Г. А. Толстиков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 165 (1996).
7. Г. А. Толстиков, Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, Л. М. Халилов, В. С. Султанова, *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 612 (1990).
8. J. Moriconi, F. A. Spano, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 38 (1964).
9. Ф. З. Галин, С. Н. Лакеев, Л. Ф. Чертанова, Г. А. Толстиков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2376 (1998).

Институт органической химии
Уфимского научного центра РАН, Уфа 450054
e-mail: galin@anrb.ru,
e-mail: irina_m@anrb.ru

Поступило в редакцию 11.02.2002