

СИНТЕЗ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ ИЗ 6-АМИНОИНДОЛОВ СО СВОБОДНЫМ β -ПОЛОЖЕНИЕМ И β -КЕТОЭФИРОВ

Ямашкин С.А., Алямкина Е.А., Позднякова О.В.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт им. М.Е. Евсевьева», Саранск, Россия (430007, г. Саранск, ул. Студенческая, 11а), e-mail: saranschem@mail.ru

Изучены реакции 6-амино-5-метил-, 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндолов с β -кетозэфирами (этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты, метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты). При этом установлено первичное образование соответствующих енаминов – продуктов конденсации аминов с карбонильной группой кетозэфиров. С целью изучения возможности образования пиридинового цикла и получения пирролохинолинов с ангулярным сочленением колец прослежено поведение полученных енаминов в термических условиях (нагревание в дифениле при 280 °С). Ранее сообщалось, что енамины, образованные как 6-амино-5-метил-, так и 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндолами и β -дикетонами, при термоллизе осмоляются, то есть не циклизируются в соответствующие пирролохинолины. Объяснялось это недостаточным эффективным положительным зарядом на атоме углерода карбонильной группы. Установлено, что в отличие от енаминокетонов этих же аминоиндолов, енаминокетозэфиры при термоллизе легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-*f*]хинолины.

Ключевые слова: 6-амино-5-метил-2-фенилиндол, 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндол, метиловый эфир ацетоуксусной кислоты, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, енамины, пирроло[2,3-*f*]хинолины.

SYNTHESIS OF PYRROLOQUINOLINES OUT OF 6-AMINOINDOLES WITH FREE β -POSITION AND β -KETOETHERS

Yamashkin S.A., Alyamkina E.A., Pozdnyakova O.V.

FSBEI HPE «Mordovian State Pedagogical Institute named after M. E. Evsevjev», Saransk Saransk, Russia (11a Student str., 430007, Saransk, Russia), e-mail: saranskchem@mail.ru

The reactions of 6-amino-5-methyl-, 6-amino-1,5-dimethyl-2-phenylindoles with β -ketoethers (ethylic ether of acetoacetic acid, methyl ether of acetoacetic acid) have been studied. At the same time initial formation of corresponding enamines – the products of condensation of amines with carbonyl group of ketoethers – has been ascertained. With the aim of studying the possibility of formation of pyridine cycle and getting pyrroloquinolines with the angula concatenation of rings the conduct of received enamines under thermal conditions (heating in diphenyl under 280 °C) has been traced. It was reported previously that enamines produced both from 6-amino-5-methyl- and 6-amino-1,5-dimethyl-2phenylindoles and β -diketones get resinified under thermolysis, i. e. they don't get cyclized into corresponding pyrroloquinolines. It was explained by deficient effective positive charge on carbonic atom of carbonyl group. It was ascertained that in contrast to enaminketones of the same aminoindoles, under thermolysis enaminketoethers tern easily into corresponding pyrrolo[2,3-*f*]quinolines.

Key words: 6-amino-5-methyl-2-phenylindole, 6-amino-1,5-dimethyl-2-phenylindole, methyl ether of acetoacetic acid, ethylic ether of acetoacetic acid, enamines, pyrrolo[3,2-*f*]quinolines.

Введение

Поисковые работы в области химии биологически активных веществ были и остаются одной из важнейших задач органической химии. Интерес к реакциям аминоиндолов с β -кетозэфирами связан с разработкой методов получения трициклических азотистых гетероциклов – потенциальных физиологически активных соединений пирролохинолинового ряда, структурных аналогов известного природного соединения, как кофермента некоторых бактериальных и животных дегидрогеназ – метаксатина.

Целью исследования является изучение реакций 6-аминоиндолов с β -кетозэфирами (этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты, метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты) с

целью разработки метода синтеза соответствующих пирроло[2,3-*f*]хинолинов.

Материалы и методы исследований

Спектры ЯМР ^1H записаны на мультаядерном спектрометре ядерного магнитного резонанса Joel JNM-ECX400 (400 МГц) в DMSO- d_6 . Расчетные спектры соединений выполнены с использованием программы ACD/LABS HNMR Spectrum Generator: Chemsketch Windows. Электронные спектры сняты на приборе LEKI SS2109UV в этаноле. Квантово-химические расчеты эффективных зарядов на атомах молекул **3–6** проведены ограниченным методом Хартри–Фока в параметризации полуэмпирического метода PM3 и пакета прикладных программ GAMESS. Очистку продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента использовали оксид алюминия (нейтральный, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакции, чистотой полученных соединений, определение R_f осуществляли с помощью ТСХ на пластинках *Silufol UV–254* в системах: бензол–этилацетат 15 : 1 (а), этилацетат–метанол 4 : 1 (б), бензол–этилацетат 10 : 1 (в), бензол (г), бензол–этилацетат (3 : 1) (д), бензол–этилацетат 5 : 1 (е).

Аминоиндолы **1–2** получены по методикам, приведенным в работах [1; 2].

Метил (2Z)-3-[5-метил-2-фенил-1H-индол-6-ил]амино]бутен-2-оат (3). Раствор 0,40 г (1,8 ммоль) 6-амино-5-метил-2-фенилиндолола (**1**) и 0,21 г (1,9 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты в 200 мл абсолютного бензола, в присутствии следов ледяной уксусной кислоты нагревают 20 часов с насадкой Дина–Старка. По окончании реакции (контроль хроматографический) бензол отгоняют. Полученное вещество очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в петролейном эфире с небольшим количеством бензола через слой (2 см) оксида алюминия. Перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход: 0,58 г (81,6%). $R_f = 0,54$ (а), т. пл. = 182–183 °С (бензол-петролейный эфир). Найдено, %: С (74,90); Н (6,48); $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$; вычислено, %: С (74,98); Н (6,29).

Метил (2Z)-3-[1,5-диметил-2-фенил-1H-индол-6-ил]амино]бутен-2-оат (4) получают аналогично из 0,30 г (1,35 ммоль) 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндолола (**2**) и 0,18 г (1,35 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 16 ч. Выход: 0,63 г (89,0, %). $R_f = 0,77$ (а), т. пл. = 182–183 °С (бензол-петролейный эфир). Найдено, %: С (75,38); Н (6,69); $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$; вычислено, %: С (75,42); Н (6,63).

Этил (2Z)-3-[5-метил-2-фенил-1H-индол-6-ил]амино]бутен-2-оат (5) получают аналогично из 0,30 г (1,35 ммоль) 6-амино-5-метил-2-фенилиндолола (**1**) и 0,18 г (1,35 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 22 ч. Выход: 0,36 г (79,6%). $R_f = 0,61$ (а), т. пл. = 184–185 °С (бензол-петролейный эфир). Найдено, %: С (75,48); Н (6,75); $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$; вычислено, %: С (75,42); Н (6,63).

Этил(2*Z*)-3-[1,5-диметил-2-фенил-1*H*-индол-6-ил)амино]бутен-2-оат (6) получают аналогично из 0,35 г (1,49 ммоль) 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндола (2) и 0,18 г (1,40 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 24 ч. Выход: 0,24 г (68,0%). $R_f = 0,54$ (а), т. пл. = 136–137 °С (бензол-петролейный эфир). Найдено, %: С (75,48); Н (7,05); $C_{22}H_{24}N_2O_2$; вычислено, %: С (75,83); Н (6,94).

Общая методика циклизации енаминов. Енамин добавляют в кипящий дифенил и нагревают в течение 20–30 мин. По окончании реакции (хроматографический контроль) еще теплую реакционную массу выливают в гексан. Выпавший осадок отфильтровывают и многократно промывают горячим гексаном от дифенила.

5,7-Диметил-2-фенил-1,6-дигидро-9*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (7).

А. Получают из 0,12 г (0,37 ммоль) енамина 3. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,07 г (72,8%).

Б. Получают из 0,11 г (0,33 ммоль) енамина 5. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,02 г (25,0%). $R_f = 0,70$ (б), т. пл. = 315–318 °С (этанол). Найдено, %: С (79,06); Н (5,65); $C_{19}H_{16}N_2O$; вычислено, %: С (79,14); Н (5,59).

1,5,7-Триметил-2-фенил-1,6-дигидро-9*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (8).

А. Получают из 0,09 г (0,27 ммоль) енамина 4. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,04 г (44,4 %).

Б. Получают из 0,08 г (0,22 ммоль) енамина 6. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,04 г (57,0%). $R_f = 0,68$ (б), т. пл. = 284–286 °С (этанол). Найдено, %: С (79,38); Н (6,09); $C_{20}H_{18}N_2O$; вычислено, %: С (79,44); Н (6,00).

Спектральные характеристики соединений 3-8 приведены в таблице 1

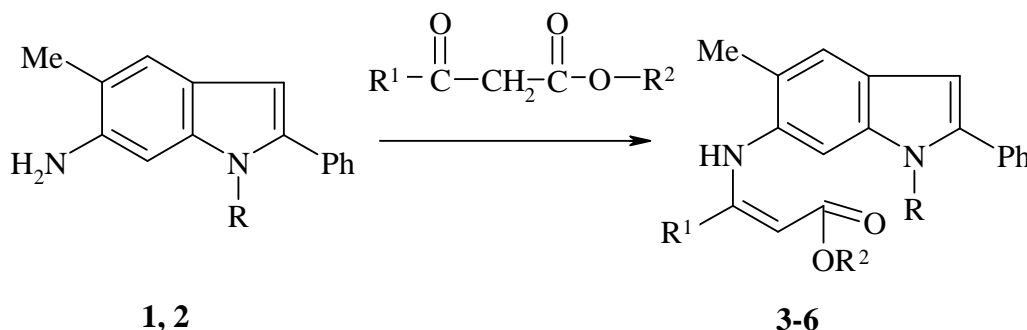
Таблица 1 – Спектральные параметры соединений 3-8

Соединение	Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., J , Гц	Уф спектр	
		λ_{max}	$lg \epsilon$
3	1,84 (3H, с, C=C-CH ₃), 2,25 (3H, с, 5-CH ₃), 3,59 (3H, с, OCH ₃), 4,69 (1H, с, =CH _{вин}), 6,83 (1H, с, H-4), 7,16 (1H, с, H-7), 7,30 (1H, т, $J=8$, <i>n</i> -H 2-Ph), 7,41–7,47(3H, м, $J=8$, <i>m</i> -H 2-Ph, H-3), 7,83 (2H, д, $J=8$, <i>o</i> -H 2-Ph), 10,13 (1H, с, 6-NH), 11,48 (1H, с, H-1)	210 230 320 (пл)	4,38 4,30 4,48
4	1,88 (3H, с, C=C-CH ₃), 2,67 (3H, с, 5-CH ₃), 3,59 (3H, с, OCH ₃), 3,72 (3H, с, 1-CH ₃), 4,70 (1H, с, =CH), 6,50 (1H, с, H-4), 7,36 (1H, с, H-7), 7,41–7,45(2H, м, $J=8$, <i>n</i> -H 2-Ph, H-3), 7,51 (2H, $J=8$, т, <i>m</i> -H 2-Ph), 7,58 (2H, $J=8$, д, <i>o</i> -H 2-Ph), 10,17 (1H, с, 6-NH)	210 230 310	4,46 4,44 4,48

5	1,21 (3H, т, $J=8$, OCH_2CH_3), 1,84 (3H, с, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2,25 (3H, с, $5-\text{CH}_3$), 4,06 (2H, к, $J=8$, OCH_2CH_3), 4,67 (1H, с, $=\text{CH}_{\text{вин}}$), 6,83 (1H, с, H-4), 7,16 (1H, с, H-7), 7,30 (1H, т, $J=8$, $n\text{-H } 2\text{-Ph}$), 7,41–7,47 (3H, м $J=8$, $m\text{-H } 2\text{-Ph}$, H-3), 7,83 (2H, д, $J=8$, $o\text{-H } 2\text{-Ph}$), 10,14 (1H, с, 6-NH), 11,47 (1H, с, H-1)	210 230 330	4,54 4,45 4,62
6	1,21 (3H, т, $J=8$, OCH_2CH_3), 1,87 (3H, с, $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_3$), 2,27 (3H, с, $5-\text{CH}_3$), 3,72 (3H, с, $1-\text{CH}_3$), 4,08 (2H, к, $J=8$, OCH_2CH_3), 4,68 (1H, с, $=\text{CH}_{\text{вин}}$), 6,49 (1H, с, H-4), 7,36 (1H, с, H-7), 7,41–7,44 (2H, м, $J=8$, $n\text{-H } 2\text{-Ph}$, H-3), 7,51 (2H, т, $J=8$, $m\text{-H } 2\text{-Ph}$), 7,57 (2H, д, $J=8$, $o\text{-H } 2\text{-Ph}$), 10,19 (1H, с, 6-NH)	210 230 310	4,46 4,44 4,48
7	2,43 (3H, с, $7-\text{CH}_3$), 2,58 (3H, с, $5-\text{CH}_3$), 6,13 (1H, с, H-8), 6,99 (1H, с, H-4), 7,31 (1H, т, $J=8$, $n\text{-H } 2\text{-Ph}$), 7,47 (2H, т, $J=8$, $m\text{-H } 2\text{-Ph}$), 7,70 (1H, с, H-3), 7,81 (2H, д, $J=8$, $o\text{-H } 2\text{-Ph}$), 10,61 (1H, с, H-6), 11,47 (1H, с, H-1)	210 300 340	4,34 4,34 4,15
8	2,47 (3H, с, $7-\text{CH}_3$), 2,55 (3H, с, $5-\text{CH}_3$), 3,80 (3H, с, $1-\text{CH}_3$), 6,02 (1H, с, H-8), 6,70 (1H, с, H-4), 7,40 (1H, т, $J=8$, $n\text{-H } 2\text{-Ph}$), 7,51 (2H, т, $J=8$, $m\text{-H } 2\text{-Ph}$), 7,59 (2H, д, $J=8$, $o\text{-H } 2\text{-Ph}$), 7,66 (1H, с, H-3), 10,11 (1H, с, H-6)	210 290 330 (пл)	4,38 4,40 4,01

Результаты исследования и их обсуждение

При нагревании аминокиндолов **1**, **2** с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты в абсолютном бензоле в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты получены енамины **3–6**.



1 R=H; **2** R=Me; **3** R=H, R¹=R²=Me; **4** R=R¹=R²=Me; **5** R=H, R¹=Me, R²=Et; **6** R=R¹=Me, R²=Et.

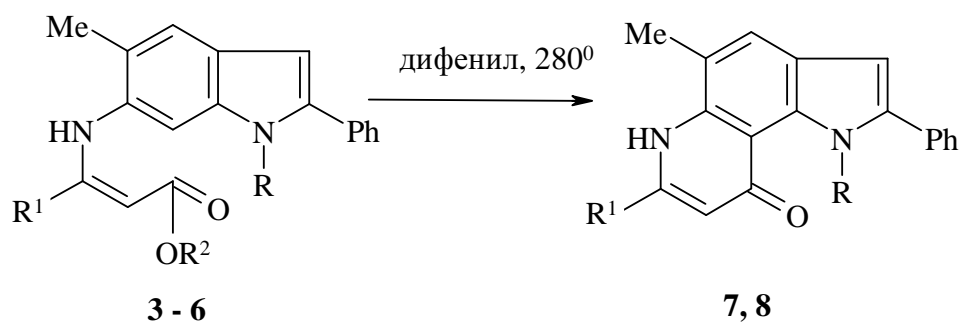
Строение енаминов **3**, **4** подтверждается наличием в спектре ЯМР ¹H сигналов протонов метоксикарбонильной группы (3,57 м. д.), а также $=\text{C}-\text{CH}_3$, $5-\text{CH}_3$, $=\text{CH}_{\text{вин}}$, ароматических водородов H-3, -4, -7, группы 2-Ph (два триплета и дублет), 6-NH, N-H пирр. (для **3**), $1-\text{CH}_3$, (для **4**). Аналогичная картина наблюдается и для енаминов **5**, **6**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протонов метоксикарбонильной группы и в наличии триплета и квадруплета протонов этоксикарбонильной группы. Анализируя спектры ЯМР ¹H соединений **3–6**, мы пришли к выводу о существовании их в растворе ДМСО-d₆ исключительно в Z-форме. Об этом свидетельствует слабополюный сдвиг сигналов $=\text{CH}_{\text{вин}}$.

по сравнению с возможной E-формой. Полученные результаты строго согласуются с ранее рассмотренными в работе [3] параметрами отнесения енаминов к Z- или E-изомерам.

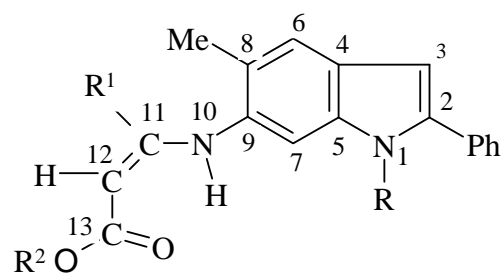
Данные по УФ-спектрам енаминов **3–6**, приведенные в таблице 1, согласуются с полученными нами ранее результатами для других енаминокарбонильных соединений подобного строения [3; 4].

Индолиленамины **3–6**, полученные из аминоиндолов **1–2** и β -кетоэфиров (метилового и этилового эфиров ацетоуксусной кислоты) с целью получения пирролохинолинов с угловым сочленением колец и изучения особенностей образования пиридинового цикла, а также возможного влияния на этот процесс метильного заместителя у атома азота, были подвергнуты нагреванию в дифениле (280 °C).

Ранее сообщалось [5], что енамины, образованные как 6-амино-5-метил-, так и 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндолами и β -дикетонами, при термоллизе осмоляются, то есть не циклизуются в соответствующие пирролохинолины. Объяснялось это недостаточным эффективным положительным зарядом на атоме углерода карбонильной группы (0,339–0,389). Действительно, в отличие от енаминокетонов соединения **3–6**, в молекулах которых расчетный эффективный положительный заряд на углероде C(13) сложноэфирной группы на 0,05 атомных единиц выше (рисунок 1, таблица 2), при кипячении в дифениле (280 °C) легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-]хинолины **7, 8**.



3 R=H, R¹=R²=Me; **4** R=R¹=R²=Me; **5** R=H, R¹=Me, R²=Et;
6 R=R¹=Me, R²=Et; **7** R=H, R¹=Me; **8** R=R¹=Me.



3-6

3 R=H, R¹=R²=Me; **4** R=R¹=R²=Me; **5** R=H, R¹=Me, R²=Et; **6** R=R¹=Me, R²=Et.

Рис. 1.

Таблица 2 – Величины эффективных зарядов (в ат. ед.) на углеродных атомах молекул структур 3–6

Номер атома	Структуры			
	3	4	5	6
3	-0,143	-0,150	-0,143	-0,141
7	-0,073	-0,075	-0,074	-0,076
13	0,437	0,437	0,440	0,440

В спектре ЯМР ¹H соединения **7** (таблица 1) имеются: сигналы метильных групп, синглеты 3–, 4–, 8–, N–H, а также дублет и два триплета протонов 2-Ph. Аналогично енаминам **3**, **5**, превращающимся в соединение **7**, соединения **4**, **6** циклизуются в пирролохинолин **8**. В спектре ЯМР ¹H соединения **8** наблюдаются те же закономерности, что и для пирролохинолина **7**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протона 1–H и в наличии синглета протонов группы 1–CH₃. Химические сдвиги β–H при 6,02–6,13 м. д. в пиридиновом кольце характеризуют тонкое строение соединений **7**, **8** как хинолоновую, что согласуется с литературными данными и расчетными спектрами [6].

Сходство в строении соединений **7**, **8** подтверждается их УФ-спектрами.

Таким образом, эфиры 3-амино(индолил-6-)кртоновой кислоты **3–6** легко в термических условиях превращаются в соответствующие пирролохинолины **7**, **8** с угловым сочленением колец. Следует подчеркнуть, что метиловые эфиры циклизуются активнее, чем этиловые, что, по-видимому, связано с некоторым различием алкильных радикалов.

Заключение

1. В ходе проведенного исследования впервые изучены реакции конденсации 6-амино-5-метил-2-фенил-, 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндолов с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты. При этом было доказано протекание реакции с участием

только карбонильной группы, что позволило получить енамины в Z-форме, ранее не описанные в литературе. Обнаружено, что метильный заместитель у пиррольного атома азота, по-видимому, за счет положительного индуктивного влияния в некоторой мере усиливает реакционную способность 6-аминоиндолов в реакциях конденсации, что выражается в более кратковременном интервале ее проведения.

2. Изучение реакций продуктов конденсации 6-амино-5-метил-2-фенил-, 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндолов и эфиров (метилового и этилового) ацетоуксусной кислоты в условиях термической циклизации позволило разработать методы получения ранее неизвестных пирроло[2,3-f]хинолинов – потенциальных биологически активных соединений.

Список литературы

1. Алямкина Е.А. [и др.] Использование 4-амино-2-фенилиндолов в синтезе пирролохинолинов по реакции Комба // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2010. – Т. 51. – № 5. – С. 402-408.
2. Ямашкин С.А., Позднякова О.В., Алямкина Е.А. Синтез замещенных 5-нитро-, 5-аминоиндолов и исследование их свойств // Современные проблемы науки и образования [Электронный журнал]. – 2011. – № 5. – URL: www.science-education.ru/99-4797.
3. Ямашкин С.А. [и др.] Синтез функционально замещенных пирроло [2,3-g]-и пирроло[3,2-f]хинолинов из 2-фенил- и 1-метил-2-фенил-5-аминоиндолов // Химия гетероцикл. соед. – 2003. – № 9. – С. 1354–1363.
4. Ямашкин С.А., Романова Г.А., Юровская М.А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-f]хинолонов из 6-метил-2-фенил- и 1,6-диметил-2-фенил-5-аминоиндолов // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2004. – Т. 45. – № 1. – С. 6–11.
5. Ямашкин С.А. [и др.] Исследование (2,5-диметил-, 1,2,5-триметил-, 5-метил-2-фенил-, 1,5-диметил-2-фенилиндол-6-ен)-аминокетон в реакциях циклизации // Современные проблемы науки и образования : электронный научный журнал. – 2012. – № 1. – URL: <http://www.science-education.ru/101-5404>.
6. Ямашкин С.А., Алямкина Е.А. О таутомерии в ряду пирроло[2,3-h]-, [3,2-f]-, [2,3-f]-, [3,2-g]-, [3,2-h]хинолинов // Химия гетероцикл. соед. – 2009. – № 9. – С. 1400–1411.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., ГК № П840 от 25 мая 2010 г.

Рецензенты

Танасейчук Б.С., д.х.н., профессор кафедры органической химии Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, г. Саранск.

Бузулуков В.И., к.х.н., д.т.н., профессор кафедры физической химии Мордовского государственного университета имени Н.П. Огарева, г. Саранск.