

УДК 547.836.3'75.07

ИЗУЧЕНИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СИНТЕЗА ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ ИЗ 5-АМИНО-7-МЕТИЛ-, 5-АМИНО-1,7-ДИМЕТИЛ-2-ФЕНИЛИНДОЛОВ И В-КЕТОЭФИРОВ

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

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный педагогический институт имени М.Е. Евсевьева», Саранск, e-mail: saranskchem@mail.ru

Изучены реакции 5-амино-7-метил-, 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндолов с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты. При этом установлено первичное образование соответствующих енаминов – продуктов конденсации аминов с карбонильной группой кетоэфиров. С целью получения пирролохинолинов с определенным сочленением колец и изучения особенностей направления образования пиридинового цикла при наличии в бензольном кольце двух альтернативных свободных орто-положений, а также возможного влияния на этот процесс метильных заместителей в бензольном кольце и у атома азота, енамины были подвергнуты нагреванию в дифениле (280 °С). В качестве продуктов термической циклизации выделены исключительно ангулярные пирроло[3,2-*f*]хинолины в хинолоновой форме, то есть замыкание пиридинового цикла реализуется за счет атома C(4) индольной системы, несмотря на наличие альтернативного для циклообразования положения C(6) согласно квантово-химическим расчетам с большей величиной отрицательного эффективного заряда.

Ключевые слова: 5-амино-7-метил-2-фенилиндол, 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндол, метиловый эфир ацетоуксусной кислоты, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты, енамины, пирроло[3,2-*f*]хинолины

STUDY OF THE POSSIBILITY OF SYNTHESIS OF PYRROLOQUINOLINES OUT OF 5-AMINO-7-METHYL, 5-AMINO-1,7-DIMETHYL-2-PHENYLINDOLES AND SS-KETOETHERS

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

Mordovian State Pedagogical Institute named after M.E. Evsevjev, Saransk, e-mail: saranskchem@mail.ru

The reactions of 5-amino-7-methyl, 5-amino-1,7-dimethyl-2-phenylindoles with methyl and ethylic ethers 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. Enamines have been subjected to heating in diphenyl (280 °C) to get pyrroloquinolines with the certain concatenation of rings and to study the peculiarities of the direction of formation of pyridine cycle in the presence of 2 alternative free ortho-positions in the benzene ring as well as possible influence of methyl substitutes in the benzene ring and with the atom of nitrogen on this process. As products of thermal cyclization exclusively angular pyrrolo[3,2-*f*]quinolines in their quinolone form have been isolated, which means that enclosure of pyridine cycle is realized due to C(4) atom of indole system, in spite of the presence of alternative for cycle formation C(6) position with the greater magnitude of the negative effective charge according to quantum-chemical calculations.

Keywords: 5-amino-7-methyl-2-phenylindole, 5-amino-1,7-dimethyl-2-phenylindole, methyl ether of acetoacetic acid, ethylic ether of acetoacetic acid, enamines, pyrrolo[3,2-*f*]quinolines

Одной из важнейших задач органической химии является развитие методов направленного синтеза сложных органических молекул с целью получения биологически активных веществ. Важным направлением такого рода исследований является синтез и изучение свойств пирролохинолинов, структурных аналогов такого известного природного соединения, как кофермент некоторых бактериальных и животных дегидрогеназ – метоксатина (PQQ), классифицированного как витамин группы В, по химической структуре представляющий собой трициклический *o*-хинон-2,7,9-трикарбоксо-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-дион [6]. В настоящее время усилия ученых направлены на исследование возможности использования PQQ и его аналогов для улучшения репродуктивной функции женщин, для лечения болезней, связанных с митохондриальной дисфункцией и др.

Цель исследования. Изучение реакций 7-метилзамещенных 5-амино-2-фенилиндолов с β-кетозфирми преследовало цель разработки методов направленного синтеза пирроло[3,2-*f*] или пирроло[2,3-*g*]хинолинов. Ранее уже рассматривалась такая возможность при изучении реакций данных аминокетонидолов с β-дикетонами (ацетилацетоном и дибензоилметаном) [1]. Продолжая исследования в этом направлении, было интересно изучить реакции 5-амино-7-метил-5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндолов (1, 2) с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты с целью разработки метода синтеза соответствующих пирроло[3,2-*f*] или пирроло[2,3-*g*]хинолинов.

Материалы и методы исследований

Спектры ЯМР ¹H записаны на мультаядерном спектрометре ядерного магнитного резонанса Joel JNM-ECX400 (400 МГц) в DMSO-d₆. 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 системе: бензол–этилацетат 15:1 (а), этилацетат–метанол 4:1 (б).

Аминоиндолы 1, 2 получены по аналогичным методикам, приведенным в работе [2].

Метилловый эфир (Z)-3-[(7-метил-2-фенил-1H-индолил-5)амино]-2-бутеновой кислоты (3). Раствор 0,50 г (2,25 ммоль) 5-амино-7-метил-2-фенилиндола (1) и 0,26 г (2,30 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты в 200 мл абсолютно 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: 0,71 г (97%). $R_f = 0,60$ (а), т. пл. = 182–183 °С (бензол–петролейный эфир). Найдено, %: С 75,02; Н 5,32; $C_{20}H_{20}N_2O_2$; вычислено, %: С 74,98; Н 6,29.

Метилловый эфир (Z)-3-[(1,7-диметил-2-фенил-1H-индолил-5)амино]-2-бутеновой кислоты (4) получают аналогично из 0,50 г (2,12 ммоль) 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндола (2) и 0,25 г (2,15 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 16 ч. Выход: 0,63 г (89%). $R_f = 0,77$ (а), т. пл. = 118–120 °С (бензол–петролейный эфир). Найдено, %: С 75,37; Н 6,60; $C_{21}H_{22}N_2O_2$; вычислено, %: С 75,42; Н 6,63.

Этиловый эфир (Z)-3-[(7-метил-2-фенил-1H-индолил-5)амино]-2-бутеновой кислоты (5) получают аналогично из 0,36 г (1,62 ммоль) 5-амино-7-метил-2-фенилиндола (1) и 0,22 г (1,69 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагрева-

ют 27 ч. Выход: 0,16 г (28%). $R_f = 0,56$ (а), т. пл. = 69–70 °С (бензол–петролейный эфир). Найдено, %: С 75,48; Н 6,59; $C_{21}H_{22}N_2O_2$; вычислено, %: С 75,45; Н 6,63.

Этиловый эфир (Z)-3-[(1,7-диметил-2-фенил-1H-индолил-5)амино]-2-бутеновой кислоты (6) получают аналогично из 0,24 г (1,02 ммоль) 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндола (2) и 0,25 г (1,07 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 25 ч. Выход: 0,12 г (34%). $R_f = 0,62$ (а), т. пл. = 145–146 °С (бензол–петролейный эфир). Найдено, %: С 75,78; Н 6,90; $C_{22}H_{24}N_2O_2$; вычислено, %: С 75,83; Н 6,94.

Общая методика циклизации енаминов. Енамин нагревают в кипящем дифениле 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.

4,7-Диметил-2-фенил-6,9-дигидро-3H-пирроло[3,2-f]хинолин-9-он (7). А. Получают из 0,20 г (0,63 ммоль) енамина 3. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,14 г (73%). Б. Получают из 0,075 г (0,22 ммоль) енамина 5. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,02 г (31%). $R_f = 0,70$ (б), т. пл. = 192–193 °С (из этанола). Найдено, %: С 79,19; Н 5,60; $C_{19}H_{16}N_2O$; вычислено, %: С 79,14; Н 5,59.

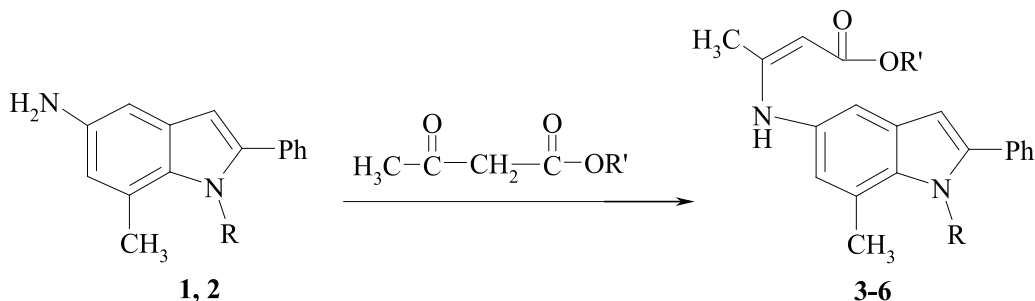
3,4,7-Триметил-2-фенил-6,9-дигидро-3H-пирроло[3,2-f]хинолин-9-он (8).

А. Получают из 0,114 г (0,34 ммоль) енамина 4. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,072 г (70%). Б. Получают из 0,089 г (0,26 ммоль) енамина 6. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,047 г (61%). $R_f = 0,84$ (б), т. пл. > 276 (из этанола). Найдено, %: С 79,39; Н 6,05; $C_{20}H_{18}N_2O$; вычислено, %: С 79,44; Н 6,00.

Спектральные характеристики соединений 3–8 приведены в табл. 1.

Результаты исследования и их обсуждение

При нагревании аминоиндолы 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=CH₃; 3 R=H, R'=CH₃; 4 R=R'=CH₃;
5 R=H, R'=CH₂CH₃; 6 R=CH₃, R'=CH₂CH₃.

Таблица 1

Спектральные параметры соединений 3–8

Соединение	Спектр ЯМР ¹ H, δ, м.д., J, Гц	Уф спектр	
		λ max	lg ε
3	1,92 (3H, с, C = C–CH ₃), 2,54 (3H, с, 7–CH ₃), 3,57 (3H, с, OCH ₃), 4,62 (1H, с, =CH _{вин}), 6,74 (1H, с, H–3), 6,86 (1H, с, H–4), 7,17 (1H, с, H–6), 7,31 (1H, т, J = 8, p-H, 2–Ph), 7,47 (2H, т, J = 8, m-H, 2–Ph), 7,93 (2H, д, J = 8, o-H, 2–Ph), 10,23 (1H, с, 5–NH), 11,16 (1H, с, H–1)	207 225 пл 310	4,42 4,30 4,61
4	1,94 (3H, с, C = C–CH ₃), 2,75 (3H, с, 7–CH ₃), 3,57 (3H, с, OCH ₃), 3,90 (3H, с, 1–CH ₃), 4,64 (1H, с, =CH _{вин}), 6,48 (1H, с, H–3), 6,50 (1H, с, H–4), 7,42–7,53 (6H, м, J = 8, H–6, p-H, m-H, o-H 2–Ph), 10,23 (1H, с, 5–NH)	204 228 303	4,23 4,25 4,44
5	1,20 (3H, т, J = 8, OCH ₂ CH ₃), 1,92 (3H, с, C = C–CH ₃), 2,53 (3H, с, 7–CH ₃), 4,06 (2H, к, J = 8, OCH ₂ CH ₃), 4,61 (1H, с, =CH _{вин}), 6,73 (1H, с, H–3), 6,86 (1H, с, H–4), 7,17 (1H, с, H–6), 7,33 (1H, т, J = 8, p-H, 2–Ph), 7,46 (2H, т, J = 8, m-H, 2–Ph), 7,92 (2H, д, J = 8, o-H, 2–Ph), 10,25 (1H, с, 5–NH), 11,16 (1H, с, H–1)	207 231 пл 314	4,21 4,074,42
6	1,22 (3H, т, J = 8, OCH ₂ CH ₃), 1,92 (3H, с, C = C–CH ₃), 2,76 (3H, с, 7–CH ₃), 3,91 (3H, с, 1–CH ₃), 4,06 (2H, к, J = 8, OCH ₂ CH ₃), 4,62 (1H, с, =CH _{вин}), 6,49 (1H, с, H–3), 6,74 (1H, с, H–4), 7,19 (1H, с, H–6), 7,42–7,58 (5H, м, J = 8, p-H, m-H, o-H 2–Ph), 10,27 (1H, с, 5–NH)	205 229 303	4,31 4,34 4,55
7	2,35 (3H, с, 4–CH ₃), 2,65 (3H, с, 7–CH ₃), 5,95 (1H, с, H–8), 7,04 (1H, с, H–1), 7,32 (1H, т, J = 8, p-H, 2–Ph), 7,42 (2H, т, J = 8, m-H, 2–Ph), 7,93 (1H, с, H–5), 7,94 (2H, д, J = 8, o-H, 2–Ph), 11,44 (2H, с, H–6, H–3).	205 228 249 299 360	4,32 4,31 4,174,09 4,18
8	2,35 (3H, с, 7–CH ₃), 2,85 (3H, с, 4–CH ₃), 3,99 (3H, с, 3–CH ₃), 5,95 (1H, с, H–8), 7,04 (1H, с, H–1), 7,42 (1H, т, J = 8, p-H, 2–Ph), 7,49–7,57 (4H, м, J = 8, m-H, o-H, 2–Ph), 7,67 (1H, с, H–5), 11,55 (1H, с, H–6).	213 223 251 290 345	4,57 4,59 4,444,31 4,37

Строение енаминов **3**, **4** подтверждается наличием в спектре ЯМР ¹H сигналов протонов метоксильной группы (3,57 м. д.), а также с C–CH₃, 7–CH₃, =CH_{вин}, ароматических водородов H–3, –4, –6, фенильной группы 2–Ph (два триплета и дублет), 5–NH, N–H пирр. (для **3**), 1–CH₃, (для **4**). Аналогичная картина наблюдается и для енаминов **5**, **6**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протонов метоксильной группы и в наличии триплета и квадруплета протонов этоксильной группы. Анализируя спектры ЯМР ¹H соединений **3–6** (табл. 1), мы пришли к выводу о существовании их в растворе ДМСО-d₆ исключительно в Z-форме. Об этом свидетельствует слабый сдвиг сигналов =CH_{вин} по сравнению с возможной E-формой. Полученные результаты строго согласуются с ранее рассмотренными в работе [3] параметрами отнесения енаминов к Z- и E-изомерам.

Данные по УФ-спектрам, приведенные в табл. 1, согласуются с полученными нами ранее результатами для других енаминокарбонильных соединений подобного строения [3, 4].

С целью получения пирролохинолинов с определенным сочленением колец и изу-

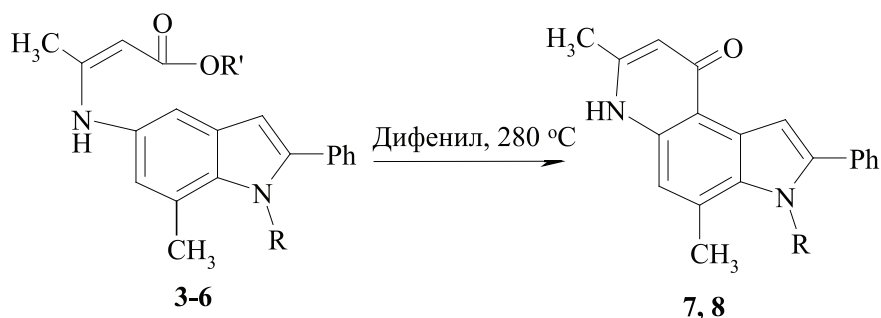
чения особенностей направления образования пиридинового цикла при наличии в бензольном кольце двух альтернативных свободных орто-положений, а также возможного влияния на этот процесс метильных заместителей в бензольном кольце и у атома азота, енамины **3–6** были подвергнуты нагреванию в дифиниле (280 °C).

Продуктами термической циклизации соединений **3–6** следовало ожидать линейные пирроло[2,3-g]хинолины, исходя из более реакционноспособного положения C₍₆₎ согласно квантово-химическим расчетам величин эффективных зарядов на отдельных атомах, представленных в табл. 2.

Как видно из табл. 2, величины эффективных отрицательных зарядов в молекулах соединений **3–6** на атомах C₍₆₎ на 0,05 ат. ед. больше, чем на атомах C₍₄₎. Величины положительного эффективного заряда на атоме C₍₈₎ сложноэфирной группы для всех соединений одинаковы. Следовало бы ожидать при термической циклизации замыкание цикла с участием атомов C₍₈₎ и C₍₆₎. Однако, по-видимому, определенное влияние на направление циклизации оказывают пространственные требования 7–CH₃ группы.

Вследствие этого продуктами термической циклизации являются исключительно ангулярные пирроло[3,2-*f*]хинолины **7**, **8** в хи-

нолоновой форме, то есть замыкание пиридинового цикла реализуется за счет атомов C₍₈₎ и C₍₄₎.



3 R=H, R'=CH₃; **4** R=R'=CH₃; **5** R=H, R'=CH₂CH₃; **6** R=CH₃, R'=CH₂CH₃; **7** R=H; **8** R=CH₃.

Таблица 2

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

Номер атома	Структуры			
	3	4	5	6
3	-0,1421	-0,1531	-0,1423	-0,1533
4	-0,0506	-0,0510	-0,0614	-0,0616
6	-0,1051	-0,1110	-0,1054	-0,1111
8	0,4372	0,4374	0,4373	0,4375

В спектре ЯМР ¹H соединения **7** (см. табл. 1) имеются: сигналы метильных групп, синглеты 1–, 5–, 9–, N–H, а также дублет и два триплета фенольных протонов. 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 H–3 и в наличии синглета протонов группы 3–CH₃. Угловое сочленение колец подтверждают слабополярные химические сдвиги H–1 (7,04 м.д.), находящегося в *peri*-положении к γ-пиридиновому атому кислорода, а также соотношение химических сдвигов β-H в пиридиновом кольце найденных в экспериментальных спектрах (5,94 м. д.) с теоретическими – для угловых и линейных структур (табл. 3).

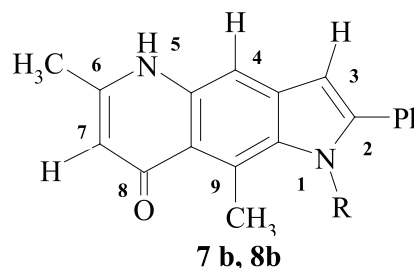
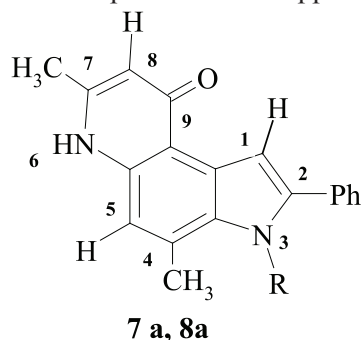
Кроме того, химические сдвиги β-H при 5,95 м.д. в пиридиновом кольце характеризуют тонкое строение соединений **7**, **8**, как хинолоновую, что согласуется с литературными данными [5].

Но наиболее информативным для отнесения рассматриваемых структур к угловому или линейному типу являются электронные спектры, в которых для каждого из изомеров с различной интенсивностью проявляется коротковолновая полоса при 243–251 нм и более длинноволновая при 270–290 нм. Последняя менее интенсивна для углового изомера, чем для линейного, что согласуется с литературными данными [1], и позволяет отнести соединения **7**, **8** к угловым структурам. УФ спектры соединений **7**, **8** практически идентичны, что подтверждает однотипность их строения.

Таким образом, енамины **3–6** в условиях термической циклизации превращаются в угловые пирроло[3,2-*f*]хинолины **7**, **8**, то есть замыкание пиридинового цикла реализуется за счет положения 4, несмотря на наличие альтернативного более реакционноспособного для циклообразования положения 6, что, по-видимому, объясняется стерическим влиянием 7–CH₃ группы, которая препятствует образованию линейных пирролохинолинов.

Таблица 3

Химические сдвиги характеристических протонов в экспериментальных и расчетных спектрах ЯМР ¹H пирроло[3,2-f]- и пирроло[2,3-g]хинолонов **7a, b**, **8a, b**



Номер атома	Химические сдвиги протонов структур 7a, 8a в расчетных спектрах, м.д.		Химические сдвиги протонов структур 7, 8 в экспериментальных спектрах, м.д.		Номер атома	Химические сдвиги протонов структур 7b, 8b в расчетных спектрах, м.д.	
	7a	8a	7	8		7b	8b
1	6,82	6,71	7,04	7,67	3	6,66	6,43
5	7,67	7,51	7,93	7,93	4	6,82	6,61
8	5,90	5,90	5,95	5,95	7	5,73	5,73

Заключение

1. В ходе проведенного исследования впервые изучены реакции конденсации 5-амино-7-метил-, 5-амино-1,7-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 5-аминоиндолов в реакциях конденсации, что выражается в более кратковременном интервале ее проведения.

2. Изучение реакций продуктов конденсации 5-амино-7-метил-2-фенил-, 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндолов и метилового эфира ацетоуксусной кислоты в условиях термической циклизации позволило разработать методы получения двух ранее не известных пирроло[3,2-f]хинолина, потенциальных биологически активных соединений. Последние также образуются в ходе термического циклообразования продуктов конденсации этих же аминокислот с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты.

Работа выполнена при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 гг., ГК № П988 от 27 мая 2010 г.

Список литературы

1. Ямашкин С.А., Борискина Н.Я. Синтез пирролохинолинов // Химия гетероцикл. соед. – 1989. – № 2. – С. 288–230.

2. Ямашкин С.А., Юровская М.А. Синтез некоторых нитро- и аминокислот // Химия гетероцикл. соед. – 1999. – № 12. – С. 1630–1636.

3. Ямашкин С.А. Романова Г.А., Романова И.С., Юровская М.А. // 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., 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.

6. Zhang Z., Tillekeratne L. M. V., Hudson R. A. Synthesis of isomeric analogs of coenzyme pyrroloquinolinequinone (PQQ) // Synthesis. – 1996. – №. 3. – P. 377–382.

References

1. Yamashkin S.A., Boriskina N.Y. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1989., no. 2, pp. 288–230.

2. Yamashkin S.A., Yurovskaya M.A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1999, no. 12, pp. 1630–1636.

3. Yamashkin S.A. Romanova G.A., Romanova I.S., Yurovskaya M.A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 2003, no. 9, pp. 1354–1363.

4. Yamashkin S.A., Romanova G.A., Yurovskaya M.A. *Vestn. Mosk. un-ta. Ser. 2. Khimiya*, 2004, vol. 45, no. 1, pp. 6–11.

5. Yamashkin S.A., Alyamkina E.A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 2009, no. 9, pp. 1400–1411.

6. Zhang Z., Tillekeratne L.M.V., Hudson R.A. *Synthesis*, 1996, no. 3, pp. 377–382.

Рецензенты:

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

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

Работа поступила в редакцию 14.02.2012.