

УДК 547.836.3'75.07

О ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 5-, 6-АМИНО-2,3,7-ТРИМЕТИЛ-, 1,2,3,7-ТЕТРАМЕТИЛИНДОЛОВ В СИНТЕЗЕ ТРИФТОРМЕТИЛПИРРОЛОХИНОЛИНОВ

С.А. Ямашкин*, Е.А. Орешкина*, М.А. Юровская

(кафедра органической химии; e-mail: yumar@org.chem.msu.ru)

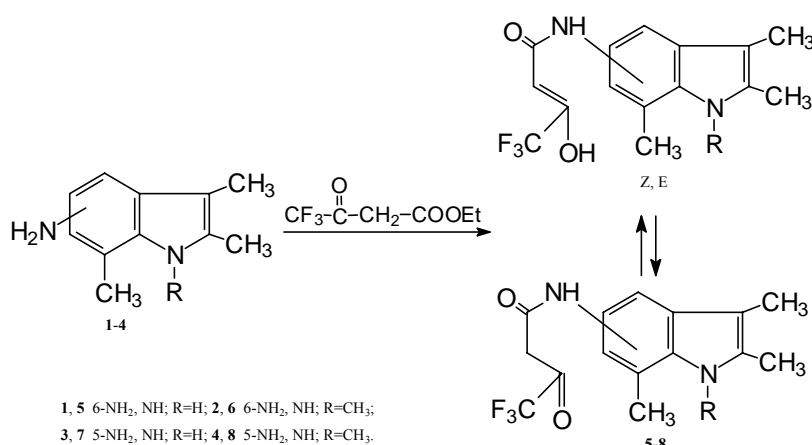
Показано, что 5-, 6-амино-2,3,7-триметил- и 5-, 6-амино-1,2,3,7-тетраметилиндолы в реакции с трифторацетоуксусным эфиром в кипящем бензоле образуют соответствующие амиды, которые в трифторуксусной кислоте превращаются в соответствующие трифторметилпирролохинолоны. Исключение составляет амид, полученный из 5-амино-1,2,3,7-тетраметилиндола, который при длительном кипячении в трифторуксусной кислоте не дает продукта циклизации.

В продолжение работ по циклизациям бензаминдолов с различными β-дикарбонильными соединениями [1, 2] мы изучили поведение аминоксидолов 1–4 в реакциях с трифторацетоуксусным эфиром с целью разработки методов синтеза соответствующих трифторметилзамещенных пирролохинолонов. Установлено, что все использованные для этих целей амины 1–4 при кипячении с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром в абсолютном бензоле, как и ранее исследованные аминоксидолы [3], взаимодействуют по сложноэфирной группе β-дикарбонильного соединения с образованием соответствующих амидов 5–8. Такое направление реакции подтверждает отсутствие в спектрах ЯМР ¹H сигналов протонов группы OEt (схема 1).

Из-за существования амидов 5–8 в растворе в ДМСО-d₆ в различных таутомерных формах отнесение сигналов протонов в спектрах ЯМР ¹H правомерно лишь для метильных групп, химические сдвиги которых во всех структурах довольно близки и не подвержены влиянию таутомерных переходов боковой цепи. Суммарная интегральная интенсивность сигналов остальных протонов соответствует предлагаемым структурам. УФ-спектры близки для всех амидов 5–8.

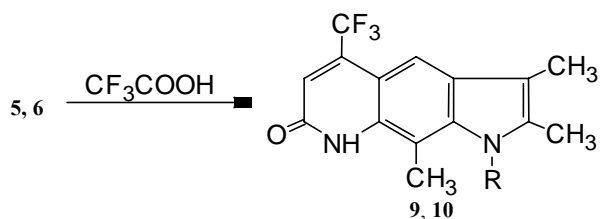
Самым интенсивным пиком в масс-спектрах соединений 5–8 является сигнал [M–138]⁺ (100%), что соответствует потере молекулярным ионом амида молекулы трифтордикетена с образованием иона соответствующего аминоксидола. Это наблюдалось и ранее для

Схема 1



*Мордовский государственный университет, Саранск, e-mail: biotech@moris.ru.

Схема 2



9 R=H; 10 R=CH₃.

аналогичных структур [3]. Данные спектров ЯМР ¹H и масс-спектров свидетельствуют об отсутствии образования циклической таутомерной формы даже для N-CH₃ замещенных амидов, в отличие от аналогичных соединений, полученных из 1,2,3-триметил-, 2,3-диметил-7-метокси-6-аминоиндолов [4].

Это свидетельствует о том, что влияние группы 7-CH₃, в отличие от 7-OCH₃, недостаточно для электрофильного замыкания цикла по положению 6 в условиях проведения конденсации. Обнаружено, что метильная группа при индольном атоме азота не оказывает существенного влияния на легкость образования амидов 5–8, что подтверждается и результатами квантово-химических расчетов, которые показывают незначительные различия электронной плотности на атоме азота аминогруппы неметилированных 1, 3 и метилированных 2, 4 аминокислот (0,64; 0,65 для 1, 3 и 0,65; 0,57 для 2, 4).

При кипячении в трифторуксусной кислоте амиды 5, 6 довольно легко превращаются в соответствующие трифторметилзамещенные пирролохинолоны 9, 10 (схема 2).

Структура соединения 9 подтверждается наличием в его спектре ЯМР ¹H сигналов протонов метильных групп и трех синглетов протонов Н-1, -4, -6. В спектре соединения 10 вместо слабого сигнала протона группы NH появляется сигнал протонов метильной группы у индольного атома азота. УФ-спектры пирролохинолонов 9 и 10 практически идентичны и характеризуются тремя полосами поглощения, характерными для молекул такого типа [4]. Из-за устойчивости соединений 9 и 10 к электронному удару интенсивность пиков их молекулярных ионов максимальна, а фрагментация малоинформативна.

На процесс циклизации амидов 5, 6 отсутствие или наличие группы N-CH₃ у индольного атома азота также не оказывает существенного влияния.

Совершенно неожиданным оказалось различное поведение в условиях реакции циклизации не метилированного по пиррольному атому азота амида 7 и амида с 8N-метильной группой. Соединение 7 при нагревании в течение 8 ч в трифторуксусной кислоте превращается в пирролохинолон 11, в то время как при кипячении (более 30 ч) амида 8 в трифторуксусной кислоте ожидаемый пирролохинолон 12 не образуется (схема 3).

В спектре ЯМР ¹H соединения 11 имеются сигналы протонов трех метильных групп (2.14, 2.37, 2.69 м.д.), а также синглетные сигналы протонов Н-7, -4 и двух групп NH (6.86, 7.31, 10.84, 11.98 соответственно). В масс-спектре пирролохинолона 11 наблюдается пик молекулярного иона (100%), а также фрагментарных ионов [M–15]⁺ (30%) и [M–29]⁺ (10%), соответствующих элиминированию метильной и формильной групп. Все физико-химические характеристики, включая УФ-спектры, хорошо согласуются с описанными нами ранее [5] для подобных структур (табл. 1).

Казалось бы электронные факторы, обусловленные наличием группы N–CH₃, не должны были уменьшать реакционную способность амида 8 в реакции циклизации. Видимо, отрицательные результаты в этом случае вызваны стерическими препятствиями для циклизации со стороны заместителей 1-, 9-CH₃ и 8-CF₃. Этот факт впервые демонстрирует стерическое влияние *peri*-заместителей на образование линейных пирролохинолинов, обнаруженное ранее [6] только для угловых.

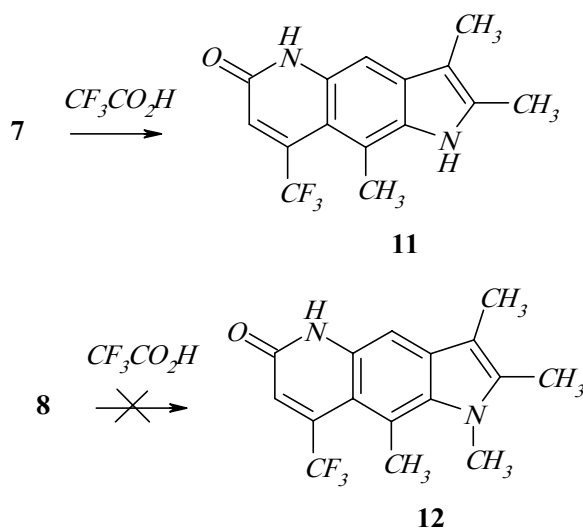
Согласно квантово-химическим расчетам в молекуле пирролохинолона 11 из-за стерических требований трифторметильной группы угол *abc* увеличен на 4° (табл. 2) по сравнению с аналогичным углом в гипотетической структуре 11а, где метильная группа не подвержена в пространстве никакому воздействию.

Т а б л и ц а 1

Спектральные параметры соединений 5–11

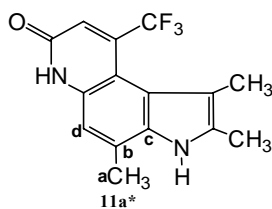
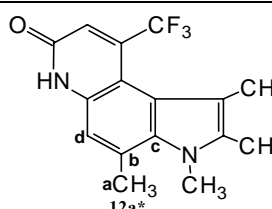
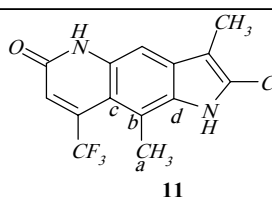
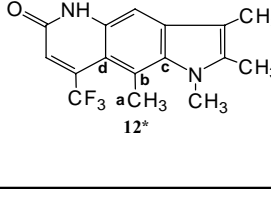
Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., J (Гц)	Масс-спектр, m/z (I отн., %)	УФ-спектр	
			$\lambda_{\text{макс}}$	$\lg \epsilon$
5	–	312 (11); 175(14); 174 (100); 173 (42); 159 (11); 158 (12); 123 (17); 69 (24); 44 (12).	229 280	4,31 3,96
6	–	326 (11); 189(13); 188 (100); 187 (22); 173 (22); 172 (16); 69 (24); 44 (11).	240 284	4,53 3,99
7	–	312 (29); 175(14); 174 (100); 173 (36); 159 (11); 158 (7); 69 (14).	247 290 (пл)	4,79 4,25
8	–	326 (22); 189 (15); 188 (100); 187 (22); 173 (15); 172 (7); 69 (15).	250 295 (пл)	4,57 4,04
9	2.17 (3H, с, 3-CH ₃), 2.37 (3H, с, 2-CH ₃), 2.57 (3H, с, 9-CH ₃), 6.78 (1H, с, 6-H.), 7.54 (1H, с, 4-H), 10.90 (1H, с, 1-H), 11.05 (1H, с, 8-H).	294 (100); 293 (61); 279 (29); 147 (14); 123 (11); 69 (10); 44 (23).	239 281 356	4,32 4,30 3,93
10	2.17 (3H, с, 3-CH ₃), 2.33 (3H, с, 2-CH ₃), 2.83 (3H, с, 9-CH ₃), 3.93 (3H, с, 1-CH ₃), 6.79 (1H, с, 6-H.), 7.54 (1H, с, 4-H), 11.03 (1H, с, 8-H).	308 (100); 307 (45); 293 (59); 154 (19); 123 (5); 69 (4); 44 (6).	241 286 360	4,37 4,36 3,93
11	2.14 (3H, с, 3-CH ₃), 2.37 (3H, с, 2-CH ₃), 2.69 (3H, с, 9-CH ₃), 6.86 (1H, с, 7-H.), 7.31 (1H, с, 4-H), 10.84 (1H, с, 1-H), 11.98 (1H, с, 5-H).	294 (100); 293 (67); 279 (29); 265 (10); 133 (10); 123 (13); 98 (10); 69 (5); 44 (13).	235 276 372	4,34 3,92 3,91

С х е м а 3



Т а б л и ц а 2

Квантово-химические расчеты реальных и гипотетических структур

Модели соединений	Величина углов, град	
	<i>abc</i>	<i>abd</i>
 <p>11a*</p>	121,375	121,680
 <p>12a*</p>	122,976	119,786
 <p>11</p>	117,166	125,400
 <p>12*</p>	118,883	123,330

*Гипотетические структуры.

Достижению такой же величины угла (*abc* или *abd*) при образовании пирролохинолона **12** препятствует наличие группы N–CH₃, стерические требования которой позволяют реализоваться отклонению угла не более, чем на 2°, что не снимает стерического напряжения и, следовательно, препятствует циклизации.

Таким образом, для получения соответствующих трифторметилзамещенных пирролохинолонов можно использовать лишь аминоиндолы **1**, **2**, **3**.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе “Bruker DRX-500” для соединений **5–11** в DMSO-d₆ относительно ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре “FINNIGAN MAT. INCOS-50” с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации

70 эВ. Электронные спектры сняты на спектрофотометре “Specord” в этаноле. Очистку продуктов реакции проводили методом колончатой хроматографии. В качестве сорбента использовали Al₂O₃ (нейтральная, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакций, чистотой полученных соединений, определение *R_f* осуществляли с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254” в системах бензол–этилацетат 3:1(А), 2:1(Б). Квантово-химический полуэмпирический расчет молекул аминоиндолов **1–4** и пирролохинолонов **11**, **12**, **11a**, **12a** проведен методом PM 3 с использованием пакета программ Hyper Chem 5.0.

Спектральные, физико-химические и квантово-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1–3.

Т а б л и ц а 3

Физико-химические характеристики соединений 5–11

Соединение	Брутто-формула	Найдено % Вычислено %			R_f (система)*	$T_{пл.}$, °С	Выход, %
		С	Н	М			
5	$C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$	$\frac{57,14}{57,69}$	$\frac{5,44}{4,84}$	$\frac{312}{312}$	0,28 (А)	152–153	66
6	$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$	$\frac{58,56}{58,89}$	$\frac{5,62}{5,25}$	$\frac{326}{326}$	0,44 (А)	169–170	95
7	$C_{15}H_{15}F_3N_2O_2$	$\frac{57,23}{57,69}$	$\frac{5,27}{4,84}$	$\frac{312}{312}$	0,36 (А)	112–113	65
8	$C_{16}H_{17}F_3N_2O_2$	$\frac{58,42}{58,89}$	$\frac{5,69}{5,25}$	$\frac{326}{326}$	0,53 (А)	116–117	48
9	$C_{15}H_{13}F_3N_2O$	$\frac{60,83}{61,22}$	$\frac{4,73}{4,45}$	$\frac{294}{294}$	0,32 (Б)	>275	50
10	$C_{16}H_{15}F_3N_2O$	$\frac{62,30}{62,33}$	$\frac{4,92}{4,90}$	$\frac{308}{308}$	0,43 (Б)	>275	74
11	$C_{15}H_{13}F_3N_2O$	$\frac{60,80}{61,22}$	$\frac{4,49}{4,45}$	$\frac{294}{294}$	0,51 (Б)	258–259	73

*Система: бензол–этилацетат, 3:1 (А), 2:1 (Б).

Общая методика получения амидов (А)

Смесь 0,69–1,17 ммоль аминокислоты и эквивалентного количества этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты в 300 мл абсолютно бензола в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты кипятят с насадкой Дина–Старка. После того как весь аминокислотный компонент вступил в реакцию (хроматографический контроль), бензол упаривают до объема 20 мл. Амид осаждают добавлением петролейного эфира, осадок отфильтровывают.

Общая методика циклизации амидов в кислотных условиях (Б)

Амид в десятикратном избытке трифторацетоуксусной кислоты кипятят 0,5–8 ч. Охлажденную реакционную смесь выливают в 10–12% водный аммиак со льдом, выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают водой, сушат на воздухе.

$N_{(1)}$ -(2,3,7-Триметил-1Н-индолил-6)амид 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (5). Получают по методике А из 0,20 г (1,15 ммоль) 2,3,7-триметил-6-аминоиндола (1) и 0,22 г (1,25 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты в

течение 10 ч. Очищают перекристаллизацией из смеси бензол–петролейный эфир. Выход 0,24 г.

$N_{(1)}$ -(1,2,3,7-Тетраметил-1Н-индолил-6)амид 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (6). Получают аналогично из 0,13 г (0,69 ммоль) 1,2,3,7-тетраметил-6-аминоиндола (2) и 0,13 г (0,71 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты в течение 8,5 ч. Очищают перекристаллизацией из смеси петролейный эфир–бензол. Выход 0,21 г.

$N_{(1)}$ -(2,3,7-Триметил-1Н-индолил-5)амид 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (7). Получают аналогично из 0,13 г (0,75 ммоль) 2,3,7-триметил-5-аминоиндола (3) и 0,14 г (0,76 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты в течение 8 ч. Очищают перекристаллизацией из спирта. Выход 0,15 г.

$N_{(1)}$ -(1,2,3,7-тетраметил-1Н-индолил-5)амид 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (8). Получают аналогично из 0,22 г (1,17 ммоль) 1,2,3,7-тетраметил-5-аминоиндола (4) и 0,22 г (1,20 ммоль) трифторацетоуксусного эфира в течение 7 ч. Очищают перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход 0,18 г.

2,3,7-Триметил-5-трифторметил-7,8-дигидро-1Н-пирроло[3,2-*g*]-хинолин-7-он (9). Получают по методике **Б** из 0,153 г (0,49 ммоль) амида **5** в течение 1 ч. Очищают перекристаллизацией из смеси бензол–петролейный эфир. Выход 0,077 г.

1,2,3,7-Тетраметил-5-трифторметил-7,8-дигидро-1Н-пирроло[3,2-*g*]-хинолин-7-он (10). Получают аналогично (по методике **Б**) из 0,115 г

(0,35 ммоль) амида **6** в течение 30 мин. Очищают продукт перекристаллизацией из этанола. Выход составляет 0,08 г.

2,3,7-Триметил-8-трифторметил-5,6-дигидро-1Н-пирроло[2,3-*g*]-хинолин-6-он (11). Получают аналогично (по методике **Б**) из 0,05 г (0,16 ммоль) амида **7** в течение 8 ч. Очищают продукт перекристаллизацией из петролейного эфира. Выход 0,033 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ямашкин С.А., Романова Г.А., Юровская М.А. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2004. **45**. С. 6.
2. Ямашкин С.А., Романова Г.А., Юровская М.А. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2004. **45**. С. 12.
3. Ямашкин С.А., Орешикина Е.А., Романова И.С., Юровская М.А. // ХГС (в печати).
4. Ямашкин С.А., Орешикина Е.А., Романова И.С., Юровская М.А. // ХГС (в печати).
5. Ямашкин С.А., Романова Г.А., Орешикина Е.А., Жукова Н.В. // ХГС (в печати).
6. Ямашкин С.А., Кучеренко Н.Я., Юровская М.А. // ХГС. 1998. № 11. С. 1486.

Поступила в редакцию 11.11.04

ABOUT THE POSSIBILITY OF USING OF 5-, 6-AMINO-2,3,7-TRIMETHYL-, 1,2,3,7-TETRAMETHYLINDOLES IN SYNTHESIS OF TRIFLUOROMETHYLPYRROLOQUINOLONES

S.A. Yamashkin, E.A. Oreshkina, M.A. Yurovskaya

(Division of Organic Chemistry)

It was showed that 5-, 6-amino-2,3,7-trimethyl- and 5-, 6-amino-1,2,3,7-tetramethylindoles react with the trifluoroethylacetoacetat, in boiling benzene with formation corresponding amides, wich cyclizate into corresponding trifluoromethylpyrroloquinolones in trifluoroacetic acid, exepting amide from 5-amino-1,2,3,7-tetramethylindole, wich don't cyclizate by the long boiling in trifluoroacetic acid.