

УДК 547.836.3'75.07

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИИ 2,3-ДИМЕТИЛ-, 1,2,3-ТРИМЕТИЛ-6-АМИНОИНДОЛОВ С 4,4,4-ТРИФТОРАЦЕТОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

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

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

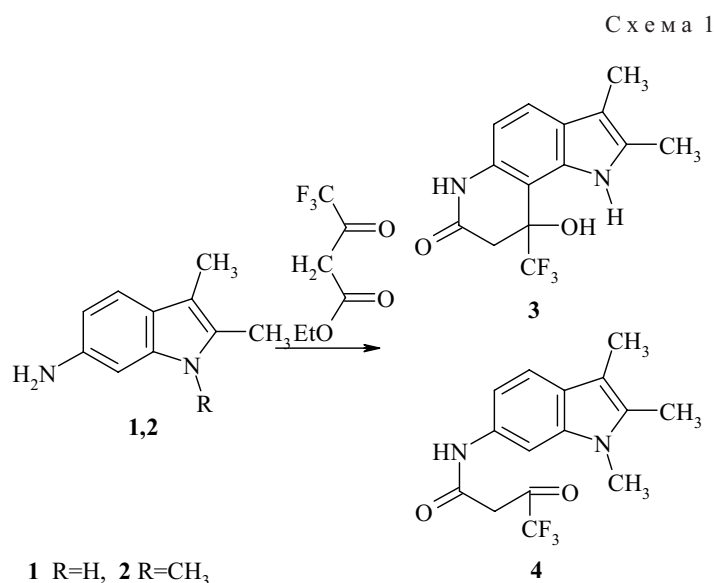
Изучена сравнительная реакционная способность 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-6-аминоиндолов в реакции с трифторацетоуксусным эфиром с целью разработки метода синтеза соответствующих трифторметилпирролохинолинов. При этом установлено неоднозначное протекание реакции в зависимости от используемого амина как на первичной стадии образования амидов, так и при дальнейшем их превращении в трифторпирролохинолины.

В рамках исследований по разработке удобных методов синтеза трифторметилпирролохинолинов [1, 2] – соединений, представляющих фармакологический интерес, нами изучено поведение аминоиндолов **1**, **2** в реакции с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром. Установлено, что последний при нагревании в абсолютном бензоле с амином **1** преимущественно реагирует за счет сложноэфирной группы с образованием соответствующего амида, который, по-видимому, в условиях реакции (следы уксусной кислоты) циклизуется в соединение **3** с участием положения 7 индола как наиболее реакционноспособного (схема 1).

Строение соединения **3** подтверждают данные спектра ЯМР ^1H , в котором имеются сигналы протонов двух метильных групп, два сигнала в виде дублетов неравноценных метиленовых протонов, дублетные

сигналы *ortho*-взаимодействующих водородов бензольного кольца (H-4, -5) и одиночные сигналы O-H, H-1, -6 (табл. 1).

Самым интенсивным пиком в масс-спектральном распаде амида **3** является сигнал фрагментного иона с $m/z = 229$, что соответствует потере молекулярным ионом радикала CF_3 , приводящей к стабильной пирроло[2,3-*f*]хинолин-7,9-дионовой системе. В ИК-спектре соединения **3** в твердом состоянии наблюдаются две полосы валентных колебаний амидной группы при 1696 и 1683 cm^{-1} , вероятно, обусловленные существованием амида в виде двух форм. Приведенные спектральные характеристики, в том числе УФ-спектры, амида **3** хорошо согласуются с литературными данными для подобных структур, описанных ранее [3].



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

Т а б л и ц а 1

Спектральные параметры соединений 3-6

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , д, м.д., J (Гц)	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}} \%$)	УФ-спектр	
			$\lambda_{\text{макс.}}^{\text{нм}}$	$\lg \epsilon$
3	2.11 (3H, с, 3-CH ₃); 2.32 (3H, с, 2-CH ₃); 2.82 (1H, д., $J=15$ Гц, H-8); 3.07 (1H, д., $J=15$ Гц, H'-8'); 6.61 (1H, д., $J=8$ Гц, H-5); 7.27 (1H, с, 9-OH); 7.29 (1H, д., $J=8$ Гц, H-4); 10.00 (1H, с, H-6); 10.17 (1H, с, H-1).	298 (86), 280 (6), 259 (6), 229 (100), 228 (10), 214 (13), 211 (19), 187 (10), 183 (12), 159 (38), 158 (10), 149 (11), 115 (12), 114 (10), 93 (16), 92 (10), 91 (16), 80 (22), 78 (24), 77 (14), 44 (10), 43 (24), 42 (10)	215 253 317	4,27 4,37 3,97
4	2.17 (3H, с, 3-CH ₃); 2.31 (3H, с, 2-CH ₃); 2.79 (2H, с., CH ₂ CO); 3.58 (3H, с, 1-CH ₃); 7.04 (1H, д. ш, $J=8$ Гц, H-5); 7.33 (1H, д., $J=8$ Гц, H-4); 7.36 (1H, с. ш, H-7); 10.25 (1H, с, N-H).	312 (29), 175 (14), 174 (100), 173 (42), 159 (13), 78 (10), 69 (11).	233 249 306	4,25 4,30 4,09
5	2.17 (3H, с, 3-CH ₃); 2.39 (3H, с, 2-CH ₃); 6.93 (1H, с, H-8); 7.15 (1H, д., $J=8$ Гц, H-5); 7.73 (1H, д., $J=8$ Гц, H-4); 9.64 (1H, с, H-6); 12.32 (1H, с, H-1).	280 (100), 279 (30), 265 (9), 260 (23), 259 (45), 245 (30), 231 (35), 217 (16), 140 (31), 121 (18), 116 (27), 115 (24), 109 (14), 113 (30), 106 (16), 102 (44), 95 (16), 78 (60), 77 (31), 63 (28), 53 (22), 52 (31), 50 (20), 42 (21), 39 (28).	240 284 350	4,37 4,32 3,68
6	2.23 (3H, с, 3-CH ₃); 2.35 (3H, с, 2-CH ₃); 3.69 (3H, с, 1-CH ₃); 6.74 (1H, с, H-6); 7.25 (1H, с, H-9); 7.64 (1H, с, H-4); 12.07 (1H, с, H-8).	294 (100), 293 (51), 279 (29), 265 (5), 147 (10), 123 (8), 44 (8).	242 282 357	4,53 4,44 4,14

Из аминокетона **2** в аналогичных условиях нами выделен нециклический амид **4**, который в DMSO- d_6 зафиксирован в кето-форме (схема 1). Спектр ЯМР ^1H соединения **4** отличается от спектра циклического амида **3** наличием сигнала H-7, а также синглетностью протонов CH₂-CO. Масс-спектр амида **4** характеризуется малоинтенсивным пиком молекулярного иона и сигналом максимальной интенсивности с $m/z = 174$, что соответствует M^+ аминокетона **2**. Последний ($[M-138]^+$) образуется за счет потери молекулярным ионом соединения **4** 4,4,4-трифтордикетена, что также подтверждает нециклическое строение исследуемой структуры. В ИК-спектре амида **4** в отличие от соединения **3** наблюдается полоса валентных колебаний одной карбонильной группы в области 1651 см^{-1} , что, по-видимому, свидетельствует о енольной форме соединения в твердом виде.

Далее амиды **3** и **4** были исследованы в реакции образования пирролохинолинов. При этом установлено,

что в условиях кислотной циклизации ароматизация амида **3** даже при длительном нагревании в CF₃COOH протекает с трудом и в реакционной смеси (согласно спектра ЯМР ^1H) обнаруживается помимо пирролохинолина **5** исходное соединение. Последнее удается полностью превратить в пирролохинолин углового строения, прибегая к более жестким условиям (ZnCl₂, 140°C) (схема 2). В спектре ЯМР ^1H

Схема 2

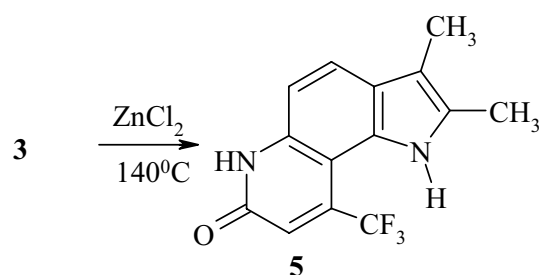
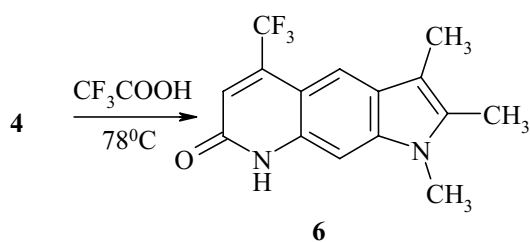


Схема 3



соединения **5** в отличие от амида **3** отсутствуют два дублета метиленовых водородов, синглет гидроксильной группы и наблюдается наличие пика ароматического протона Н-8, дублетные сигналы Н-4, -5 претерпевают слабополюсный сдвиг. В масс-спектре пирролохинолина **5** кроме пиков молекулярного иона с $m/z = 280$ (100%) и $[M-H]^+$ (30%) имеются довольно интенсивные сигналы с $m/z = 259$ (45%), 260 (23%), обусловленные, по-видимому, элиминированием HF от взаимодействующих *перу*-заместителей (CF_3 , N-H) и образованием полициклической структуры.

Преобразование циклической амидной системы в хинолиновую подтверждает и УФ-спектр соединения **5**, где имеет место интенсивная полоса поглощения в области 284 нм, соответствующая *n-p*-переходам в пиридиновом кольце.

Амид **4**, напротив, легко циклизуется по положению **5** в кипящей CF_3COOH с образованием структуры **6** (схема 3). Продукта альтернативного замыкания цикла не обнаружено.

Линейное строение пирролохинолина **6** подтверждают синглетные сигналы ароматических протонов в спектре ЯМР¹H. Распад пирролохинолина **6** под действием электронного удара характеризуется пиком M^+ максимальной интенсивности, сигналами $[M-H]^+$ (51%) и $[M-CH_3]^+$ (29%), что свидетельствует об отсутствии взаимодействия *перу*-заместителей (в отличие от соединения **5**), и, следовательно, о линейном сочленении колец в молекуле. УФ-спектр соединения **6** содержит три полосы поглощения (242, 282, 357 нм), относящиеся к *n-p*-переходам в пиррольном и пиридиновом кольцах, а также *p-p*-переходам в бензольном кольце, что характерно для пирролохинолиновой системы [1–3].

Итак, аминоксиды **1**, **2** и трифторацетоуксусный эфир в одних и тех же условиях реагируют с образованием трифторметилпирроло[2,3-*f*]хинолина **5** и трифторметилпирроло[3,2-*g*]хинолина **6** соответственно. Такое неоднозначное протекание реакции можно, очевидно, объяснить влиянием N-метильной группы. По-видимому, на первичной стадии взаимодействия с

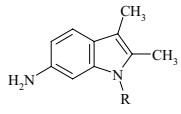
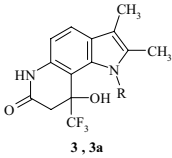
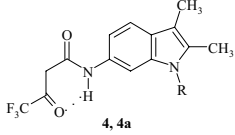
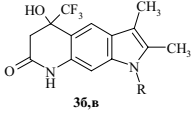
участием этоксикарбонильной группы кетозэфира амин **1** промежуточно дает нециклический амид **4a** (гипотетическая структура) (табл. 2), который в условиях реакции (следы CH_3COOH) при наличии двух альтернативных положений электрофильно циклизуется по более реакционноспособному С-7 с образованием соединения **3**. В амиде **4** группа N- CH_3 пространственно частично блокирует положение 7 бензольного кольца для успешного образования циклического амида, а электронная плотность на С-5 недостаточна для циклообразования в этих условиях. Приведенные предположения находят подтверждение в результатах квантово-химических расчетов. Согласно последним группа N- CH_3 не оказывает существенного влияния на распределение электронной плотности в молекулах как аминов, так и амидов (табл. 2). Заряды на аминном азоте в аминоксидолах **1**, **2** практически одинаковы (0,067; 0,066). Согласно расчетам равные заряды имеют место на аналогичных *орто*-углеродных атомах к NH-группе в амидах **4**, **4a** (данные для структур с водородной связью в боковой цепи). Реакционная способность положения С-7 подтверждается большим отрицательным зарядом (-0,128) на этом атоме по сравнению с зарядом (-0,108) на пятом углероде. Поэтому с точки зрения зарядового контроля образование структуры **3** и гипотетического углового амида **3a** равновероятно. Следовательно, в этом случае определяющим в направлении циклообразования становится энергетическая выгода образующейся структуры. Незначительная разница (2,6 ккал/моль) в значениях энергии образования циклических амидов **3** и **3b** дает возможность утверждать, что имеет место зарядовый контроль циклизации. В случае образования гипотетических метилированных аналогов **3a**, **в** (разница в значениях энергии образования 8,27 ккал/моль) определяющим является энергетический фактор – выгода образования линейной циклической системы, которая легко ароматизуется в силу пространственной незатрудненности образующегося пирроло[3,2-*g*]хинолина **6** в отличие от пирроло[2,3-*f*]хинолина **5**, образование которого в некоторой степени зависит от пространственных требований *перу*-заместителей и требует более жестких условий.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H записаны на приборе “Bruker DRX-500” в DMSO-*d*₆ относительно ТМС. Масс-спектры получены на масс-спектрометре “FINNIGAN MAT. INCOS-50” с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации

Т а б л и ц а 2

Квантово-химический полуэмпирический расчет молекул соединений 1, 2, 3, 3а-в, 4, 4а

Соединение			Заряд			Соединение		E_f , ккал/моль
			N амин	C-5	C-7			
 1,2						 3, 3а		
 4, 4а						 3б,в		
1	0,067					3	-216,36	
2	0,066					3а*	-211,57	
4		-0,108	-0,128			3б*	-218,99	
4а*		-0,108	-0,128			3в*	-219,84	

1, 3, 3б, 4а R=H; 2, 3а,в, 4 R=CH₃; *гипотетические структуры.

70 эВ. Электронные спектры сняты на спектрофотометре "Specord" в этаноле. ИК-спектры зарегистрированы на "ИКС Инфра ЛЮМ ФТ-02" в таблетках KBr. Очистку продуктов реакции проводили методом колончатой хроматографии. В качестве сорбента использовали Al₂O₃ (нейтральная, I и II степени активности 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 1:1 (А), 3:1 (Б), 1:4 (В). Квантово-химический расчет молекул 1, 2, 3, 3а-в, 4, 4а проведен полуэмпирическим методом PM3 с использованием пакета программ Nurg Chem 7.0. Спектральные, физико-химические и квантово-химические характеристики полученных соединений приведены в табл. 1–3.

9-Гидрокси-2,3-диметил-9-(трифторметил)-1,6,8,9-тетрагидро-7Н-пирроло[2,3-f]хинолин-7-он (3). Смесь 0,5 г (3,12 ммоль) 2,3-диметил-6-аминоиндола (1) и 0,60 г (3,26 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты в 300 мл абсолютного бензола в присутствии каталитического количества ледяной СН₃СООН кипятят с насадкой Дина–Старка. После того как весь аминокиндол вступил в реакцию (нагревание в течение ~20 ч,

хроматографический контроль), объем реакционной смеси доводят отгонкой бензола до 20 мл. Амид высаживают добавлением петролейного эфира и отфильтровывают. Очищают перекристаллизацией из бензола. Выход 0,58 г.

N1-(1,2,3-триметил-1Н-6-индолил)амид 4,4,4-трифтор-3-оксобутановой кислоты (4). Получают аналогично из 0,45 г (2,59 ммоль) 1,2,3-триметил-6-аминоиндола (2) и 0,5 г (2,72 ммоль) этилового эфира 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты, но нагревают 15 ч. Очищают перекристаллизацией из смеси петролейный эфир–бензол. Выход 0,59 г.

2,3-Диметил-9-трифторметил-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-f]-хинолин-7-он (5). Смесь 0,2 г (0,67 ммоль) амида 3 и 2 г ZnCl₂ нагревают в течение 2 ч, поддерживая температуру 140–145°С. По окончании реакции реакционную массу обрабатывают разбавленным (10–12%) водным аммиаком, выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно теплой водой, сушат на воздухе. Очищают перекристаллизацией из бензола. Выход 0,16 г.

1,2,3-Триметил-5-трифторметил-7,8-дигидро-1Н-пирроло[3,2-g]хинолин-7-он (6). Раствор 0,168 г (0,54 ммоль) амида 4 в 3 мл трифторуксусной кислоты нагревают в течение 4 ч. Охлажденную реакци-

Т а б л и ц а 3

Физико-химические характеристики соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено % Вычислено %			R_f (система) *	$T_{пл}$, °С (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		С	Н	М			
3	C ₁₄ H ₁₃ N ₂ F ₃ O ₂	<u>56,29</u>	<u>4,51</u>	<u>298</u>	0,39	> 300 (бензол)	63
		56,38	4,39	298	(А)		
4	C ₁₅ H ₁₅ N ₂ F ₃ O ₂	<u>57,47</u>	<u>5,19</u>	<u>312</u>	0,69	174–175 (петрол, эфир- бензол)	73
		57,69	4,84	312	(Б)		
5	C ₁₄ H ₁₁ N ₂ F ₃ O	<u>59,82</u>	<u>4,09</u>	<u>280</u>	0,28	> 300 (бензол)	85
		60,00	3,96	280	(А)		
6	C ₁₅ H ₁₃ N ₂ F ₃ O	<u>61,20</u>	<u>4,46</u>	<u>294</u>	0,33	> 300 (этанол)	82
		61,22	4,45	294	(В)		

*Система: бензол - этилацетат 1:1 (А), 3:1 (Б), 1:4 (В).

онную смесь выливают в разбавленный (10–12%) водный аммиак со льдом, выпавший осадок отфильт-

ровывают, очищают перекристаллизацией из этанола. Выход 0,13 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., Романова Г. А., Романова И.С., Юровская М.А. // ХГС. 2003. С. 1202.

Поступила в редакцию 19.09.05

STUDIED REACTION OF 2,3-DIMETHYL- AND 1,2,3-TRIMETHYL-6-AMINOINDOLES WITH ETHYL 4,4,4-TRIFLUOROACETOACETATE

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

(Division of Organic Chemistry)

The comparative reaction capacity of 2,3-dimethyl- and 1,2,3-trimethyl-6-aminoindoles was studied in the reaction with ethyl trifluoroacetoacetate. The aim of the research study was to work out a method of synthesis of corresponding trifluoromethylpyrroloquinolines. While studying the different current of the reaction depending on amine being used was established both on the initial stage of the formation of amides and during their further transformation into trifluoropyrroloquinolines.