

УДК 547.836.3

О РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕННЫХ 7-АМИНОИНДОЛОВ С ШАВЕЛЕВОУКСУСНЫМ ЭФИРОМ

С.А. Ямашкин*, Н.В. Жукова*, М.А. Юровская

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

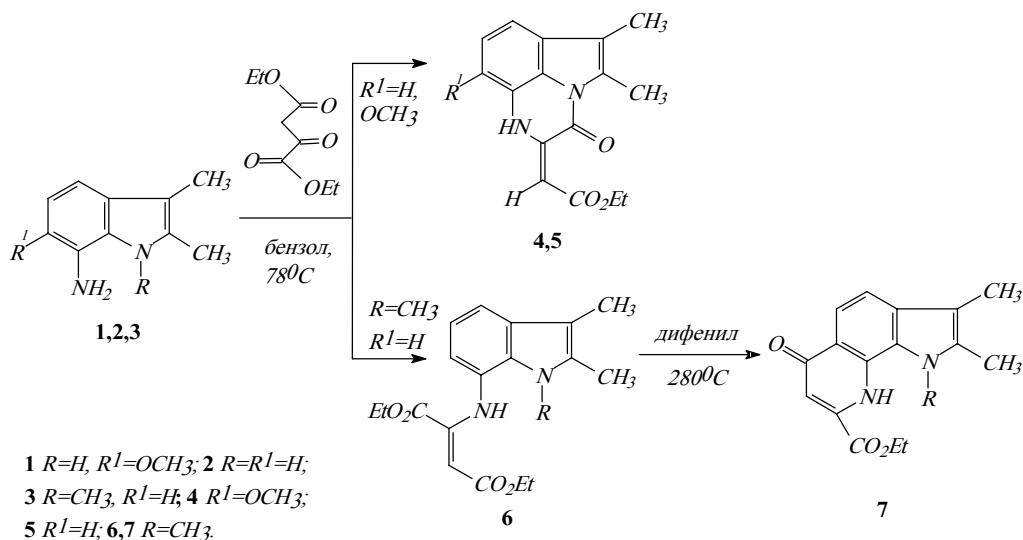
Взаимодействие незамещенных по пиррольному атому азота 2,3-диметил-, 2,3-диметил-6-метокси-7-аминоиндолов с шавелевоуксусным эфиром приводит к образованию новой гетероциклической системы пирролохиноксалина, тогда как N-метилированный аналог - 1,2,3-триметил-7-аминоиндол – в тех же условиях образует соответствующий енамин, термически циклизующийся в пирролохинолин.

Пирролохинолины – потенциальные биологически активные соединения – аналоги витамина PQQ (2,7,9-трикарбоксо-1Н-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-дион – окислительно-восстановительный коэнзим, выступающий в роли кофермента многих хинолин-содержащих белков) [1]. Продолжая исследование реакций аминокислот с различными β-дикетонами, диальдегидами, кетозэфирами с целью разработки методов синтеза пирролохинолинов, мы изучили поведение 2,3-диметил-6-метокси-, 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов (**1**, **2**, **3** соответственно) с шавелевоуксусным эфиром.

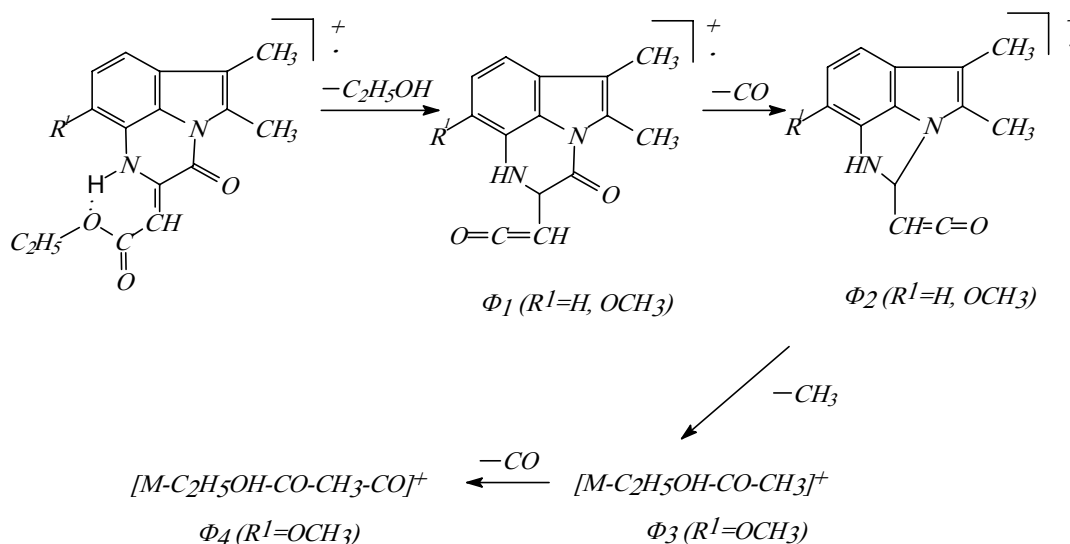
При кипячении смеси аминокислоты **1** и шавелевоуксусного эфира в абсолютном бензоле с каталитическим количеством уксусной кислоты вместо ожидаемого енамина или амида, как это наблюдалось в случае ацетоуксусного и трифторацетоуксусного эфиров [2], мы выделили соединение **4** (схема 1).

Согласно спектральным данным (ЯМР ¹H, масс-, ИК-, УФ-спектры приведены в табл. 1), шавелевоуксусный эфир взаимодействует с группами 1-NH и 7-NH₂ 2,3-диметил-6-метокси-7-аминоиндола (**1**), как β-кетозэфир с образованием пирролохиноксалина **4**, образование которого свидетельствует спектр ЯМР ¹H, имеющий сигналы протонов этоксикарбонильной, двух метильных и метоксильной групп, а также два дублета ароматических протонов (табл. 1). В масс-спектре соединения **4** максимальную интенсивность имеет пик молекулярного иона [M]⁺ (100 %), а наличие пиков фрагментных ионов с *m/z* 268 (73%), 240 (65%), 225 (44%), 197 (30%) соответствует приведенной схеме 2.

Образование ионов Φ₁, Φ₂ связано с последовательным элиминированием от молекулярного иона пирролохиноксалина **4** молекул этанола и СО. Дальнейший распад (отщепление метильного радикала и



С х е м а 2



молекулы оксида углерода с образованием ионов Φ_3 , Φ_4) обусловлен наличием в бензольном кольце метоксигруппы, что подтверждается отсутствием этих ионов в масс-спектре незамещенного пирролохиноксалина **5**, а также аналогичным поведением при диссоциативной ионизации метоксизамещенных индолов [3].

В ИК-спектре пирролохиноксалина **4** наблюдаются полосы поглощения, характерные, согласно литературным данным [4], для валентных колебаний групп N–H (3400), COOEt (1695), а также сопряженной двойной связи (1620) и ароматической системы (1599 см^{-1}). УФ-спектр соединения **4** содержит пять максимумов при 205, 250, 270, 300, 410 нм и существенно отличается как от спектров енаминов, так и пирролохинолинов [2].

Аминоиндол **2**, как и его 6-метоксизамещенный аналог **1**, реагирует с шавелевоуксусным эфиром с образованием пирролохиноксалина **5**. Спектр ЯМР ^1H соединения **5** отличается от спектра соединения **4** отсутствием сигнала 9- OCH_3 и наличием двух дублетов и триплета АМХ системы бензольных протонов (7,–8,–9–Н). В масс-спектре пирролохиноксалина **5** наблюдается образование ионов Φ_1 и Φ_2 , что соответствует схеме 2, за исключением фрагментарных ионов, обусловленных отсутствием метоксигруппы. УФ- и ИК-спектры для пирролохиноксалинов **4**, **5** практически идентичны.

В отличие от аминов **1**, **2**, 1,2,3-триметил-7-аминоиндол (**3**) с шавелевоуксусным эфиром при нагревании в бензоле образует соответствующий енамин – диэтиловый эфир (1,2,3-триметилиндолил-7-амино)фумаровой кислоты (**6**). В спектре ЯМР ^1H енамина **6** имеются два триплета и два квадруплета

протонов этоксикарбонильных групп, одна из которых, по-видимому, образует водородную связь с атомом водорода аминогруппы, синглеты 1-, 2-, 3- CH_3 , $=\text{CH}$, 7- NH , а также триплет и два дублетных сигнала АМХ системы протонов бензольного кольца. Основным направлением масс-спектрального распада соединения **6** является элиминирование из молекулярного иона молекулы этанола ($[\text{M}-46]^+$) с образованием пирролохинолиновой системы, либо под действием электронного удара, либо термически. Об этом также свидетельствует дальнейшая схема фрагментации енамина **6** и самого пирролохинолина **7**. ИК-спектр соединения **6** имеет при 1738, 1661, 1608, 3429 см^{-1} интенсивные полосы поглощения валентных колебаний неравнозначных сложноэфирных групп, сопряженной двойной и N–H-связей. В УФ-спектре наблюдаются два максимума, что характерно для енаминов ряда индола [2].

При нагревании в дифениле (280°C) диэтиловый эфир индолиламинофумаровой кислоты **6** циклизуется с образованием пирроло[2,3-*h*]хинолина **7**. В спектре ЯМР ^1H соединения **7** проявляются сигналы протонов одной этоксикарбонильной группы, синглетные сигналы протонов групп 1-,2-,3- CH_3 и 9-Н, сигналы протонов 4- и 5-Н бензольного кольца проявляются в виде двухпротонного синглета, по-видимому, из-за равноценности их химических сдвигов (табл. 1). Основная схема масс-спектрального распада пирролохинолина **7** характеризуется последовательным элиминированием оксида углерода с образованием иона $[\text{M}-\text{CO}]^+$, далее $[\text{M}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5]^+$ аналогично, как уже отмечалось, распаду енамина **6** после отщепления $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$. В ИК-спектре соединения **7** имеются полосы валентных колебаний при 1718 и 1624 см^{-1} ,

подтверждающие наличие сложноэфирной функции и пиридинового карбонильной группы. Три максимума в УФ-спектре (235, 286, 350 нм) характерны для пирролохинолинов [2].

Таким образом, мы обнаружили, что реакция аминоксидолов **1**, **2** с шавелевоуксусным эфиром реализуется за счет конденсации аминного и пиррольного атомов азота индола с карбонильным и α -этоксикарбонильными атомами углеродов кетоксида соответственно. При этом получены новые трициклические гетеросистемы – пирролохиноксалины **4**, **5**. Аминоксидол **3** в тех же условиях реагирует с шавелевоуксусным эфиром с образованием енамина **6**, который далее термически циклизуется с участием β -этоксикарбонильной функции в замещенный пирроло[2,3-*h*]хинолин **7** – функциональный и структурный аналог витамина PQQ.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе “Bruker DRX-500” в DMSO-*d*₆ относительно TMS. ИК-спектры зарегистрированы на приборе “Unititled Spektrum” в таблетках KBr. Масс-спектры получены

на масс-спектрометре “FINNIGAN MAT. INCOS-50” с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. УФ-спектры получены на спектрофотометре *Specord* в этаноле. Очистку соединений **4**, **5**, **6** проводили методом колоночной хроматографии на Al_2O_3 (нейтральная, I и II степени активности по Брокману). Контроль за ходом реакций, чистотой полученных соединений, определение R_f осуществляли с помощью ТСХ на пластинках “Silufol UV-254”. Физико-химические и спектральные характеристики полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

Этил(2E)-(9-метокси-5,6-диметил-3-оксо-1H-пирроло[1,2,3-*de*]хиноксалин-2(3H)-илиден)этанолат (4). Смесь 0,1 г (0,526 ммоль) 2,3-диметил-6-метокси-7-аминоксидола (**1**) и 0,15 г (0,798 ммоль) шавелевоуксусного эфира в 300 мл абсолютного бензола в присутствии каталитического количества ледяной CH_3COOH кипятят 63 ч с насадкой Дина-Старка. После того как весь аминоксидол вступил в реакцию (хроматографический контроль), объем реакционной смеси доводят отгонкой бензола до 20 мл, добавляют кипящий петролейный эфир ($T_{\text{кип}} = 70\text{--}100^\circ\text{C}$)

Т а б л и ц а 1

Спектральные параметры соединений (4–7)

Соединения	Спектры ЯМР ^1H , δ , м.д., J , Гц	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %)	ИК-спектр (cm^{-1})	УФ-спектр	
				$\lambda_{\text{макс}}$ (нм)	$\lg \epsilon$
4	1.28 (3H, т, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃); 2.18 (3H, с, 6-CH ₃); 2.60 (3H, с, 5-CH ₃); 3.96 (3H, с, 9-OCH ₃); 4.20 (2H, к, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃); 5.73 (1H, с, 2-HC=); 7.05 (1H, д, $J_{8,7} = 8$, 8-H); 7.17 (1H, д, $J_{7,8} = 8$, 7-H); 11.17 (1H, с, 1-H)	314 (M^+) (100); 268 (73); 240 (65); 239 (100); 225 (44); 211 (53); 197 (30); 130 (47); 115 (28); 77 (35)	1599 1620 1653 1695 3429	205 250 270 300 410	4,42 4,22 4,08 3,84 4,17
5	1.25 (3H, т, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃); 2.18 (3H, с, 6-CH ₃); 2.60 (3H, с, 5-CH ₃); 4.18 (2H, к, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃); 5.74 (1H, с, 2-HC=); 7.18 (1H, д, $J_{7,8} = 8$, 7-H); 7.21 (1H, т, $J_{8,9,7} = 8$, 8-H); 7.28 (1H, д, $J_{9,8} = 8$, 9-H); 11.10 (1H, с, 1-H)	284 (M^+) (40); 238 (25); 210 (100); 115 (15)	1599 1614 1651 1705 3431	205 235пл 260 295 410	4,34 4,00 3,90 3,57 4,14
6	0.74 (3H, т, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃ (хелат.)); 1.24 (3H, т, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃); 2.18 (3H, с, 3-CH ₃); 2.31 (3H, с, 2-CH ₃); 3.85 (3H, с, 1-CH ₃); 3.89 (2H, к, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃ (хелат.)); 4.15 (2H, к, $J = 7$, O-CH ₂ -CH ₃); 5.14 (1H, с, =CH); 6.54 (1H, д, $J_{4,5} = 8$, 4-H); 6.85 (1H, т, $J_{5,4,6} = 8$, 5-H); 7.30 (1H, д, $J_{6,5} = 8$, 6-H); 9.75 (1H, с, 7-NH)	344 (M^+) (58); 298 (48); 283 (5); 270 (55); 269 (20); 225 (100); 224(45); 223 (20); 214 (22); 184 (48); 169 (18); 158 (55); 143 (50); 115 (75); 91 (40); 77 (35).	1608 1661 1738	230 290	4,59 4,28
7	1.37 (3H, т, $J = 7$ Гц, O-CH ₂ -CH ₃); 2.28 (3H, с, 3-CH ₃); 2.40 (3H, с, 2-CH ₃); 4.38 (2H, к, $J = 8$ Гц, O-CH ₂ -CH ₃); 4.49 (3H, с, 1-CH ₃); 7.47 (1H, с, 7-H); 7.70 (2H, с, 4-,5-H); 11.42 (1H, с, 9-H)	298 (M^+) (100); 297 (60); 283 (10); 269 (20); 225 (35); 224 (60); 223 (60); 209 (30); 184 (28); 169 (20); 158 (30); 143 (25); 115 (25); 91 (15); 77 (28); 44 (35).	1624 1713	235 286 350	4,41 4,44 3,73

Т а б л и ц а 2

Физико-химические характеристики полученных соединений 4-7

Соединение	Брутто-формула	Найдено % (Вычислено %)			*R _f (система)	T _{пл} , °С	Выход, %
		С	Н	М			
4	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₄	64,80 (65,00)	5,85 (5,77)	314 (314)	0,55(А)	183 из петрол, эфира	76
5	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₃	67,62 (67,60)	5,64 (5,63)	284 (284)	0,58(А)	130 из петрол, эфира	23
6	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₄	66,18 (66,34)	7,14 (7,03)	344 (344)	0,56(В)	78 из петрол, эфира	37
7	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃	68,35 (68,50)	6,07 (6,09)	298 (298)	0,53(В)	212 из спирта	57

*R_f(система): А – бензол, Б – бензол–этилацетат (5:1), В – бензол–этилацетат (1:1).

до полного растворения осадка и пропускают через Al₂O₃. Растворитель отгоняют. Твердый остаток перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 0,125 г.

Этил(2E)-(5,6-диметил-3-оксо-1H-пирроло[1,2,3-de]хиноксалин-2(3H)-илиден)этанонат (5). Получают аналогично из 0,7 г (4,375 ммоль) 2,3-диметил-7-аминоиндола (2) и 1 г (5,32 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут 52 ч. Выход 0,286 г.

Диэтиловый эфир (1,2,3-триметил-1H-индолил-7-амино)фумаровой кислоты (6). Получают аналогично

из 0,5 г (2,87 ммоль) 1,2,3-триметил-7-аминоиндола (3) и 0,56 г (3,00 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут 77 ч. Выход 0,37 г.

Этил 1,2,3-триметил-6-оксо-6,9-дигидро-1H-пирроло[3,2-h]хино-лин-8-карбоксилат (7). В 5 мл кипящего дифенила высыпают 0,11 г (0,32 ммоль) енамина 6 и нагревают 15 мин с воздушным холодильником. Еще горячую реакционную смесь выливают в петролейный эфир, выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают горячим петролейным эфиром. Очищают перекристаллизацией из спирта. Выход 0,054 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zhang Z., Tillekeratne L. M. V., Hudson R. A. // Synthesis. 1996. N 3. P. 377.
2. Ямашкин С.А., Романова Г.А., Романова И.С., Юровская М.А. // ХГС. 2003. № 8. С. 1202.
3. Терентьев П.Б., Хмельницкий Р.А., Соловьев О.А., Юдин Л.Г., Кост А.Н., Зинченко Е.Я. // ХГС. 1978. № 8. С. 1070.
4. Дайер Джон Р. // Приложения абсорбционной спектроскопии органических соединений. М., 1970.

Поступило в редакцию 27.02.06

ON THE REACTION OF SUBSTITUTED 7-AMINOINDOLES WITH OXALACETIC ESTER

S.A. Yamashkin, N.V. Zhukova, M.A. Yurovskaya

(Division of Organic Chemistry)

The interaction of unsubstituted at pyrrole nitrogen atom 2,3-dimethyl- and 2,3-dimethyl-6-methoxy-7-aminoindoles with oxalacetic ester lead to the new heterocyclic system pyrroloquinoline, whereas N-methylated analogue - 1,2,3-trimethyl-7-aminoindoles under same conditions yield corresponding enamine, which underwent of thermic cycization into pyrroloquinoline.