

УДК 547.831.3

## 4,4,6-ТРИМЕТИЛ-4Н-ПИРРОЛО[3,2,1-ij]ХИНОЛИН-1,2-ДИОНЫ В РЕАКЦИЯХ ЦИКЛОКОНДЕНСАЦИИ С БИНУКЛЕОФИЛАМИ

© 2005 г. С. М. Медведева, Х. С. Шихалиев, Е. В. Лещёва, А. С. Соловьев

Воронежский государственный университет

Установлено, что циклоконденсация 4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов с бинуклеофилами в зависимости от условий реакции и типа бинуклеофила приводит к образованию различных продуктов: пяти- и шестичленных спиропроизводных, а также конденсированного гетероцикла.

### ВВЕДЕНИЕ

Замещенные 4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионы [1,2] имеют в своей структуре реакционно способную β – карбонильную (по отношению к атому азота) группу, что позволяет вводить эти соединения в реакции конденсации с рядом нуклеофилов.

Ранее [3] было установлено, что конденсация с N- и C-нуклеофилами протекает достаточно гладко как для 4,4,6-триметил-8R-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов, так и для их гидрированных аналогов – 5,6-дигидро-4,4,6-триметил-8R-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов.

Цель данной работы заключалась в изучении 4,4,6-триметил-4Н-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов **1** в реакциях циклоконденсации с различными 1,2- и 1,3-бинуклеофилами.

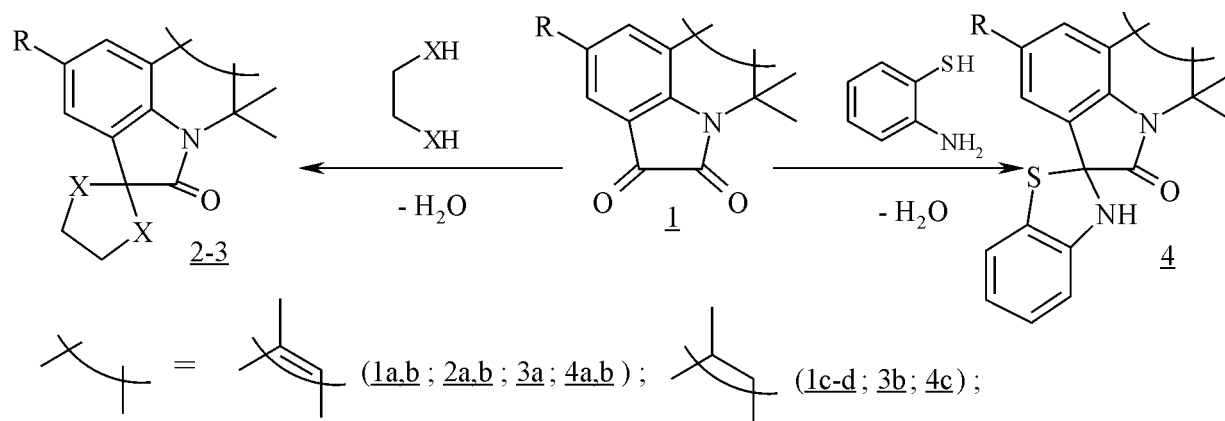
С этой целью изучалось взаимодействие пирролохинолиндионов **1** с такими S-N-, N-N-, O-O- и O-N – 1,2-бинуклеофилами, как этиленгликоль, N,N'-дибензилэтилендиамин, о-аминотиофенол, о-фенилендиамин, а также с некоторыми 1,3-бинуклеофилами (триптамин, 2-аминобензиловый спирт).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Установлено, что взаимодействие пирролохинолиндионов **1a-d** с 1,2-бинуклеофилами, как и ожидалось, в основном протекает достаточно гладко и приводит к образованию пятичленных спироциклов с двумя гетероатомами.

Пирролохинолиндионы **1a,b** с реакционно способным N,N'-дибензил-1,2-этилендиамином взаимодействуют при кратковременном кипячении в метаноле, в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты. Взаимодействие пирролохинолиндионов **1b,d** с этиленгликолем требует кипячения эквимолярных количеств реагентов в толуоле в течение 1-2 час. с использованием в качестве катализатора толуолсульфокислоты. Циклоконденсация пирролохинолиндионов **1a-c** с о-аминотиофенолом протекает при комнатной температуре при перемешивании реагентов в ледяной уксусной кислоте.

Полученным аддуктам циклоконденсации пирролохинолиндионов **1a-d** с N,N'-дибензилэтилендиамином, этиленгликолем, о-аминотиофенолом на основании данных ПМР-спектроскопии (таблица 1) при-



писали структуры 2-спиро-1,3-добензилимидазолидина 2a,b, 2-спиро-1,3-диоксолана 3a,b, 2-спиро-2,3-дигидро-1,3-бензотиазола 4a-c, соответственно.

Аддукты 2-4 представляют собой бесцветные высокоплавкие вещества, характеристики которых приведены в таблице 2.

Масс-спектрометрическое исследование спиро-соединений 2-4 показало, что из трех аннелированных циклов менее устойчивым является пиррольный. На схеме 1 в качестве примера приведен наиболее вероятный путь фрагментации молекулярно-иона аддукта 2b.

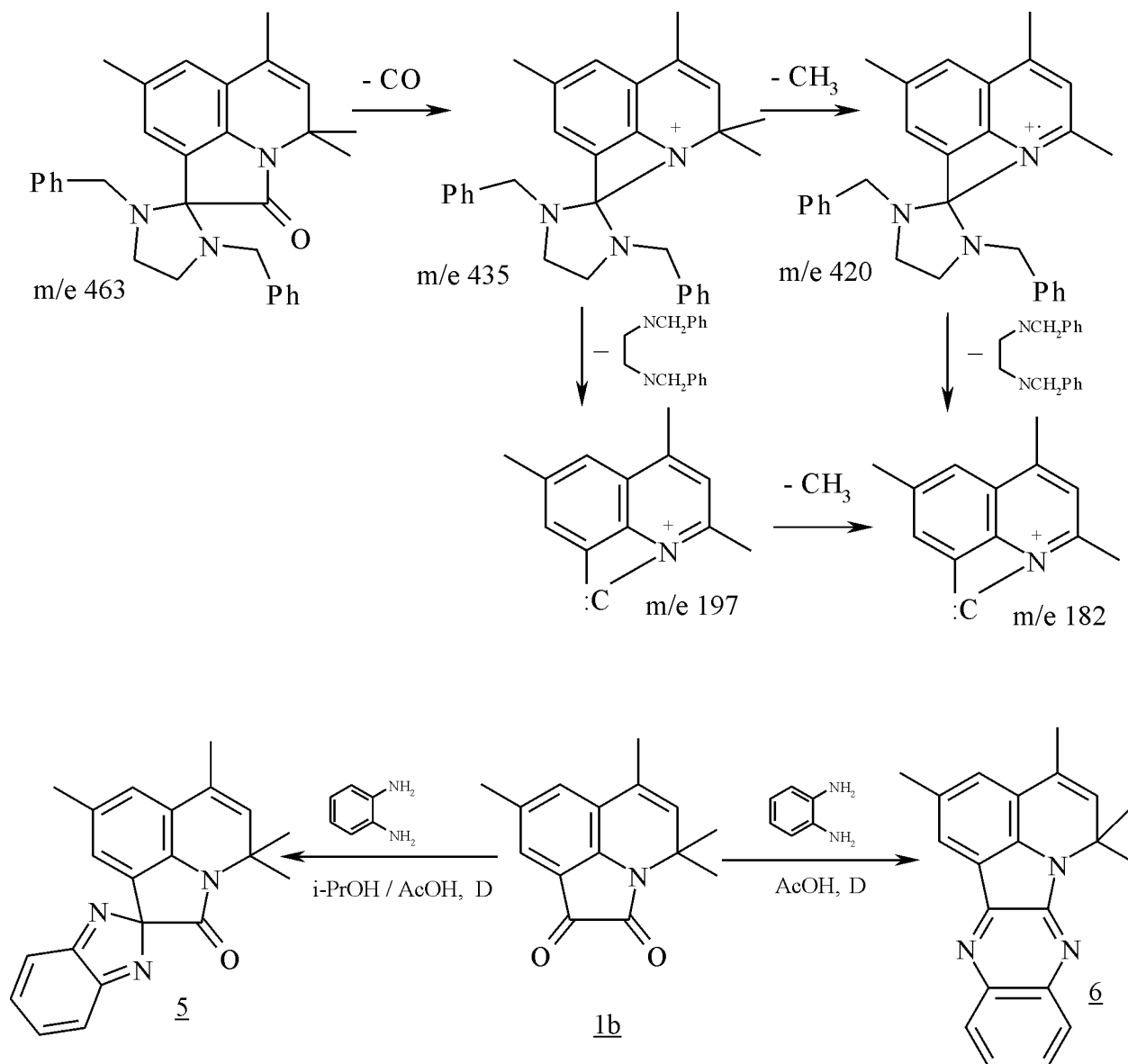
При исследовании взаимодействия пирролохинолиндиона 1b с о-фенилендиамином установлено, что, как и в случае с обычным изатином [4], реакция может протекать в различных направлениях, в зависимости от применяемых условий. Так, при кипяче-

нии эквимольных количеств реагентов в изопропанол в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты, атака бинуклеофила направлена только на  $\beta$ -карбонильную группу. При этом был получен аддукт, которому приписана структура 2-спиро-2Н-бензо[d]имидазола 5.

В то же время, при кипячении пирролохинолиндиона 1b с о-фенилендиамином в ледяной уксусной кислоте, атаке бинуклеофила подвергаются как  $\beta$ -карбонильная, так и  $\alpha$ -карбонильная группы. Таким образом, получен конденсированный аддукт, которому приписали структуру 2,4,6,6-тетраметил-6Н-пиродо[3',2',1':7,1]индоло[2,3-b]хиноксалина 6.

При конденсации пирролохинолиндиона 1b с о-фенилендиамином в кипящих 70% водной уксусной кислоте, диметилформамиде или в диметилсульфоксиде в реакционной массе присутствуют оба аддукта.

Схема 1



Аддукты **5** и **6** представляют собой бесцветные порошкообразные вещества с четкими температурами плавления, их характеристики приведены в таблице 2.

Структуры 2-спиро-2Н-бензо[d]имидазола **5** и 2,4,6,6-тетраметил-6Н-пиридо[3',2',1':7,1]индоло[2,3-b]хиноксалина **6** приписаны на основании совокупности данных ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В спектрах ПМР соединений **5** и **6** наряду с сигналами протонов хинолинового фрагмента имеются сигналы четырех ароматических протонов (таблица 1). В масс-спектре аддукта **5** присутствует молекулярный ион с m/e 329, а в масс-спектре аддукта **6** – с m/e 313. Такая разница в массе этих молекулярных ионов (16) свидетельствует об отсутствии двух карбонильных групп у аддукта **6**.

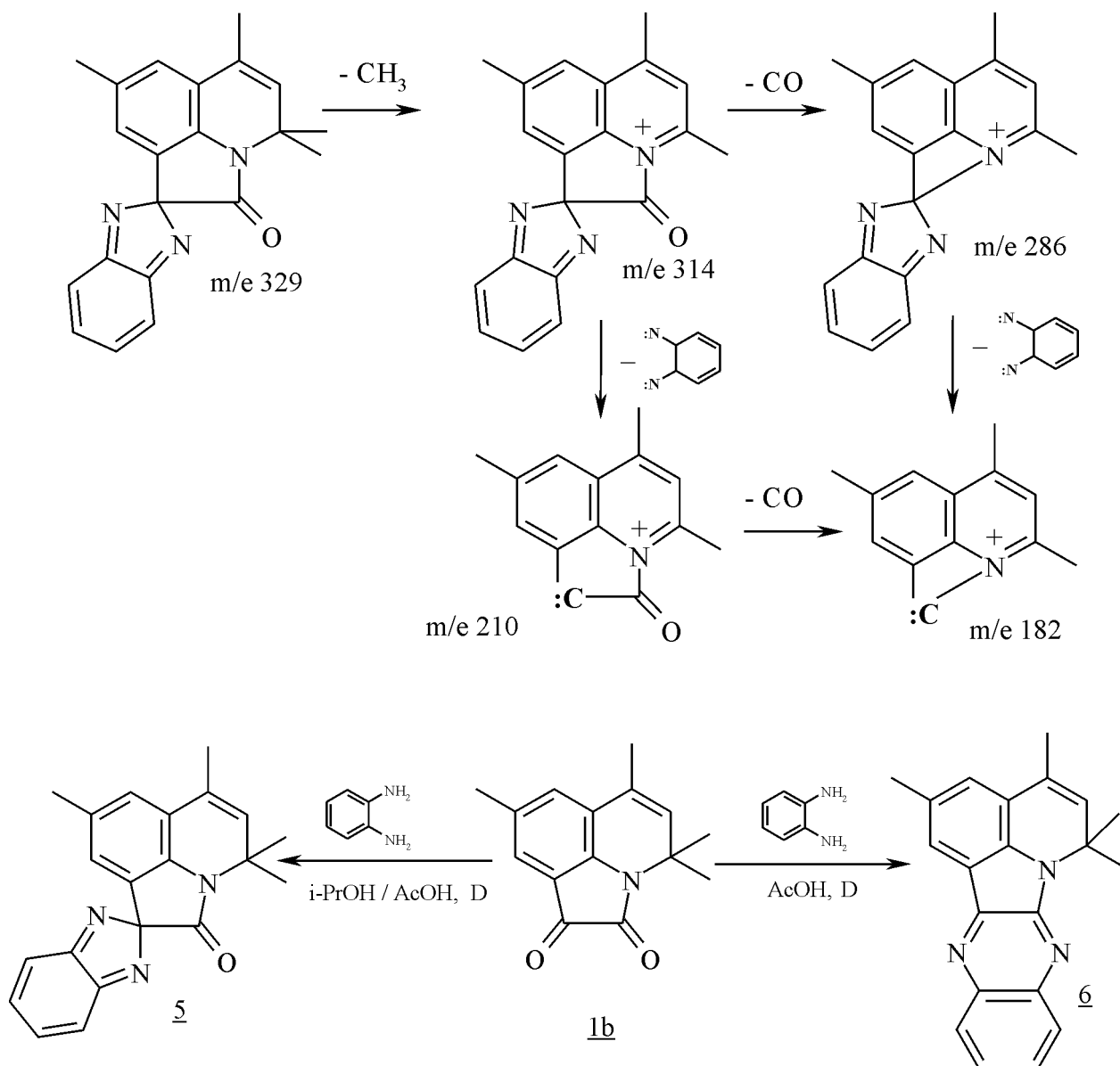
На схеме 2 для иллюстрации приведен наиболее вероятный путь фрагментации молекулярного иона

спироаддукта **5**. Катион с m/e 314 обладает наибольшей интенсивностью. Далее он подвергается дальнейшей фрагментации по обычной для соединений содержащих изатинный фрагмент [4] схеме с выбросом молекулы CO (ион m/e 286), или отщеплением спирофрагмента (ион m/e 210). Дальнейшая фрагментация этих ионов в обоих случаях приводит к ион-радикалу с m/e 182.

Установлено, что взаимодействие пирролохинолиндионов **1** с 1,3-бинуклеофилами также приводит к циклоконденсации, с образованием шестичленных спироциклических систем.

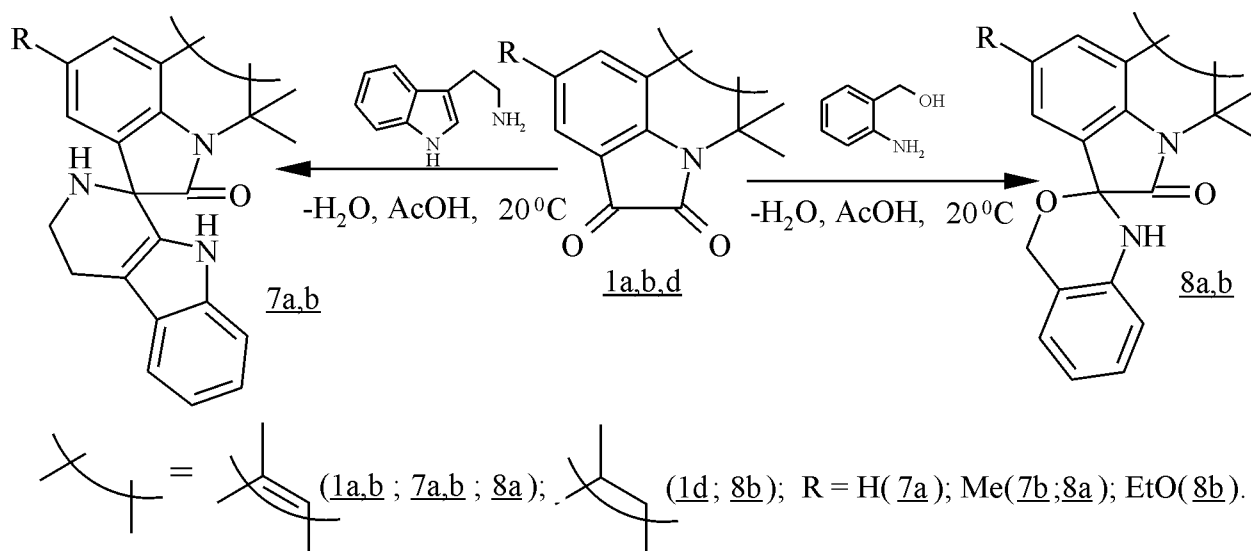
Взаимодействие пирролохинолиндионов **1a,b** с таким C-N-1,3-бинуклеофилом, как триптамин проводилось при комнатной температуре при перемешивании реагентов в уксусной кислоте. При этом легко с высокими выходами получены аддукты, ко-

Схема 2



Спектры ПМР соединений 2-8

№ Соединения	Химический сдвиг, $\delta$ , м. д.
<u>2a</u>	1,66 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 1,91 (3H, с, 4'-Me); 3,08- 3,15(4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,38, 3,60 (4H, д.д., $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) 5,21 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,90- 7,32 (13H, м, аром.)
<u>2b</u>	1,68(6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 1,97 (3H, с, 4'-Me); 2,37 (3H, с, 6'-Me); 3,05- 3,11(4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ); 3,33, 3,53 (4H, д.д., $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) 5,25 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,79- 7,20 (12H, м, аром.)
<u>3a</u>	1,64 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 1,96 (3H, с, 4'-Me); 3,94-4,02 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 5,38 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,84- 7,12 (2H, м, аром)
<u>3b</u>	1,26 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,65, (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 1,74 (2H, м, $\text{CH}_2$ ); 2,02 (3H, с, 4'-Me.); 2,94 (1H, м, CH); 3,92 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3,94-4,08 (4H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ); 6,88- 7,24 (2H, м, аром)
<u>4a</u>	1,64 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 2,00 (3H, с, 4'-Me); 5,42 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,48- 7,32 (8H, м, аром.+NH)
<u>4b</u>	1,62 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 2,02 (3H, с, 4'-Me); 2,29 (3H, с, 6'-Me); 5,42 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,51- 7,25 (7H, м, аром.+NH)
<u>4c</u>	1,60 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 1,72 (2H, м, $\text{CH}_2$ ); 2,04 (3H, с, 4'-Me); 2,92 (1H, м, CH); 6,54- 7,30 (8H, м, аром.+NH)
<u>5</u>	1,95 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 2,10 (3H, с, 4'-Me); 2,52 (3H, с, 6'-Me); 5,60 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 7,20- 8,40 (6H, м, аром.)
<u>6</u>	2,00 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 2,10 (3H, с, 4'-Me); 2,52 (3H, с, 6'-Me); 5,60 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 7,20- 8,18 (6H, м, аром.)
<u>7a</u>	1,66, 1,70 (6H, 2с, $\text{CMe}_2$ ); 2,08 (3H, с, 4'-Me); 2,82 (1H, с, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,24(2H, д, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,62 (2H, д, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 5,30 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,78- 7,48 (7H, м, аром.); 10,32 (1H, с, NH)
<u>7b</u>	1,69, 1,71 (6H, 2с, $\text{CMe}_2$ ); 2,03 (3H, с, 4'-Me); 2,53 (3H, с, 6'-Me); 2,86 (1H, с, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,21(2H, д, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 3,65 (2H, д, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ); 5,32 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,85-7,45 (6H, м, аром.); 10,28 (1H, с, NH)
<u>8a</u>	1,61 (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 2,02 (3H, с, 4'-Me); 2,30 (3H, с, 6'-Me); 4,75, 5,36 (2H, д.д., $\text{OCH}_2\text{C}$ ); 5,25 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$ ); 6,40- 7,02 (7H, м, аром.+ NH)
<u>8b</u>	1,28 (3H, т, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 1,63, (6H, с, $\text{CMe}_2$ ); 1,74 (2H, м, $\text{CH}_2$ ); 2,00 (3H, с, 4'-Me.); 2,90 (1H, м, CH); 3,98 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4,70, 5,28 (2H, д.д., $\text{OCH}_2\text{C}$ ); 6,94- 7,29(6H, м, аром.)



## Характеристики соединений 2-8

№ Соединения	Брутто-формула	Найдено/вычислено					T <sub>пл.</sub> , °C	Выход, %
		C, %	H, %	N, %	S, %	M*		
2a	C <sub>30</sub> H <sub>31</sub> N <sub>3</sub> O	<u>80,48</u> 80,31	<u>7,04</u> 6,95	<u>9,48</u> 9,35	—	<u>449</u> 449,59	118-119	92
2b	C <sub>31</sub> H <sub>33</sub> N <sub>3</sub> O	<u>80,48</u> 80,31	<u>7,30</u> 7,17	<u>9,35</u> 9,06	—	<u>463</u> 463,62	187-188	88
3a	C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	<u>71,43</u> 71,56	<u>6,93</u> 6,91	<u>5,02</u> 4,91	—	<u>285</u> 285,34	141-142	81
3b	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	<u>71,43</u> 71,56	<u>6,93</u> 6,91	<u>5,02</u> 4,91	—	<u>317</u> 317,38	90-91	76
4a	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O S	<u>71,73</u> 71,83	<u>5,33</u> 5,42	<u>8,42</u> 8,38	<u>9,61</u> 9,59	<u>334</u> 334,43	178-179	82
4b	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O S	<u>72,33</u> 72,38	<u>5,83</u> 5,78	<u>8,12</u> 8,04	<u>9,31</u> 9,20	<u>348</u> 348,46	185-186	79
4c	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O S	<u>71,52</u> 71,40	<u>5,86</u> 5,99	<u>8,41</u> 8,33	<u>9,61</u> 9,53	<u>336</u> 336,45	183-184	72
5	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O	<u>76,68</u> 76,57	<u>5,73</u> 5,81	<u>12,95</u> 12,76	—	<u>329</u> 329,40	187-189	68
6	C <sub>21</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub>	<u>80,77</u> 80,48	<u>6,54</u> 6,11	<u>13,75</u> 13,41	—	<u>313</u> 313,40	168-169	56
7a	C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> N <sub>3</sub> O	<u>77,21</u> 78,02	<u>6,09</u> 6,27	<u>11,55</u> 11,37	—	<u>369</u> 369,47	214-215	74
7b	C <sub>25</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O	<u>77,18</u> 78,30	<u>6,70</u> 6,57	<u>10,85</u> 10,96	—	<u>383</u> 383,49	234-236	69
8a	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>76,39</u> 76,28	<u>6,52</u> 6,40	<u>8,23</u> 8,09	—	<u>346</u> 346,43	198-199	86
8b	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>79,98</u> 80,47	<u>7,11</u> 7,39	<u>8,53</u> 8,80	—	<u>378</u> 378,47	194-195	81

M\* – масс-спектрометрически.

торым приписана структура 1-спиро-2,3,4,9-тетрагидро-1 $\alpha$ - $\beta$ -арболина 7a,b.

В аналогичных условиях проводилось взаимодействие пирролохинолиндионов 1b,d с O-N- 1,3-бинуклеофилом – 2-аминобензиловым спиртом. В результате получены аддукты, имеющие структуру 2-спиро-1,4-дигидро-2H-3,1-бензоксазина 8a,b.

Аддукты 7a,b и 8a,b представляют собой бесцветные кристаллические вещества с высокими температурами плавления. Структура полученных соединений 7a,b и 8a,b доказана методом ПМР-спектроскопии (таблица 1), их характеристики приведены в таблице 2.

Таким образом, изучение взаимодействия 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов с различными бинуклеофилами, показало, что в зависимости от условий реакции и типа бинуклеофила, циклоконденсация может проходить как по одной  $\beta$  – карбонильной группе, с образованием пяти- и ше-

стичленных спиропроизводных 4,4,6-триметил-4H-пирроло[3,2,1-ij]хинолин-1,2-дионов, так и одновременно по  $\alpha$ - и  $\beta$ -карбонильным группам, с образованием конденсированного гетероцикла.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за индивидуальностью реагентов и полученных веществ, а также за ходом протекания реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. В качестве элюента использовался этилацетат; проявление хроматограмм осуществлялось в УФ-свете и парах йода. Спектры ПМР были сняты на приборе Bruker AC-300 (300 МГц); внутренний стандарт – тетраметилсилан, растворители – дейтерохлороформ и дейтеродиметил-сульфоксид, масс-спектры – на приборе LKB 9000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

**Спиро-1,3-добензилимидазолидины 2a,b**  
Смесь 0,01 моль соответствующего пирролохинолиндиона 1 и 0,01 моль N,N'-добензил-1,2-этилендиамина в 30 мл метанола в присутствии каталитических количеств (2-3 капли) ледяной уксусной кислоты кипятили 20-30 мин., затем перемешивали при комнатной температуре 5 час., выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. Характеристики полученных соединений 2a,b приведены в таблице № 2.

**Спиро-1,3-диоксоланы 3a,b** Смесь 0,01 моль соответствующего пирролохинолиндиона 1 и 0,01 моль этиленгликоля в 20 мл толуола кипятили 1-2 час. в присутствии каталитических количеств толуолсульфокислоты, затем избыток растворителя удаляли в вакууме водоструйного насоса. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропанола. Характеристики полученных соединений 3a,b приведены в таблице № 2.

**Спиро-2,3-дигидро-1,3-бензотиазолы 4a-c** Смесь 0,01 моль соответствующего пирролохинолиндиона 1 и 0,01 моль о-аминотиофенола в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре 10 час., выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропанола. Характеристики полученных соединений 4a-c приведены в таблице № 2.

**Спиро-2Н-бензо[d]имидазол 5** Смесь 0,01 моль соответствующего пирролохинолиндиона 1 и 0,01 моль о-фенилендиамина в 30 мл изопропанола кипятили в присутствии каталитических количеств (2-3 капли) ледяной уксусной кислоты 7 час., выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из диоксана. Характеристики полученного соединения 5 приведены в таблице № 2.

**2,4,6,6-Тетраметил-6Н-пиридо[3',2',1':7,1]-индоло[2,3-b]хиноксалин 6** Смесь 0,01 моль соответствующего пирролохинолиндиона 1 и 0,01 моль о-фенилендиамина в 20 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 7 час., затем выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропанола. Характеристики полученного соединения 6 приведены в таблице № 2.

**Спиро-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-β-арболины 7a,b** Смесь 0,01 моль соответствующего пирролохинолиндиона 1 и 0,01 моль триптамина в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре 10 час., выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропанола. Характеристики полученных соединений 7a,b приведены в таблице № 2.

**Спиро-1,4-дигидро-2Н-3,1-бензоксазины 8a,b** Смесь 0,01 моль соответствующего пирролохинолиндиона 1 и 0,01 моль 2-аминофенилметанола в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре 10 час., выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили и перекристаллизовывали из изопропанола. Характеристики полученных соединений 8a,b приведены в таблице № 2.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пат. 4498414 (1992) США. С.А. 1993. 71574с
2. *Лещева Е.В., Медведева С.М.* Тр. молод. уч. 2002. 2, 51.
3. *Лещева Е.В., Шихалиев Х.С., Шаталов Г.В., Ермолова Г.И.* Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. 2003. 46, 5,105.
4. *Жунгвету Г.И., Рехтер М.А.* Изатин и его производные. - Кишинев: Штиинца.- 1977. 228 с.