

УДК 747.759'831

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ 1Н-ПИРРОЛО [2,3-f]-3Н-ПИРРОЛО [3,2-f] ХИНОЛИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

А. П. ГРЯЗНОВ

(Кафедра органической химии)

Исследована реакционная способность изомерных пирролохинолинов и некоторых их производных.

Ранее разработан препаративный способ получения ангулярных пирролохинолинов с *f* и *h* сочленением пиррольного и хинолинового колец [3—5] и изучены некоторые химические превращения [6, 7]. В целях получения расширенных данных о реакционной способности указанных гетероциклов нами исследовались поведение изомерных [2,3-f]- и [3,2-f] пирролохинолинов в реакциях электрофильного замещения (Манниха, Вильсмайера) и химические свойства их производных (схема 1).

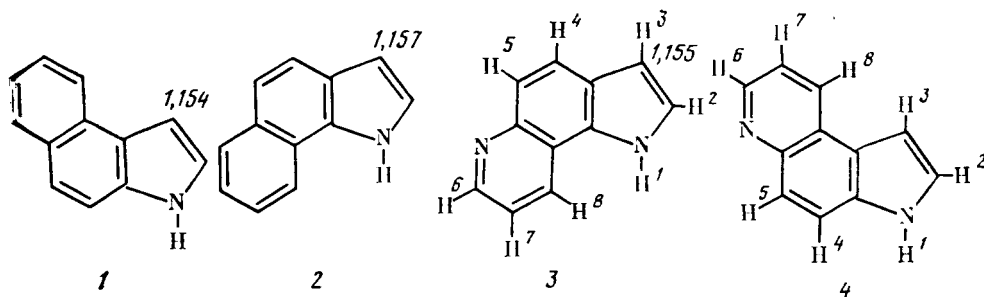


Схема 1. Слева направо — 4,5-бензиндол; 6,7-бензиндол; 1Н-пирроло[2,3-f]хинолин (а); 3Н-пирроло[3,2-f]хинолин (б).

В процессе нагревания 1Н-пирроло[2,2-{}]- или ЭН-пирроло[3,2-f]хинолина со смесью диметиламина, уксусной кислоты и формалина (реакция Манниха) при 70—80 °С в течение 2 ч образуются 3N,N-диметиламинометил-1 Н-пирроло [2,3-f] - и 1 -N,N-диметиламинометил-3Н-пирроло[3,2-f] хинолины (1а, 1б) с количественным выходом (схема 2).

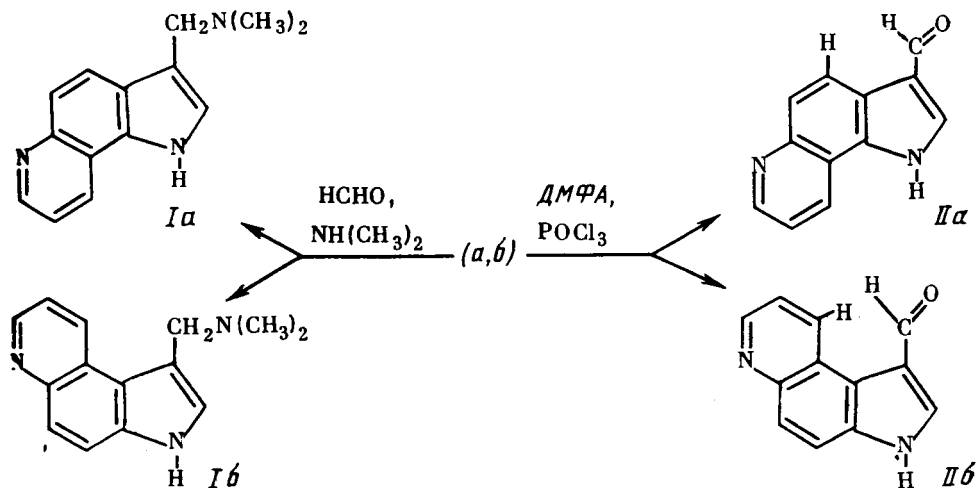


Схема 2.

Химические сдвиги сигналов протонов пирролохинолинов и их производных (δ м. д.)

Соединение	NH ²	H ²	H ³	H ⁴	H ⁵	H ⁶	H ⁷	H ⁸
a	12,13	7,45	6,59	7,91	7,51	8,72	7,48	8,72
б	11,56	7,43	7,08	7,76	7,50	7,72	7,42	8,58
Ia	12,02	7,33 3,56 (CH ₂)	2,12 (CH ₃)	7,92	7,54	8,68	7,46	8,74
Iб	11,45	7,31 3,63 (CH ₂)	2,16 (CH ₃)	7,76	7,64	8,66	7,43	8,86
IIa	12,58	8,38	10,08 (CHO)	8,38	7,78	8,83	7,57	8,78
IIб	12,07	8,48	9,99 (CHO)	7,92	7,91	8,84	7,56	9,95
син-Va	12,49	7,76 10,66 (OH)	8,36 (CH)	8,32	7,68	8,81	7,58	8,84
анти-Va	12,57	8,36 11,32 (OH)	7,90 (CH)	8,21	7,67	8,78	7,51	8,77
син-Vб	12,02	7,81 10,68	8,47	7,82	7,74	8,73	7,74	9,90

Структуры синтезированных соединений доказаны с помощью ПМР-спектров и подтверждены данными элементного анализа. Как видно из табл. 1, в спектре соединений (Ia, Iб) отсутствует сигнал протона, связанного с р-углеродным атомом пиррольного кольца. Вместе с тем появились сигналы протонов со значениями химических сдвигов 3,56 и 2,12 м. д. в соединении Ia, 3,63 и 2,16 м. д. в соединении Iб, которые следует отнести соответственно к CH₂ и CH₃ группам (см. схема 2).

Анализ экспериментальных данных показывает, что реакционная способность изомерных [2,3-f] и [3,2-f] пирролохинолинов в реакции Манниха одинаковая, однако пирролохинолины реагируют в более жестких условиях, чем бензиндолы аналогичного строения (для последней температура реакции составляет 20—25 °С [8]).

Реакция Вильсмайера для изучаемых пирролохинолинов при использовании в качестве амидной компоненты диметилформаида протекает гладко в процессе нагревания до 80 °С и приводит к образованию 3-формил-1Н-пирроло[2,3-f]- и 1-формил-3Н-пирроло [3,2-f] хинолинов (IIa, IIб) с выходом соответственно 73 и 77 %. При доказательстве строения синтезированных соединений исходили из наличия в их ИК-спектрах характеристической для сопряженной карбонильной группы полосы при 1665 см⁻¹. В ПМР-спектрах соединений (IIa, IIб) имеется характерный сигнал для альдегидного протона — соответственно 10,03 и 9,99 м. д. О наличии связи между формильной группой и р-углеродным атомом пиррольного кольца можно судить по отсутствию сигнала протона р-углеродного атома и смещению в слабое поле сигналов протона H⁴ в соединении IIa и протона H⁸ в соединении IIб соответственно на 0,47 и 1,37 м. д. относительно аналогичных сигналов протонов исходных пирролохинолинов (a, б) вследствие дезэкранирующего влияния карбонильной группы.

При замене карбонилирующего агента (N,N-диметилацетамид вместо ДМФА) все попытки получить соответствующее ацетильное производное изомерных пирролохинолинов закончились неудачно. Вместе с тем известно [8], что 6,7-бензиндол образует соответствующее ацетильное производное по реакции Вильсмайера. В работе [2] приведены индексы электронного строения, рассчитанные методом молекулярных орбиталей Хюккеля. Из проведенных расчетов [2] следует, что электронная плотность на р-атоме углерода пиррольного ядра в обоих классах соединений практически одинаковая (1,154 в 4,5-бензиндоле; 1,157 в 6,7-бензиндоле; 1,154 в 1Н-пирроло[2,3-f]хинолине; 1,155 в 3Н-пирроло [3,2-f] хинолине), поэтому различие в поведении пирролохинолинов и бензиндолов трудно объяснить с точки зрения распределения электронной плотности в их молекулах. Резкое уменьшение реакционной способности пирролохинолинов по сравнению с бензиндолами в реакции Вильсмайера объясняется протонированием пиридинового атома азота, что затрудняет электрофильную атаку в р-положение пиррольного кольца (этим объясняется и разница в реакционной способности изомерных пирролохинолинов и бензиндолов в реакции Манниха).

Кроме реакций электрофильного замещения, изучены реакции конденсации альдегидов (IIa, IIб) с малоновой кислотой, тиосемикарбазидом и гидросиламином (схема 3).

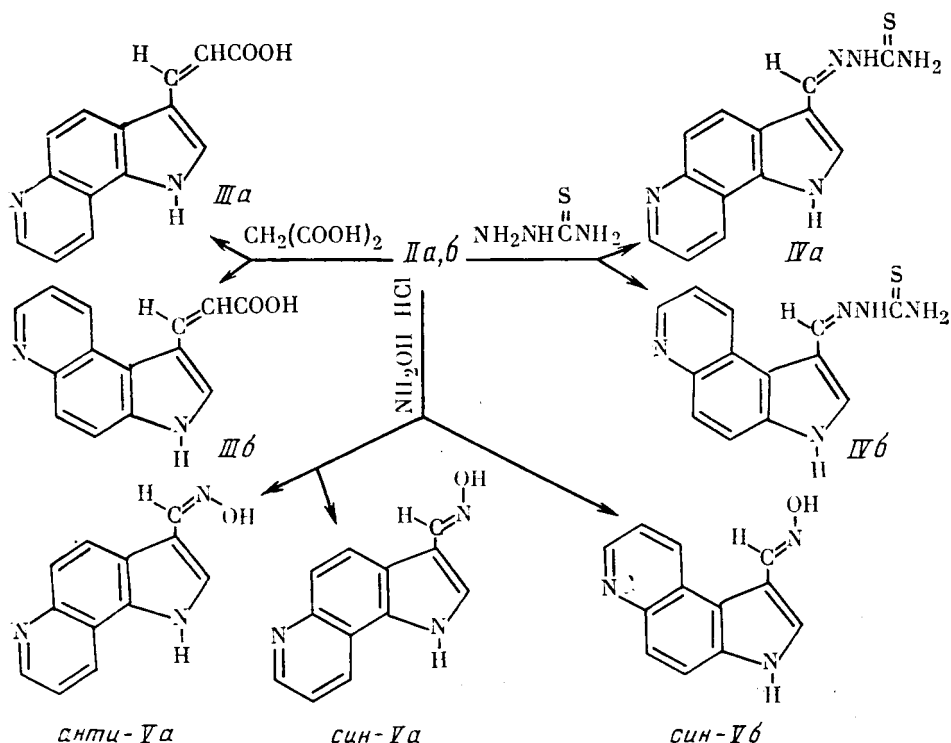


Схема 3.

Нагревание альдегидов (IIa, IIб) с малоновой кислотой в присутствии оснований (пиридин, пиперидин) при температуре 100 °С приводит к образованию изомерных кислот (IIIa, IIIб). Экспериментальные данные свидетельствуют о более высокой реакционной способности изомера IIa в данном превращении: выход β-(1H-пирроло[2,3-f]хинолил)-акриловой кислоты (IIIa) 64 %, а изомера β-(3H-пирроло[3,2-f]хинолил)-акриловой кислоты (IIIб) 46 %.

Известно [9], что из двух формилбензиндолов в реакцию Кневенгеля вступает только один изомер — 3-формил-6,7-бензиндол. Низкая реакционная способность второго изомера объясняется пространственным влиянием бензольного кольца. Поэтому можно предположить, что большая реакционная способность альдегида (IIa), чем у аналогично построенного 3-формил-4,5-бензиндола, обусловлена увеличением положительного заряда на углероде карбонильной группы за счет электроноакцепторных свойств азота пиридинового кольца и тем более в протонированной форме.

При проведении конденсации альдегидов (IIa, IIб) с тиосемикарбазидом обнаружено резкое различие реакционной способности изомерных производных пирролохинолинов с различным сочленением пиррольного и хинолинового фрагментов. Так, при нагревании альдегида (IIa) с тиосемикарбазидом в этаноле образуется соответствующий тиосемикарбазон (IVa) с количественным выходом; изомерный альдегид (IIб) в этих условиях с тиосемикарбазидом не реагирует. Тиосемикарбазон (IVб) легко образуется с количественным выходом, если к реакционной смеси добавить HCl. Использование альдегида (IIa) при проведении реакции в аналогичных условиях позволяет значительно увеличить скорость конденсации и сократить время реакции с 9 ч до 30 мин. Полученные результаты можно интерпретировать следующим

образом. При проведении реакции конденсации в присутствии HCl происходит протонирование пиридинового атома азота, которое вызывает смещение электронной плотности π -связей ароматических структур, а следовательно, и увеличение поляризации карбонильной группы. Пространственное влияние пиридинового кольца в соединении (II б) в этом случае перестает играть заметную роль. С предложенным объяснением роли кислоты согласуется тот факт, что независимо от строения изомерные формилпирролохинолины (II а, II б) довольно легко конденсируются с солянокислым гидроксиламином, при этом образуются соответствующие оксима. Строение синтезированных оксимов подтверждено данными их ПМР-спектров (таблица). Известно [1], что сигнал ПМР-альдегидного протона в син-положении к группе C = N—OH смещается в слабое поле на 0,5—0,8 м. д. по сравнению с анти-положением. Исходя из этого, в оксиме альдегида II а сигнал альдегидного протона с величиной 8,36 м. д. был отнесен к син-изомеру, а с величиной 7,90 м. д. к анти-изомеру. Кроме того, в анти-изомере по сравнению с син-изомером сигнал H² смещается в слабополюсную область на величину 0,6 м.д, что может быть вызвано деэкранирующим влиянием кислорода близко расположенной гидроксильной группы. Сравнивая химические сдвиги сигналов альдегидных протонов и протонов OH групп оксима из альдегида II б (8,47 и 10,68 м.д.) и оксима из альдегида II а (8,32 и 10,66 м.д.), можно заключить, что первый оксим существует в виде син-изомера.

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на спектрофотометре UR-10 в суспензии с вазелиновым маслом. Спектры ПМР сняты в DMSO-d₆ на спектрометре HA-100Д фирмы «Вариан», внутренний стандарт — ГМДС.

3N,N - Диметиламинометил - 1Н-пирроло [2,3-f] хинолин (Iа). При охлаждении льдом к 15 мл 33 %-ного водного раствора диметиламина медленно приливают при перемешивании 15 мл ледяной уксусной кислоты, затем добавляют 7,5 мл 40 % формалина и 3,36 г (0,02 мол) 1Н-пирроло[2,3-f] хинолина. Смесь нагревают до 70—80 °С и выдерживают в течение 2 ч. Реакционную массу охлаждают и подщелачивают 10 %-ным раствором NaOH. Выделяется вязкая масса, которую оставляют на ночь. Кристаллическую массу растирают, промывают водой и сушат. Получают вещество светло-желтого цвета. Выход количественный. Т. пл. 169—170 °С (из бензола). Найдено, %: С 74,60; Н 6,77; N 18,47. C₁₁H₁₅N₃. Вычислено, %: С 74,66; Н 6,66; N 18,66.

1 N,N - Диметиламинометил - 3Н-пирроло [3,2-f] хинолин (Iб). Получают аналогично соединению Iа из 3Н-пирроло[3,2-f] хинолина. Вещество в виде бесцветных кристаллов. Выход количественный. Т. пл. 174—175 °С (из водного этанола). Найдено, %: С 74,59; Н 6,80; N 18,68. C₁₄H₁₅N₃. Вычислено, %: С 74,66; Н 6,66; N 18,66.

3 - Формил - 1Н-пирроло [2,3-f] хинолин (II а). К 6 мл диметилформамид, охлажденного смесью льда с солью, в течение 30 мин добавляют 6 мл хлорокси фосфора. Затем медленно добавляют 5,04 г (0,03 мол) 1Н-пирроло [2,3-f] хинолина в 25 мл диметилформамида. Через некоторое время выпадает осадок оранжевого цвета. Реакционную массу нагревают до 80 °С и перемешивают в течение 5 ч. Массу охлаждают, добавляют 150 мл ацетона, выпавший осадок отфильтровывают и промывают ацетоном. Осадок оранжевого цвета растворяют в 250 мл воды и кипятят с углем 1,5 ч. Раствор фильтруют, охлаждают и нейтрализуют 20 %-ным раствором NaOH. Выпавший осадок серо-зеленого цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 4,3 г (73 %) . Т. пл. 302 °С с разл. (из этанола). ИК-спектр: 1665 см⁻¹ (CO). Найдено, %: С 73,36; Н 4,30; N 14,20. C₁₂H₈N₂O. Вычислено, %: С 73,44; Н 4,09; N 14,29.

1 - Формил - 3Н-пирроло [3,2-f] хинолин (II б). Получают

аналогично соединению **IIa** из 3Н-пирроло [3,2-f] хинолина. Выделение проводят по следующей методике. Осадок после промывки ацетоном растворяют в 250 мл 20 %-ного раствора NaOH и кипятят с углем 1,5 ч. Раствор отфильтровывают, охлаждают и нейтрализуют уксусной кислотой до pH 7. Выпавший осадок светло-оранжевого цвета оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 4,50 г (77%). Т. пл. 274—275 °С с разл. (из этанола). ИК-спектр: 1665 см⁻¹ (CO). Найдено, %: С 73,29; Н 4,15; N 14,36. C₁₂H₈N₂O. Вычислено, %: С 73,44; Н 4,09; N 14,29.

β- (1 Н - П и р р о л о [2,3 - финолил) - акриловая кислота (**IIIa**). 0,98 г (0,005 мол) **IIa** и 1,04 г (0,01 мол) малоновой кислоты нагревают в смеси, состоящей из 15 мл пиридина и 6—7 капель пиперидина. При температуре 60 °С смесь становится гомогенной. При увеличении температуры до 80—90 °С наблюдается выпадение желтого осадка. Реакционную массу нагревают до 100 °С и выдерживают 3 ч. Смесь охлаждают. Осадок отфильтровывают, растворяют в 50 мл 10 %-ного раствора NaOH и кипятят с углем 1 ч. Раствор отфильтровывают, охлаждают и подкисляют уксусной кислотой до pH 5. Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 0,77 г (6,4%). Т. пл. 220°С с разл. (переосаждением). ИК-спектр: 1620 см⁻¹ (C = O), 1590 см⁻¹ (C = C). Найдено, %: С 70,53; Н 4,17; N 11,88. C₁₄H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: С 70,59; Н 4,20; N 11,77.

β - (3 Н - П и р р о л о [3, 2 - f] хинолил) - акриловая кислота (**IIIб**). Получают аналогично соединению **IIIa**. Выделяют кристаллическое вещество оранжевого цвета в количестве 0,55 г (46 %). Т. пл. 211—212 °С с разл. (переосаждением). ИК-спектр: 1650 см⁻¹ (C = O), 1590 см⁻¹ (C = C). Найдено, %: С 70,66; Н 4,18; N 11,74. C₁₄H₁₀N₂O₂. Вычислено, %: С 70,59; Н 4,20; N 11,77.

Тиосемикарбазон 3-формил-1Н-пирроло [2, 3-f] хинолина (**IVa**). 0,98 г (0,005 мол) альдегида **IIa** растворяют при нагревании в 80 мл этанола, добавляют 0,46 г (0,005 мол) тиосемикарбазида и выдерживают в течение 9 ч. Смесь охлаждают, выпавший осадок светло-желтого цвета отфильтровывают, промывают этанолом и сушат. Выход количественный. Т. пл. 247—248 °С с разл. (из этанола). Найдено, %: С 57,90; Н 4,25; N 25,85; S 12,10. C₁₃H₁₁N₅S. Вычислено, %: С 58,00; Н 4,09; N 26,05; S 11,89.

Тиосемикарбазон 1-формил-ЭН-пирроло [3, 2-f] хинолина (**IV б**). 0,98 г (0,005 мол) альдегида **IIб** растворяют при нагревании в 80 мл этанола, добавляют 0,46 г (0,005 мол) тиосемикарбазида и несколько капель 40 %-ного раствора хлористого водорода в этаноле. Смесь кипятят в течение 30 мин. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают этанолом, растворяют в 100 мл воды и нейтрализуют 100 %-ным раствором NaOH. Выпавший осадок светло-желтого цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 93 %. Т. пл. 200—201 °С с разл. (из метанола). Найдено, %: С 57,88; Н 4,20; N 25,92; S 12,00. C₁₃H₁₁N₅S. Вычислено, %: С 58,00; Н 4,09; N 26,05; S 11,89.

Оксим 3-формил-1Н-пирроло [2, 3-f] хинолина (**Va**). Смесь 0,98 г (0,005 мол) альдегида **IIa**, 80 мл этанола и 0,383 г (0,005 мол) солянокислого гидроксилamina кипятят в течение 2 ч. Этанол отгоняют, остаток растворяют в 100 мл воды и нейтрализуют 20 %-ным раствором NaOH. Выпавший осадок бледно-желтого цвета отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход количественный. Т. пл. 223—224 °С с разл. (из этанола). ИК-спектр: 1630, 1650 см⁻¹ (C = C). Найдено, %: С 68,20; Н 4,14; N 20,00. C₁₂H₉N₃O. Вычислено, %: С 68,25; Н 4,27; N 19,90.

Оксим 1-формил-ЭН-пирроло [3, 2-f] хинолина (**V б**). Получают аналогично оксиму (**Va**). Выход количественный. Т. пл. 238—239 °С с разл. (из этанола). ИК-спектр: 1637 см⁻¹ (C = C). Найдено, %: С 68,10; Н 4,20; N 20,05. C₁₂H₉N₃O. Вычислено, %: С 68,25; Н 4,27; N 19,90.

1. Бабушкина Т. А., Шагалов Л. Б., Васильев А. М. и др. Бензиндолы. XIII. Исследование стереохимии оксимов 3-ацил [6,7] и [4,5] бензиндолов методом ПМР. — ЖОрХ, 1976, № 3, с. 668—673. — 2. Васильев А. М., Бабушкина Т. А. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и МО-расчеты л-электронной плотности ангулярных бензиндолов и пирролохинолинов. — ХГС, 1979, № 11, с. 1508—1513. — 3. Грязнов А. П., Ахвледиани Р. Н., Володина Т. А. и др. Синтез 1Н-пирроло[2,3-f]- и 3Н-пирроло[3,2-Пхинолинов. — ТГС, 1977, № 3, с. 369—376. — 4. Сергеева Ж. Ф., Ахвледиани Р. Н., Шабунова В. П. и др. Синтез 1 Н-пирроло[3,2-h]хинолина и некоторых его производных. — ХГС, 1975, № 12, с. 1656—1659. — 5. Шабунова В. П., Ахвледиани Р. Н., Васильев А. М., Суворов Н. Н. Синтез 3Н-пирроло [2,3-h] хинолина и некоторых его производных — РЖХим, 1979, ЗЖ271 деп. — 6. Шабунова В. П. Синтетические исследования в области 1 Н-пирроло [3,2-h] - и 3Н-пирроло[2,3-11]хинолинов. — Автореф. канд. дне. М., 1982. — 7. Шабунова В. П., Сергеева Ж. Ф., Ахвледиани Р. Н. и др. Синтез некоторых производных 1 Н-пирроло [3,2-h] хинолина. — Хим. фарм. журн., 1978, № 6, с. 53—59. — 8. Шагалов Л. Б., Ткаченко Т. А., Ераксина В. Н. Реакции электрофильного замещения в ряду ангулярных бензиндолов. — Тр. МХТИ им. Д. И. Менделеева, 1974, вып. 80, с. 65—71. — 9. Шагалов Л. Б., Суворов Н. Н., Горбунова В. П. и др. — Синтез α,β -непредельных альдегидов и кислот в ряду ангулярных бензиндолов. — Тр. МХТИ им. Д. И. Менделеева, 1977, вып. 94, с. 115—119.

Статья поступила 10 октября 1987 г.

SUMMARY

Reactivity of isomeric pyrrolochinolins and some of their derivatives has been investigated.