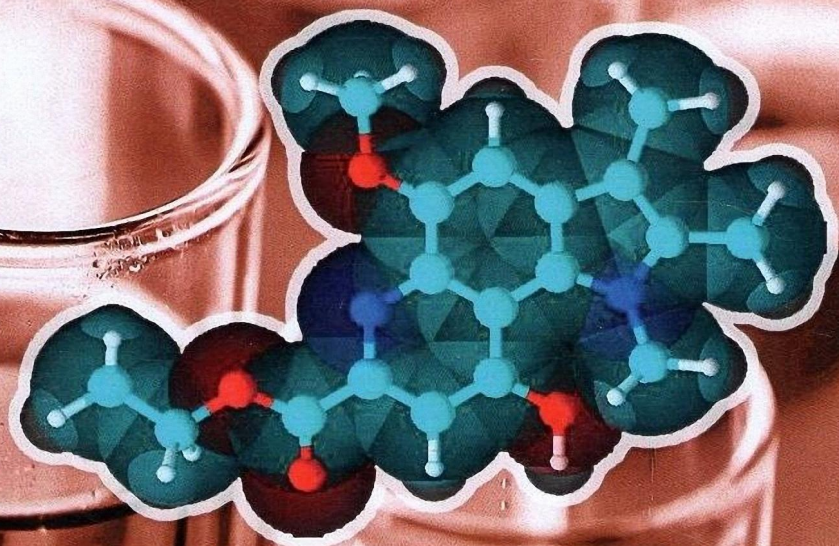


**С. А. ЯМАШКИН,  
Е. А. АЛЯМКИНА,  
Н. В. ЖУКОВА,  
О. В. НАЧАРКИНА**

# **ИНДОЛИЛЕНАМИНЫ, ИНДОЛИЛАМИДЫ, ПИРРОЛОХИНОЛИНЫ**



**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОРДОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ  
ИМЕНИ М. Е. ЕВСЕВЬЕВА»**

**С. А. ЯМАШКИН, Е. А. АЛЯМКИНА, Н. В. ЖУКОВА,  
О. В. НАЧАРКИНА**

**ИНДОЛИЛЕНАМИНЫ, ИНДОЛИЛАМИДЫ,  
ПИРРОЛОХИНОЛИНЫ**

**МОНОГРАФИЯ**

**САРАНСК 2019**

УДК 547.752  
ББК 24.23  
И 60

**Авторский коллектив:**

С. А. Ямашкин, Е. А. Алямкина, Н. В. Жукова, О. В. Начаркина

**Рецензенты:**

**Н. В. Пчелинцева**, д-р хим. наук, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии Саратовского государственного университета имени Н. Г. Чернышевского (г. Саратов);

**Б. С. Танасейчук**, д-р хим. наук, профессор кафедры органической химии Национального исследовательского Мордовского государственного университета имени Н. П. Огарева (г. Саранск)

Печатается по решению редакционно-издательского совета  
Мордовского государственного педагогического института имени М. Е. Евсевьева

**Индолиленамины, индолиламиды, пирролохинолины :**  
И 60 монография / под ред. С. А. Ямашкина ; Мордов. гос. пед. ин-т. –  
Саранск, 2019. – 134 с.

ISBN 978-5-8156-1000-2

В монографии обобщены и систематизированы результаты многолетних научных исследований, раскрывающих проблему синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений на основе замещенных аминокислот. В работе приведен анализ препаративных методов направленного синтеза пирроло[2,3-f]-, [3,2-h]-, [2,3-h]-, [2,3-q]- и [3,2-q]хинолинов на основе различно замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминокислот и  $\beta$ -дикарбонильных соединений,  $\beta$ -кетозидов. Приводится сформулированная на основе экспериментальных данных единая концепция зависимости региоориентации процессов аннелирования пиридинового кольца от структурных, электронных и пространственных особенностей строения исходных индолиленаминов и индолиламидов.

Издание предназначено для ученых, преподавателей и студентов вузов, исследователей в области химии гетероциклических соединений.

УДК 547.752  
ББК 24.23

ISBN 978-5-8156-1000-2

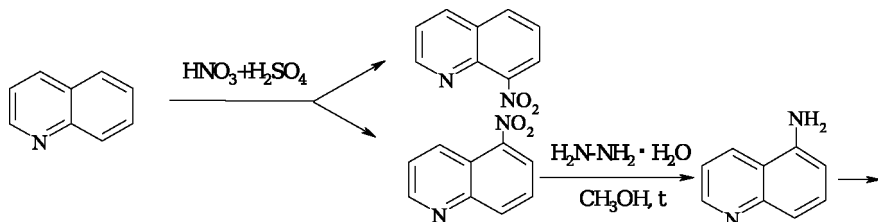
© ФГБОУ ВО «Мордовский  
государственный педагогический  
институт имени М. Е. Евсевьева», 2019  
© Авторский коллектив, 2019

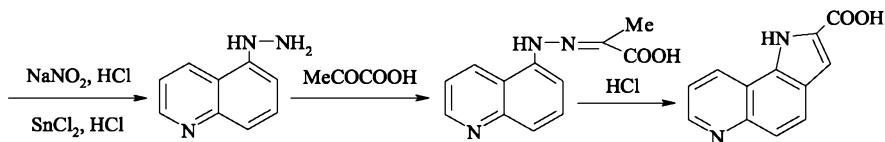
## ПРЕДИСЛОВИЕ

В течение многих десятилетий неизменно актуальными остаются исследования по целенаправленному поиску новых органических соединений, обладающих потенциальным физиологическим действием, с последующим использованием их как лекарственных препаратов. Этот поиск основывается либо на синтезе аналогов природных биологически активных соединений, либо аналогов уже известных синтетических лекарственных препаратов. При этом учитывают то, что существует прямая зависимость между физиологическим действием и элементарным составом, строением биологически активного соединения. В настоящее время известно множество природных и синтетических лекарственных препаратов, содержащих в своих молекулах индольный и хинолиновый фрагменты. Поэтому со всей очевидностью вытекает перспектива поиска физиологически активных соединений, сочетающих в молекуле два фармакофорных кольца: индольный и хинолиновый. Для достижения этой цели представлялось развить новое направление, связанное с синтезом трициклических конденсированных азотистых гетеросистем – пирролохинолинов. Успех этих исследований подкреплялся тем, что известны природные аналоги пирролохинолинового ряда, такие как алкалоид стрихнинового ряда – Во-мипирин, кофермент окислительно-восстановительных ферментов PQQ (Метоксатин) [1–5].

Химия пирролохинолина получила свое развитие в нашей стране в 70-х годах прошлого столетия, причем примерно одновременно по двум независимым направлениям, отличающимся подходом к исходному соединению при их синтезе. По одному из этих направлений пирролохинолины получают из гидразинов хинолинового ряда достраиванием пиррольного кольца к уже готовой хинолиновой или изохинолиновой системе с использованием классической реакции Фишера [6–11].

Возможность применения реакции Э. Фишера для получения ангулярных пирролохинолинов была реализована Дафтаном [12; 13]. В данной работе приведена схема синтеза: хинолин → нитрохинолин → аминокинолин → соль хинолилдiazония → хинолилдгидразин → хинолингидразон пировоноградной кислоты → пирролохинолин-2-карбоновая кислота:





Эта последовательность (в различных вариантах) в дальнейшем была использована для синтеза большинства описанных в литературе пирроло[f- и h-]хинолинов и пирроло[f- и h-]изохинолинов [13–16]. Исследователями по этому направлению было получено более сотни новых соединений пирролохинолинового ряда с широким спектром биологического действия.

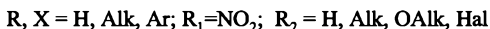
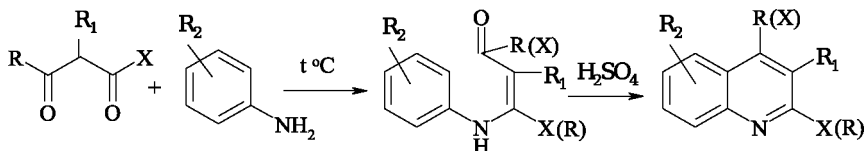
По второму направлению, заявленному и закрепленному авторским свидетельством СССР под № 548608, в качестве исходных соединений при синтезе пирролохинолинов используют аминокислоты и проводят наращивание к ним пиридинового кольца классическими методами Комба-Байера, Конрада-Лимпах, Гоулда-Джекобса, Кнорра и др., чему и посвящена настоящая работа.



# 1 Синтез производных хинолина с использованием методов Комба-Байера, Конрада-Лимпах, Гоулда-Джекобса, Кнорра и других реакций

## 1.1 Реакция Комба-Байера

Среди классических способов построения хинолиновой системы важное место занимает метод Комба-Байера, который заключается в конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с ароматическими аминами при нагревании [6; 7, с. 91–92; 17]. В этой реакции промежуточно образуются ариленаминокетоны или ариленаминоальдегиды, которые почти всегда выделяют в свободном виде, под действием кислот (обычно в присутствии серной кислоты) с препаративными выходами циклизуют в хинолины.



В нашем обзоре [18] подробно проанализированы и обсуждены имеющиеся литературные данные по синтезу Комба-Байера. Выяснено, что первичная стадия реакции представляет собой обычную термическую конденсацию ароматического амина и карбонильной группы альдегида или кетона с образованием ариленаминокарбонильного соединения. В случае несимметрично построенной дикарбонильной компоненты направление реакции определяется реакционной способностью карбонильных групп. В случае кетоальдегидов конденсация протекает по альдегидной группе, а в случае производных бензоилацетона реализуется за счет ацетильной функции. Предложена возможная схема образования пиридинового кольца в кислотных условиях, отвечающая всем признакам внутримолекулярного электрофильного замещения с участием протонированной карбонильной группы. Об этом свидетельствует тесная зависимость циклообразования от природы заместителя в ароматическом кольце енамина. На направление циклизации также большое влияние оказывают пространственные требования *пери*-заместителей в образующейся хинолиновой (особенно в ангулярной трициклической конденсированной) системе.

С целью развития экологически безопасных технологий, эффективного использования реагентов, растворителей и катализаторов, а также решения проблемы разделения реагентов и катализаторов для их повторного использования в последующих реакционных циклах, исследователи

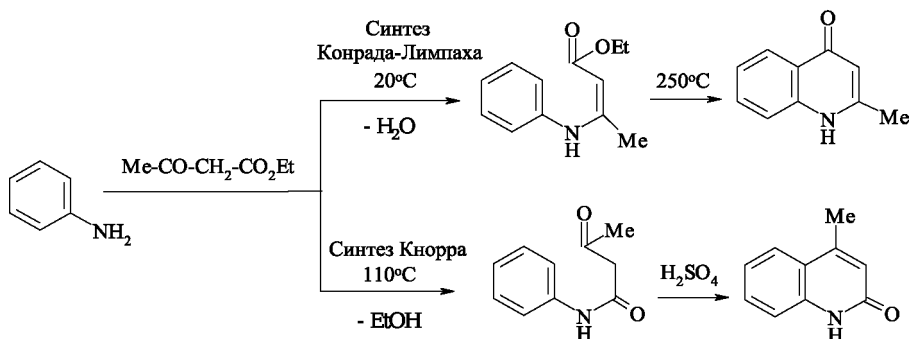
предлагают заменять серную кислоту, используемую в качестве катализатора для второй стадии реакции Комба, на хлорид кремния. Показано, что его использование способствует высокой селективности реакции и сопровождается высокими выходами продуктов [19].

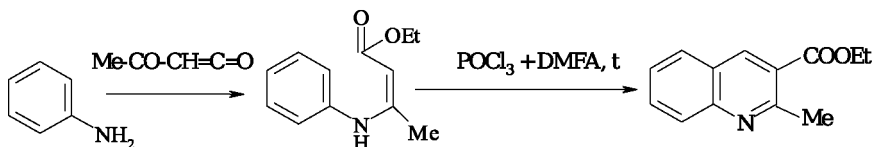
Метод Комба-Байера не дает возможности получения хинолинов, функционально замещенных в пиридиновом кольце, поэтому по сравнению с другими традиционными способами синтеза хинолинов используется реже.

## 1.2 Реакции Конрада-Лимпах, Кнорра и Гоулда-Джекобса

Для формирования функционально замещенной хинолиновой системы на основе арил- и гетариламинов в качестве ациклических «строительных блоков» широко используются различные  $\beta$ -кетозфиры.

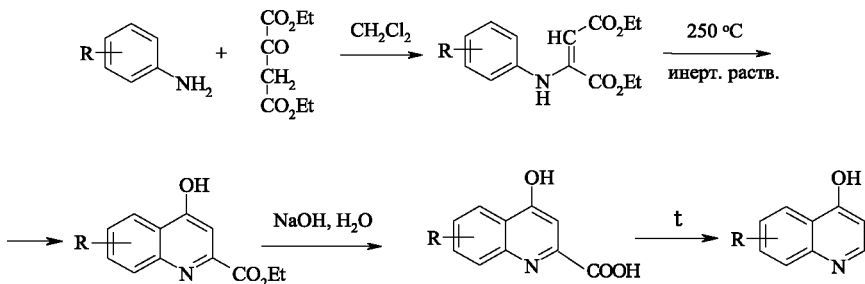
Ароматические амины в реакциях с  $\beta$ -кетозфирами (например, с ацетоуксусным эфиром) при комнатной температуре ( $\sim 20^\circ\text{C}$ ) в присутствии водоотнимающего средства конденсируются по более реакционноспособной кетогруппе (кинетический контроль), образуя аминокротоновый эфир, который в кипящем даутерме или дифениле циклизуется в хинолон-4 (синтез Конрада-Лимпах), а в условиях реакции Вильсмайера в 2-метил-3-этоксикарбонилхинолин. При повышенной же температуре ( $110\text{--}140^\circ\text{C}$ ) первоначальным продуктом реакции арил- или гетариламина с эфиром является термодинамически более выгодный амид ацетоуксусной кислоты, образующийся за счет реализации реакции с участием этоксикарбонильной группы. Такой же амид образуется в реакции ароматических аминов с дикетеном (обезвоженной ацетоуксусной кислотой). При термоллизе ариламида либо в высококипящем нейтральном растворителе, либо в серной кислоте происходит замыкание пиридинового цикла с образованием хинолона-2 (реакция Кнорра) [6; 7, с. 164–165; 20; 21].





Заключительной стадией в синтезах Конрада-Лимпаху и Кнорра является электрофильная атака карбонильной или алкоксикарбонильной групп по нуклеофильному атому углерода в *орто*-положении к аминогруппе с замыканием пиридинового фрагмента. Таким образом, новое гетероциклическое кольцо образуется в этих случаях за счет трехуглеродного фрагмента ацетоуксусного эфира (в условиях реакции Вильсмайера за счет двухуглеродного фрагмента эфира и углерода диметилформамида), аминогруппы и свободного *орто*-положения ароматического или гетероциклического ядра. При этом естественно для несимметричных структур с двумя свободными *орто*-положениями возникает проблема направления циклообразования. Приведенные и обработанные в нашем обзоре различные варианты использования ацетоуксусного эфира в реакциях с арил(гетарил)аминами демонстрируют широкие возможности использования этого  $\beta$ -кетозфира для синтеза самых разнообразных конденсированных гетероциклов [22].

В модификациях методов синтеза хинолинов по Конраду-Лимпаху и Кнорру используются как самые разнообразные амины, так и  $\beta$ -кетозфиры. Так, из щавелевоуксусного эфира, применяемого в качестве  $\beta$ -кетозфирного компонента в синтезе Конрада-Лимпаху, легко образуются енамины, которые при термической циклизации (кипящий дифенил или даутерм) превращаются в соответствующие 4-гидрокси-2-этоксикарбонилхинолины, гидролиз и декарбоксилирование последних приводит к 4-гидроксихинолинам [6; 7].



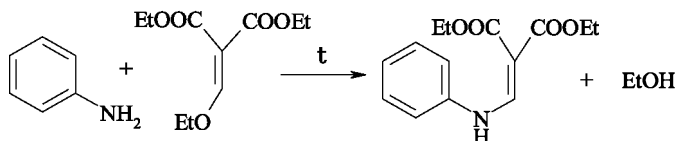


Этот метод характеризуется высокими выходами, а условия зависят от характера заместителей в бензольном кольце. Многие из образующихся кислот могут декарбоксилироваться в инертном растворителе при  $\sim 250\text{--}270^\circ\text{C}$ , однако при наличии электроноакцепторных заместителей, подобных нитрогруппе, декарбоксилирование лучше осуществляется при нагревании солей серебряных кислот (с плохим выходом). Тщательный анализ поведения различных ароматических аминов в реакции с щавелевоуксусным эфиром нами проведен в работе [23].

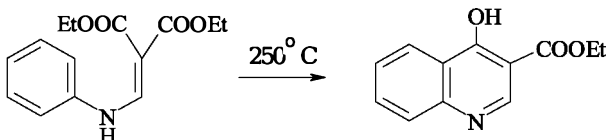
Взаимодействие ароматических аминов с эфирами этоксиметиленмалоновой кислоты, приводящее к образованию замещенных 4-оксихинолинов, получило наименование реакции Гоулда-Джекобса [6; 7, с. 91–92; 24].

Синтез хинолинов по Гоулду-Джекобсу состоит из следующих стадий:

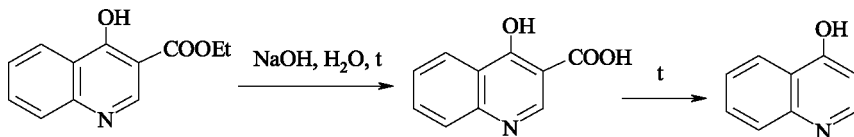
1. Конденсация анилина с этиловым эфиром этоксиметиленмалоновой кислоты, приводящая к образованию фениламинометиленмалоната.



2. Циклизация эфира при нагревании в даутерме (смесь дифенила и дифенилоксида) в 3-этоксикарбонил-4-гидроксихинолин:



3. Гидролиз эфира и последующее декарбоксилирование 4-гидроксихинолил-3-карбоновой кислоты при нагревании приводит к образованию 4-гидроксихинолина:



Из мета-замещенных анилинов по реакции Гоулда-Джекобса образуются главным образом 7-замещенные 4-гидроксихинолины. Примером может служить синтез 7-хлор-4-оксихинолина (выход 60 %) из *m*-хлор-

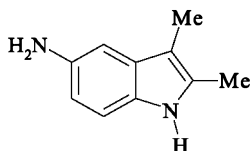
анилина. Указанный выход значительно выше, чем выход, получаемый по реакции Конрада-Лимпах, так как в последнем случае наряду с 7-хлор-4-оксихинолином образуется большое количество 5-хлор-4-оксихинолина.

## 2 Конденсация аминокиндолов с 1,3-диоксосоединениями

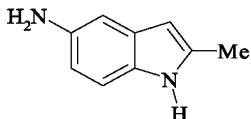
Ароматические амины, как изложено в главе 1, при взаимодействии с 1,3-дикарбонильными соединениями образуют 3-(ариламино)-винилкетоны, или альдегиды, а при реакции с  $\beta$ -кетозэфирами в зависимости от условий проведения реакции –  $\beta$ -ариламинокротонаты или ацетилацетоамиды. Последние также образуются при использовании в качестве дикарбонильной компоненты обезвоженной ацетоуксусной кислоты (дикетена). Этоксиметиленамалоновый эфир с ароматическими аминами дает этоксикарбонилзамещенные  $\beta$ -арил-аминокротонаты. Енаминокарбонильная форма в виде Z-, E-изомеров для рассматриваемых соединений наиболее реальная, но не единственная. Они легко могут изомеризоваться в соответствующие кетимины. Так, для продуктов конденсации *о*-фенилендиаминов, имеющих электроноакцепторную группу в ядре, с ацетоуксусным эфиром кетиминная форма оказалась даже предпочтительней. Решение вопроса о тонкой структуре такого рода веществ в растворе требует зачастую прецизионного изучения спектров ЯМР и масс-спектрального поведения в условиях электронной ионизации.

В ряду гетероароматических аминов проблема усложняется тем, что в случае соединений с электроноизбыточным ядром, например для 2-аминокиндолов, конденсация с 1,3-дикарбонильными соединениями вообще может проходить с первичной атакой не по аминокгруппе, а по соседнему атому углерода, т.е. гетероциклизация идет по другой схеме. Кроме того, общая реакционная способность аминов с конденсированным гетероароматическим ядром не всегда однозначно зависит как от положения аминокгруппы, так и от положения и характера второго заместителя. Например, для индола передача влияния заместителей через ароматическую систему не подчиняется простым закономерностям. Поэтому мы в качестве модельных соединений выбрали замещенные 2,3-диметил-, 2-метил-, 2-арилиндолы, не меняя характер замещения в пиррольном кольце.

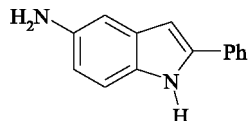
При разработке новых методов синтеза пирролохинолинов нами получены ниже приведенные аминокиндолы и исследованы их синтетические возможности [25, с. 61–62; 26, с. 42–43; 27, с. 43–45; 28, с. 35–37; 29, с. 32–36; 30, с. 41–42].



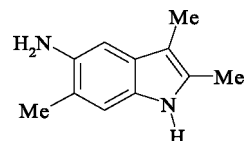
5-амино-2,3-диметилиндол (1)



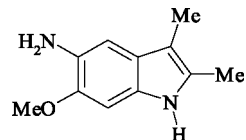
5-амино-2-метилиндол (2)



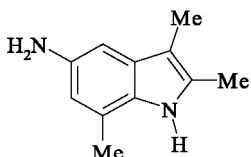
5-амино-2-фенилиндол (3)



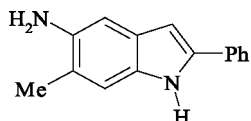
5-амино-2,3,6-триметилиндол (7)



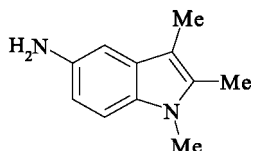
5-амино-2,3-диметил-6-метоксииндол (8)



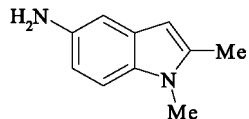
5-амино-2,3,7-триметилиндол (11)



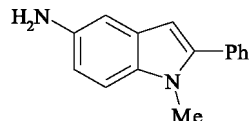
5-амино-6-метил-2-фенилиндол (13)



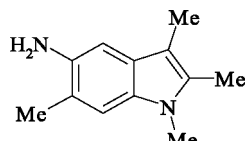
5-амино-1,2,3-триметилиндол (4)



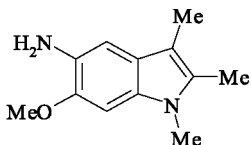
5-амино-1,2-диметилиндол (5)



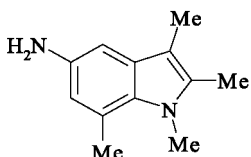
5-амино-1-метил-2-фенилиндол (6)



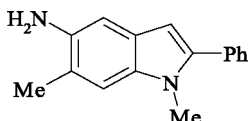
5-амино-1,2,3,6-тетраметилиндол (9)



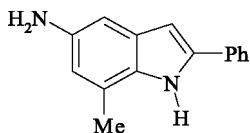
5-амино-1,2,3-триметил-6-метоксииндол (10)



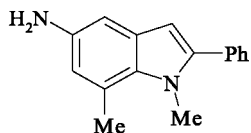
5-амино-1,2,3,7-тетраметилиндол (12)



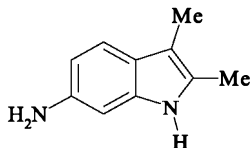
5-амино-1,6-диметил-2-фенилиндол (15)



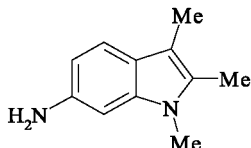
5-амино-7-метил-2-фенилиндол (14)



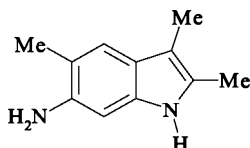
5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндол (16)



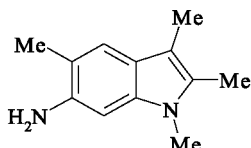
6-амино-2,3-диметилиндол (17)



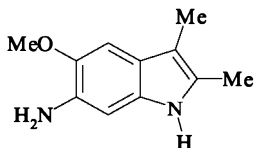
6-амино-1,2,3-тетраметилиндол (18)



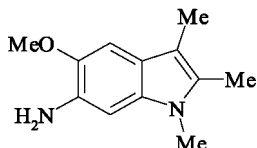
6-амино-2,3,5-триметилиндол (19)



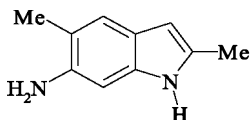
6-амино-1,2,3,5-тетраметилиндол (23)



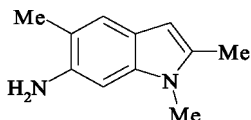
6-амино-2,3-диметил-5-метоксииндол (20)



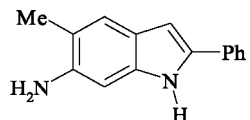
6-амино-1,2,3-триметил-5-метоксииндол (24)



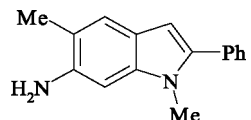
6-амино-2,5-диметилиндол (21)



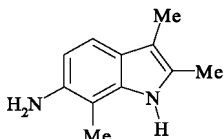
6-амино-1,2,5-триметилиндол (25)



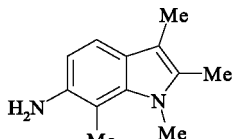
6-амино-5-метил-2-фенилиндол (22)



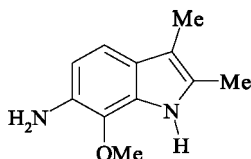
6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндол (26)



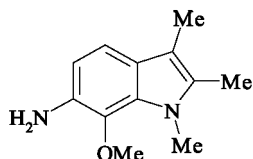
6-амино-2,3,7-триметилиндол (27)



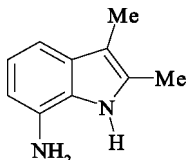
6-амино-1,2,3,7-тетраметилиндол (29)



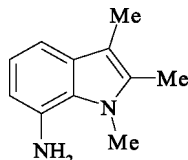
6-амино-2,3-диметил-7-метоксииндол  
(28)



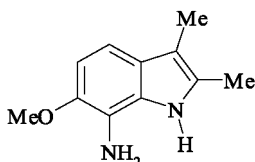
6-амино-1,2,3-триметил-7-метоксииндол  
(30)



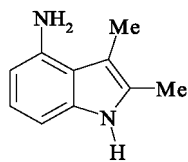
7-амино-2,3-диметилиндол (31)



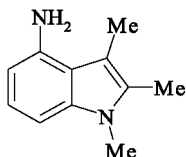
7-амино-1,2,3-триметилиндол (32)



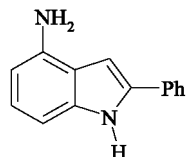
7-амино-2,3-диметил-6-метоксииндол  
(33)



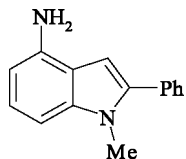
4-амино-2,3-диметилиндол (34)



4-амино-1,2,3-триметилиндол (36)



4-амино-2-фенилиндол (35)



4-амино-1-метил-2-фенилиндол (37)

### 2.1 3-(Индолиламино)винилкетоны

Наши исследования показали, что взаимодействие замещенных 4-, 5-, 6- и 7-аминоиндолов **1–4**, **7–14**, **16–28**, **30–32**, **34–37** с 1,3-дикетонами протекает с первичным образованием енаминкетонов **38–100** (см. табл. 1). Установлено, что при использовании в качестве дикарбонильной

компоненты бензоил ацетона реакция реализуется за счет ацетильной группы дикетона как наиболее реакционноспособной.

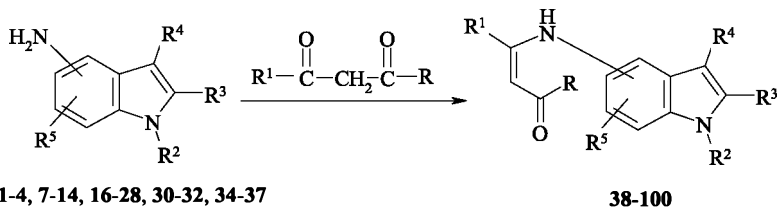


Таблица 1

Исходный аминоин- дол	Образую- щийся ена- минокетон	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Ссылка на ист. лит., в кот. при- водятся спек- тральные и / или физ.-хим. харак- теристики ена- минокетонов
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>5-NH</b>								
1	38	Me	Me	H	Me	Me	H	25, с. 69-94; 32
1	39	Ph	Me	H	Me	Me	H	25, с. 69-94; 32
1	40	Ph	Ph	H	Me	Me	H	25, с. 69-94; 32
2	41	Me	Me	H	Me	H	H	25, с. 69-94; 32
2	42	Ph	Ph	H	Me	H	H	25, с. 69-94; 32
3	43	Me	Me	H	Ph	H	H	25, с. 69-94; 32
3	44	Ph	Ph	H	Ph	H	H	25, с. 69-94; 32
4	45	Me	Me	Me	Me	Me	H	25, с. 69-94; 32
4	46	Ph	Ph	Me	Me	Me	H	25, с. 69-94; 32
<b>5-NH, 6-R<sup>5</sup></b>								
7	47	Me	Me	H	Me	Me	Me	25, с. 69-94; 34
7	48	Ph	Ph	H	Me	Me	Me	25, с. 69-94; 34
8	49	Me	Me	H	Me	Me	OMe	26, с. 45; 34
8	50	Ph	Ph	H	Me	Me	OMe	26, с. 45; 34
9	51	Me	Me	Me	Me	Me	Me	27, с. 69; 35
10	52	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	27, с. 69; 35
<b>5-NH, 7-R<sup>5</sup></b>								
11	53	Me	Me	H	Me	Me	Me	26, с. 45; 36
11	54	Ph	Ph	H	Me	Me	Me	26, с. 45; 36
12	55	Me	Me	Me	Me	Me	Me	28, с. 72; 37
<b>5-NH, 6-R<sup>5</sup></b>								
13	56	Me	Me	H	Ph	H	Me	27, с. 87; 38
<b>5-NH, 7-R<sup>5</sup></b>								
14	57	Me	Me	H	Ph	H	Me	30, с. 52; 39



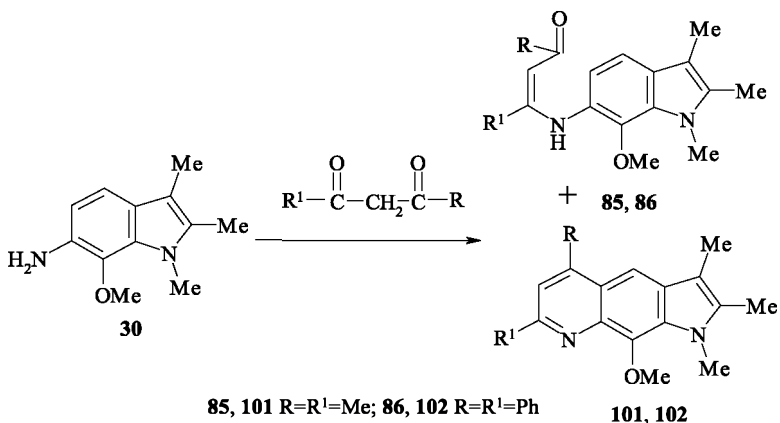
1	2	3	4	5	6	7	8	9
14	58	Ph	Ph	H	Ph	H	Me	30, c. 52; 39
16	59	Me	Me	Me	Ph	H	Me	30, c. 52; 39
16	60	Ph	Ph	Me	Ph	H	Me	30, c. 52; 39
<b>6-NH</b>								
17	61	Me	Me	H	Me	Me	H	25, c. 69–94; 31; 32
17	62	Ph	Me	H	Me	Me	H	25, c. 69–94; 32
17	63	Ph	Ph	H	Me	Me	H	25, c. 69–94; 32
18	64	Me	Me	Me	Me	Me	H	25, c. 69–94; 32
18	65	Ph	Ph	Me	Me	Me	H	25, c. 69–94; 32
<b>6-NH, 5-R<sup>5</sup></b>								
19	66	Me	Me	H	Me	Me	Me	26, c. 46; 40
19	67	Ph	Ph	H	Me	Me	Me	26, c. 46; 40
20	68	Me	Me	Me	Me	Me	Me	26, c. 46; 40
20	69	Ph	Ph	Me	Me	Me	Me	26, c. 46; 40
21	70	Me	Me	H	Me	Me	OMe	26, c. 46; 41
21	71	Ph	Ph	H	Me	Me	OMe	26, c. 46; 41
22	72	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	26, c. 46; 41
23	73	Me	Me	H	Me	H	Me	30, c. 43; 42
23	74	Ph	Ph	H	Me	H	Me	30, c. 43; 42
24	75	Me	Me	Me	Me	H	Me	30, c. 43; 42
24	76	Ph	Ph	Me	Me	H	Me	30, c. 43; 42
25	77	Me	Me	H	Ph	H	Me	30, c. 43; 42
25	78	Ph	Ph	H	Ph	H	Me	30, c. 43; 42
26	79	Me	Me	Me	Ph	H	Me	30, c. 43; 42
26	80	Ph	Ph	Me	Ph	H	Me	30, c. 43; 42
<b>6-NH, 7-R<sup>5</sup></b>								
27	81	Me	Me	H	Me	Me	Me	26, c. 45; 36
27	82	Ph	Ph	H	Me	Me	Me	26, c. 45; 33
28	83	Me	Me	H	Me	Me	OMe	26, c. 46; 43
28	84	Ph	Ph	H	Me	Me	OMe	26, c. 46; 43
30	85	Me	Me	Me	Me	Me	OMe	28, c. 59; 44
30	86	Ph	Ph	Me	Me	Me	OMe	28, c. 59; 44
<b>7-NH</b>								
31	87	Me	Me	H	Me	Me	H	25, c. 69–94; 45
31	88	Ph	Me	H	Me	Me	H	25, c. 69–94; 45
31	89	Ph	Ph	H	Me	Me	H	25, c. 69–94; 45
32	90	Me	Me	Me	Me	Me	H	25, c. 69–94; 45
32	91	Ph	Me	Me	Me	Me	H	25, c. 69–94; 45
32	92	Ph	Ph	Me	Me	Me	H	25, c. 69–94; 45
<b>4-NH</b>								
34	93	Me	Me	H	Me	Me	H	28, c. 82–84; 46
34	94	Ph	Ph	H	Me	Me	H	28, c. 82–84; 46
35	95	Me	Me	Me	Me	Me	H	28, c. 82–84; 46
35	96	Ph	Ph	Me	Me	Me	H	28, c. 82–84; 46
36	97	Me	Me	H	Ph	H	H	47

1	2	3	4	5	6	7	8	9
36	98	Ph	Ph	H	Ph	H	H	47
37	99	Me	Me	Me	Ph	H	H	47
37	100	Ph	Ph	Me	Ph	H	H	47

Следует отметить, что метильная группа в бензольном кольце в исходном аминокетоне не оказывает сколько-нибудь заметного влияния на реакционную способность амина в реакциях конденсации с diketонами, в то время как метоксигруппа эту способность либо усиливает, либо ослабляет. Причем активация или дезактивация ее, то есть влияние метоксигруппы на активность аминокетонов **8, 10, 21, 22, 28, 30** в реакциях конденсации с 1,3-diketонами зависит от места и взаимного расположения групп OMe и NH<sub>2</sub> в бензольном кольце индола. Реакционную способность аминов мы оценивали по временному интервалу, в течение которого заканчивалась реакция в одних и тех же условиях. Так, для полного образования енаминокетонов из 6-амино-2,3-диметил-7-метоксииндола требуется меньший временной интервал, чем для незамещенных или алкилзамещенных аналогов (см. табл. 2), в то время как для окончания аналогичных реакций с 6-амино-2,3-диметил-5-метокси- и 5-амино-2,3-диметил-6-метоксииндолами, а также 4-аминоиндолов **34–37** необходимо 2–5 раз больше времени. Это, по-видимому, можно объяснить неодинаковым влиянием ОСН<sub>3</sub> в различных положениях бензольного кольца индола, а также расположением самой аминогруппы в молекуле на основность амина. Данный факт подтверждает рассуждение о том, что для индола передача влияния заместителей через ароматическую систему не подчиняется простым закономерностям.

Нами также выявлено некоторое активирующее влияние на реакционную способность 4-, 5-, 6- и 7-аминоиндолов при образовании енаминокетонов N-метильной группы в пиррольном кольце индола.

Для окончания реакций 1-метилзамещенных аминокетонов с diketонами, по сравнению с незамещенными, в одних и тех же условиях требуются меньшие временные интервалы. Так, при кипячении соединения **30** в избытке ацетилаcetона в течение 1 ч образуется не только енаминокетон **85**, но и частично происходит его термическая циклизация с образованием соответствующего пирролохинолина **101**. Более длительное нагревание (3 ч) приводит исключительно к пирролохинолину **101** [28, с. 59; 44]. Тот же аминокетон **30** с дибензоилметаном при 180–185 °С в течение 1,5 часов образует соответствующий пирролохинолин **102** с примесью лишь следовых количеств енаминокетона **86**.



Не метилированный же амининдол **28** в этих же условиях, как с ацетилацетоном, так и с дибензоилметаном образует только продукты первичной конденсации – соответствующие енаминокетоны.

Таблица 2

Условия и время образования енаминокетонов

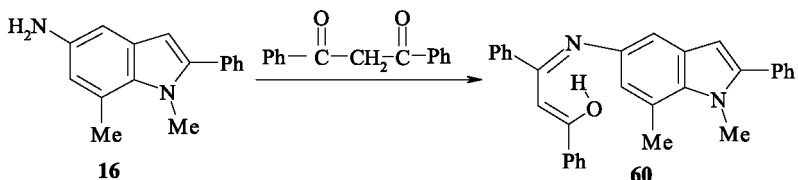
Исход- ный ами- ноиндол	Дикарбонильное соединение	Образу- ющийся ена- минокетон	Условия прове- дения*	Время про- текания, ч	Выход, %
1	2	3	4	5	6
1–4	ацетилацетон	38, 41, 43, 45	I	0,5–1,5	80–82
1	бензоилацетон	39	II	2	66
1–4	дибензоилметан	40, 42, 44, 46	II	2	59–71
7, 11	ацетилацетон	47, 53	I	0,5–1,5	79, 46
7, 11	дибензоилметан	48, 54	II	1,5–2	70, 39
8	ацетилацетон	49	I	8	52
8	дибензоилметан	50	II	8	26
9	ацетилацетон	51	I	Использовали для дальнейшей реакции без идентификации	
10	ацетилацетон	52	I	6	65
12	ацетилацетон	55	I	2	70
13	ацетилацетон	56	I	3	82
14	ацетилацетон	57	I	не указ.	86
14	дибензоилметан	58	II	5	27
16	ацетилацетон	59	I	не указ.	70
16	дибензоилметан	60	II	не указ.	5

1	2	3	4	5	6
17, 18	ацетилацетон	61, 64	I	0,5–1,5	85, 69
17	бензоилацетон	62	II	2	74
17, 18	дибензоилметан	63, 65	II	2	75, 64
19, 20	ацетилацетон	66, 68	I	1	88, 76
19, 20	дибензоилметан	67, 69	II	1	43, 47
21	ацетилацетон	70	I	4	33
21	дибензоилметан	71	II	4	32
22	ацетилацетон	72	I	2,5	81
23	ацетилацетон	73	I	7	58
23, 24	дибензоилметан	74, 76	II	3	34–37
24	ацетилацетон	75	I	3	50
25	ацетилацетон	77	I	6	84
25	дибензоилметан	78	II	2,5	18
26	ацетилацетон	79	I	3	30
26	дибензоилметан	80	II	5	5
27	ацетилацетон	81	I	1,5	73
27	дибензоилметан	82	II	1,5	38
28	ацетилацетон	83	I	1	69
28	дибензоилметан	84	II	1,5	38
30	ацетилацетон	85	I	1	73
30	дибензоилметан	86	II	1,5	3
31	ацетилацетон	87	I	1,5	55
31	бензоилацетон	88	III	1	65
31	дибензоилметан	89	II	2	60
32	ацетилацетон	90	I	2	52
32	бензоилацетон	91	III	2	61
32	дибензоилметан	92	II	3	51
34	ацетилацетон	93	I	2	53
34	дибензоилметан	94	II	2,5	45
35	ацетилацетон	95	I	2,5	39
35	дибензоилметан	96	II	7	41
36	ацетилацетон	97	I	2,5	89
36	дибензоилметан	98	II	5	21
37	ацетилацетон	99	I	3,5	78
37	дибензоилметан	100	II	7,5	28

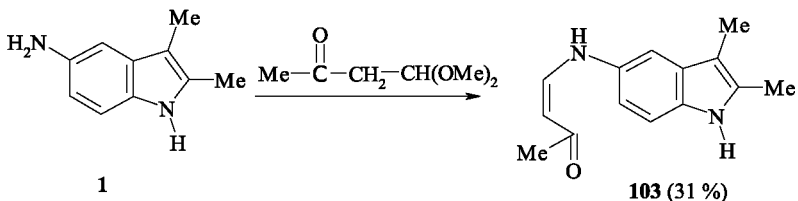
\* I – нагревание при  $t$  кип. ацетилацетона; II – нагревание при  $t = 160\text{--}185\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; III – кипение в толуоле

Нами отмечено, что при использовании в реакциях конденсации с diketонами 3-незамещенных аминокетонсодержащих соединений 2, 3, 13, 14, 16, 23–26, 36, 37 можно было ожидать первичное взаимодействие по атому  $\text{C}_3$ . Подобные превращения хорошо известны для индолов и 2-алкилиндолов. Однако тщательное хроматографическое изучение реакционных смесей показало индивидуальность полученных соединений, имеющих также енаминоке-

тонное строение. Зафиксирован лишь единственный случай, когда из реакционной массы, полученной после нагревания смеси 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндола (**16**) и дибензоилметана, в отличие от неметелированного аналога **14**, выделено (с небольшим выходом) соединение **60**, которое, согласно спектральным данным, представляет собой иминое-нольную структуру с *цис-S-цис*-строением.



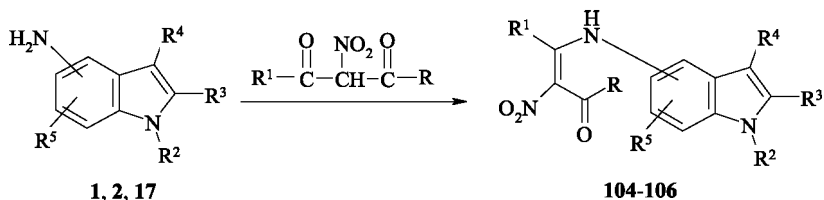
На примере 5-амино-2,3-диметилиндола (**1**) была показана принципиальная возможность получения енаминокетонов при использовании ди-ацетала формилацетона.



Установлено, что при этом реакция протекает с участием ди-ацетальной, а не кетонной группы с образованием енаминокетона **103**, аналогично бензоилацетону, где реализуется конденсация по ацетильной группе, в полном соответствии с различиями в реакционной способности альдегидной, алкил- и фенилзамещенных карбонильных групп [25, с. 90].

## 2.2 Конденсация амининдолов с малоновым диальдегидом

Конденсация натриевой соли нитромалонowego диальдегида с ароматическими аминами и дальнейшая циклизация полученных продуктов известна как синтез производных 3-нитрохинолина. Мы использовали в аналогичном процессе амининдолы **1**, **2**, **17**.



**104** 5-NH<sub>2</sub>, R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>3</sup>=Me (86 %); **105** 5-NH<sub>2</sub>, R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Me (79 %);  
**106** 6-NH<sub>2</sub>, R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>5</sup>=H, R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Me (80 %)

Полученные продукты конденсации (соединения **104–106**), по-видимому, имеют енаминоальдегидное строение, хотя для них можно предположить существование нескольких таутомерных форм, но специальных исследований проведено не было из-за очень низкой растворимости этих соединений. По причине деструктивного в условиях масс-спектрального анализа пиролиза, спектры нитроенаминоальдегидов оказались неинформативными [25, с. 95; 48].

### 2.3 β-(Индолиламино)кротонаты

Как известно, ацетоуксусный эфир из-за наличия в молекуле неравновесных карбонильных групп при взаимодействии с ароматическими аминами в зависимости от условий может давать либо аминокротонаты, либо соответствующие амиды. Так, аминокротонаты образуются в условиях кинетического контроля, а амиды – термодинамического. Мы установили, что при кипячении аминоиндолов **1–11, 13–21, 23–28, 30–32, 37** с этиловым и метиловым эфирами ацетоуксусной кислоты в абсолютном бензоле со следами уксусной кислоты получают соответствующие β-(индолиламино)кротонаты **107–145** (см. табл. 3).

Амиды метилового эфира ацетоуксусной кислоты, как и этилового аналога, в условиях данной реакции не обнаружены. Исключением является первичное взаимодействие 4-амино-2-фенилиндола (**36**) с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты, которое осуществляется преимущественно за счет аминогруппы индола и сложноэфирной функции кетозэфира, в отличие от его метилированного по пиррольному атому азота аналога и исследованных моделей 5-, 6-, 7-амининдолов, у которых реакция с данным эфиром в аналогичных условиях осуществлялась за счет аминогруппы индола и карбонильной функции кетозэфира с образованием β-(индолиламино)кротонатов **107–145**.



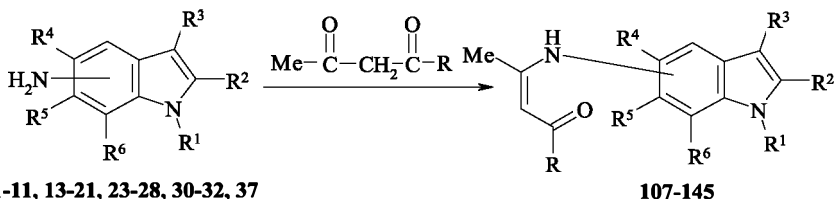


Таблица 3

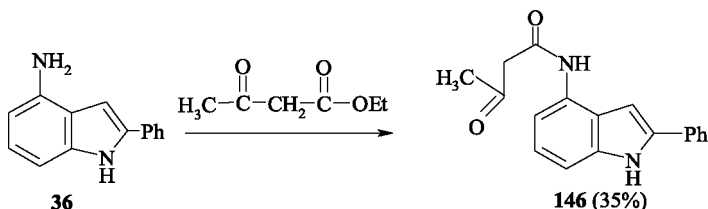
Исход- ный амин	Обра- зую- щийся β- (индо- лилами ми- но)кро- тонат	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	Вы- ход, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приво- дятся спек- тральные и / или физ.-хим. характери- стики β- (индолил- амино)- кротоната
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>5-NH</b>										
1	107	OEt	H	Me	Me	NH	H	H	73	25, с. 97; 49
2	108	OEt	H	Me	H	NH	H	H	85	25, с. 97; 49
2	109	OMe	H	Me	H	NH	H	H	46	30, с. 59–60
3	110	OEt	H	Ph	H	NH	H	H		27, с. 76; 50
4	111	OEt	Me	Me	Me	NH	H	H	49	25, с. 97; 51
5	112	OMe	Me	Me	H	NH	H	H	40	30, с. 59–60
6	113	OEt	Me	Ph	H	NH	H	H		27, с. 76; 50
7	114	OEt	H	Me	Me	NH	Me	H	60	25, с. 97; 34
8	115	OEt	H	Me	Me	NH	OMe	H	45	25, с. 97; 34
9	116	OEt	Me	Me	Me	NH	Me	H	67	27, с. 67; 35
10	117	OEt	Me	Me	Me	NH	OMe	H	63	27, с. 67; 35
11	118	OEt	H	Me	Me	NH	H	Me	45	26, с. 50; 52
13	119	OEt	H	Ph	H	NH	Me	H	77	27, с. 83, 38
13	120	OMe	H	Ph	H	NH	Me	H	97	30, с. 58
15	121	OEt	Me	Ph	H	NH	Me	H	70	27, с. 83, 38
15	122	OMe	Me	Ph	H	NH	Me	H	75	30, с. 58
14	123	OEt	H	Ph	H	NH	H	Me	28	30, с. 56–57; 53
14	124	OMe	H	Ph	H	NH	H	Me	97	30, с. 56–57; 53
16	125	OEt	Me	Ph	H	NH	H	Me	34	30, с. 56–57; 53
16	126	OMe	Me	Ph	H	NH	H	Me	89	30, с. 56–57; 53

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
<b>6-NH</b>										
17	127	OEt	H	Me	Me	H	NH	H	56	25, с. 97; 59
18	128	OEt (Z:E 1:1)	Me	Me	Me	H	NH	H	70	28, с. 57
19	129	OEt (Z:E 1:1)	H	Me	Me	Me	NH	H	51	26, с. 50; 54
20	130	OEt	Me	Me	Me	Me	NH	H	64	26, с. 50; 54
21	131	OEt	H	Me	Me	OMe	NH	H	38	25, с. 97; 41
23	132	OEt (Z:E 4:1)	H	Me	H	Me	NH	H	40	30, с. 48–51; 55
23	133	OMe (Z:E 4:1)	H	Me	H	Me	NH	H	38	30, с. 48–51; 55
24	134	OEt (Z:E 1,5:1)	Me	Me	H	Me	NH	H	50	30, с. 48–51; 55
24	135	OMe (Z:E 1,5:1)	Me	Me	H	Me	NH	H	44	30, с. 48–51; 55
25	136	OEt	H	Ph	H	Me	NH	H	80	30, с. 48–51, 56
25	137	OMe	H	Ph	H	Me	NH	H	82	30, с. 48–51, 56
26	138	OEt	Me	Ph	H	Me	NH	H	68	30, с. 48–51, 56
26	139	OMe	Me	Ph	H	Me	NH	H	89	30, с. 48–51, 56
27	140	OEt	H	Me	Me	H	NH	Me	40	25, с. 97; 54
28	141	OEt	H	Me	Me	H	NH	OMe	46	26, с. 50; 43
30	142	OEt	Me	Me	Me	H	NH	OMe	69	28, с. 61; 44
<b>7-NH</b>										
31	143	OEt	H	Me	Me	H	H	NH	86	28, с. 88; 57
32	144	OEt	Me	Me	Me	H	H	NH	78	28, с. 88; 57
<b>4-NH</b>										
37	145	OMe	Me	Ph	H	NH	H	H	55	30, с. 61; 58

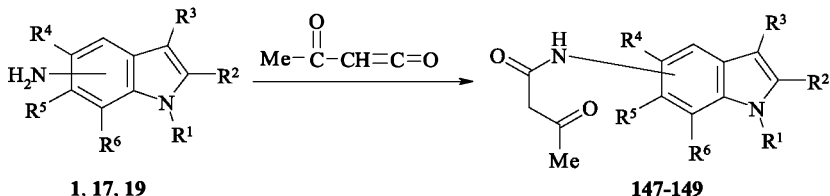
## 2.4 Индолилами́ды ацетоуксусной кислоты

Полагают, что в условиях термодинамического контроля ароматические амины с ацетоуксусной кислотой образуют соответствующие амиды. Причем в определенных условиях возможны взаимные превращения ами-

нокротонатов в амиды и наоборот. При проведении исследований с амининдолами нами обнаружено, что только первичное взаимодействие 4-амино-2-фенилиндола (**36**) с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты осуществляется преимущественно за счет аминогруппы индола и сложноэфирной функции кетозфира с образованием соответствующего амида **146** [30, с. 61; 58].



В случае остальных исследованных моделей 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов нам не удалось подобрать условия для препаративного получения индолиламидов ацетоуксусной кислоты, поэтому последние были синтезированы из соответствующих аминов и дикетена (обезвоженной ацетоуксусной кислоты).



**147** 5-NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me (52 %); **148** 6-NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>4</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=Me (72 %); **149** 6-NH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=H, R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=Me (66 %)

Спектральные характеристики подтверждают строение амидов **146-149** [25, с. 104–105; 59].

## 2.5 Енамины и амиды трифторацетоуксусной кислоты

В отличие от ацетоуксусного эфира его аналог, полностью фторированный по ацетильной группе ( $\text{CF}_3-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{OEt}$ ) в тех же условиях, т. е. при нагревании в бензоле с каталитическими количествами ледяной уксусной кислоты, с амининдолами **1-7** дает продукты реакции с участием не только карбонильной, но и этоксикарбонильной группы (преимущественно), приводящее к енаминам или амидам соответственно. Также обнаружено, что при проведении этой реакции в бензоле при температуре

10–15°C в присутствии водоотнимающего средства (прокаленного сульфата кальция) и каталитических количеств уксусной кислоты (т. е. в условиях кинетического контроля) для аминов **1**, **2**, **7–10**, **13**, **15**, **17**, **18** единственными образующимися продуктами являются енаминокротонаты **150**, **151**, **158–161**, **168**, **169**, **172**, **173** (см. табл. 4).

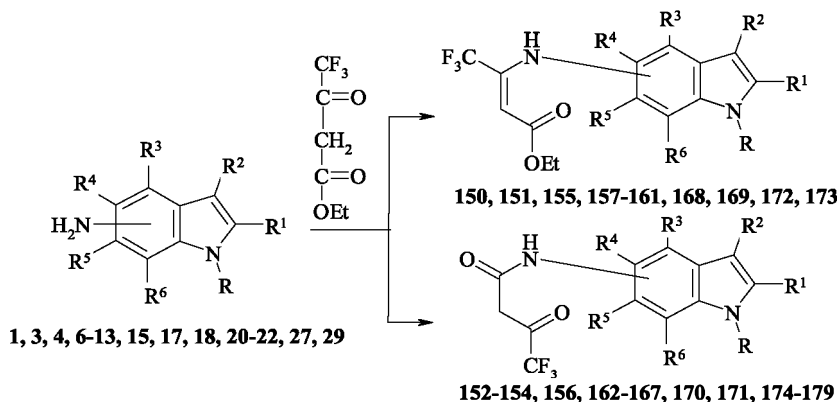


Таблица 4

Исходный амин	Условия проведения реакции*	Амид и/или енамин									Выход		Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики амида и / или енамина
		Образующийся амид	Образующийся енамин	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	амида, %	енимина, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
1	КК		150	H	Me	Me	H	NH	H	H		40	27, с. 47–48; 60
4	КК		151	Me	Me	Me	H	NH	H	H		50	27, с. 47–48; 60
1	ТК	152	150	H	Me	Me	H	NH	H	H	40	СЛ	27, с. 47–48; 60
4	ТК	153	151	Me	Me	Me	H	NH	H	H	50	СЛ	27, с. 47–48; 60

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
3	TK	154 : 155 (4:1)		H	Ph	H	H	NH	H	H	86 : 65		27, c. 47– 48; 60
6	TK	156 : 157 (3:1)		Me	Ph	H	H	NH	H	H	73 : 67		27, c. 47– 48; 60
7	KK		158	H	Me	Me	H	NH	Me	H		66	27, c. 68; 61
9	KK		159	Me	Me	Me	H	NH	Me	H		88	27, c. 68; 61
8	KK		160	H	Me	Me	H	NH	OM <sub>e</sub>	H		CJI	27, c. 68; 61
10	KK		161	Me	Me	Me	H	NH	OM <sub>e</sub>	H		68	27, c. 68; 61
7	TK	162	158	H	Me	Me	H	NH	Me	H	-	CJI	27, c. 68; 61
9	TK	163	159	Me	Me	Me	H	NH	Me	H	-	CJI	27, c. 68; 61
8	TK	164		H	Me	Me	H	NH	OM <sub>e</sub>	H	73		27, c. 68; 61
10	TK	165	161	Me	Me	Me	H	NH	OM <sub>e</sub>	H	85	CJI	27, c. 68; 61
11	TK	166		H	Me	Me	H	NH	H	Me	65		28, c. 68– 69; 37
12	TK	167		Me	Me	Me	H	NH	H	Me	48		28, c. 68
13	KK		168	H	Ph	H	H	NH	Me	H	63		27, c. 82– 85; 38
15	KK		169	Me	Ph	H	H	NH	Me	H	67		27, c. 82– 85; 38
13	TK	170	168	H	Ph	H	H	NH	Me	H	28	CJI	27, c. 82– 85; 38
15	TK	171	169	Me	Ph	H	H	NH	Me	H	22	CJI	27, c. 82– 85; 38
17	KK		172 (Z:E 5:1)	H	Me	Me	H	H	NH	H		11	28, c. 38– 46; 62
18	KK		173 (Z:E 6,5:1)	Me	Me	Me	H	H	NH	H		12	28, c. 38– 46; 62
18	TK	174		Me	Me	Me	H	H	NH	H	73		28, c. 38– 46; 62
20	TK	175 (Z:E 1:1)		Me	Me	Me	H	Me	NH	H	76		28, c. 75– 78; 63
21	TK	176		H	Me	Me	H	OMe	NH	H	42		28, c. 75– 78; 63
22	TK	177		Me	Me	Me	H	OMe	NH	H	77		28, c. 75– 78; 63

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
27	ТК	178		H	Me	Me	H	H	NH	Me	66		28, с. 68–70; 37
29	ТК	179		Me	Me	Me	H	H	NH	Me	95		28, с. 68–70; 37

\* Условия проведения реакции: КК – кинетический контроль, ТК – термодинамический контроль, СЛ – следы

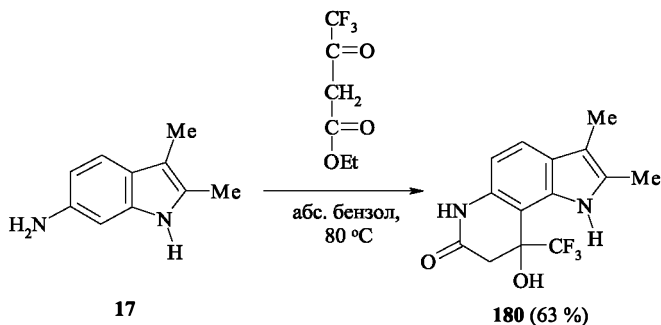
Преимущественное образование амидов **152**, **153**, **154**, **156**, **162**, **163**, **165**, **170**, **171** при нагревании, а в случае метоксизамещенных аминоиндолов **8**, **11**, **12**, **17–22**, **27–32**, **34–36** – лишь соответствующих амидов, по-видимому, связано с акцепторным влиянием трифторметильной группы, которая усиливает активность сложноэфирной группировки.

Подтверждением образования амидов является отсутствие в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов этоксикарбонильной группы. Количество атомов водорода в молекулах полученных амидов соответствует суммарной интегральной интенсивности протонов в спектрах. Четкое отнесение имеющихся сигналов затруднено существованием в растворе ( $\text{DMCO-d}_6$ ) амидов как минимум в четырех возможных таутомерных формах: амидокарбонильной, амидоенольной, иминодиенольной, иминоенольной.

Вышесказанное касается всех амидов, приведенных в работе.

Взаимодействие некоторых аминоиндолов с трифторацетоуксусным эфиром протекает с образованием либо смеси нециклических и циклических амидов, либо только циклических.

Так, упомянутый кетозфир при нагревании в абсолютном бензоле с 6-амино-2,3-диметилиндролом (**17**) первоначально реагирует за счет этоксикарбонильной группы с образованием соответствующего нециклического амида, который, по-видимому, за счет высокой электрофильности трифторацетильной группы в условиях проведения реакции (следы уксусной кислоты) легко циклизуется по  $\text{C}_7$  индола в циклический амид, но не ароматизуется [28, с. 38–46; 62].

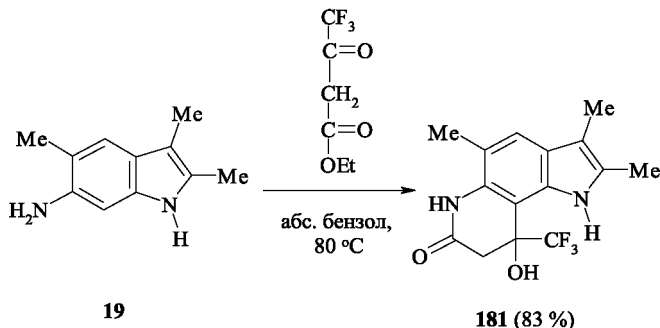




Из метилированного по пиррольному азоту аминокиндола **18** в аналогичных условиях выделен только нециклический амид **174**.

При комнатной температуре (кинетический контроль) в присутствии водоотнимающего средства трифторацетоуксусный эфир реагирует с аминокиндолами **17**, **18** с участием карбонильной функции. При этом нами были выделены соответствующие енамины **172**, **173**. Однако реакция в этих условиях протекает довольно медленно и требует длительного времени для ее окончания (45 и 30 сут соответственно). Из-за чувствительности аминокиндолов и образующихся енаминов к окислителям (в данном случае кислороду воздуха) происходит сильное осмоление реакционной смеси, что приводит к значительному снижению выхода целевого продукта.

При нагревании смеси 6-амино-2,3,5-триметилиндола (**19**) и трифторацетоуксусного эфира в бензоле с каталитическими количествами ледяной уксусной кислоты выделено соединение, которому согласно спектральным данным приписана структура **181** [28, с. 75–79; 63].

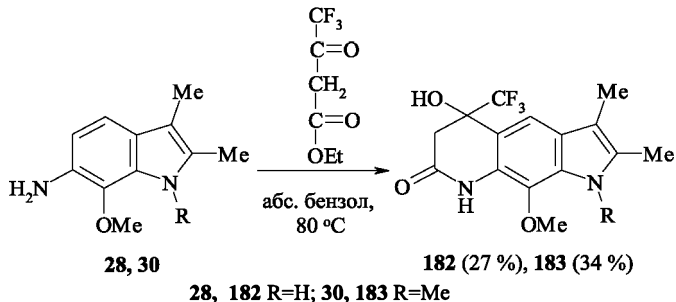


В отличие от амина **19** 6-амино-1,2,3,5-тетраметилиндола (**20**), как и соединение **18** с трифторацетоуксусным эфиром в тех же условиях реагирует с образованием исключительно нециклического амида **175**. Таким образом, группа N-CH<sub>3</sub> в аминокиндолах **18**, **20** блокирует положение 7 при образовании циклической амидной системы.

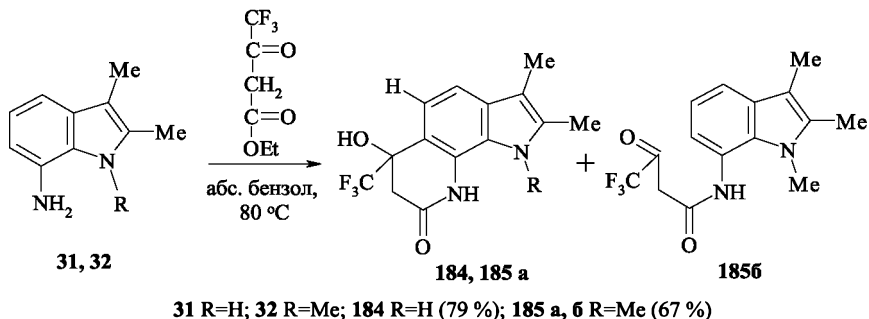
Невозможность образования циклического амида для 6-амино-2,3-диметил-5-метоксииндола **21**, по-видимому, связана с дезактивацией положения 7 индола к электрофильной атаке *мета*-расположенной группой 5-OCH<sub>3</sub>, о чем сообщалось и ранее.

Как и следовало ожидать, хотя не исключалась возможность повышения электронной плотности на атоме С<sub>7</sub> под влиянием группы N-CH<sub>3</sub>, аминокиндол (**22**) с трифторацетоуксусным эфиром образует нециклический амид **177**.

Экспериментальные данные доказывают, что на направление реакции аминокислот **28**, **30** с трифторацетоксисовым эфиром не оказывают влияния условия ее проведения. Так, при кипячении в бензоле в присутствии следов ледяной уксусной кислоты реакция идет по сложнэфирной группе и получаются циклические амиды **182**, **183** [28, с. 65; 64].

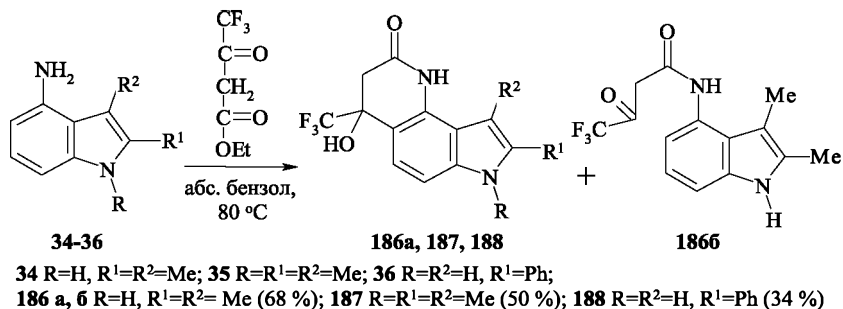


Аминоиндолы **31**, **32** при нагревании в бензоле со следами ледяной уксусной кислоты реагируют с трифторацетоуксусным эфиром также при участии этоксикарбонильной группы [27, с. 89–90, 65].



При этом из аминокислоты **31** получается исключительно циклический амид **184**, а в случае аминокислоты **32** в реакционной смеси обнаруживается смесь циклического **185a** и нециклического амидов **185b**. В свободном виде эти соединения не выделялись.

Аналогично в реакционной смеси после нагревания в бензоле аминоиндола **34** и 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира согласно спектру ЯМР  $^1\text{H}$  обнаруживаются циклический амид **186a**, а также нециклический амид **1866** [58; 66].



В отличие от соединения **34**, продуктом реакции аминов **35**, **36** с трифторацетоуксусным эфиром являются только соответствующие циклические структуры **187**, **188**.

## 2.6 Производные диэтилового эфира индолиламинофумаровой кислоты

Нами была исследована серия замещенных 4-,5-, 6-,7-аминоиндолов **1–9**, **13**, **15**, **17–24**, **28**, **30–34**, **37** в реакции с щавелевоуксусным эфиром. Учитывая наличие в молекуле щавелевоуксусного эфира трех реакционных центров, мы не исключали на начальной стадии взаимодействия амининдолов с образованием как продукта конденсации по карбонильной группе – енамина, так и двух возможных амидов, соединений, получающихся за счет взаимодействия с двумя сложноэфирными функциями. Как уже оговаривалось, помимо трех возможных направлений взаимодействия с кетоэфиром, для амининдолов со свободным β-положением пиррольного кольца не исключалась конденсация щавелевоуксусного эфира с участием атома С-3 амининдола. Однако мы установили, что все исследуемые амининдолы, за исключением **31**, **33**, независимо от заместителей, и щавелевоуксусный эфир в кипящем абсолютном бензоле образуют соответствующие енамины (диэтиловые эфиры индолиламинофумаровой кислоты) **189–212** (см. табл. 5). В соответствии со спектральными характеристиками енаминам **189–212** приписана Z-форма, в которой одна из этокси-карбонильных групп находится в хелатированном состоянии с атомом водорода аминогруппы.

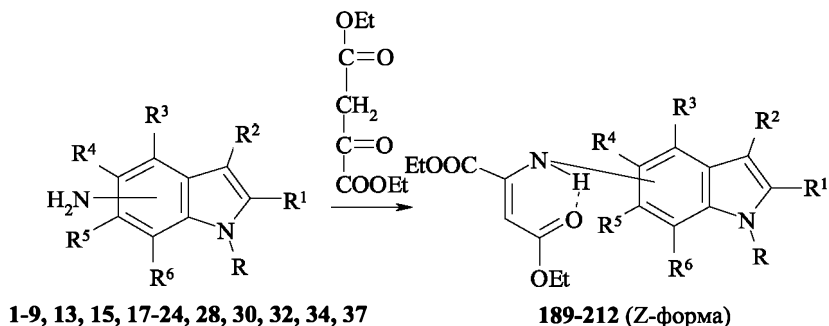
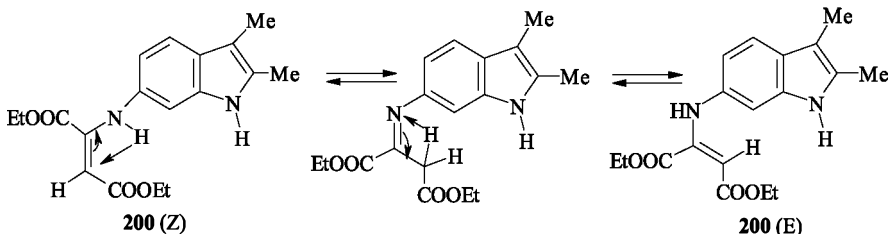


Таблица 5

Исходный амин	Образующиеся енамины									Выход, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики енаминов
	№ соединения	Изомерная форма	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>		
1	2	3	4	5	5	6	7	8	9	10	11
1	189	Z	H	Me	Me	H	NH	H	H	34	29, с. 43-45; 67
2	190	Z	H	Me	H	H	NH	H	H	19	29, с. 43-45; 67
3	191	Z	H	Ph	H	H	NH	H	H	40	29, с. 43-45; 67
4	192	Z	Me	Me	Me	H	NH	H	H	41	29, с. 43-45; 67
5	193	Z	Me	Me	H	H	NH	H	H	55	29, с. 43-45; 67
6	194	Z	Me	Ph	H	H	NH	H	H	21	29, с. 43-45; 67
7	195	Z	H	Me	Me	H	NH	Me	H	62	29, с. 43-45; 67
8	196	Z	H	Me	Me	H	NH	OMe	H	27	29, с. 43-45; 67
9	197	Z	Me	Me	Me	H	NH	Me	H	16	29, с. 43-45; 67
13	198	Z	H	Ph	H	H	NH	Me	H	23	29, с. 43-45; 67
15	199	Z	Me	Ph	H	H	NH	Me	H	20	29, с. 43-45; 67
17	200	Z:E, 1,3:1	H	Me	Me	H	H	NH	H	35	29, с. 45-47; 68
18	201	Z	Me	Me	Me	H	H	NH	H	—	29, с. 45-47; 68
19	202	Z	H	Me	Me	H	Me	NH	H	40	29, с. 45-47; 68
20	203	Z	Me	Me	Me	H	Me	NH	H	65	29, с. 45-47; 68
21	204	Z	H	Me	Me	H	OMe	NH	H	43	29, с. 45-47; 68
22	205	Z	Me	Me	Me	H	OMe	NH	H	68	29, с. 45-47; 68
23	206	Z	H	Me	H	H	Me	NH	H	53	30, с. 50
24	207	Z	Me	Me	H	H	Me	NH	H	38	30, с. 50
28	208	Z	H	Me	Me	H	H	NH	OMe	37	29, с. 45-47; 68
30	209	Z	Me	Me	Me	H	H	NH	OMe	43	29, с. 45-47; 68
32	210	Z	Me	Me	Me	H	H	H	NH	37	29, с. 50

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
34	211	Z:ими но, 4:1	H	Me	Me	NH	H	H	H	27	29, с. 37–38; 46
37	212	Z	Me	Ph	H	NH	H	H	H	22	30, с. 61

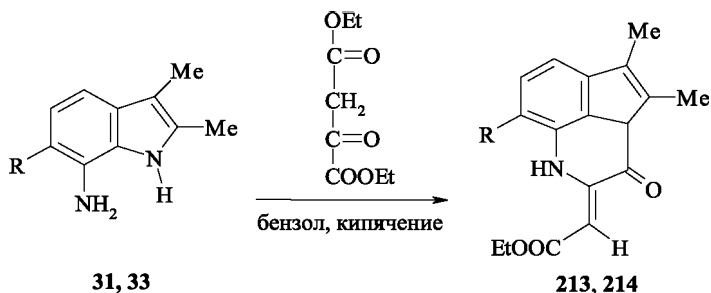
Однако спектральные характеристики енамина, полученного из 2,3-диметил-6-аминоиндола и щавелевоуксусного эфира, интерпретированы нами так, что в растворе ДМСО- $d_6$  енамин **200** существует в виде двух форм (Z и E, 1,3 : 1), причем, по-видимому, возможны взаимные переходы этих двух геометрических изомеров друг в друга через иминную структуру.



Отсутствие такого же явления, а именно смеси Z, E-изомеров, для 5- и 7-замещенных индолил-5,6-енаминов, по-видимому, связано с пространственными факторами, а именно стерическими требованиями заместителей в бензольном кольце.

Реакция этилоксалатоацетата с 4-амино-2,3-диметилиндолом (**34**) реализуется также за счет кетонной группы щавелевоуксусного эфира с образованием енамина **211**. Согласно данным спектра ЯМР  $^1H$  в ДМСО- $d_6$  помимо Z-енаминной структуры (~80%, согласно интегральной интенсивности характеристических протонов) обнаруживается иминная таутомерная (~20%) форма (отсутствие сигналов винильного и аминного водородов и присутствие сигнала протонов метиленовой группы).

При кипячении 7-амино-2,3-диметил- и 7-амино-2,3-диметил-6-метоксииндолов (**31**, **33**) и щавелевоуксусного эфира в абсолютном бензоле с каталитическими количествами уксусной кислоты вместо ожидаемых енаминов, как это наблюдалось в случае 4-, 5-, 6-аминоиндолов, мы выделили пирролохиноксалины **213**, **214** [29, с. 48–49; 69].



**31, 213 R=H (23 %); 33, 214 R=OMe (15 %)**

В отличие от аминов **31, 33**, 7-амино-1,2,3-триметилиндола (**32**), аналогично 4-, 5- и 6-аминоиндолам, с щавелевоуксусным эфиром при нагревании в бензоле образует соответствующий енамин **210**. Согласно спектральным исследованиям, енамин **210**, как и большинство вышеполученных аналогичных соединений, имеет *Z*-форму.

### 2.7 N-(индолил)аминометиленмалонаты

Конденсация ароматических аминов с этоксиметиленмалоновым эфиром известна, как синтез хинолинов по Гоулду-Джекобсу, который протекает в две стадии с промежуточным образованием аминометиленмалонатов. Мы установили, что ароматические амины **1-4, 6-8, 10, 11, 17, 19-21, 27, 28, 31, 32** при нагревании в спирте с этоксиметиленмалоновым эфиром превращаются в N-(индолил)-аминометиленмалонаты **215-231** (см. табл. 6) [25, с. 105].

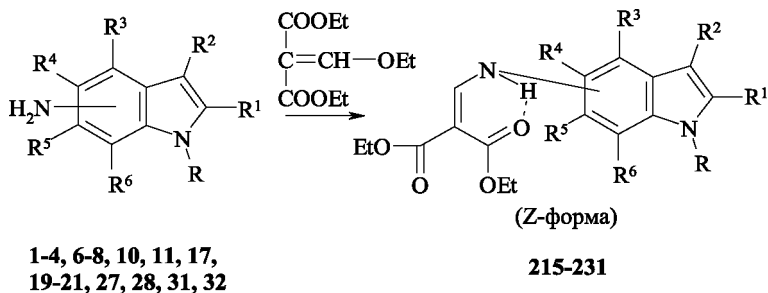




Таблица 6

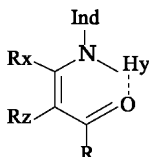
Исходный амин	Образующиеся N-(индолил)-аминометиленмалонаты								Выход, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики N-(индолил)-аминометиленмалонатов
	№ соединения	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>		
1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	215	H	Me	Me	H	NH	H	H	64	25, с. 108–115; 71
2	216	H	Me	H	H	NH	H	H	54	25, с. 108–115; 71
3	217	H	Ph	H	H	NH	H	H	43	27, с. 78; 50
4	218	Me	Me	Me	H	NH	H	H	35	25, с. 108–115; 51
6	219	Me	Ph	H	H	NH	H	H	66	27, с. 78; 50
7	220	H	Me	Me	H	NH	Me	H	90	25, с. 108–115; 34
8	221	H	Me	Me	H	NH	OMe	H	61	26, с. 54; 34
10	222	Me	Me	Me	H	NH	OMe	H	67	27, с. 70–71; 61
11	223	H	Me	Me	H	NH	H	Me	66	26, с. 54; 52
17	224	H	Me	Me	H	H	NH	H	73	25, с. 108–115; 71
19	225	H	Me	Me	H	Me	NH	H	73	26, с. 54–55; 54
20	226	Me	Me	Me	H	Me	NH	H	69	26, с. 54–55; 54
21	227	H	Me	Me	H	OMe	NH	H	67	26, с. 54–55; 41
27	228	H	Me	Me	H	H	NH	Me	66	26, с. 54–55; 52
28	229	H	Me	Me	H	H	NH	OMe	32	26, с. 55; 43
31	230	H	Me	Me	H	H	H	NH	80	27, с. 94; 65
32	231	Me	Me	Me	H	H	H	NH	63	27, с. 94; 65

## 2.8 О строении енаминов и амидов

Структура полученных енаминов и амидов доказана с помощью ИК, УФ, ЯМР <sup>1</sup>H спектров, а также на основании масс-спектрального распада.

Установлено, что практически все полученные и исследованные нами индолилениамины находятся в енаминокарбонильной форме. Об этом свидетельствует наличие в ИК спектрах полосы в области 1600–1620, соответствующей валентным колебаниям сопряженной карбонильной группы, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех енаминов присутствует сигнал протона аминогруппы NH (амин) (для енаминатокетонов (Е) в области 10,91–15,50 м. д., аминокротонатов (К) – 8,45–10,35 м. д., аминометиленмалонатов (М) – 10,50–11,10 м.д., енаминокротонатов, полученных из 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты (КФ) – 8,86–9,77 м. д., енаминов диэтилового эфира индолиламинофумаровой кислоты (ЕШ) – 9,50–9,75 м. д., 5,01–5,13 м. д.), для енаминокетонов (Е) и енаминов К,

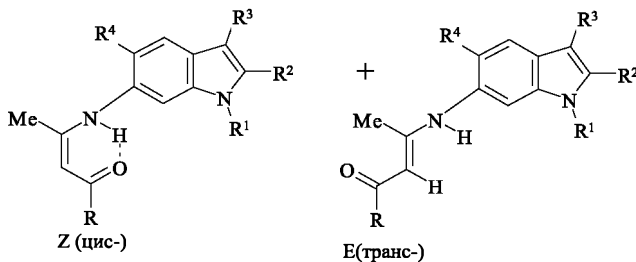
**ЕФ, ЕЩ** в спектрах также присутствует сигнал винильного протона Н-С= (5,00–6,22 м. д., 4,46–4,70 м. д., 4,80–5,28 м. д., 5,01–5,13 м. д. соответственно). Сравнивая полученные нами данные (химический сдвиг Н-Н) с литературными, можно констатировать, что индолиламинovinилкарбонильные соединения **Е, К, М, ЕФ, ЕЩ**, согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , существуют в *цис*-хелатированной форме (рис. 1) [25–30, 72, 73].



**Рис. 1**

Для соединений с  $R_x=H$  помимо величины химсдвига протона группы N-H о *цис*-расположении заместителей свидетельствует величина  $J_{xy}$ , составляющая 15–16 Гц, характерная для спин-спинового взаимодействия анти-расположенных протонов  $H_x$  и  $H_y$ .

Полярные растворители (ДМСО, ацетон) не способствуют изомеризации енаминов, по крайней мере при комнатной температуре. Следует отметить лишь несколько случаев, когда в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  индолияминокротонатов (**K**) в ДМСО- $\text{d}_6$  зафиксирована смесь *цис*- и *транс*-изомеров (рис. 1, табл. 7):



**Рис. 2**

### Таблица 7

$\beta$ -(индолиламино)кротонат	Соотношение изомеров Z : E	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>128</b>	1:1	OEt	Me	Me	Me	H
<b>129</b>	1:1	OEt	H	Me	Me	Me
<b>132</b>	4:1	OEt	H	Me	H	Me
<b>133</b>	4:1	OMe	H	Me	H	Me

134	1,5:1	OEt	Me	Me	H	Me
135	1,5:1	OMe	Me	Me	H	Me

УФ-спектры для енаминов характеризуются в зависимости от структуры двумя или тремя максимумами поглощения:  $\sim 230$ ,  $\sim 300$ ,  $\sim 400$  н.м. [25; 28].

Наличие длинноволновой полосы характерно для енаминов (**Е**) с нитрогруппой или с фенильными заместителями в енаминной цепи, а также для аминометиленмалонатов **М**. Максимум в области  $\sim 300$  н.м., по-видимому, связанный с  $\pi$ - $\pi$  и  $n$ - $\pi$  переходами в бензольной части молекулы, намного интенсивнее по сравнению с той же полосой в спектрах исходных аминов, что свидетельствует об увеличении в енаминах цепи сопряжения.

УФ-спектры соединений **ЕЩ 189–212** характеризуются двумя полосами поглощения: коротковолновой (205–240 нм), длинноволновой (280–320 нм), которые для некоторых структур в зависимости от природы заместителей раздваиваются. В электронных спектрах енаминов, полученных из 6-аминоиндолов, проявляется дополнительный длинноволновой максимум в области 360 нм.

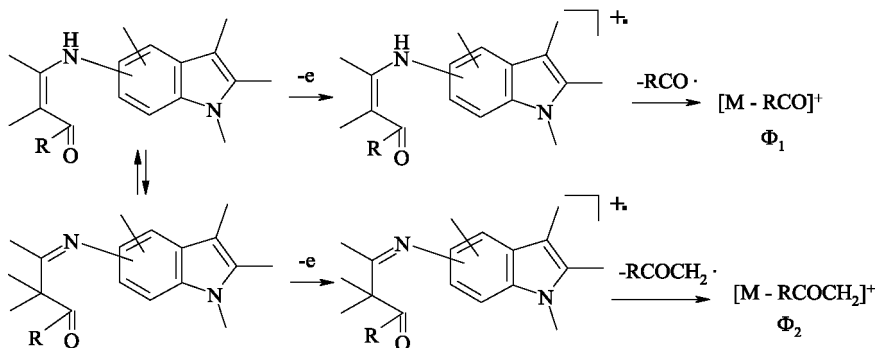
ИК-спектры всех полученных енаминов **ЕЩ 189–212** практически идентичны: содержат интенсивные полосы поглощения в области 1597–1608, 1644–1668, 1713–1745  $\text{см}^{-1}$ . Эти спектральные данные следует интерпретировать так, что полученные соединения по расположению заместителей относительно двойной связи в енаминной цепи имеют **Z**-конфигурацию, кроме енамина **200**. Только таким образом можно объяснить различие в частотах валентных колебаний двух этоксикарбонильных групп. Более длинноволновую полосу 1713–1745  $\text{см}^{-1}$ , по-видимому, следует отнести к валентным колебаниям свободной, сопряженной с двойной связью, сложноэфирной функции, а полосу в области 1644–1668  $\text{см}^{-1}$  – хелатированной с атомом водорода аминогруппы. Поглощение с длиной волны 1597–1608  $\text{см}^{-1}$  отвечает валентным колебаниям енаминной двойной связи, сопряженной с ароматической системой.

Четыре интенсивные полосы в области 1645–1730  $\text{см}^{-1}$  в ИК-спектре соединения **200** подтверждают спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  о наличии четырех различных этоксикарбонильных групп, то есть о факте существования смеси **Z**, **E** изомеров для этого енамина.

Одним из основных направлений распада енаминов **Е** в условиях электронной ионизации является элиминирование от молекулярного иона радикалов  $\text{R}-\text{CO}\cdot$  и  $\text{R}-\text{COCH}_2$  с образованием ионов  $\Phi_1$ ,  $\Phi_2$ , что свидетельствует о наличии в газовой фазе наряду с енаминокарбонильной формой и иминной (схема 1) [25; 29; 74; 75; 76]. Такая особенность диссоциа-

тивной ионизации индолилениаминокетонов дает возможность на основании масс-спектров однозначно судить об их строении, особенно для енаминов, полученных с использованием несимметричных дикарбонильных соединений.

Схема 1



Основным в масс-спектральном распаде енаминокротоноват **К**, **КФ** (схема 2) и малонатов **М** (схема 3) является отщепление от молекулярного иона молекулы этилового спирта. Рассматривая два возможных варианта на основании данных масс-спектров замещенных в бензольном кольце енаминов **Е**, **КФ**, **М** и экспериментальных данных, мы пришли к выводу о преимущественной реализации направления 1 с образованием иона  $\Phi_1$ , то есть в процессе масс-спектрального распада идет циклизация в соответствующие пирролохинолины, причем ион  $\Phi_1$  является самым интенсивным в масс-спектре (схема 2).

Схема 2

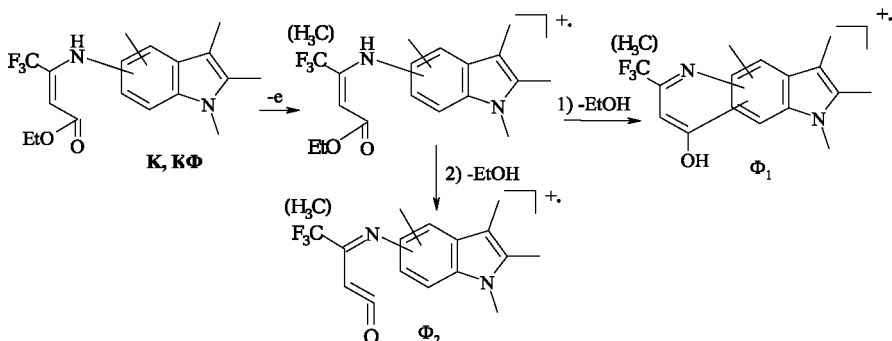
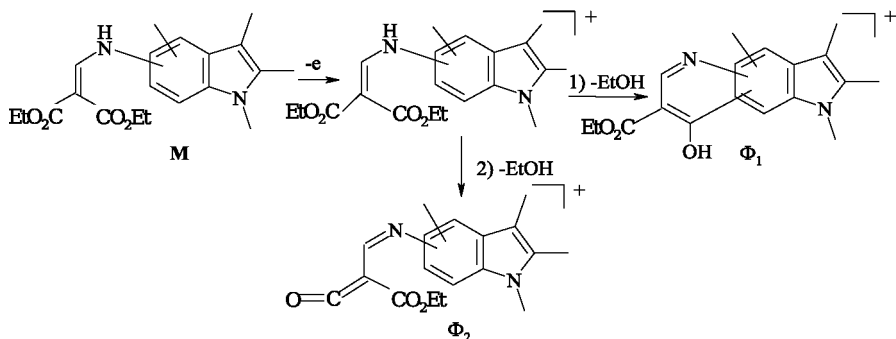


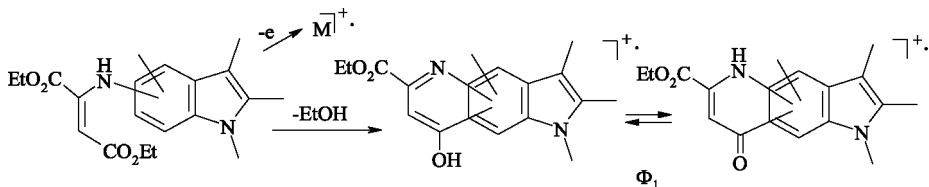
Схема 3



Дальнейшая фрагментация иона **Φ<sub>1</sub>** соответствует масс-спектральному распаду аналогичных пирролохинолинов.

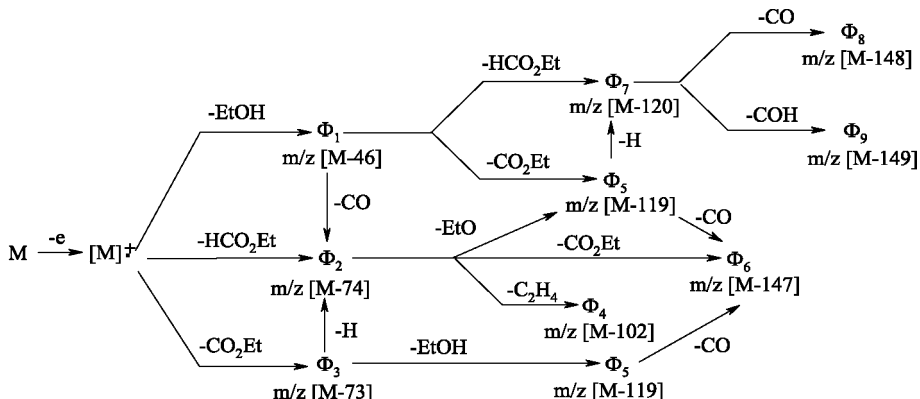
Одним, но не основным, направлением диссоциативной ионизации енаминов **ЕЩ** является элиминирование от молекулярного иона молекулы этилового спирта с образованием иона **Φ<sub>1</sub>** (схема 4), который вероятнее всего является  $M^+$  соответствующего пирролохинолина, образующийся либо термически, либо в условиях электронной ионизации.

Схема 4



В пользу этого свидетельствует наличие в масс-спектре ионов **Φ<sub>7</sub>**, **Φ<sub>8</sub>**, **Φ<sub>9</sub>**, образование которых можно отнести только к дальнейшему распаду иона **Φ<sub>1</sub>** (схема 5). Это хорошо согласуется с масс-спектральным поведением пирролохинолинов, которое будет рассмотрено далее. Образование пирролохинолиновой структуры при отщеплении  $EtOH$  подтверждает и зависимость соотношения интенсивностей  $\Phi_1/M^+$  от характера заместителя в бензольном кольце.

Схема 5



Основным же направлением распада енаминов ЕЩ в условиях электронной ионизации является отщепление  $\text{CO}_2\text{Et}$  и  $\text{HCO}_2\text{Et}$  с образованием ионов  $\Phi_2$ ,  $\Phi_3$ , которые далее, распадаясь, дают ионы  $\Phi_4$ ,  $\Phi_5$ ,  $\Phi_6$ . Интенсивность последнего для ряда енаминов максимальная. Можно предположить два возможных варианта строения ионов  $\Phi_2$ – $\Phi_6$  в зависимости от характера распада с участием бензольного кольца индольного бицикла енамина и только боковой цепи молекулы (схемы 6, 7). Однако исходя из прослеживаемой зависимости соотношения интенсивностей  $\Phi_3/\Phi_2$  от характера заместителя в бензольном кольце индола, более предпочтительным является трициклическое строение ионов  $\Phi_2$ ,  $\Phi_3$ , то есть реализация масс-спектрального распада по схеме 6. По-видимому, образование пиролоиндольной системы из енаминов с алкильной группой в *о*-положении к атому азота затруднительно и легче протекает из  $\Phi_3$  в результате предварительного элиминирования этоксикарбонильного радикала, в то время как циклизация незамещенных енаминов и с группой  $\text{OMe}$  может протекать, минуя стадии  $[\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Et}]^+$ .

Схема 6

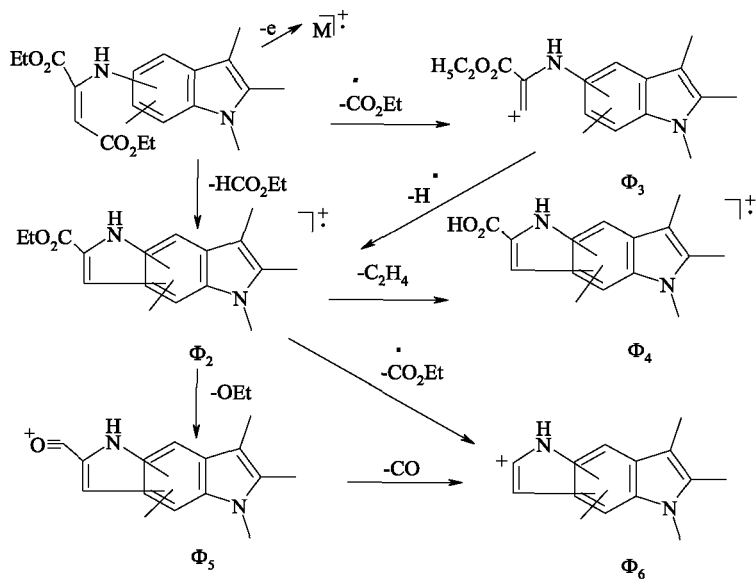
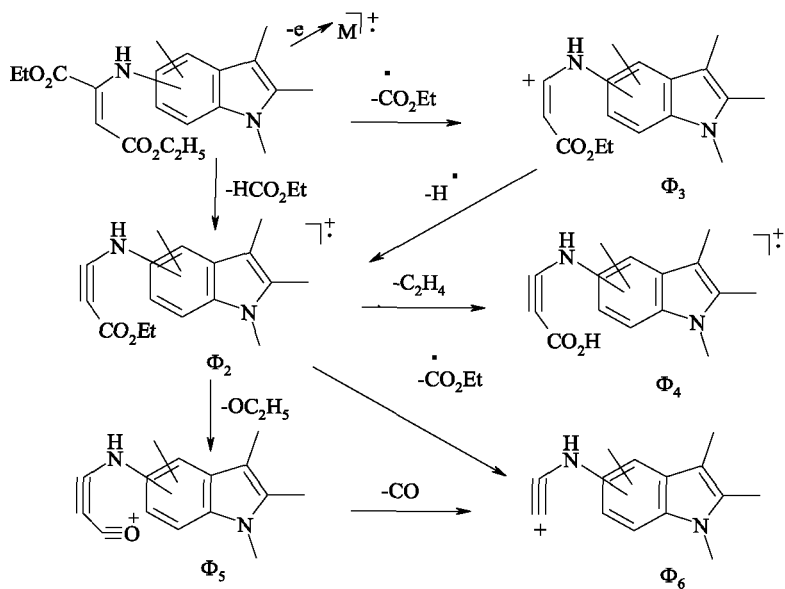
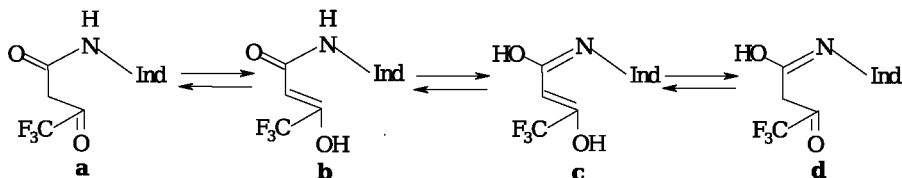


Схема 7



Структура амидов характеризуется наличием в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигнала протона аминогруппы Н-Н (амидн.) для амидов ацетоуксусного эфира (АМ) – 9,20–9,86 м. д., амидов 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты (АФ) – 10,02–10,45 м. д., циклических амидов 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты (АФ<sub>цикл</sub>) – 8,80–10,65 м. д.), синглетного сигнала протонов метиленовой группы (2,79–3,59 м.д.) для АФ, двух дублетов неравноценных метиленовых протонов (2,83–2,85 и 2,92–3,07 м.д.) и синглета ОН-группы (6,43–7,27 м. д.), характерных для циклических амидов (АФ<sub>цикл</sub>). Согласно спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  в растворах АФ имеет место равновесная система как минимум из четырех возможных таутомерных форм: амидокарбонильной (а), амидоенольной (b), иминодиенольной (с), иминоенольной (d).



Для единичных случаев установлено, что в растворе ДМСО- $d_6$  преобладают карбонильные, а в  $\text{CDCl}_3$  – енольные таутомеры (судят по интегральной интенсивности одиночных сигналов протонов групп  $\text{CH}_2$  и  $=\text{CH}$ ). Предметного изучения этого таутомерного равновесия не проводили из-за трудной растворимости амидов в различных растворителях.

В УФ-спектрах амидных структур имеют место полосы поглощения с максимумами при ~210, ~240, ~320 нм (для АМ), ~210 (редко), ~230, ~280, ~320 (редко) нм (для АФ) и ~230, ~260 (редко), ~350 нм (для АФ<sub>цикл</sub>).

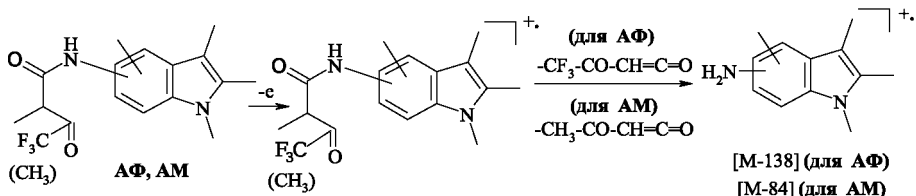
В ИК-спектрах АФ<sub>цикл</sub> наблюдаются две полосы валентных колебаний амидной карбонильной группы при 1161–1696 и 1666–1698  $\text{см}^{-1}$ , что обусловлено возможностью существования двух конформеров с различным расположением трифторметильной и гидроксильной групп. В ИК спектрах нециклических амидов (АФ), в отличие от АФ<sub>цикл</sub>, наблюдается полоса валентных колебаний одной карбонильной группы в области 1651  $\text{см}^{-1}$ , что, по-видимому, свидетельствует о енольной форме соединений в твердом виде.

Масс-спектры нециклических амидов (АМ, АФ) характеризуются малоинтенсивным пиком молекулярного иона и сигналом максимальной интенсивности  $[\text{M}-84]^+$  (для АМ) или  $[\text{M}-138]^+$  (для АФ), что соответствует  $\text{M}^+$  соответствующего аминоиндола, который образуется за счет потери молекулярным ионом молекулы бутендиона (для АМ) или 4,4,4-



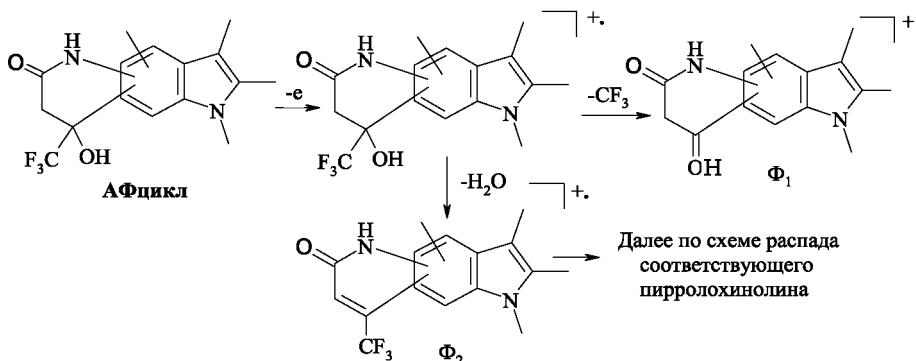
трифтордикетена (для АФ), что достоверно подтверждает нециклическое амидное строение исследуемых соединений (схема 8).

Схема 8



В отличие от нециклических амидов (АМ, АФ) характеристическим пиком в масс-спектрах циклических амидов (АФ<sub>цикл</sub>) является самый интенсивный сигнал фрагментного иона  $\Phi_1$  (100 %), что соответствует потере молекулярным ионом радикала  $\text{CF}_3$ , приводящей к стабильной протонированной пирролохинолиндионовой системе (схема 9). Это направление распада характерно для всех исследованных циклических амидов.

Схема 9



Таким образом, полученные спектральные характеристики рассмотренных амидов, енаминов дают возможность однозначно определять не только их структуру, но и тонкое строение.

### 3 Синтез пирролохинолинов

Енамины, амиды, полученные из аминокетидолов (аминогруппа в бензольной части молекулы) и 1,3-дикарбонильных соединений, ранее не ис-

следовались в реакциях циклизации для получения пирролохинолинов, поэтому нами изучены условия и направление формирования пиридинового цикла. При образовании нового аннелированного пиридинового кольца на основе енаминов, амидов 5- и 6-аминоиндолов, имеющих два свободных *орто*-положения, возможно образование как линейной, так и угловой трициклической конденсированной гетеросистемы. При использовании енаминов, амидов на основе 4- и 7-аминоиндолов ожидалось замыкание пиридинового кольца с участием соответственно атомов C<sub>5</sub> и C<sub>6</sub>, а также не исключалась возможность образования цикла по незамещенным положениям C<sub>3</sub>, N<sub>1</sub> молекулы индола. Следовательно, для оценки возможностей препаративного использования реакций аннелирования пиридинового кольца в синтезе трициклических гетероароматических систем, прежде всего необходимо было выяснить степень региоспецифичности процесса для енаминов и амидов 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов (рис. 3).

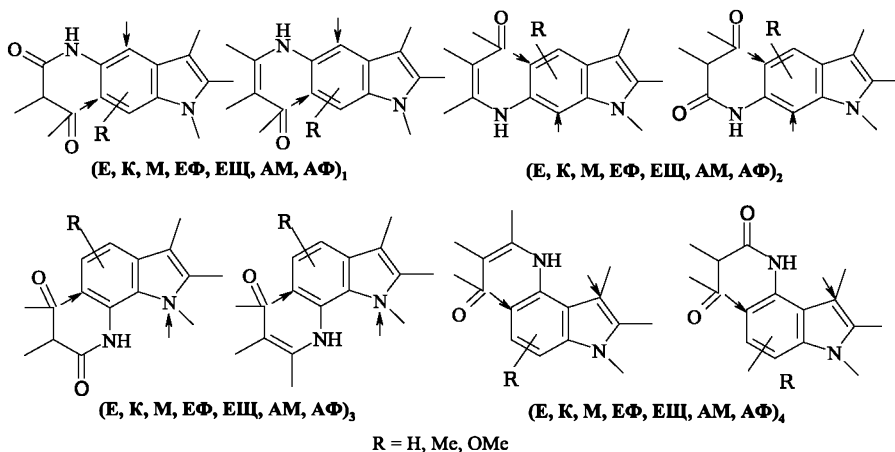
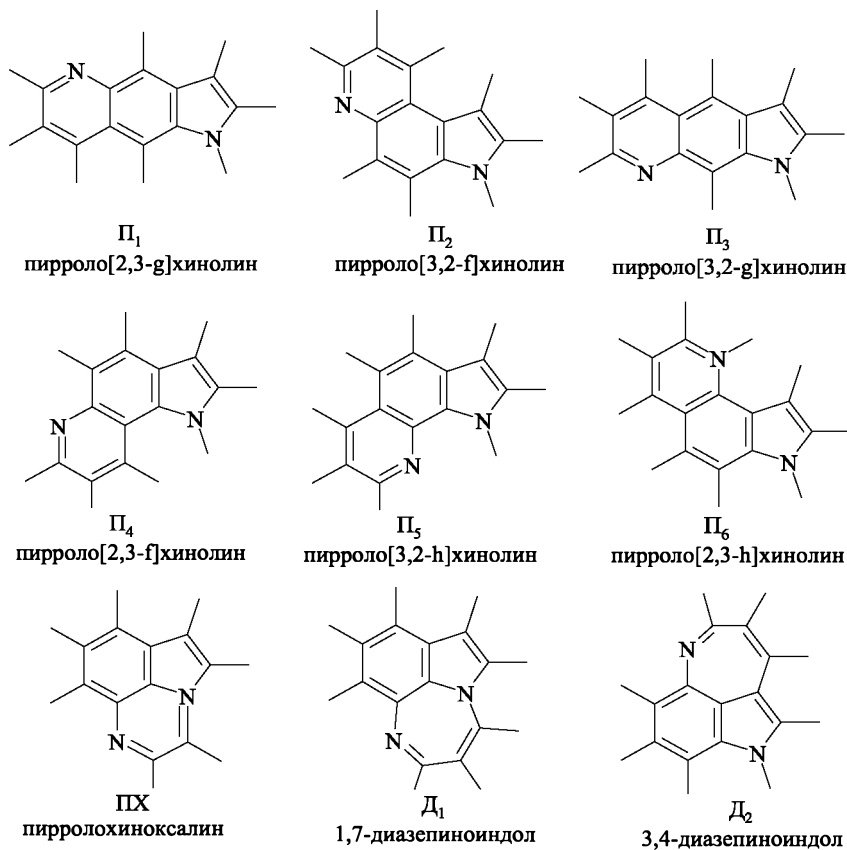


Рис. 3

При циклизации этих соединений в принципе возможно образование шести типов пирролохинолинов (П<sub>1</sub>, П<sub>2</sub>, П<sub>3</sub>, П<sub>4</sub>, П<sub>5</sub>, П<sub>6</sub>), а также пирролохиноксалина ПХ и диазепиноиндола Д<sub>1</sub>, Д<sub>2</sub> (рис. 4).



**Рис. 4**

Использование в аналогичных реакциях *орто*-замещенных в бензольном кольце индола енаминов может дать пути целенаправленного синтеза пирролохинолинов с заранее заданным сочленением колец (рис. 5).

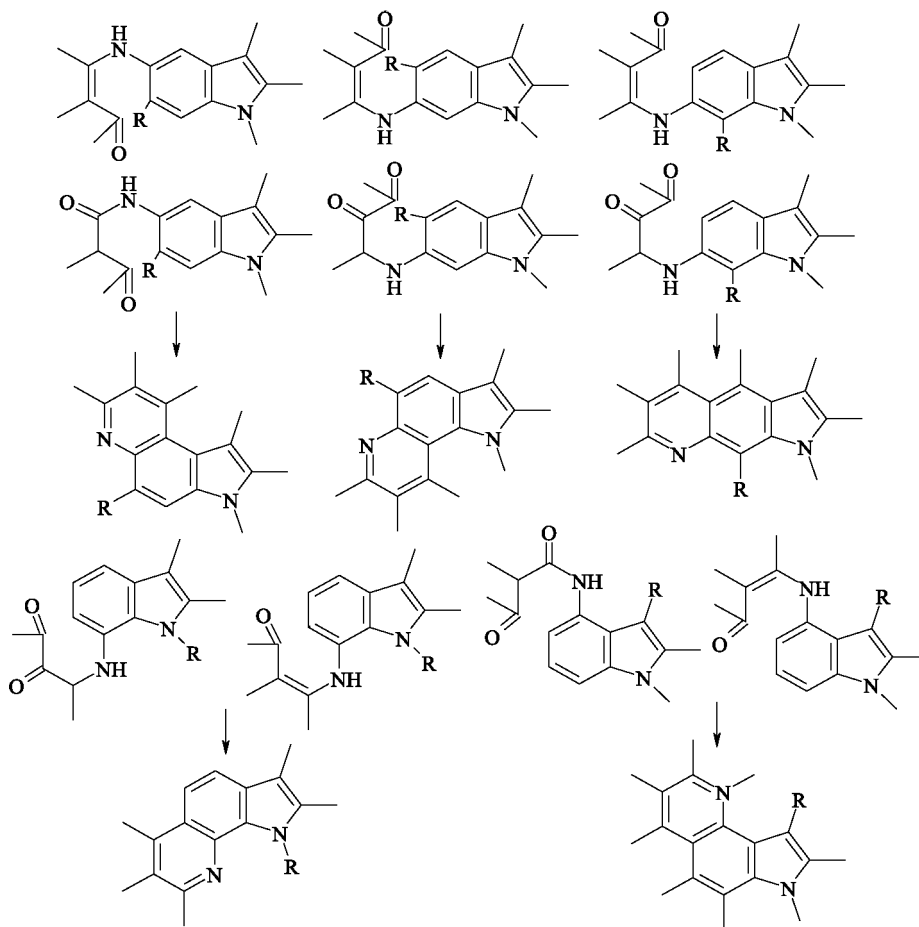


Рис. 5

Для того чтобы использовать эти превращения в препаративном плане, необходимо было исследовать влияние заместителя R ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ) на процесс циклообразования. Было интересно также выяснить роль 7-метильной группы в региоориентации формирования цикла в соответствующем 5-аминоиндоле, где существуют альтернативные варианты циклообразования, а также наличие заместителя ( $\text{CH}_3$ ) в 1 и 3 положении индольного кольца в случае енаминов(амидов) на основе 4- и 7-аминоиндолов (рис. 6).

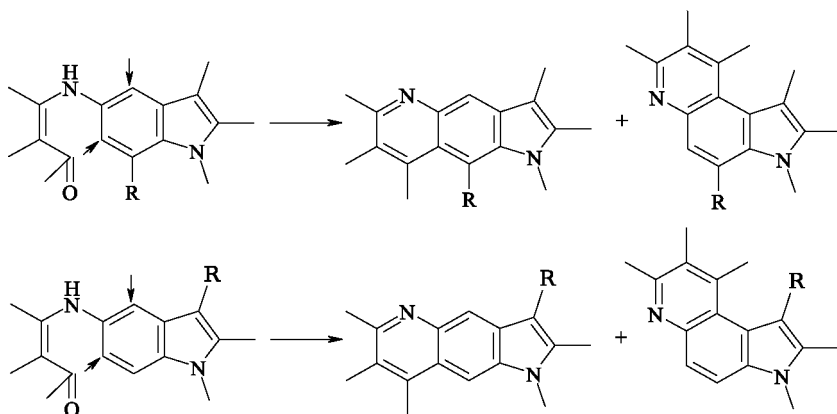


Рис. 6

### 3.1 Циклизация енаминокетонов

По классической методике Комба-Байера образование хинолиновой системы из производных ароматических аминов осуществляется при нагревании в концентрированной серной кислоте. В случае индолилэнаминокетонов и енаминоальдегидов целесообразным оказалось использование более мягких условий – трифторуксусной кислоты либо при комнатной температуре, либо нагревании. Использование более умеренного кислотного агента позволяет влияние пиррольного фрагмента в ароматической системе, который не только повышает общую нуклеофильность бензольного кольца, но и способствует делокализации промежуточно образующегося карбкатиона.

Так, енаминокетоны **38–40, 45, 46** под действием трифторуксусной кислоты дают только линейные пирролохинолины **232–236**, то есть циклизация идет в положение 6 (табл. 8).

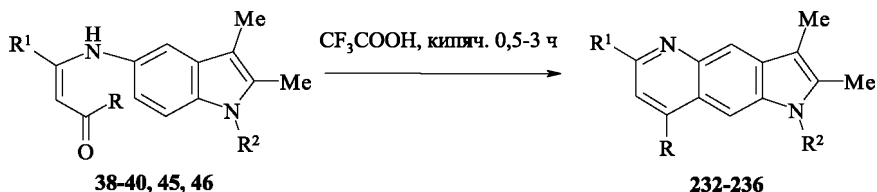
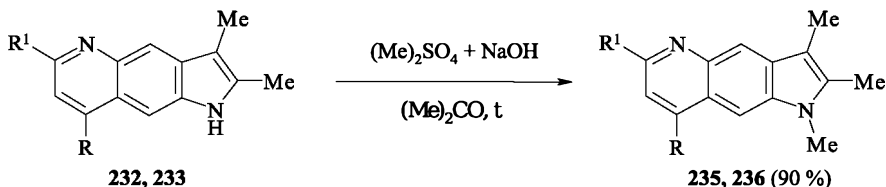


Таблица 8

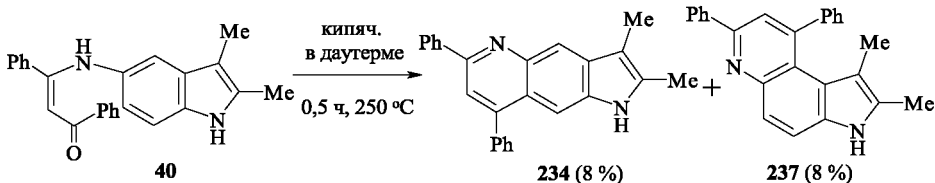
Исходный енаминокетон	Образующийся пирролохинолин (тип II <sub>1</sub> )	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолина
38	232	Me	Me	H	80	25, с. 123–132; 32
39	233	Ph	Me	H	86	25, с. 123–132; 32
40	234	Ph	Ph	H	78	25, с. 123–132; 32
45	235	Me	Me	Me	16*	25, с. 124; 33
46	236	Ph	Ph	Me	90	25, с. 124; 33

\*Выход от нитроиндола

Соединения **235**, **236** также получены метилированием соответствующих 1Н-пирролохинолинов **232**, **233**.



Однако если вести реакцию в кипящем даутерме (термический процесс), то для енамина **40** с небольшим выходом удалось выделить наряду с линейным **234** и угловой пирролохинолин **237**.



Циклизация енаминов **41–44**, в которых нет заместителя у атома С–3 пиррольного кольца, в трифторуксусной кислоте приводит также к образованию смеси линейных **239**, **241**, **243** и угловых пирролохинолинов **238**, **240**, **242**, **244**, но с преимущественным образованием последних (табл. 9).

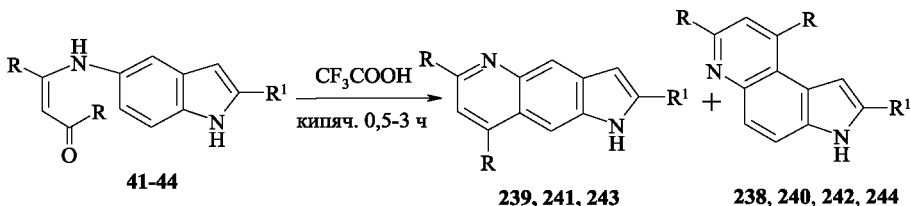


Таблица 9

Исходный енамино- кетон	Образующиеся пирролохинолины		R	R <sup>1</sup>	Выход пирроло- хинолинов, %		Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характери- стики пирролохино- линов
	тип П <sub>1</sub>	тип П <sub>2</sub>			тип П <sub>1</sub>	тип П <sub>2</sub>	
41		238	Me	Me		40	25, с. 123–132; 32
42	239	240	Ph	Me	9	40	25, с. 123–132; 32
43	241 : 242		Me	Ph	1 : 4 (85 %)		25, с. 134; 33
44	243	244	Ph	Ph	6	42	25, с. 134; 33

Таким образом, образование пиридинового кольца на основе 5-аминоиндолов существенно зависит от стерических факторов. Предпочтительно циклизация идет с атакой по положению 4, но заместитель, стоящий в β-положении пиррольного кольца (соединения **38**, **46**), существенно затрудняет образование угловых изомеров. Пирролохинолин **237** все же образуется при термоллизе, но, видимо, с некоторым нарушением компланарности молекулы.

Использование в реакции циклизации 7-метилзамещенных енамино-кетонов **53–55** [26, с. 69–70; 35; 28, с. 72–73; 36] также с двумя свободными *орто*-положениями дает возможность сравнить стерические эффекты группы CH<sub>3</sub>, расположенной в *орто*-положении к месту атаки (по положению б) при образовании линейной структуры, с *пери*-влиянием группы 3-CH<sub>3</sub> при образовании углового изомера (атака по положению 4).

С одной стороны, известно, что метильная группа в бензольном кольце анилинов обычно затрудняет циклизацию в *орто*-положение по отношению к ней. С другой стороны, как установлено нами, образование углового пирролохинолина из енаминов 5-аминоиндола зависит от характера заместителя в положении 3 пиррольного кольца. Поэтому следовало ожидать, что образование угловых пирролохинолинов из енамино-кетонов 5-амино-2,3,7-триметил- и 5-амино-1,2,3,7-индолов должно затруднять наличие метильной группы в положении 3, а линейных – в положении 7. Действительно, в реакционной смеси, полученной при кипячении енаминов **53–55** в трифторуксусной кислоте, обнаруживается смесь как линей-

ных (типа П<sub>1</sub>), так и угловых пирролохинолинов (типа П<sub>2</sub>) в соотношении 1 : 4 (для **53**, **54**) и 2,5:1 (для **55**) соответственно (табл. 10).

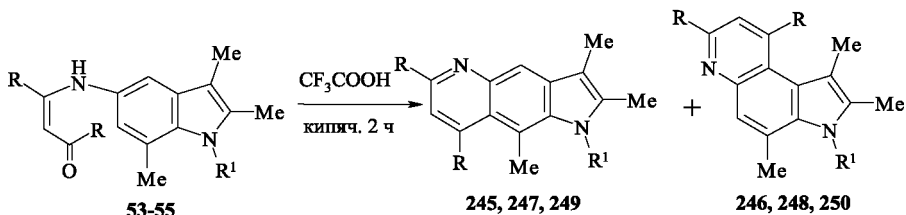


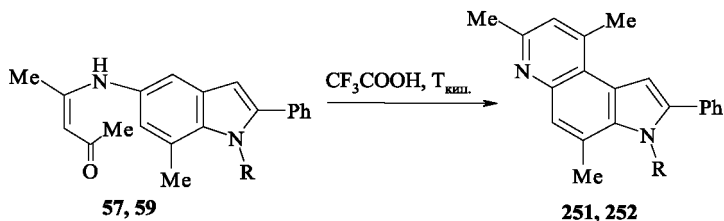
Таблица 10

Исходный енамино-кетон	Образующиеся пирролохинолины		R	R <sup>1</sup>	Выход пирролохинолинов, %		Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
	тип П <sub>1</sub>	тип П <sub>2</sub>			тип П <sub>1</sub>	тип П <sub>2</sub>	
<b>53</b>	245	246	Me	H	30	8	26, с. 69–70; 36
<b>54</b>	247	248	Ph	H	30*		26, с. 69–70; 36
<b>55</b>	249	250	Me	Me	15	8	28, с. 72–73; 37

\*Соотношение **247** : **248**, 4 : 1 по интегральной интенсивности характеристических протонов в спектре ЯМР<sup>1</sup>H (общий выход изомеров 52 %)

Таким образом, в условиях реакции Комба по соотношению образующихся углового и линейного пирролохинолинов можно констатировать, что пространственный *перу*-эффект β-метильной группы несколько переваливает над *орто*-эффектом 7-CH<sub>3</sub> при замыкании пиридинового кольца.

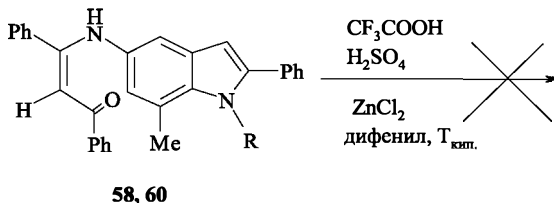
Поведение 3-незамещенных (7-метилиндолил)-5-енаминов исследовано в реакциях циклизации при различных условиях. Установлено, что енаминокетоны **57**, **59** в условиях кислотного катализа (CF<sub>3</sub>COOH) легко превращаются только в ангулярные пирролохинолины **251**, **252**. Следов линейных изомеров не обнаруживается [30, с. 76].



**57** R=H; **59** R=Me; **251** R=H (54 %); **252** R=Me (50 %)

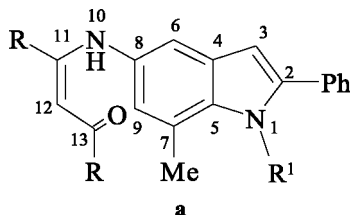


Енаминоиндолы же **58**, **60** [30, с. 78] ни под действием разных кислотных агентов, ни в термических условиях не дают ожидаемые пирролохинолины.



**58** R=H; **60** R=Me

Циклизацию молекул **57–60** аналогично другим соединениям можно рассматривать как электрофильную атаку атома С(13) по атому С(9) или С(6). Реакция протекает под зарядовым контролем и определяется величинами эффективных положительных и отрицательных зарядов взаимодействующих атомов (рис. 7) [30, с. 78–80, 76].



**Рис. 7**

В таблице 2 представлены результаты расчетов эффективных зарядов на атомах молекул енаминокетонов **57–60** в системе **а**, проведенные ограниченным методом Хартри-Фока в параметризации полуэмпирического метода PM3 (табл. 11).

Таблица 11

**Значения эффективных зарядов (ат. ед.) на отдельных атомах в системе **а****

№ атома	Соединения			
	<b>57</b>	<b>59</b>	<b>58</b>	<b>60</b>
C(1)	0,276	0,266	0,285	0,239
C(3)	-0,142	-0,153	-0,141	-0,145
C(6)	-0,053	-0,054	-0,048	-0,058

C(9)	-0,106	-0,113	-0,107	-0,116
C(12)	-0,393	-0,394	-0,384	
C(13)	0,345	0,345	0,393	0,393

Исходя из того, что наибольшие эффективные заряды на структурах в системе **а** локализованы на атомах C(3) и C(12) в кислой среде, енамины **57–60** приобретают дважды протонированную форму (рис. 8).

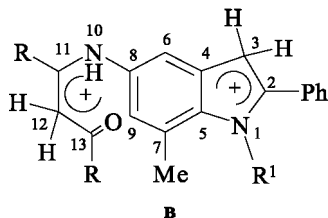


Рис. 8

В таблице 12 приведены расчеты эффективных зарядов на атомах молекул енаминокетонов **57–60** в системе **в**.

Таблица 12

Значения эффективных зарядов (ат. ед.) на отдельных атомах в системе **в**

№ атома	Соединения			
	57	59	58	60
1	0,415	0,429	0,427	0,431
3	-0,055	-0,071	-0,054	-0,065
6	-0,039	-0,043	-0,027	-0,031
9	-0,044	-0,052	-0,051	-0,059
12	-0,200	-0,200	-0,208	-0,207
13	0,326	0,326	0,382	0,394

Как видно из таблицы 12, в системе **в** для соединений **57, 59** в результате двойного протонирования происходит не в такой сильной степени уменьшение величины эффективного заряда на атомах C(6), C(9), в отличие от соединений **58, 60**. Этим объясняется успешная циклизация с образованием пирролохинолинов из енаминокетонов **57, 59** и неспособность к циклообразованию для енаминов **58, 60**. Замыкание цикла с участием атома C(6), а не C(9), по-видимому, связано с пространственным влиянием метильной группы бензольного кольца.

Угловые пирролохинолины с двумя метильными или метильной и фенильной группами в *пери*-положении все-таки образуется, если использовать для циклизации енамины с замещенным положением 6 (табл. 13).

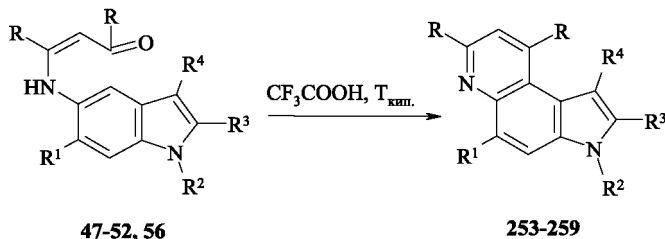


Таблица 13

Исходный енаминокетон	Образующийся пирролохинолин (тип П <sub>2</sub> )	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Выход П, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
47	253	Me	Me	H	Me	Me	88	25, с. 136–137; 34
48	254	Ph	Me	H	Me	Me	85	25, с. 136–137; 34
49	255	Me	OMe	H	Me	Me	13	25, с. 138; 34
50	256	Ph	OMe	H	Me	Me	12	25, с. 138; 34
51	267	Me	Me	Me	Me	Me	82	27, с. 74–75; 35
52	258	Me	OMe	Me	Me	Me	79	27, с. 74–75; 35
56	259	Me	Me	H	Ph	H	94	27, с. 87; 38

Образование угловых пирролохинолинов даже при некотором увеличении общей электронной плотности в бензольном кольце за счет метильной группы протекает труднее, что подтверждает наше предположение об их пространственной напряженности в случае наличия *пери*-заместителей. Замена метильной группы в положении 6 на OCH<sub>3</sub> в енаминокетоне должна прибавить к пространственным препятствиям при образовании угловых пирролохинолинов трудности, связанные с дезактивацией положения 4 индола метоксигруппой. Известно, что метоксильная группа в *орто*-положении к енаминной блокирует или полностью исключает возможность образования хинолиновой системы в условиях кислотной циклизации в случае соответствующих анилинов. Мы установили, что группа OCH<sub>3</sub> также оказывает существенное дезактивирующее влияние на процесс циклообразования в молекулах енаминокетонов 49, 50. Последние все-таки под действием трифторуксусной кислоты циклизуются в соот-

ветствующие пирролохинолины, но для полного превращения исходного енамина **49** требуется 10 ч нагревания, а енамин **50** необходимо кипятить в течение 15 ч, в то время как енаминокетон **52**, метилированный по азоту, значительно быстрее циклизуется с образованием пирроло[3,2-f]хинолина **258** (3 часа). Реакция циклизации соединения **56**, в отсутствии в 3 положении заместителя, также протекает сравнительно легко (4 часа) и с хорошим выходом (94 %) с образованием **259**.

Примерно аналогичные результаты в реакции Комба получены и с 6-аминоиндолами **17**, **18**. А именно, 3-(индолил-6-амино)винилкетоны **61–63** превращаются под действием трифторуксусной кислоты в смесь двух изомерных пирролохинолинов угловые  $\Pi_4$  и линейные  $\Pi_3$  с преимущественным образованием последних (табл. 14).

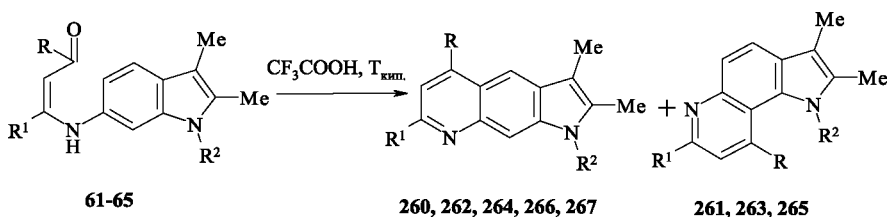


Таблица 14

Исходный енаминокетон	Образующиеся пирролохинолины		R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход $\Pi$ , %		Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
	тип $\Pi_3$	тип $\Pi_4$				тип $\Pi_3$	тип $\Pi_4$	
<b>61</b>	<b>260 : 261</b>		Me	Me	H	87*		25, с. 138–140; 32
<b>62</b>	<b>262</b>	<b>263</b>	Ph	Me	H	50	21	25, с. 138–140; 32
<b>63</b>	<b>264</b>	<b>265</b>	Ph	Ph	H	48	24	25, с. 138–140; 32
<b>64</b>	<b>266</b>		Me	Me	Me	73		25, с. 138–140; 31, 32
<b>65</b>	<b>267</b>		Ph	Ph	Me	63		25, с. 138–140; 31, 32

\*Соотношение **260 : 261**, 4 : 1 по интегральной интенсивности характеристических протонов в спектре ПМР (общий выход изомеров 87 %)

Предпочтительное образование линейных пирролохинолинов и здесь, по-видимому, связано с частичными пространственными препятствиями, возникающими за счет сближения водорода N–H индола с метильной или фенильной группой в положении 9. При замене протона N–H на метильную группу происходит полное блокирование положения 7 для

циклизации, то есть соединения **64**, **65** образуют только линейные пирролохинолины **266**, **267**.

Для целенаправленного получения ангулярно сочлененных пирролохинолинов  $\Pi_4$  мы выбрали в качестве моделей замещенные 6-амино-5-метил- и метоксииндолы, которые в условиях реакции Комба должны образовывать только пирроло[2,3-f]хинолины.

Действительно, при кипячении соединений **66**, **67**, **70**, **71** [39; 40] в трифторуксусной кислоте выделены пирролохинолины **268–271**. Для превращения енаминов **70**, **71** в пирролохинолины **270**, **271** требует более длительного временного интервала кипячения в трифторуксусной кислоте по сравнению – **66**, **67** при образовании соединений **268**, **269** (табл. 15).

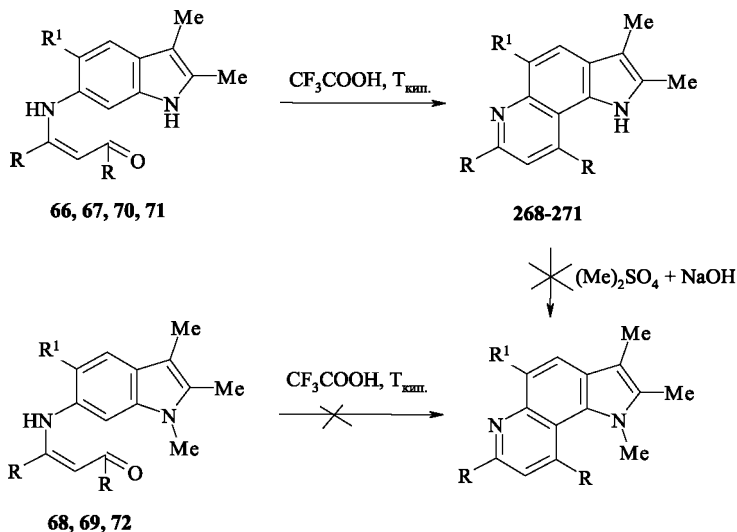


Таблица 15

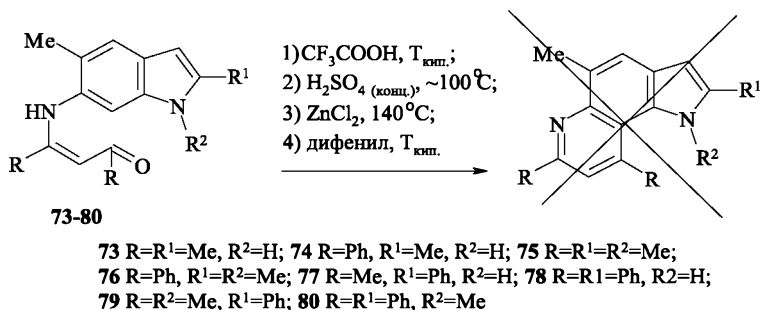
Исходный ениминоке- тон	Образующий- ся пирролохи- нолин (типа $\Pi_4$ )	R	R <sup>1</sup>	Выход пирроло- хиноли- на, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спек- тральные и / или физ.- хим. характеристики пирролохинолина
<b>66</b>	<b>268</b>	Me	Me	93	25, с. 141-142, 40
<b>67</b>	<b>269</b>	Ph	Me	88	25, с. 141-142, 40
<b>68</b>	–	Me	Me	–	25, с. 141-142, 40
<b>69</b>	–	Ph	Me	–	25, с. 141-142, 40
<b>70</b>	<b>270</b>	Me	OMe	52	25, с. 142, 41
<b>71</b>	<b>271</b>	Ph	OMe	25	25, с. 142, 41
<b>72</b>	–	Me	OMe	–	25, с. 142, 41

Енаминокетоны **68**, **69**, **72**, содержащие метильный заместитель у пиррольного атома азота, даже при длительном нагревании в трифторуксусной кислоте не циклизируются и возвращаются из реакции в неизменном виде.

Результаты эксперимента подтверждают высказанное предположение относительно стерических требований заместителя у пиррольного атома азота при замыкании пиридинового цикла по положению 7 индола.

О пространственном блокировании пиррольного атома азота  $\gamma$ -заместителем пиридинового кольца в ангулярных пирролохинолинах **268–271** свидетельствует невозможность метилирования индольного атома азота диметилсульфатом.

Совершенно неожиданным явилось то, что енаминокетоны, полученные из замещенных 6-амино-5-метилиндолов со свободным положением C(3) индола не удастся превратить в пирролохинолины.



При проведении исследований по поведению енаминокетонов **73–80** в реакции циклизации под действием различных кислотных агентов (CF<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, ZnCl<sub>2</sub>), а также термическим кипячением в дифениле, нами не зафиксировано образование (даже следовых количеств) пирролохинолинов не только для N-Me замещенных енаминов **75**, **76**, **79**, **80**, но и для соединений **73**, **74**, **77**, **78**. В реакционной смеси после проведения реакции обнаруживаются лишь исходные соединения и продукты их распада, а в случае использования хлорида цинка в качестве циклизующего агента – окрашенные полимерообразные продукты (не идентифицированы) [30, с. 64–70; 42].

Возможную циклизацию молекул соединений **73–80** можно рассматривать как электрофильную атаку атома C(13) по атому C(7). Однако в условиях проводимой циклизации молекулы **73–80** в результате протонирования могут иметь иную пространственную и электронную структуру. На рисунке 9 приведены возможные системы, имеющиеся или образующиеся в вышеприведенных условиях в реакционной смеси.

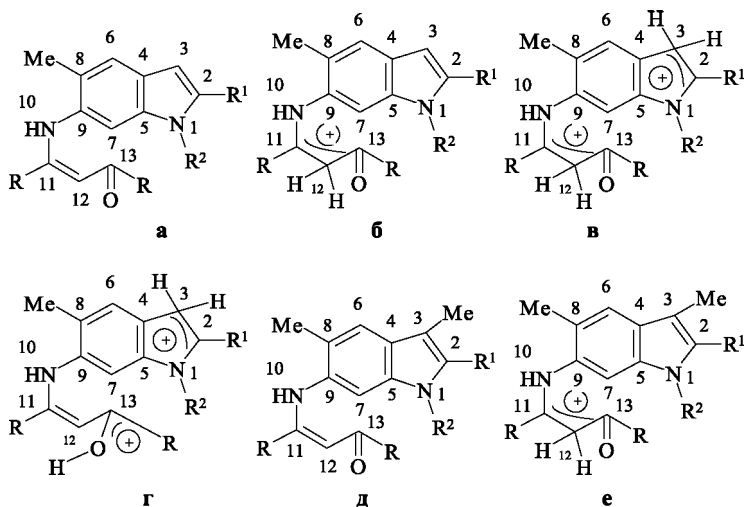


Рис. 9

Реакция циклизации должна протекать под зарядовым контролем и определяться величинами эффективных зарядов на взаимодействующих атомах.

В таблицах 16–21 представлены результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на атомах молекул различно протонированных соединений **73–80** (системы **а, б, в, г, д, е**).

Таблица 16

Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе **а**

Соедин.	73	74	75	76	77	78	79	80
C(3)	-0,148	-0,147	-0,154	-0,157	-0,136	-0,135	-0,141	-0,144
C(7)	-0,129	-0,131	-0,129	-0,135	-0,131	-0,135	-0,133	-0,139
C(12)	-0,206	-0,209	-0,207	-0,211	-0,205	-0,209	-0,206	-0,211
C(13)	0,338	0,389	0,339	0,390	0,338	0,389	0,339	0,390

Как видно из данных таблицы 16, атом C(7) в молекулах соединений **73–80** (система **а**) имеет отрицательный эффективный заряд, величина которого меняется в интервале 0,129–0,135 в зависимости от заместителя R<sup>1</sup>.

Атом C(13) в тех же молекулах имеет положительный эффективный заряд, величина которого меняется в интервале 0,339–0,389.

Таким образом, существуют достаточные зарядовые предпосылки для протекания реакции циклизации в рамках электрофильной атаки. Однако экспериментально установлено, что в рассмотренных молекулах, несмотря на благоприятное зарядовое распределение на взаимодействующих атомах, реакция кислотной циклизации не реализуется.

Для объяснения имеющихся экспериментальных данных, учитывая, что реакция циклизации исследовалась в кислой среде, рассмотрена возможность протонирования атома С(12), который имеет, как следует из данных таблицы 16, самый значительный отрицательный эффективный заряд. На рисунке 9 также представлены рассмотренные монопротонированные формы молекул соединений **73–80** (система б) [30, с. 64].

Таблица 17

**Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе б**

Соедин.	73	74	75	76	77	78	79	80
С(3)	-0,167	-0,165	-0,174	-0,170	-0,167	-0,165	-0,173	-0,170
С(7)	-0,034	-0,043	-0,034	-0,042	-0,032	-0,047	-0,033	-0,042
С(12)	-0,178	-0,197	-0,177	-0,199	-0,177	-0,196	-0,176	-0,195
С(13)	0,293	0,353	0,293	0,350	0,293	0,357	0,293	0,353

Как видно из данных таблицы 17, на атоме С(7) протонированных по С(12) молекул происходит значительное уменьшение величины отрицательного эффективного заряда. Интервал изменений заряда в зависимости от заместителей R<sup>1</sup> равен 0,032–0,047. В то же время наблюдается не только уменьшение, а даже некоторое увеличение величин эффективного отрицательного заряда на атоме С(3). Интервал изменения величин заряда в зависимости от заместителей составляет 0,165–0,174 ат. ед. Такое значительное различие в величинах эффективных зарядов на атомах С(7) и С(3) открывает возможность дополнительного протонирования пиррольного кольца по атому С(3) в кислотной среде исследуемой реакции, но не электрофильного замыкания пиридинового цикла с участием атомов С(7), С(13). Следует отметить, что величины положительного эффективного заряда на атоме С(13) молекул незначительно отличаются от аналогичных величин в соответствующих непротонированных молекулах. На рисунке 9 также представлены дважды протонированные формы молекул соединений **73–80** (система в).



Таблица 18

**Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе  $\epsilon$**

Соедин.	73	74	75	76	77	78	79	80
C(3)	-0,070	-0,065	-0,067	-0,064	-0,063	-0,060	0,072	-0,068
C(7)	0,014	0,004	0,007	-0,002	-0,011	-0,010	-0,014	-0,020
C(12)	-0,200	-0,213	-0,199	-0,215	-0,198	-0,209	-0,197	-0,211
C(13)	0,306	0,368	0,305	0,365	0,304	0,369	0,303	0,365

Как видно из данных таблицы 18, происходит дальнейшее уменьшение величины отрицательного эффективного заряда на атоме C(7) молекул. Двойное протонирование исходных молекул незначительно изменяет величину положительного эффективного заряда на атоме C(13).

Нами также рассмотрено протонирование карбонильного кислорода в рассматриваемых молекулах. На рисунке 9 представлены такие дважды протонированные формы соединений **73–80** (система  $\gamma$ ).

Таблица 19

**Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе  $\gamma$**

Соедин.	73	74	75	76	77	78	79	80
C(3)	-0,066	-0,061	-0,063	-0,060	-0,060	-0,057	-0,068	-0,065
C(7)	0,015	0,004	0,013	0,004	-0,006	-0,008	-0,006	-0,016
C(12)	-0,382	-0,407	-0,377	-0,405	-0,378	-0,401	-0,375	-0,402
C(13)	0,231	0,302	0,240	0,307	0,224	0,303	0,234	0,298

Как видно из данных таблицы 19, эффективные заряды на атоме C(7) молекул соединений **73–80** (система  $\gamma$ ) либо практически не имеют отрицательного заряда, либо приобретают небольшой положительный заряд, по аналогии с дважды C(3) и C(12) протонированными формами.

Таким образом, проведение циклизации по механизму электрофильной атаки молекул соединений **73–80** в трифторуксусной и серной кислотах приводит к протонированию атомов C(3) и енаминного фрагмента, что существенно уменьшает величину отрицательного эффективного заряда на атоме C(7) и делает протекание циклизации по механизму электрофильной атаки маловероятным. О двойном протонировании индолилениаминокетонных соединений свидетельствуют и спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **73–80** в трифторуксусной кислоте, в которых отсутствует характерный сигнал H-C(3) в области 6 м.д. и резкое

уменьшение интегральной интенсивности сигнала винильного протона в области 5,2 м.д. Блокирование возможности протонирования атома С(3) путем введения в данное положение заместителя, например, метильной группы, обеспечивает протекание циклизации с образованием соответствующих пирролохинолинов. Нами проведены также квантово-химические расчеты молекул енаминокетонов **73–80** (рис. 9, система д) с метилированным бета-положением пиррольного кольца.

Как видно из таблицы 20, введение метильной группы в положение С(3) енаминокетона (система д) приводит к существенному уменьшению величин отрицательного эффективного заряда на атоме С(3), при этом величины эффективных зарядов на атомах С(7), С(12) практически остаются без изменения. Следовательно, первичное протонирование структур **73–80** реализуется, как и аналогов без метильной группы, с участием енаминокетонного фрагмента (рис. 9, система е).

Таблица 20

**Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе д**

Соедин.	73	74	75	76	77	78	79	80
С(3)	-0,123	-0,123	-0,131	-0,134	-0,104	-0,102	-0,111	-0,112
С(7)	-0,129	-0,131	-0,129	-0,135	-0,133	-0,136	-0,134	-0,140
С(12)	-0,206	-0,209	-0,207	-0,210	-0,205	-0,209	-0,207	-0,211
С(13)	0,338	0,389	0,339	0,389	0,338	0,389	0,339	0,390

Из таблицы 21 видно, что в результате протонирования значительно уменьшаются величины эффективного заряда на атоме С(3) и наблюдается незначительное увеличение величин эффективного заряда на атоме С(7). В связи с этим, а также учитывая пространственный фактор метильной группы, возможности последующего протонирования по атому С(3) снижаются и реализуется конкурирующая реакция циклизации с образованием пиридинового цикла.

Таблица 21

**Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе е**

Соедин.	73	74	75	76	77	78	79	80
С(3)	-0,136	-0,136	-0,140	-0,137	-0,127	-0,125	-0,132	-0,130
С(7)	-0,035	-0,043	-0,036	-0,044	-0,036	-0,050	-0,036	-0,046
С(12)	-0,178	-0,196	-0,177	-0,198	-0,177	-0,196	-0,176	-0,195
С(13)	0,293	0,353	0,293	0,350	0,294	0,357	0,293	0,352

Что касается условий циклизации с использованием в качестве катализатора хлорида цинка, то, по-видимому, в этом случае электрофильная атака активированного атома углерода карбонильной группы енаминокетонного фрагмента реализуется по положению с наибольшим отрицательным эффективным зарядом C(3) другой молекулы индолиленаминокетона с образованием окрашенных полимерообразных продуктов. В случае термоллиза электрофильная активность C(13) недостаточна для замыкания пиридинового цикла и никакого электрофильного превращения не происходит, а протекает лишь разложение енамина.

Енаминокетоны 7-замещенных 6-аминоиндолов были использованы при получении пирролохинолинов с заведомо линейным сочленением колец (П<sub>3</sub>).

Енамины **81**, **82** в течение 1–2 ч (CF<sub>3</sub>COOH, нагревание) с хорошим выходом дают соединения **272**, **273**.

Совершенно неожиданно так же гладко, в тех же условиях циклизуется 7-метоксизамещенные 6-(енаминокетон)индолы **83**, **84** (табл. 22).

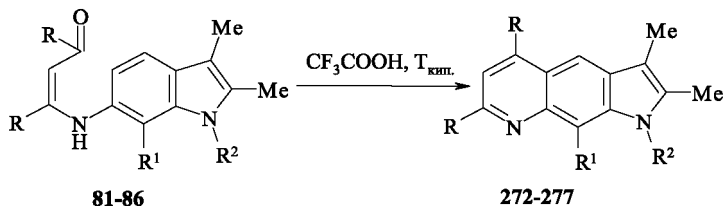


Таблица 22

Исходный енаминокетон	Образующийся пирролохинолин (типа П <sub>3</sub> )	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолина
<b>81</b>	<b>272</b>	Me	Me	H	55	25, с. 143; 36
<b>82</b>	<b>273</b>	Ph	Me	H	50	25, с. 143; 36
<b>83</b>	<b>274</b>	Me	OMe	H	60	25, с. 143; 43
<b>84</b>	<b>275</b>	Ph	OMe	H	40	25, с. 143; 43
<b>85</b>	<b>276</b>	Me	OMe	Me	25	28, с. 58–59; 44
<b>86</b>	<b>277</b>	Ph	OMe	Me	31	28, с. 58–59; 44

Соединения **85**, **86** циклизируются в соответствующие пирролохинолины **276**, **277** при 140–180 °С или в трифторуксусной кислоте без нагревания, в отличие от их не метилированных по атому азота индольного фраг-

мента аналогов, которые превращаются в пирролохинолины только при нагревании в трифторуксусной кислоте.

Такое неоднозначное влияние *m*-расположенной к месту циклизации группы  $\text{CH}_3\text{O}$  в 5-, 6- и 7-метоксииндолах на ход реакции Комба еще раз говорит о своеобразном распределении электронной плотности в индольной структуре.

При циклизации енаминов **90–92** можно было ожидать образование только соответствующих пирроло[3,2-*h*]хинолинов П-5, тогда как для енаминов ЕК-6а-в, не имеющих заместителя у индольного атома азота, не исключалась альтернативная возможность замыкания цикла на пиррольный фрагмент с образованием трициклических структур с узловым атомом азота – 1,7-дiazепиноиндолов (Д) и пирролохиноксалинов (ПХ). Последние, однако, ни в одном случае обнаружены не были. Все использованные в реакциях енаминокетоны **87–92** под действием трифторуксусной кислоты превращаются в замещенные пирроло[3,2-*h*]хинолины **278–283**, то есть гетероциклизация идет только по положению 6 бензольного кольца индола (табл. 23).

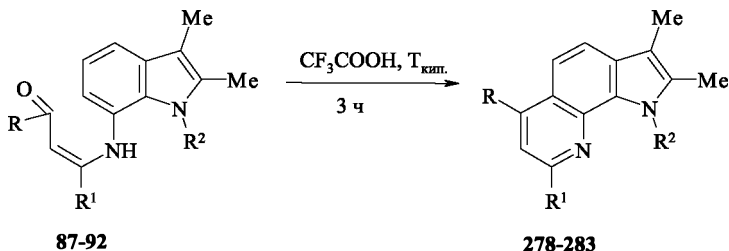


Таблица 23

Исходный енаминокетон	Образующийся пирролохинолин (типа П <sub>5</sub> )	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолина
<b>87</b>	<b>278</b>	Me	Me	H	69	25, с. 143–144, 45
<b>88</b>	<b>279</b>	Ph	Me	H	70	25, с. 143–144, 45
<b>89</b>	<b>280</b>	Ph	Ph	H	60	25, с. 143–144, 45
<b>90</b>	<b>281</b>	Me	Me	Me	65	25, с. 143–144, 45
<b>91</b>	<b>282</b>	Ph	Me	Me	67	25, с. 143–144, 45
<b>92</b>	<b>283</b>	Ph	Ph	Me	64	25, с. 143–144, 45

Аналогично в условиях кислотной циклизации (при кипячении в трифторуксусной кислоте) енаминокетоны **93–96** образуют ожидаемые пирроло[2,3-*h*]хинолины **284–287** (табл. 24).

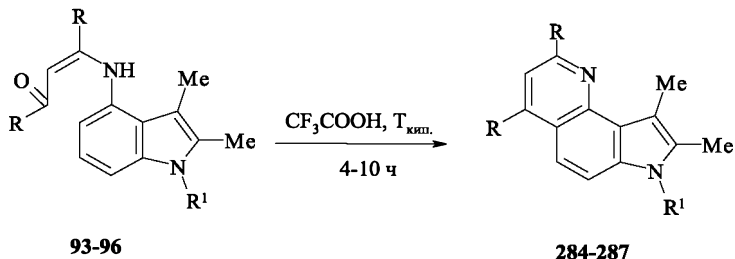
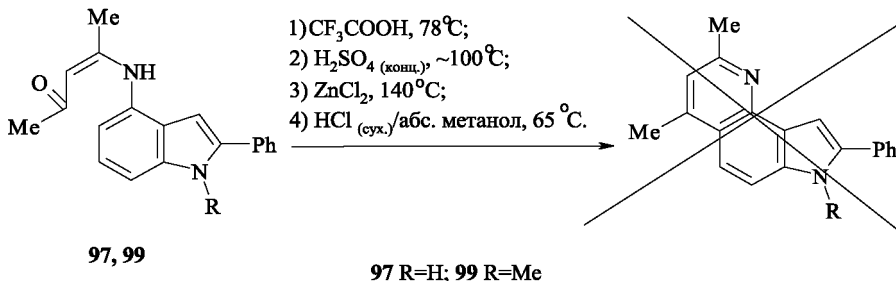
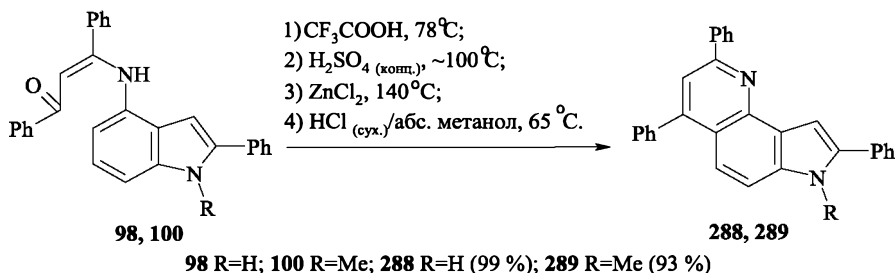


Таблица 24

Исходный енаминокетон	Образующийся пирролохинолин (типа П <sub>6</sub> )	R	R <sup>1</sup>	Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолина
<b>93</b>	<b>284</b>	Me	H	66	28, с. 86; 46
<b>94</b>	<b>285</b>	Ph	H	79	28, с. 86; 46
<b>95</b>	<b>286</b>	Me	Me	77	28, с. 86; 46
<b>96</b>	<b>287</b>	Ph	Me	91	28, с. 86; 46

В случае незамещенных по 3 положению индольного кольца 4-енаминокетонов не исключалась возможность получения как пирролохинолинов П<sub>6</sub>, так и диазепинов Д<sub>2</sub>. Поведение енаминокетонов **97–100** в условиях кислотной циклизации оказалось неоднозначным [30, с. 89–90, 47]. Так, только енаминокетоны **98, 100** в трифторуксусной кислоте при длительном нагревании (7–13 ч) образуют ожидаемые пирролохинолины **288, 289**, в то время как аналоги **97, 99** дают полимероподобные красители. Замена трифторуксусной кислоты на серную, хлорид цинка (при 140 °С) или хлороводород (сухой, в абсолютном метаноле) приводит к аналогичному результату. Нагревание в дифениле при температуре 280 °С (термическая циклизация) приводит к осмолению как соединений **98, 100**, так и **97, 99**. Таким образом, даже применение более жестких условий не позволяет получить пирролохинолины из енаминокетонов **97, 99**.

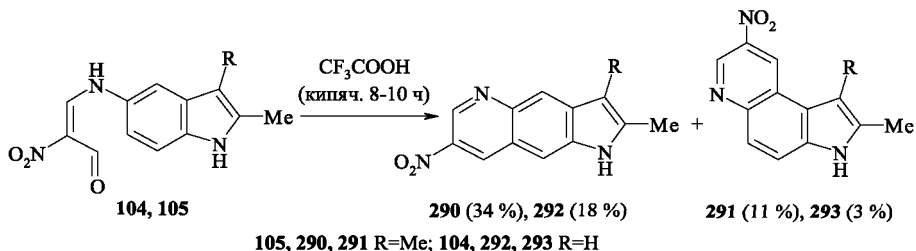


Полимерообразные глубоко окрашенные продукты, выделенные из реакционной смеси после обработки енаминокетонов **97**, **99** кислотными агентами, не идентифицированы. Лишь следует отметить отсутствие в их УФ спектрах полосы поглощения, характерной  $\pi$ - $\pi$ -переходам в пиридиновом кольце, что исключает образование пирролохинолиновых структур. Электронные спектры выделенных продуктов содержат интенсивные максимумы с  $\lambda=233\text{--}244$  нм ( $\lg \epsilon$  4.44–4.46), характерные для  $\pi$ - $\pi$ -переходов в пиррольном кольце индола, усиленные, по-видимому, длинноцепочечным сопряжением в боковой цепи. Данный факт дает возможность предположить, что енаминокетоны за счет карбонильной группы конденсируются не внутримолекулярно с  $\beta$ -положением пиррольного кольца, а межмолекулярно с образованием окрашенных димеров. О таком поведении в кислотных условиях индолилениаминокетонов со свободным  $\beta$ -положением отмечалось и ранее.

### 3.2 Циклизация енаминоальдегидов

Ослабление проявления пространственных факторов в процессе циклизации с образованием угловых пирролохинолинов возможно и со стороны енаминной цепи. С этой целью интересно было использовать для изучения направления циклообразования енаминоальдегиды [25, с. 145–147, 48]. Следовало ожидать, что из-за ослабления стерических затрудне-

ний продукт конденсации 5-амино-2,3-диметилиндола с нитромалоновым диальдегидом **105** будет в значительной мере давать угловой пирролохинолин. Действительно, в этом случае наряду с линейным изомером **290** образуется и угловой **291** в соотношении 4 : 1 (соотношение изомеров определялось по интегральной интенсивности характеристических протонов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси (общий выход **290**, **291** – 62 %).

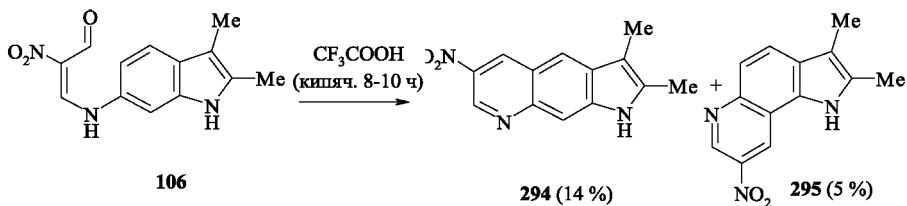


Еще более казалось бы выгоден в пространственном отношении пирролохинолин углового строения при незамещенном  $\beta$ -положении пиррольного кольца. Однако циклизация анила **104**, полученного из 2-метил-5-аминоиндола и нитромалонового диальдегида, протекает вопреки нашим ожиданиям с преимущественным образованием линейного изомера **292**.

Угловой пирролохинолин **293** обнаруживается лишь в следовых количествах, остается непрореагировавший аминоиндол и происходит осмоление.

Это можно объяснить либо изменением направления циклизации из-за протонирования по пиррольному кольцу (это маловероятно, как показано ниже), либо тем, что атом C(4) дезактивирован под влиянием группы  $\text{NO}_2$ , из-за этого скорость внутримолекулярной электрофильной атаки очень мала и реализуется конкурирующая межмолекулярная атака по свободному  $\beta$ -положению с образованием арилиденового производного, которое далее циклизуется с преимущественным образованием линейного изомера. В дальнейшем при подщелачивании происходит расщепление этого димера с образованием конечного соединения, исходного амина и нитроальдегида, что удалось фиксировать хроматографически.

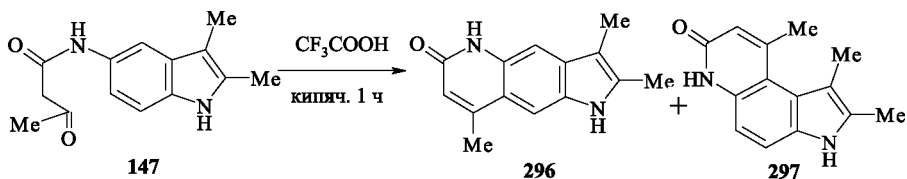
Для енаминоальдегида 6-амино-2,3-диметилиндола **106**, где нет реакционноспособного атома C–3, эта реакция идет с образованием как линейного **294**, так и углового изомера **295**, которые были выделены в соотношении 3 : 1 (общий выход **294**, **295** – 56 %).



Таким образом, приведенные данные подтверждают влияние стерических факторов на региоориентацию циклизации.

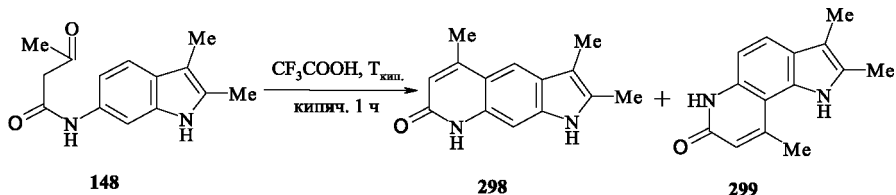
### 3.3 Кислотная циклизация индолиламидами ацетоуксусной кислоты

Как известно, арил- или гетариламида ацетоуксусной кислоты в кислой среде циклизуются с образованием производных 2-оксихинолинов или других конденсированных структур с 2-гидроксиоксипиридиновым фрагментом. Нами исследованы в этой реакции индолиламида ацетоуксусной кислоты. В качестве циклизующего агента, как и в случае енаминокетонов, использовали кипящую трифторуксусную кислоту. При этом установлено, что в этих условиях амид **147** образует два изомерных пирролохинолина с соотношением **296** к **297** 2,5 : 1 [25, с. 148; 59].



Таким образом, формирование системы с двумя метильными группами в *peri*-положениях затруднено и в этом случае, хотя и в меньшей степени, чем образование пирролохинолина подобного строения из енаминокетонов.

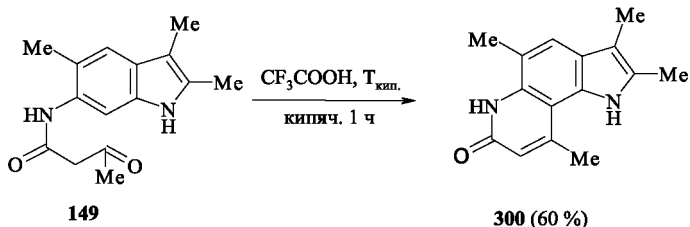
Кислотная циклизация амида **148** также приводит к образованию смеси двух изомерных пирролохинолонов **298** и **299** с небольшим преобладанием углового изомера (1 : 1,2) [25, с. 149; 59].



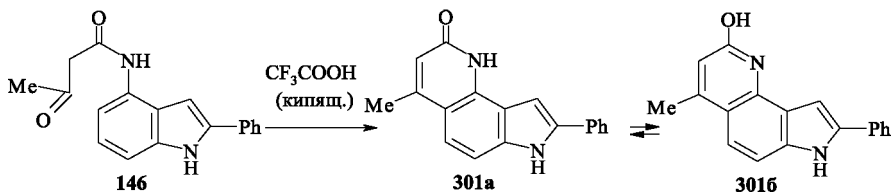


Из-за низкой растворимости и малой подвижности на сорбентах соединения **298**, **299** в индивидуальном виде выделены не были.

Угловой пирролохинолон **300** легко образуется при циклизации амида **149**.



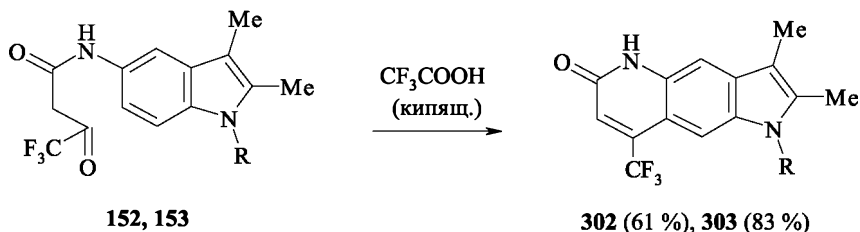
Амид **146** был исследован в условиях кипящей  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , выступающий одновременно как катализатор, так и дегидратирующий агент. При этом амид **146** в течение 2 ч превращается в соответствующий пирролохинолин **301**. По данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{DMSO-d}_6$  соединение **301** существует в виде двух таутомерных форм: хинолоновой **301a** и гидроксихинолиновой **301b**. Соотношение **301a** : **301b** по интегральной интенсивности характеристических протонов в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  составляет 1,4 : 1 (общий выход изомеров 63 %) [58].



### 3.4 Кислотная циклизация индолиламидов 4,4,4-трифторацето-уксусной кислотой

Исследована возможность циклизации амидов 4,4,4-трифторацето-уксусной кислоты с образованием пирролохинолинов.

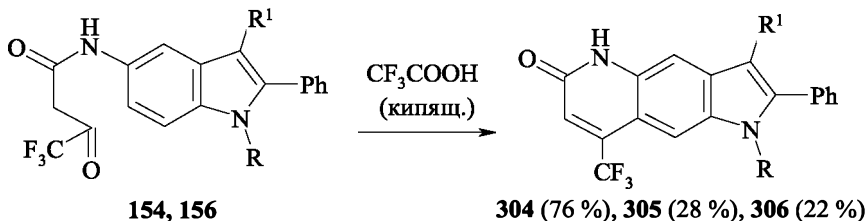
Кислотная циклизация амидов **152**, **153** протекает по положению 6 индола с образованием исключительно пирроло[2,3-*g*]хинолонов (тип П<sub>3</sub>), в отличие от нефторированного аналога **148** (полученного из дикетена и аминоксидола), который в этих же условиях дает смесь продуктов линейного и углового строения. N-метильная группа несколько активизирует процесс циклообразования в молекуле амида **153**, что отражается на выходе целевого продукта и временном интервале протекания реакции [27, с. 62–65; 60].



**152**, **302** R=H; **153**, **303** R=Me.

Видимо, в этом случае образование пирроло[3,2-f]хинолонов с метильным и трифторметильным заместителями в *peri*-положении затруднено из-за больших стерических требований трифторметильной группы по сравнению с метильной. Эти затруднения не преодолеваются и при проведении в более жестких условиях циклизации (в кипящем дифениле). Единственным продуктом реакции наряду со смолой и в этом случае является пирролохинолон линейного строения.

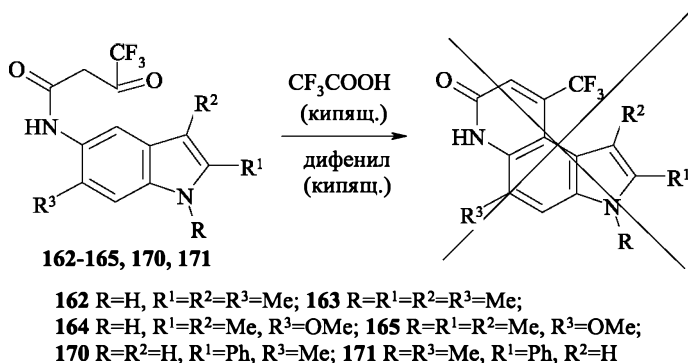
При нагревании 3-незамещенных амидов **154** и **156** в трифторуксусной кислоте происходит также образование пирролохинолинов **304**, **305**, **306** с линейным сочленением колец (тип П<sub>1</sub>) [27, с. 79–80; 50].



**154**, **304** R=R<sup>1</sup>=H; **156**, **305** R=Me, R<sup>1</sup>=H; **306** R=Me, R<sup>1</sup>=CF<sub>3</sub>CO

Соединение **306** образуется наряду с пирролохинолином **305** за счет ацилирования последнего трифторуксусной кислотой в β-положение пиррольного кольца, нуклеофильность которого, по-видимому, несколько повышена за счет наличия метильной группы. Кроме этого, ее наличие как обычно повышает активность аминокислоты **6** как на стадии образования енаминов и амидов, так и при циклообразовании.

В противоположность этому, амиды **162–165** ни в кислотных условиях, ни в термических не превращаются в соответствующие пирролохинолоны [27, с. 74; 35].

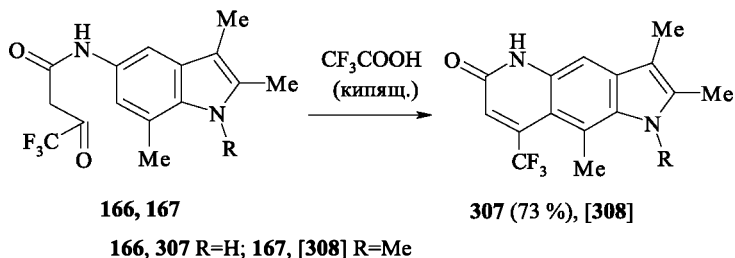


При этом в реакционной среде обнаруживается исходный амид и продукты его распада, в то время как индолиламинovinилкетоны **47–52**, **56** в этих же условиях превращаются в соответствующие пирролохинолины **253–259** с угловым сочленением колец.

Неспособность амидов **162–165** (как N–H, так и N–Me) циклизоваться в α-метилпирроло[3,2-f]хинолоны связана со стерическими факторами – пространственной напряженностью в угловых пирролохинолинах с двумя *пери*-метильными заместителями и невозможностью существования аналогичных пирролохинолонов с метильной и трифторметильной группами в этих же положениях. Этим и объясняется факт образования исключительно линейных изомеров при наличии свободного для замыкания цикла положения 6 в индоле. При этом электронные факторы, связанные с наличием N-метильной группы в амидах и енаминах, в процессе циклообразования существенной роли не играют.

Незамещенные по 3 положению индольного кольца амиды **170**, **171** [27, с. 73–74; 38] также ни в кислотных условиях, ни в термических не превращаются в соответствующие пирролохинолоны, что еще раз подтверждает тот факт, что трифторметильная группа обладает большими стерическими требованиями по сравнению с метильной.

Совершенно неожиданным оказалось различное поведение в условиях реакции циклизации не метилированного по пиррольному атому азота амида **166** и амида **167** с N-метильной группой. Соединение **166** при нагревании в течение 8 часов в трифторуксусной кислоте превращается в пирролохинолон **307**, в то время как из амида **167** даже при кипячении в CF<sub>3</sub>COOH в течение более 30 ч ожидаемый пирролохинолон **308** не образуется [28, с. 70–75; 37].



Казалось бы, N–Me за счет положительного индуктивного эффекта, по крайней мере, не должен был уменьшать реакционную способность амида **167** в реакции циклизации. Однако, как уже отмечено, это не подтверждается экспериментально.

Данный факт свидетельствует о том, что затруднено формирование не только угловых пирролохинолиновых структур с *пери*-заместителями, но и линейных, а структура типа **308** в силу стерических требований заместителей 1–, 9–Me, 8–CF<sub>3</sub> вообще не образуется.

Согласно квантово-химическим расчетам, проведенным методом РМЗ с использованием пакета программ Hyper Chem. 5.0 (табл. 25), в гипотетической модели **308** трифторметильная и метильные группы в силу пространственных факторов должны быть выведены из плоскости трициклической системы [28, с.73; 61]. В молекуле пирролохинолона **307** связь C<sub>(9)</sub>–Me, по-видимому, из-за стерических требований трифторметильной группы деформирована на 4° (табл. 25) по сравнению с аналогичной связью в гипотетической структуре **307a**, где метильная группа не подвержена в пространстве никакому воздействию.

При образовании пирролохинолина **308** группа N–Me не дает возможности в силу стерических требований связи C<sub>(9)</sub>–Me отклоняться более, чем на 2°, что препятствует циклизации.

Таблица 25

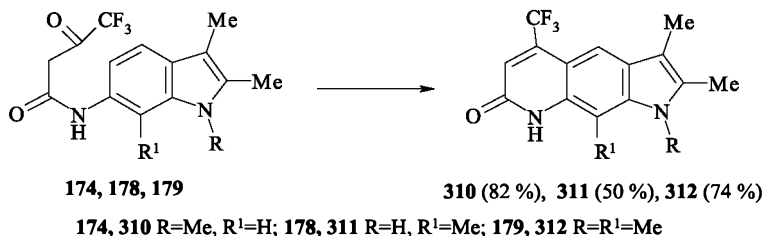
**Квантово-химический полуэмпирический расчет методом РМЗ  
с использованием пакета программ Hyper Chem.5.0 молекул  
соединений 307, 307a\*, 308\*, 308a\***

Модели соединений	Величина углов в градусах	
	abc	abd
<p style="text-align: center;"><b>307a*</b></p>	121,375	121,680

 <b>308a*</b>	122,976	119,786
 <b>307</b>	117,166	125,400
 <b>308*</b>	118,883	123,330

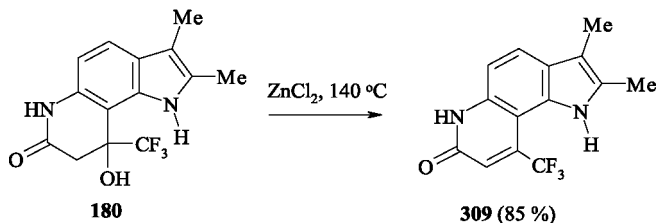
\* – гипотетические структуры

Амид **174** напротив легко в кипящей  $\text{CF}_3\text{COOH}$  циклизуется по положению 5 с образованием структуры **310**.

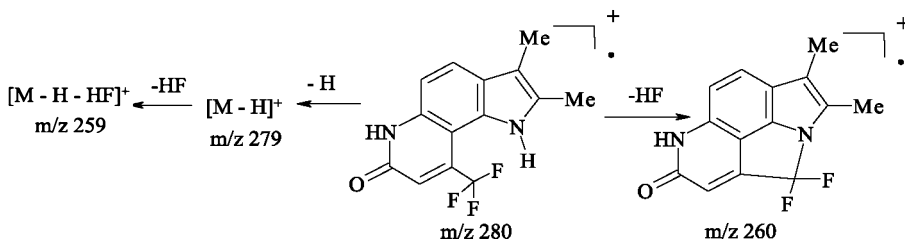


Изучены реакции ароматизации амидов **174** и **180**, полученные соответственно из аминокиндола **18** и его неметилированного по атому азота индольного кольца **17** и трифторацтоуксусного эфира. При этом установлено, что в условиях кислотной циклизации ароматизация амида **180** даже при длительном нагревании в  $\text{CF}_3\text{COOH}$  протекает с трудом и в реакцион-

ной смеси (согласно ЯМР  $^1\text{H}$ ) обнаруживается, помимо пирролохинолина **309**, исходное соединение **180**, которое удается полностью превратить в пирролохинолин углового строения прибегая к более жестким условиям ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $140^\circ\text{C}$ ) [28, с. 46–55; 62].



В масс-спектре пирролохинолина **309**, кроме пиков молекулярного иона с  $m/z$  280 (100 %) и  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (30 %), имеются довольно интенсивные сигналы с  $m/z$  259 (45 %), 260 (23 %), обусловленные, по-видимому, элиминированием  $\text{HF}$  от взаимодействующих *перу*-заместителей ( $\text{CF}_3$ ,  $\text{N}-\text{H}$ ) и образованием тетрациклической структуры. Это направление фрагментации характерно для молекул всех полученных нами 9-трифторметил-1H-пирроло[2,3-f]хинолинов.



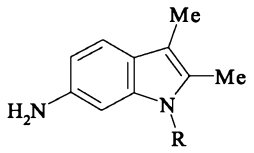
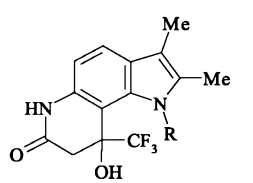
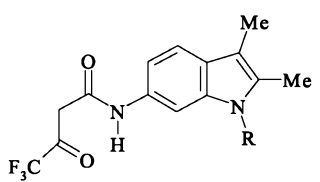
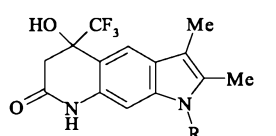
При этом согласно ЯМР  $^1\text{H}$  спектральным данным продукта альтернативного замыкания цикла не обнаружено. Распад пирролохинолина **310** в условиях электронной ионизации характеризуется пиком  $\text{M}^+$  максимальной интенсивности, сигналами  $[\text{M}-\text{H}]^+$  (51 %),  $[\text{M}-\text{Me}]^+$  (29 %), что свидетельствует об отсутствии взаимодействия *перу*-заместителей (в отличие от соединения **309**) и, следовательно, о линейном сочленении колец в молекуле.

Итак, аминокиндоны **17**, **18** и трифторацетоуксусный эфир в одних и тех же условиях реагируют с образованием трифторметилпирроло[2,3-f]хинолина **309** и трифторметилпирроло[3,2-g]хинолина **310** соответственно. Объяснение такому неоднозначному протеканию реакции следует, очевидно, искать во влиянии N-метильной группы. По-видимому, на

первичной стадии взаимодействия с участием этоксикарбонильной группы кетозфира амин **17** промежуточно также дает нециклический амид **180a** (гипотетическая структура) (табл. 26).

Таблица 26

**Квантово-химический полуэмпирический расчет молекул соединений 17, 18, 174, 174a, б, 180, 180a, б**

 <p><b>17, 18</b></p>				 <p><b>174a, 180</b></p>	
 <p><b>174, 180a</b></p>				 <p><b>174b, 180b</b></p>	
Соединение	Заряд			Соединение	Ef, ккал/моль
	N амин	C-5	C-7		
<b>17</b>	0,067			<b>180</b>	- 216,36
<b>18</b>	0,066			<b>180 б*</b>	- 218,99
<b>174</b>		- 0,108	- 0,128	<b>174 а*</b>	- 211,57
<b>180a*</b>		- 0,108	- 0,128	<b>174 б*</b>	- 219,84

**17, 180, 180 а, б** R=H; **18, 174, 174a, б** R=CH<sub>3</sub>

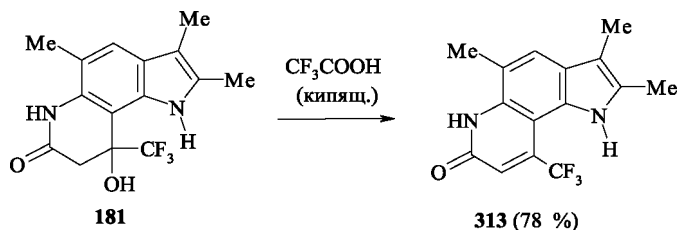
\* – гипотетические структуры

Последний в условиях реакции (слезы CH<sub>3</sub>COOH) при наличии двух альтернативных положений электрофильно циклизуется по более реакционноспособному C-7 с образованием соединения **180**. В амиде же **174** N-Me группа пространственно частично блокирует положение 7 бензольного кольца для успешного образования циклического амида, а электронная плотность на C-5 недостаточна для циклообразования в этих условиях. Приведенные предположения находят подтверждение в результатах квантово-химических расчетов. Согласно последним, N-Me группа не оказывает существенного влияния на распределение электронной плотности в молекулах как аминов, так и амидов (табл. 26). Заряды на аминном азоте в

аминоиндолах **17**, **18** практически одинаковы (0,067, 0,066). Также согласно расчетам имеют место равные заряды на аналогичных *орто*-углеродных атомах к NH-группе в амидах **174**, **180a** (данные для структур с водородной связью в боковой цепи). Реакционная способность положения C-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 **180** и гипотетического углового амида **174a** равновероятно. Следовательно, в этом случае определяющим в направлении циклообразования становится энергетическая выгодность образующейся структуры. Незначительная разница (2,6 ккал/моль) в энергиях образования циклических амидов **180a** и **180b** дает возможность утверждать о зарядовом контроле циклизации, в то время как в случае образования гипотетических метилированных аналогов **174a**, **6** (разница в энергиях образования 8,27 ккал/моль) определяющим является энергетический фактор – выгодность образования линейной циклической системы. Последняя легко ароматизуется в силу пространственной незатрудненности образующегося пирроло[3,2-*g*]хинолина **310** в отличие от пирроло[2,3-*f*]хинолина **309**, образование которого в некоторой степени зависит от пространственных требований *перу*-заместителей и требует более жестких условий. Приведенные экспериментальные факты согласуются с результатами полученных полуэмпирических квантово-химических расчетов.

Аналогично легко при кипячении в трифторуксусной кислоте амиды **178**, **179** превращаются в соответствующие трифторметилзамещенные пирролохинолоны **311**, **312** с линейным сочленением колец. На процесс циклизации амидов **178**, **179** не оказывает сколько-нибудь существенного влияния отсутствие или присутствие группы N-CH<sub>3</sub>.

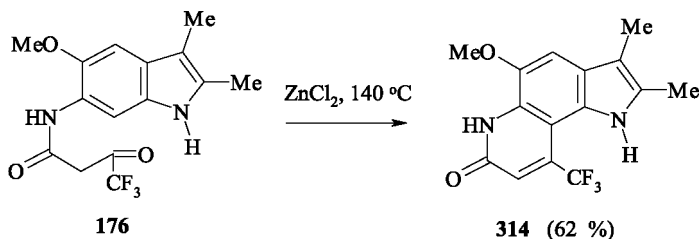
Также и циклический амид **181**, в отличие от амида **180**, в трифторуксусной кислоте или в термических условиях ( $t > 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) легко превращается в пирролохинолин **313** [28, с. 79–82; 63].



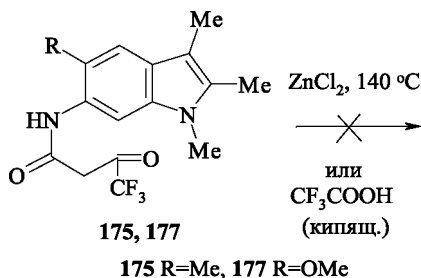
Однако не метилированный по пиррольному атому азота амид **176**, но с метокси-группой в 5-м положении даже при длительном кипячении в CF<sub>3</sub>COOH не образует пирролохинолин **314**. Очевидно, на процесс цикло-



образования дезактивирующее влияние оказывает группа 5-OMe, преодолеть которое оказалось возможным только в более жестких условиях (нагревание с  $\text{ZnCl}_2$  при  $140^\circ\text{C}$ , 2 ч), что позволило получить соединение **314**.

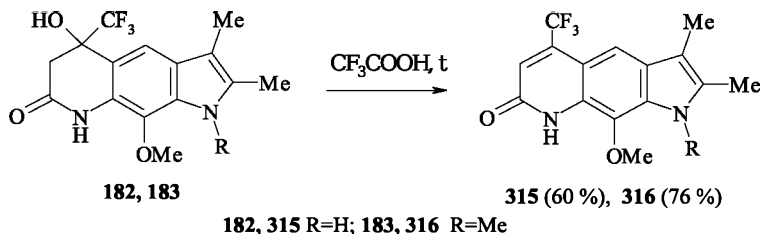


Нами также установлено, что амиды **175**, **177** ни термически, ни в кислотных условиях не дают соответствующих пирролохинолинов. При этом происходит осмоление, и в реакционной смеси обнаруживаются либо исходные соединения, либо продукты их распада.

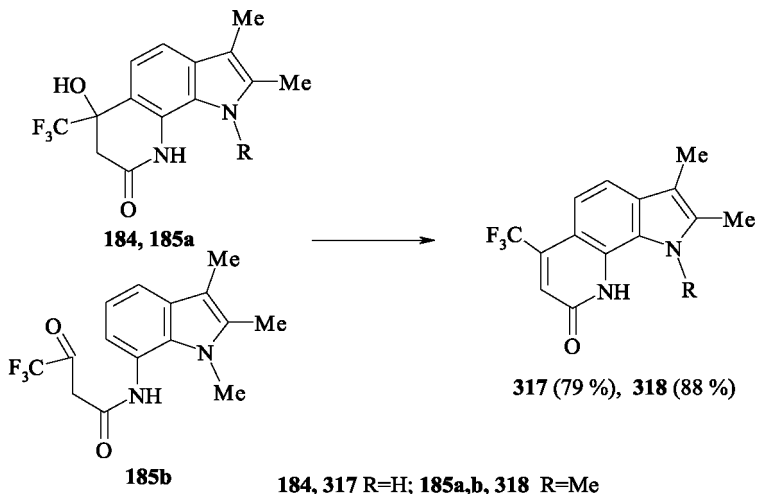


Очевидно, метильная группа у пиррольного азота создает дополнительно стерические препятствия для замыкания цикла. Эти пространственные факторы, а также дезактивирующее действие метоксигруппы проявляется настолько, что, по-видимому, и определяют невозможность образования циклического амида в случае амина **21**. Таким образом, для получения пирроло[2,3-*f*]хинолиновой системы оказалось возможным использование только аминоиндолов **20**, **22**.

Ароматизация же циклических соединений **182**, **183** с отщеплением молекулы воды легко протекает как в термических ( $250^\circ\text{C}$ ), так и в кислотных условиях ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ , при комн. температуре и кипячении). При этом с хорошими выходами образуются трифторметилзамещенные пирроло[3,2-*g*]хинолоны **315**, **316** [28, с. 66–68, 64].

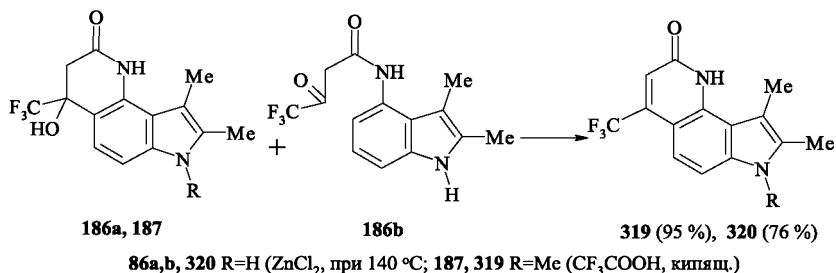


В аналогичных же условиях амиды **184, 185** ароматизуются в трифторметилпирроло[3,2-*h*]хинолоны **317** и **318** [27, с. 97; 65].

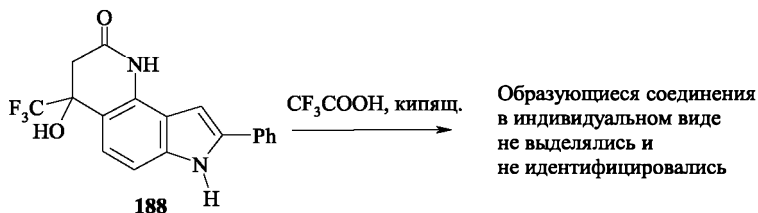


Но, в отличие от 5- и 6-аминоиндолов, в 7-аминопроизводных наблюдается аномально дезактивирующее действие N-метильной группы как на процессы образования амидов, так и их циклизацию с образованием пирролохинолинов, что, скорее всего, связано с пространственными, а не электронными факторами.

Поведение амидов **186–188** в условиях кислотной циклизации различно. Так, если метилированный амид **187** в течение 3,5 часов превращается в соответствующий пирролохинолин **319**, то при кипячении соединения **186** в  $\text{CF}_3\text{COOH}$  в течение 30 ч полной циклизации не происходит. И только применение более жестких условий ( $\text{ZnCl}_2$ ,  $140^\circ\text{C}$ ) позволяет получить пирролохинолин **320** [28, с. 87–88; 58; 66].

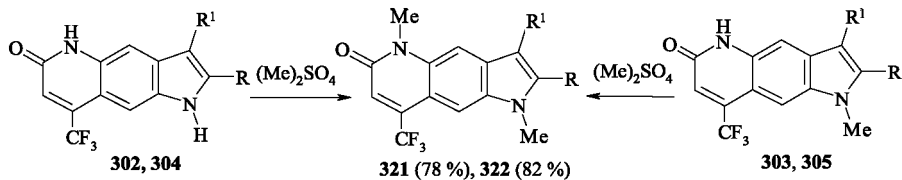


Кипячение соединения **188** в CF<sub>3</sub>COOH приводит к образованию смеси соединений, в которой масс-спектрометрически идентифицирован сигнал продукта ароматизации амида с молекулярной массой 328. Пик с m/z 424 меньшей интенсивности, который также присутствует в масс-спектре и, по-видимому, является молекулярным ионом пирролохинолина, трифторацелированного по β-положению пиррольного фрагмента. Из-за трудности разделения эти соединения в индивидуальном виде не выделялись и не идентифицировались.

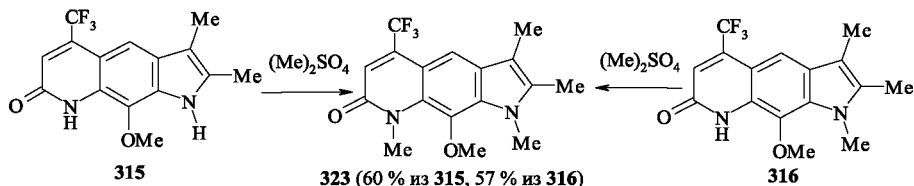


Разрабатывая методы синтеза метиламещенных у азотов пирролохинолонов, мы изучили поведение некоторых полученных нами соединений в реакции метилирования диметилсульфатом в водном ацетоне в присутствии КОН.

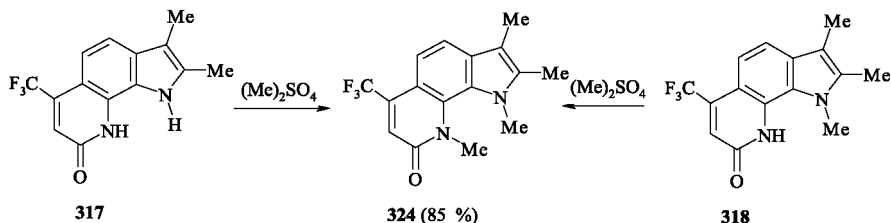
При этом мы установили, что в одних и тех же условиях подвергаются метилированию как пирролохинолоны, уже имеющие одну метильную группу у пиррольного азота, так и соединения с двумя незамещенными атомами азота, превращающиеся в дважды метилированные производные. Образование продуктов монометилирования исключается условиями реакции: использованием избытка диметилсульфата, а также, по-видимому, одинаковой кислотностью групп N–H хинолона и N–H пиррола. Последнее предположение подтверждается довольно близкими химическими сдвигами этих протонов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H [27, с. 98–99; 28, с. 60; 64].



302, 303, 321 R=R<sup>1</sup>=Me; 303, 305, 322 R=Ph, R<sup>1</sup>=H



Образование пирролохинолона **324** с *пери*-метильными группами у обоих атомов азота также происходит, но требует более длительного времени проведения реакции [27, с. 100, 65].



Существование пирролохинолоновой структуры **324** оказалось возможным, несмотря на пространственные препятствия, создаваемые близким расположением групп N–Me. Об этом свидетельствуют и данные спектра ЯМР<sup>1</sup>H, где сигналы протонов N–Me проявляются на 0,5–0,6 м.д. в более слабых полях, по сравнению с положением сигналов протонов таких же групп, не имеющих *пери*-расположения.

Итак, образование исчерпывающе метилированных пирролохинолонов протекает в мягких условиях с препаративными выходами. При этом не прослеживаются различия в реакционной способности между пирроло[2,3-*g*]- и пирроло[3,2-*g*]хинолонами, в то время как пирроло[3,2-*h*]хинолоны метилируются несколько труднее.

Тонкое строение полученных пирролохинолинов, а именно возможное нахождение в виде двух таутомрных форм **а** и **б**, нами специально не изучалось из-за плохой растворимости даже в сильнополярных растворителях.

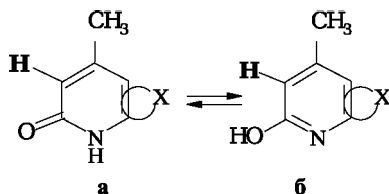


Рис. 10

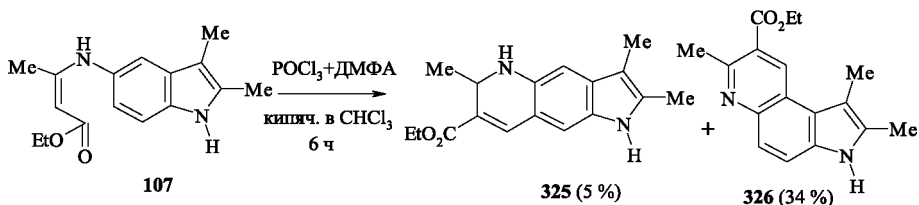
Все приведенные соединения по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  в растворе ДМСО зафиксированы в  $\alpha$ -пиридиновой **а** форме, кроме пирролохинолона **301**, для которого зафиксированы как **а**, так и **б** таутомеры. В качестве основного критерия нами использовано существенное различие ( $\sim 0,5$  м.д.) в химических сдвигах сигнала  $\beta$ -протона пиридинового кольца. Исходя из того, что этот атом водорода как в форме **а**, так и в форме **б** прочно связан с углеродом и практически не подвержен обменным процессам, правомерно отнесение его сигнала для разных таутомеров на основании их расчетных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ .

### 3.5 Циклизация аминокротонатов в условиях реакции Вильсмайера

Известен способ получения хинолинов со свободным  $\gamma$ -положением нагреванием ариламинокротонатов с реактивом Вильсмайера.

Мы изучили возможность использования в этой реакции индолил-аминокротонатов для синтеза пирролохинолинов. Помимо препаративного значения мы ожидали подтверждения нашей концепции о *пери*-эффекте заместителей при замыкании пиридинового кольца с образованием угловых пирролохинолинов. Формирование последних в данном случае должно было бы быть облегчено, так как происходит аннелирование пиридинового кольца без заместителя в  $\gamma$ -положении. Проведение реакции в условиях кинетического контроля (нагревание в хлороформе с ДМФА +  $\text{POCl}_3$ ) позволяет сравнивать результаты, получаемые при циклизации индолил-аминокетонатов в условиях реакции Комба (нагревание в трифторуксусной кислоте).

Кипячение эквимолекулярных количеств  $\beta$ -(2,3-диметилиндолил-5)-аминокротоната и реактива Вильсмайера в хлороформе в течение 6 ч приводит к образованию двух изомерных пирролохинолинов линейного **325** (тип  $\text{P}_1$ ) и углового **326** (тип  $\text{P}_2$ ) с преимущественным образованием углового (соотношение 7 : 1) (табл. 27) [25, с. 150; 67].



Еще более предпочтительным оказалось образование в течение 6 часов ангулярно сочлененного пирролохинолина **327** из аминокротоната **118**.

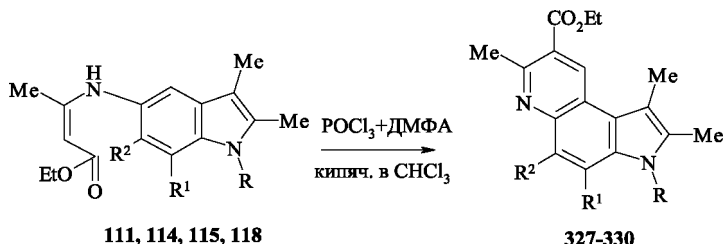


Таблица 27

Исходный аминокротонат	Образующийся пирролохинолин (типа П <sub>2</sub> )	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Время реакции, ч	Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолина
<b>118</b>	<b>327</b>	H	Me	H	6	59	25, с. 151; 52
<b>111</b>	<b>328</b>	Me	H	H	6	51	25, с. 151; 51
<b>114</b>	<b>329</b>	H	H	Me	6	80	25, с. 152; 34
<b>115</b>	<b>330</b>	H	H	OMe	10	8	25, с. 152; 34

При этом образование линейного изомера хроматографически не обнаружено, хотя имеется свободное положение 6 в бензольном кольце для альтернативного замыкания пиридинового цикла.

Аналогично с образованием только угловых пирролохинолинов **328** и **329** происходит в тех же условиях (в течение 6 ч) аннелирование пиридинового цикла при циклизации β-(триметилиндолил-5)аминокротонатов **111** и **114**.

Дезактивирующее влияние метоксильной группы в *m*-положении к месту замыкания цикла ощущается и в этой реакции. Независимо от того,

что взаимодействия, связанные с пространственными требованиями *пери*-заместителей, ослаблены в пирролохинолине **330**, образование его из  $\beta$ -(2,3-диметил-6-метоксииндолил-5-)аминокротоната **115** в условиях реакции Вильсмайера требует более длительного нагревания (10 часов) и идет с незначительным выходом.

Аналогичное влияние группы MeO наблюдается и при циклизации  $\beta$ -(2,3-диметил-5-метоксииндолил-6-)аминокротоната (**131**) (табл. 28).

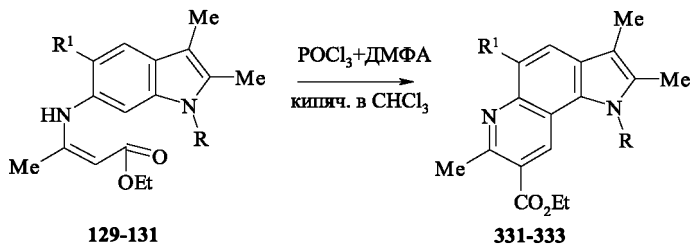


Таблица 28

Исходный аминокротонат	Образующийся пирролохинолин (типа П <sub>4</sub> )	R	R <sup>1</sup>	Время реакции, ч	Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолина
<b>131</b>	<b>331</b>	H	OMe	12	36	25, с. 152; 41
<b>130</b>	<b>332</b>	Me	Me	6	64	25, с. 153; 54
<b>129</b>	<b>333</b>	H	Me	6	60	25, с. 153; 54

В этом случае также требуется увеличение временного интервала проведения реакции, в связи с чем происходит снижение выхода углового пирролохинолина. Как уже отмечалось, удастся синтезировать пирролохинолин типа П<sub>4</sub> (**270**, **271**, **314**) с *пери*-заместителями N–H и  $\gamma$ -Me или  $\gamma$ -CF<sub>3</sub>. Аналогично этому оказался возможным синтез углового пирролохинолина **332** из  $\beta$ -(1,2,3,5-тетраметилиндолил-6-)аминокротоната (**130**). Еще легче из аминокротоната **129** образуется пирролохинолин (**333**), где *пери*-эффект заместителей сведен до минимума (N–H,  $\gamma$ -H).

Пирролохинолины **334**, **335**, построенные линейно с теми же заместителями в пиридиновом кольце, хорошо получают из аминокротонатов **140**, **141** (табл. 29).

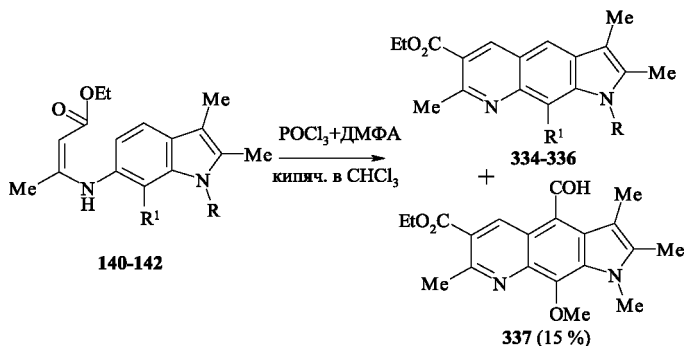


Таблица 29

Исходный аминокрото- нат	Образу- ющийся пир- ролохино- лин (типа Пз)	R	R <sup>1</sup>	Время реак- ции, ч	Выход пирро- лохино- лина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. при- водятся спек- тральные и / или физ.-хим. харак- теристики пирро- лохинолина
140	334	H	Me	4	39	25, с. 154; 54
141	335	H	OMe	4	43	25, с. 154; 43
142	336	Me	Me	6	20	28, с. 63; 44

Следует отметить, что соединение **335** образуется так же легко и с довольно хорошим выходом, как и **334**. Таким образом, влияние метоксигруппы в *орто*-положении к енаминной цепи, но в разных положениях бензольного кольца (5, 6, 7) на ход циклизации аминокротонов в условиях реакции Вильсмейера согласуется с превращением в пирролохинолины аналогичных енаминокетонов по реакции Комба. Аналогично подтверждается влияние стерического фактора *пери*-заместителей при образовании пирролохинолинов с угловым сочленением колец.

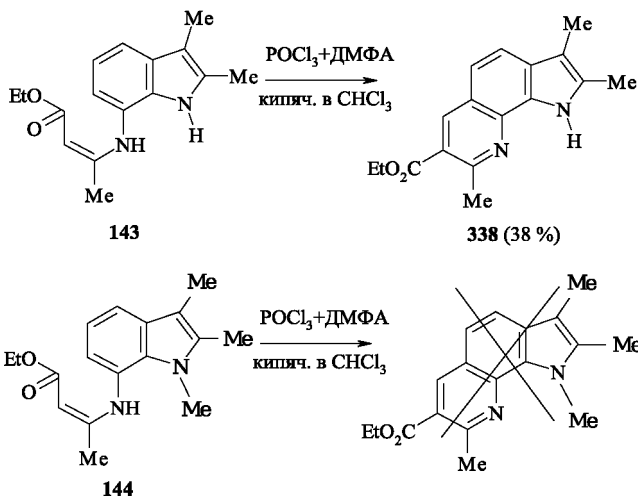
Поведение кротоноата **142** в условиях реакции Вильсмейера оказалось отличным от его не метилированного аналога. После 6 ч кипячения соединения **142** с комплексом ДМФА+POCl<sub>3</sub> в хлороформе были получены два пирролохинолина **336** и **337**.

Легкость формилирования по положению 4 в пирролохинолине **336**, по-видимому, обусловлена электронодонорным влиянием группы N-Me, которая несколько повышает не только основность исходного амина **30**, но и способствует созданию достаточной электронной плотности на атоме C<sub>(4)</sub> для введения формильной группы в условиях реакции Вильсмейера. Действительно, в тех же условиях индивидуальное соединение **336** пре-



вращается в 4-формилпроизводное **50**, в то время как пирролохинолины типа **328**, **332**, а также их неметилованные аналоги не формируются.

При этом вообще не удастся получить продукт циклизации из N-метилованного аминокротоната **144** в условиях реакции Вильсмайера, в то время как соединение **143** дает соответствующий пирролохинолин **338** [27, с. 96; 57].



### 3.6 Термическая циклизация аминокротонатов

Известно, что кротонаты ароматических аминов при высокой температуре циклизуются с образованием хинолонов-4, для которых оксоформа более предпочтительна.

Производные конденсированных арил- и гетариламинов, имеющие два свободных положения для замыкания пиридинового цикла, в большинстве случаев, за редким исключением, при высокой температуре превращаются в ангулярно сочлененные гетероциклические системы.

В данной главе рассмотрены реакции аминокротонатов, полученных из эфиров ацетоуксусной и 4,4,4-трифторацетоуксусной кислот.

В случае кротонатов 5-амино-2,3-диметилиндолов **107**, **118**, **150**, **151** возможно образование пиридинового цикла как по положению 4, так и по положению 6. Однако кипячение как аминокротонатов **114**, **116**, **117**, **158**, **159**, **161**, так и **107**, **118**, **150**, **151** в дифениле с хорошим выходом приводит к образованию пирролохинолонов **339–348** с угловым сочленением колец, то есть циклообразование идет по положению 4 индола (табл. 30).

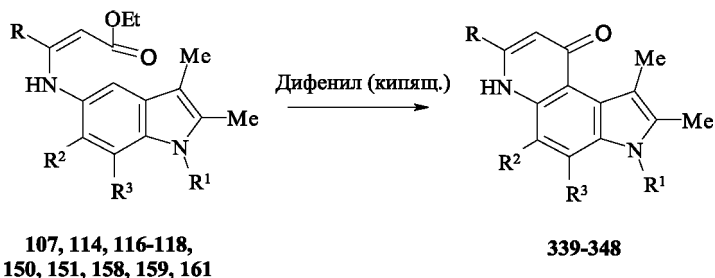


Таблица 30

Исходный β-(индолиламино)кродонат	Образующийся пирролохинолин (тип П <sub>2</sub> )	Радикалы соединений				Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
		R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
107	339	Me	H	H	H	53	25, с. 156; 49
118	340	Me	H	H	Me	69	25, с. 156; 52
150	341	CF <sub>3</sub>	H	H	H	73	27, с. 55–56; 60
151	342	CF <sub>3</sub>	Me	H	H	85	27, с. 55–56; 60
114	343	Me	H	Me	H	59	25, с. 156; 34
115	-	Me	H	OMe	H	-	25, с. 156–157; 34
116	344	Me	Me	Me	H	86	27, с. 71–72; 35
117	345	Me	Me	OMe	H	73	27, с. 71–72; 35
158	346	CF <sub>3</sub>	H	Me	H	76	27, с. 71–72; 61
159	347	CF <sub>3</sub>	Me	Me	H	78	27, с. 71–72; 61
161	348	CF <sub>3</sub>	Me	OMe	H	84	27, с. 71–72; 61

Таким образом, характер заместителя в положении 3 индольного фрагмента не влияет на направление замыкания пиридинового цикла в условиях термодинамического контроля.

Метильная и метоксильная группы в положении 6 β-(индолил-5-)-аминокродонатов **114**, **116**, **117**, **158**, **159**, **161** также не оказывают существенного влияния на протекание циклизации. Соответствующие угловые пирролохинолоны П<sub>2</sub> образуются с достаточно высокими выходами. Однако введение в это положение метокси-группы в аминокродонате **115** настолько дезактивирует положение 4 к электрофильной атаке, что его не удастся термически превратить в соответствующий пирролохинолон – аналог соединения **343**. После получасового кипячения в дифениле проис-

ходит осмоление, хроматографически обнаруживаются лишь следовые количества пирролохинолона и остается исходный енамин.

Нами также изучено поведение 3-незамещенных индолил-5-енаминов в условиях термической циклизации.

Высокотемпературная циклизация индолиламинокротонатов **108–110, 112, 113, 155, 157** со свободными *о*-положениями приводит к пирролохинолинам также исключительно углового строения **349–354** (табл. 31).

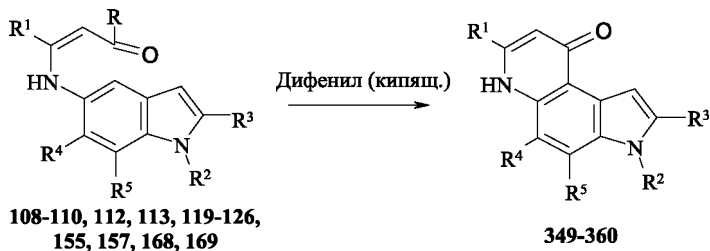
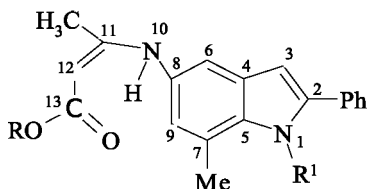


Таблица 31

Исходный β-(индолиламино)кротонат	Образующийся пирролохинолин (тип II <sub>2</sub> )	Радикалы соединений						Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
		Р для енамина	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>		
<b>108</b>	<b>349</b>	OEt	Me	H	Me	H	H	95	25, с. 155; 49
<b>109</b>	<b>349</b>	OMe	Me	H	Me	H	H	-	30, с. 85–86
<b>112</b>	<b>350</b>	OMe	Me	Me	Me	H	H	-	30, с. 85–86
<b>110</b>	<b>351</b>	OEt	Me	H	Ph	H	H	58	27, с. 80–82; 50
<b>113</b>	<b>352</b>	OEt	Me	Me	Ph	H	H	43	27, с. 80–82; 50
<b>155</b>	<b>353</b>	OEt	CF <sub>3</sub>	H	Ph	H	H	80	27, с. 80–82; 50
<b>157</b>	<b>354</b>	OEt	CF <sub>3</sub>	Me	Ph	H	H	93	27, с. 80–82; 50
<b>123</b>	<b>355</b>	OEt	Me	H	Ph	H	Me	73	30, с. 80–86; 53
<b>125</b>	<b>356</b>	OEt	Me	Me	Ph	H	Me	70	30, с. 80–86; 53
<b>124</b>	<b>355</b>	OMe	Me	H	Ph	H	Me	69	30, с. 80–86; 53
<b>126</b>	<b>356</b>	OMe	Me	Me	Ph	H	Me	72	30, с. 80–86; 53
<b>119</b>	<b>357</b>	OEt	Me	H	Ph	Me	H	83	27, с. 85–86; 38
<b>121</b>	<b>358</b>	OEt	Me	Me	Ph	Me	H	94	27, с. 83–86; 38
<b>120</b>	<b>357</b>	OMe	Me	H	Ph	Me	H	64	30, с. 80–85
<b>122</b>	<b>358</b>	OMe	Me	Me	Ph	Me	H	75	30, с. 80–85
<b>168</b>	<b>359</b>	OEt	CF <sub>3</sub>	H	Ph	Me	H	79	27, с. 85–86; 38
<b>169</b>	<b>360</b>	OEt	CF <sub>3</sub>	Me	Ph	Me	H	68	27, с. 85–86; 39

При этом полученный из аминокиндола **2** и этилового эфира ацетоуксусной кислоты енамин **108** в данных условиях циклизуется в пирролохинолин **349**, который также можно получить из енамина **109**, являющегося продуктом конденсации аминокиндола **2** и метилового эфира ацетоуксусной кислоты.

Продуктами термической циклизации соединений **123–126** следовало ожидать линейные пирроло[2,3-*g*]хинолины, исходя из более реакционноспособного положения C(9) согласно квантово-химическим расчетам величин эффективных зарядов на отдельных атомах (рис. 11), представленных в таблице 32 [30, с. 78–86].



**123-126**

**123** R = Et, R<sup>1</sup>=H; **125** R = Et, R<sup>1</sup>=Me; **124** R=Me, R<sup>1</sup>=H; **126** R=R<sup>1</sup>=Me

**Рис. 11**

Таблица 32

**Величины эффективных зарядов (ат. ед.) на углеродных атомах молекул структур 123–126**

№ атома	Структуры			
	124	126	123	125
C(3)	-0,142	-0,153	-0,142	-0,153
C(6)	-0,051	-0,051	-0,061	-0,062
C(9)	-0,105	-0,111	-0,105	-0,111
C(13)	0,437	0,437	0,437	0,438

Как видно из таблицы 32, величины эффективных отрицательных зарядов в молекулах соединений **123–126** на атомах C(9) на 0,05 ат. ед. больше, чем на атомах C(6). Величина положительного эффективного заряда на атоме C(13) сложноэфирной группы для всех соединений одинакова. Следовало бы ожидать при термической циклизации замыкание цикла с участием атомов C(13) и C(9). Однако, по-видимому, определенное влияние на направление циклообразования оказывают пространственные требования 7–CH<sub>3</sub> группы. Вследствие этого продуктами термической

циклизации являются исключительно ангулярные пирроло[3,2-*f*]хинолины **355**, **356** в хинолоновой форме, то есть замыкание пиридинового цикла реализуется за счет атомов C(13) и C(6).

Аналогично енаминам **123**, **124**, превращающимся в соединение **355**, соединения **125**, **126** циклизуются в пирролохинолин **356**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **356** наблюдаются те же закономерности, что и для пирролохинолина **355**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протона Н-3 и в наличии синглета протонов группы 3- $\text{CH}_3$ . Угловое сочленение колец подтверждают слабопольные химические сдвиги Н-1 (7,04 м.д.), находящегося в *peri*-положении к  $\gamma$ -пиридиновому атому кислорода, а также соотношение химических сдвигов  $\beta$ -Н в пиридиновом кольце найденных в экспериментальных спектрах (5,94 м. д.) с теоретическими – для угловых и линейных структур (рис. 12).

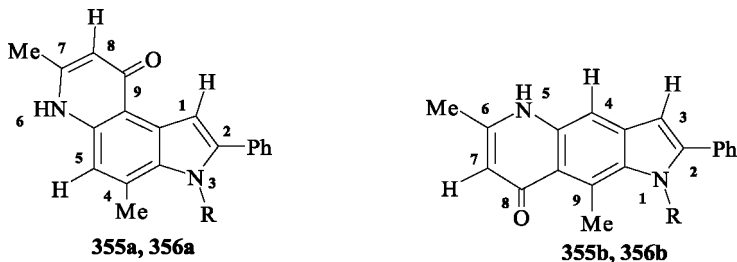


Рис. 12

Результаты расчетов химических сдвигов характеристических протонов в экспериментальных и расчетных спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пирроло[3,2-*f*]- и пирроло[2,3-*g*]хинолонов **355a,b**, **356a,b** приведены в таблице 33.

Таблица 33

Химические сдвиги характеристических протонов в экспериментальных и расчетных спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пирроло[3,2-*f*]- и пирроло[2,3-*g*]хинолонов **355a, b**, **356 a, b**

№ ато-ма	Химические сдвиги протонов структур <b>355 а, 356 а</b> в расчетных спектрах, м.д.		Химические сдвиги протонов структур <b>355, 356</b> в экспериментальных спектрах, м.д.		№ ато-ма	Химические сдвиги протонов структур <b>355 b, 356 b</b> в расчетных спектрах, м.д.	
	<b>355 а</b>	<b>356 а</b>	<b>355</b>	<b>356</b>		<b>355 b</b>	<b>356 b</b>
<b>1</b>	6,82	6,71	7,04	7,67	<b>3</b>	6,66	6,43
<b>5</b>	7,67	7,51	7,93	7,93	<b>4</b>	6,82	6,61
<b>8</b>	5,90	5,90	5,95	5,95	<b>7</b>	5,73	5,73

Кроме того, химические сдвиги  $\beta$ -H при 5,95 м.д. в пиридиновом кольце характеризуют тонкое строение соединений **355**, **356**, как хинолоновую, что согласуется с литературными данными.

Но наиболее информативным для отнесения рассматриваемых структур к угловому или линейному типу являются электронные спектры, в которых для каждого из изомеров с различной интенсивностью проявляется коротковолновая полоса при 243–251 нм и более длинноволновая при 270–290 нм. Последняя менее интенсивна для углового изомера, чем для линейного, что согласуется с литературными данными и позволяет отнести соединения **355**, **356** к угловым структурам. УФ спектры соединений **355**, **356** практически идентичны, что подтверждает однотипность их строения.

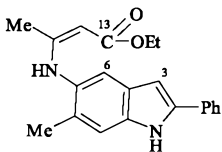
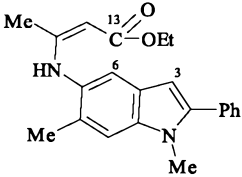
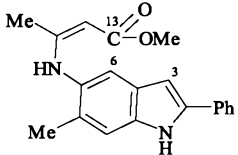
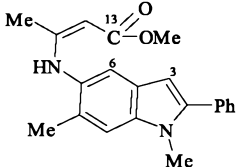
Таким образом, енамины **123–126** в условиях термической циклизации превращаются в угловые пирроло[3,2-f]хинолины **355**, **356**, то есть замыкание пиридинового цикла реализуется за счет положения 4, несмотря на наличие альтернативного более реакционноспособного для циклообразования положения 6, что, по-видимому, объясняется стерическим влиянием 7-CH<sub>3</sub> группы, которая препятствует образованию линейных пирролохинолинов.

При изучении реакции циклизации енаминов **119–122**, **168**, **169** в термических условиях установлено, что высокотемпературная обработка полученных соединений **119–122**, **168**, **169** приводит к пирроло[3,2-f]хинолинам **357–360** с заданным сочленением колец. Аналогично енаминам **119**, **120**, превращающимся в соединение **357**, соединения **121**, **122** циклизуются в пирролохинолин **358**.

Величина химического сдвига H-8 согласно литературным данным и расчетным спектрам свидетельствует о хинолоновой структуре соединений **357**, **368**, что подтверждает ранее предложенную авторами интерпретацию данных структур.

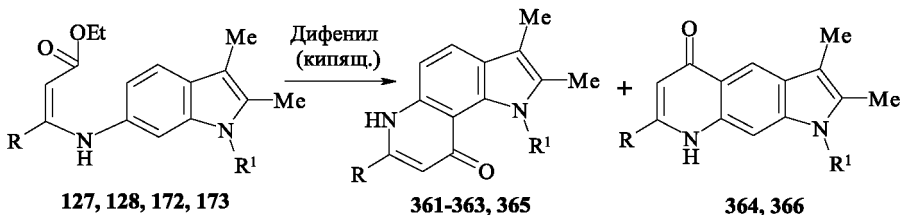
В условиях термической циклизации с образованием пирролохинолинов енамины, полученные из метилового и этилового эфиров ацетоуксусной кислоты, ведут себя одинаково, и по временному интервалу, и по выходам пирролохинолинов. Это объясняется квантово-химическими расчетами эффективных атомных зарядов на атомах 3, 6, 13, величины которых для структур **119–122** практически одинаковы. Величины эффективных атомных зарядов приведены в таблице 34.

Величины эффективных атомных зарядов в ат. ед. на атомах 3, 6, 13  
для структур 119–122

№ п/п	Структурная формула	Номера атомов		
		13	6	3
1	2	3	4	5
119		0,307	-0,047	-0,188
121		0,307	-0,046	-0,187
120		0,304	-0,047	-0,188
122		0,303	-0,046	-0,187

Изучая поведение енаминов **127**, **128**, **172**, **173**, полученных из 6-амино-2,3-диметилиндола и этиловых эфиров ацетоуксунной (для **127**, **128**) и трифторацетоуксунной кислот (для **172**, **173**) в термических условиях, мы преследовали цель получения соответствующих пирролохинолинов, в том числе трифтоорметилзамещенных. При этом наличие в исследуемых соединениях двух свободных *орто*-положений (5; 7) к енаминной цепи как обычно создает проблему направления циклообразования, то есть характера сочленения колец в образующихся пирролохинолинах.

Кипячение енаминов **127**, **172** в дифениле приводит к соединениям, которым, согласно спектральным данным, приписаны структуры ангулярных пирроло[2,3-f]хинолинов **361**, **362** (табл. 35).



Метилзамещенные енамины **128** и **173** в аналогичных условиях циклизуются неоднозначно с образованием смеси пирролохинолинов **363**, **364** (7:1) и **365**, **366** (3:1).

Из-за низкой растворимости и малой подвижности на сорбентах, как изомеры **363**, **364**, так и **365**, **366** в индивидуальном виде выделены не были. Их соотношение оценивали по интегральным интенсивностям сигналов характеристических протонов изомеров в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в реакционной смеси.

Таблица 35

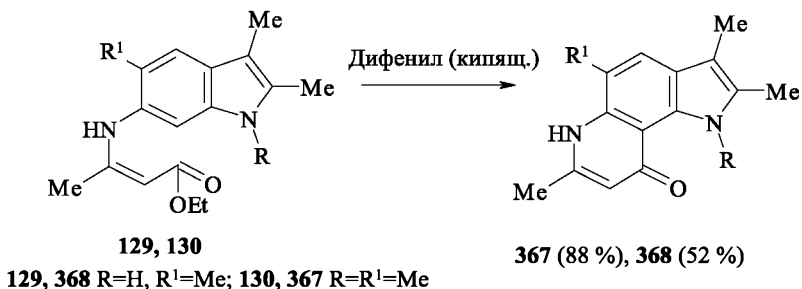
Исходный $\beta$ -(индолилами-но)кродонат	Образующиеся пирролохинолины		Радикалы соединений		Выход пирролохинолинов, %		Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
	тип П <sub>4</sub>	тип П <sub>3</sub>	R	R <sup>1</sup>	тип П <sub>4</sub>	тип П <sub>3</sub>	
<b>127</b>	<b>361</b>	—	Me	H	90	—	25, с. 157; 59
<b>172</b> (Z:E 5:1)	<b>362</b>	—	CF <sub>3</sub>	H	67	—	28, с. 5 6–57; 62
<b>128</b>	<b>363</b>	<b>364</b>	Me	Me	96*		28, с. 57
<b>173</b> (Z: E 6,5:1)	<b>365</b>	<b>366</b>	CF <sub>3</sub>	Me	80*		28, с. 56–57; 62

\* Соотношение **363** : **364**, 7 : 1 по интегральной интенсивности характеристических протонов в спектре ЯМР $^1\text{H}$  (общий выход изомеров 96 %); соотношение **365** : **366**, 3 : 1 по интегральной интенсивности характеристических протонов в спектре ЯМР $^1\text{H}$  (общий выход изомеров 80 %)



Таким образом, направление циклизации енаминов **127**, **128**, **172**, **173** с исключительным или преимущественным образованием пирролохинолинов с угловым сочленением колец подтверждает большую реакционную способность одного из *орто*-положений (7) в данной замещенной индольной системе. Следует отметить, что и в термических условиях на образование угловых пирролохинолинов типа **364**, **366** сказываются пространственные требования группы N–Me, хотя и в меньшей степени.

Образование же углового пирролохинолона **367** протекает так же гладко, несмотря на стерические препятствия, создаваемые группой N–Me [25, с. 157; 54].

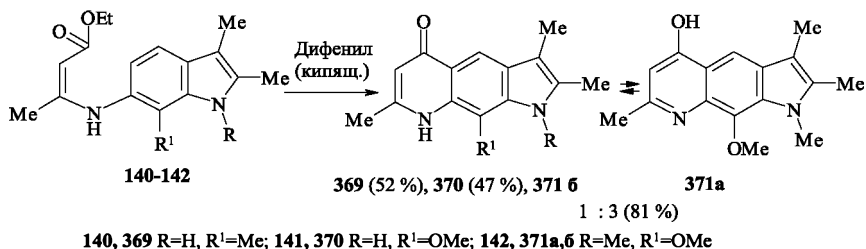


Легко превращается в пирролохинолон **368** и аминокротонат **129**.

Высокотемпературная циклизация аминокротоната **131** при отсутствии пространственных препятствий для замыкания пиридинового цикла требует увеличения времени реакции (в силу дезактивирующего влияния метоксильного заместителя, расположенного в *мета*-положении к месту атаки), что приводит к сильному осмолению, это затрудняет выделение образующегося пирролохинолона в чистом виде, и можно констатировать его образование лишь качественно по данным ТСХ.

Интересно было выяснить, возможно ли образование линейной пирролохинолиновой системы в условиях, когда ангулярная циклизация невозможна из-за наличия заместителя в положении 7 6-аминоиндола.

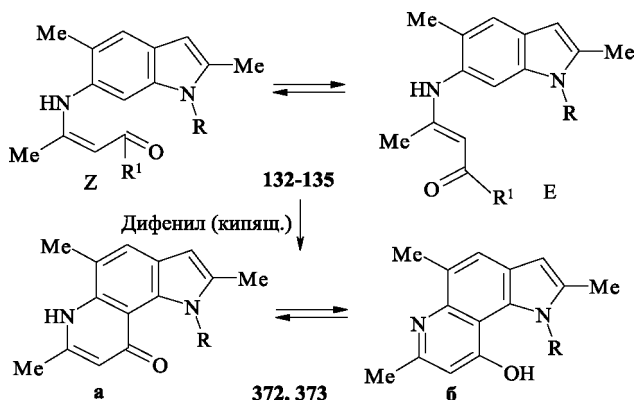
Мы показали, что при кипячении аминокротонатов **140–142** в дифениле легко и с хорошим выходом образуются линейные пирролохинолоны **369–371** [25, с. 158–159; 54; 28, с. 62; 44].



При этом для аминокетонатов **141**, **142** не наблюдали какого-либо дезактивирующего влияния метоксильной группы, в отличие от соединений **115** и **131**.

Нами также исследовано влияние на ход циклизации заместителя в α-положении пиррольного кольца. Так, 3-незамещенные индолил-6-енамины **132–135** были исследованы в реакции термической циклизации (кипячение в дифениле) [30, с. 74; 55].

В отличие от енаминокетонов, соединения **132–135**, в молекулах которых расчетный эффективный положительный заряд на углероде C=O сложноэфирной группы на 0,10 атомных единиц выше (табл. 36) и имеется достаточный для циклизации отрицательный заряд на атоме C(7), при кипячении в дифениле легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-f]хинолины **372**, **373** с угловым сочленением колец. Так как различие в величинах эффективных зарядов на атомах C(7), C(3) незначительно, сшивание молекул с участием третьего углеродного атома не реализуется, поэтому пирролохинолины после термоллиза получаются довольно чистыми без примеси полимерной смолы.

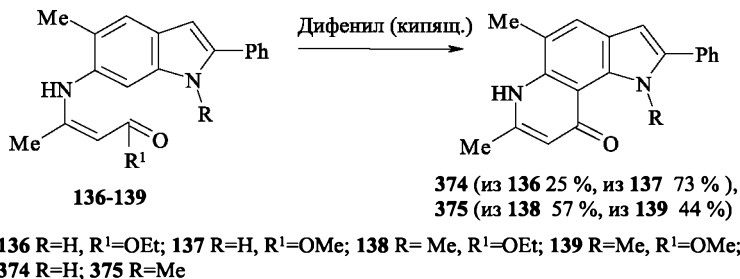


Расчетные величины эффективных зарядов (ат. ед) на некоторых атомах углерода для структур 132–135

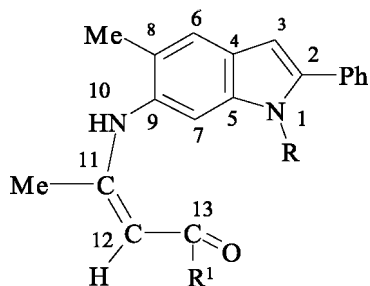
Атом углерода	Структура			
	132	133	134	135
C(3)	-0,156	-0,156	-0,163	-0,163
C(7)	-0,122	-0,121	-0,123	-0,122
C=O	0,444	0,441	0,446	0,443

Об образовании пирролохинолинов **372**, **373** свидетельствуют спектры ЯМР  $^1\text{H}$ . Так, в спектре соединения **372** обнаруживаются одиночные сигналы протонов 2–, 5–, 7– $\text{CH}_3$ , H–1, –3, –4, –6, –8, причем величина химического сдвига H–8 (6,16 м.д.) свидетельствует о  $\gamma$ -хинолоновой структуре **а**. Анализируя спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **373**, следует констатировать, что пирролохинолин имеет исключительно гидроксихинолиновую форму **б** (химический сдвиг сигнала протона H–8 7,92 м.д.). Наши выводы строго согласуются с теоретическими спектрами и литературными данными.

Индолиленамины **136–139**, полученные из аминокетидов **25**, **26** и  $\beta$ -кетозэфиров (метилового и этилового эфиров ацетоуксусной кислоты), при кипячении в дифениле легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-*f*]хинолины **374**, **375** [30, 71–73; 56].



Таким образом, эфиры 3-амино(индолил-6-)кетоновой кислоты **136–139** легко в термических условиях превращаются в соответствующие пирролохинолины **374**, **375** с угловым сочленением колец. Следует подчеркнуть, что наблюдаемая активность метиловых и этиловых эфиров в реакциях термической циклизации примерно одинаковая, что связано с незначительным различием положительного эффективного заряда на углеродах сложноэфирных групп, как видно из таблицы 37 (рис. 13).



**136-139**

**136** R=H, R¹=OEt; **137** R=H, R¹=OMe;  
**138** R= Me, R¹=OEt; **139** R=Me, R¹=OMe

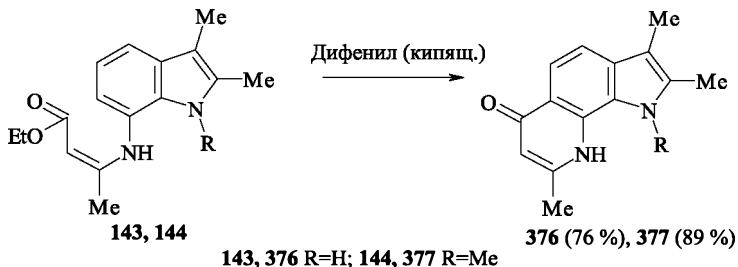
**Рис. 13**

Таблица 37

**Величины эффективных зарядов (в ат. ед.) на углеродных атомах молекул структур 136–139**

Номер атома	Структуры			
	137	139	136	138
3	-0,143	-0,150	-0,143	-0,141
7	-0,073	-0,075	-0,074	-0,076
13	0,437	0,437	0,440	0,440

Изучение 2,3-диметилзамещенных индолил-7-енаминов в условиях высокотемпературной циклизации (кипячение в дифениле) было направлено на выявление возможности замыкания цикла не только в соответствующую пирролохинолоновую структуру, но и в 1,7-дизапиноиндолную. Однако енаминокротонаты **143** и **144** превращаются в соответствующие пирроло[3,2-*h*]хинолоны **376** и **377** [27, с. 94–95; 57].



Образование возможной 1,7-дiazепиноиндольной структуры даже в случае соединения **143** (R=H) не происходит, то есть альтернативное замыкание цикла по пиррольному азоту и в термических условиях не реализуется.

Единственный индолил-4-енамин **145**, изученный в реакции термической циклизации, получен из аминокиндола **37** и метилового эфира ацетоксусной кислоты.



При этом соединение **145** при кипячении в дифениле циклизуется с участием C(5) индола и углерода сложноэфирной группы, превращаясь в пирролохинолин **378** [30, с. 87–90; 58].

Об образовании пирролохинолина **378** свидетельствуют спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$ . Величина химического сдвига H-3, согласно литературным данным и расчетным спектрам, свидетельствует о хинолоновой структуре соединения **378**.

Возможную термическую циклизацию молекул структуры **145** (рис. 14) можно рассматривать как электрофильную атаку атома C(13) на атом C(8), не исключая атаку на атом C(3). Реакция циклизации протекает под зарядовым контролем и определяется величинами эффективных зарядов на взаимодействующих атомах.

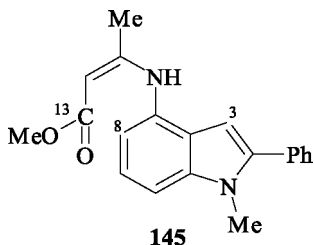


Рис. 14

В таблице 38 приведены результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах молекулы структуры **145** системе **а**.

Таблица 38

Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах структуры **145**

Номера атомов углерода		
3	8	13
-0,159	-0,158	0,425

Как видно из данных таблицы 38, молекула структуры **145**, имея на атоме С(8) немного больший по величине отрицательный эффективный заряд, по сравнению с атомом С(3), а также достаточный для электрофильной атаки эффективный положительный заряд на атоме С(13), превращается в пирролохинолиновую систему.

Подобное сообщалось ранее нами при изучении поведения 4-амино-1-метил-2-фенилиндола с ацетилацетоном в условиях реакции Комба. При этом было обнаружено, что термоллиз первичного продукта реакции – енаминокетона **99** приводит к осмолению. То же самое наблюдается при обработке этого же енамина кислотными агентами. Для объяснения такой невозможности протекания реакции циклообразования нами проведены квантово-химические расчеты молекул енаминкетона и его дипротонированной формы (рис. 15).

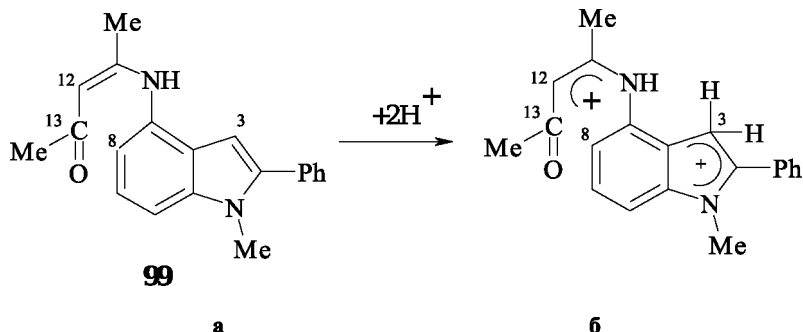


Рис. 15

Результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах структуры **99** в системах **а** и **б** приведены в таблице 39.

Таблица 39

Значения эффективных зарядов на отдельных атомах (в ат. ед.)  
для структур 99а, 99б

Тип структуры	Номера атомов углерода			
	3	8	12	13
<b>378 а</b>	–0,145	–0,166	–0,391	0,347
<b>378 б</b>	–0,057	–0,036	–0,203	0,337

Как видно из таблицы 39, для структуры **99 а** положительный заряд на карбонильном атоме углерода на 0,08 ат. ед. меньше, чем на сложно-эфирной группе структуры **145**, рассмотренной на рисунке 14, что, по-видимому, исключает возможность термической циклизации. В возможных дипротонированных структурах резко уменьшается электронная плотность на С(8) атоме. При этом заряд на С(13) практически не изменяется. Полученные данные объясняют невозможность протекания реакции циклизации в енамине **99**.

По спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  нельзя однозначно судить о тонком строении пирролохинолинов, полученных из индолиламинокротонатов (термическая циклизация), хотя согласно спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  в растворе ДМСО по величине химического сдвига  $\beta$ -Н пиридинового фрагмента, для большинства из них как и для соединений, полученных из индолиламинов, характерна хинолоновая таутомерная а форма (рис. 16).

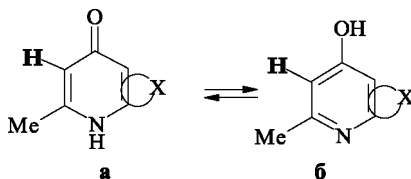


Рис. 16

Приведенная равновесная система обнаружена лишь для пирролохинолинов 371, 373.

### 3.7 Термическая циклизация индолиламинопроизводных диэтилового эфира фумаровой кислоты

Нами изучено поведение индолил-5-аминопроизводных диэтилового эфира фумаровой кислоты **189–199** (табл. 40).

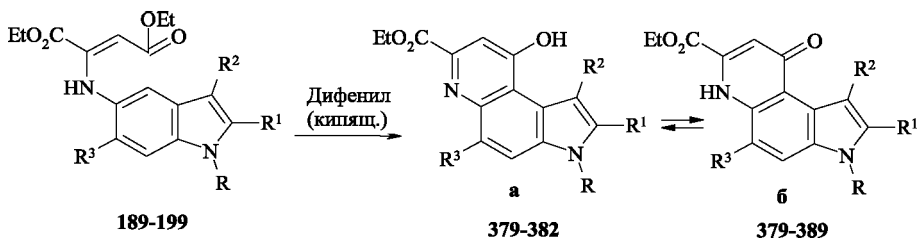


Таблица 40

Исходный енимин	Образующийся пирролохинолин					Выход пирро- лохи- ноли- на, %	Ссылка на ист. лит., в кот. при- водятся спек- тральные и / или физ.-хим. харак- теристики пир- ролохинолинов
	Номер	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
<b>195</b>	<b>379 а : 379 б (7 : 1)</b>	H	Me	Me	Me	81	29, с. 58; 68
<b>197</b>	<b>380 а : 380 б (6 : 1)</b>	Me	Me	Me	Me	66	29, с. 68; 68
<b>198</b>	<b>381 а : 381 б (8 : 1)</b>	H	Ph	H	Me	57	29, с. 68; 68
<b>199</b>	<b>382 а : 382 б (8 : 1)</b>	Me	Ph	H	Me	41	29, с. 68; 68
<b>196</b>	<b>383б</b>	H	Me	Me	OMe	23	29, с. 69; 68
<b>190</b>	<b>384б</b>	H	Me	H	H	69	29, с. 70; 68
<b>193</b>	<b>385б</b>	Me	Me	H	H	41	29, с. 70; 68
<b>191</b>	<b>386б</b>	H	Ph	H	H	76	29, с. 70; 68
<b>194</b>	<b>387б</b>	Me	Ph	H	H	95	29, с. 70; 68
<b>189</b>	<b>388б</b>	H	Me	Me	H	84	29, с. 71; 68
<b>192</b>	<b>389б</b>	Me	Me	Me	H	54	29, с. 71; 68

При этом из енимина **195** после 20 мин. нагревания в дифениле при 280°C получено соединение, которому, согласно спектральным данным, приписана структура **379**.

Исходя из расчетных спектров таутомеров **379 а\***, **б\*** и конкретно химического сдвига β-пиридинового протона Н-8 (8,05 м.д. для **а\***, 6,73 м.д. для **б\***), сигнал в области 7,60 м.д. можно отнести к гидроксихинолиновой форме соединения **379**, а 6,60 м.д. (в семь раз менее интенсивный) – п-хинолоновой. Таким образом, в ДМСО-d<sub>6</sub>, пирролохинолин **379** находится преимущественно в форме **а**.

Аналогичный результат получен и при термоллизе метилированного по пиррольному атому азота енимина **197**.

3-Метилзамещенный пирролохинолин **380** заведомо углового строения согласно спектру ЯМР <sup>1</sup>H, также как и его не метилированный аналог **379** в ДМСО-d<sub>6</sub> находится преимущественно в гидроксихинолиновой



форме. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **380** наблюдаются те же закономерности, что и для пирролохинолина **379**.

Пирроло[3,2-*f*]хинолины **381**, **382** с  $\alpha$ -фенильной группой в пиррольном кольце целенаправленно получены нами аналогично термической циклизации соответствующих енаминов **198**, **199**.

Согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , полученные пирролохинолины **381**, **382** также находятся преимущественно в гидросихинолиновой форме **а**. Таким образом, характер заместителя (Me, H) в положении 3 не оказывает существенного влияния на соотношение форм **а** и **б** полученных пирролохинолинов **379–382**.

Однако при замене заместителя Me в положении 6 на OMe в исходном соединении, то есть при термоллизе енамина **196**, образуется пирролохинолин углового строения **383**, спектр ЯМР  $^1\text{H}$  которого в  $\text{DMSO-}d_6$  больше свидетельствует о его хинолоновой форме **б**, на основании сравнения химических сдвигов протонов в расчетном спектре.

Так, сигналы H–8 для форм **а\*** и **б\*** должны проявиться в области 8,15 и 6,73 м.д. соответственно, в реальном спектре сигнал этого протона наблюдается при 7,03 м.д. Форму **б** пирролохинолина **383** подтверждает и слабопольный сдвиг сигнала протонов 1–Me, по-видимому, из-за дезэкранирующего влияния карбонильной группы, что также хорошо согласуется с расчетным спектром формы **б**.

Использование в реакциях термической циклизации незамещенных в бензольном кольце енаминов **189–194**, помимо разработки на их основе способа получения соответствующих пирролохинолинов, преследовало цель выяснения направления аннелирования пиридинового цикла при двух свободных положениях к аминогруппе в бензольном кольце индольного бицикла. При этом также прослеживалось влияние характера заместителя в пиррольной части молекулы, так как имеются данные для других енаминов о зависимости образования угловой ([3,2-*f*]) и линейной ([2,3-*g*]) пирролохинолиновых систем от стерических требований  $\beta$ -заместителя в пиррольном кольце.

Исходя из этого, следовало ожидать, что енамины, не замещенные по положению 3, должны циклизоваться по положению 4 с образованием соответствующих пирроло[3,2-*f*]хинолинов. Действительно, соединения **190**, **193** при нагревании в дифениле превращаются в пирролохинолины **384б**, **385б**.

Енамины **191**, **194**, образованные из 5-амино-2-фенил-, 5-амино-1-метил-2-фенилиндолов ведут, себя в термической реакции аналогично, как и их 2-метилированные аналоги **190**, **193**.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **386б**, **387б**, полученных при циклизации енаминов **191**, **194**, наблюдаются два дублета H–4, H–5 с  $J=8$  Гц, свидетельствующие об образовании пирроло[3,2-*f*]хинолинов за счет реа-

лизации замыкания пиридинового цикла исключительно на атом углерода в положении 4. Наличие в спектрах как пирролохинолина **386**, так и пирролохинолина **387** синглетного сигнала в области 6,72 м.д., принадлежащего, согласно расчетным спектрам, протону Н-8, дает возможность утверждать о хинолоновой (**6**) структуре полученных соединений. Угловое строение и форма **6** пирролохинолинов **386**, **387** подтверждают также сильное дезранирование, по-видимому, *пери*-карбонильной группой, сигналы протона Н-1 (7,98 м.д. для **386** 7,80 м.д. для **387**).

Можно было ожидать получения пирролохинолинов с линейным соединением колец при усилении стерических требований заместителя в  $\beta$ -положении пиррольного кольца енамина, что создает затруднения для циклизации по положению четыре индола.

Однако енамины **189**, **192**, полученные из 5-амино-2,3-диметил-, 5-амино-1,2,3-триметилиндолов и щавелевоуксусного эфира в условиях термической циклизации, как и все предыдущие, однозначно превращаются в угловые пирролохинолины **3886**, **3896**.

Подтверждение этому: наличие двух дублетных сигналов в ароматической области спектров ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений **3886**, **3896**. Химические сдвиги сигналов Н-8 (6,60 м.д.) свидетельствуют о форме **6** обсуждаемых соединений. Таким образом, енамины **189–194** в условиях термической циклизации превращаются в соответствующие пирроло[3,2-*f*]хинолины, которые при этом имеют преимущественно или исключительно форму **6**.

Нами исследовано поведение соединений **202–207**, полученных из 6-амино-5-метил-, 5-метоксизамещенных индолов и щавелевоуксусного эфира, при высокой температуре с целью разработки целенаправленных методов синтеза пирроло[2,3-*f*]хинолинов с  $\alpha$ -этоксикарбонил содержащим  $\gamma$ -хинолоновым фрагментом, структурных аналогов витамина Р<sub>9</sub>Q – 2,7,9-трикарбокси-1Н-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-диона. При термоллизе енаминов в кипящем дифениле из соединения **202** получен пирроло[2,3-*f*]хинолин **390**, для которого в растворе  $\text{DMCO-d}_6$  зафиксированы обе формы (**а**, **6**) примерно в одинаковом соотношении (табл. 41).

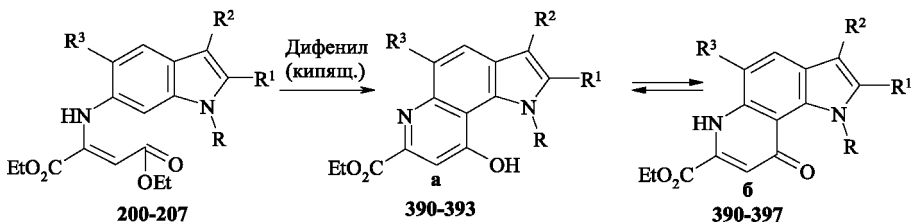


Таблица 41

Исход- ный енамин	Образующийся пирролохинолин					Выход пирро- лохи- ноли- на, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приво- дятся спектраль- ные и / или физ.- хим. характери- стики пирролохи- нолинов
	№ соединения	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
202	390а : 390б (1 : 1)	H	Me	Me	Me	58	29, с. 72; 69
203	391а : 391б (1 : 1)	Me	Me	Me	Me	57	29, с. 72; 69
206	392а : 392б (1 : 1)	H	Me	H	Me	76	30, с. 73–75
207	393а : 393б (1 : 1)	Me	Me	H	Me	80	30, с. 73–75
204	394б	H	Me	Me	OMe	96	29, с. 73; 69
205	395б	Me	Me	Me	OMe	67	29, с. 73; 69
200	396б	H	Me	Me	H	80	29, с. 73; 69
201	397б	Me	Me	Me	H	64	29, с. 73; 69

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **390** имеются сигналы всех протонов как для формы **а**, так и для формы **б**, отличающиеся по химическим сдвигам. Так, сигнал протона Н–8 для гидроксихинолиновой структуры проявляется в области 7,72 м.д., а для *n*-хинолоновой – 6,75 м.д., что согласуется с данными расчетных спектров. Также легко, независимо от некоторой стерической затрудненности положения 7, подвергается термической циклизации N–Me замещенный енамин **203**. При этом в спектре ЯМР <sup>1</sup>H выделенного пирролохинолина **391** наблюдаются практически те же закономерности, что и в спектре для метилированного аналога, а именно смесь **а** и **б** форм примерно в одинаковом соотношении.

Нами также прослежено влияние на ход циклизации заместителя в α-положении пиррольного кольца. Соединения **206**, **207** были исследованы в реакции термической циклизации (кипячение в дифениле). В отличие от енаминокетонов соединения **206**, **207**, в молекулах которых расчетный эффективный положительный заряд на углероде C=O сложноэфирной группы на 0,10 атомных единиц выше (табл. 19) и имеется достаточный для циклизации отрицательный заряд на атоме C(7), при кипячении в дифениле легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-*f*]хинолины **392**, **393** с угловым сочленением колец. Так как различие в величинах эффективных зарядов на атомах C(7), C(3) незначительно, сшивание молекул с участием третьего углеродного атома не реализуется, поэтому пирролохинолины после термоллиза получаются довольно чистыми без примеси полимерной смолы (табл. 42).

Для пирролохинолинов же **392**, **393** в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H зафиксированы смеси **а** и **б** форм примерно в одинаковом соотношении, аналогично пирролохинолинам **390**, **391**.

**Расчетные величины эффективных зарядов (ат. ед) на некоторых атомах углерода для структур 206, 207**

Атом углерода	Структура	
	206	207
C(3)	-0,157	-0,163
C(7)	-0,121	-0,123
C=O	0,432	0,434

Несколько труднее протекает процесс образования пирролохинолинов **394, 395** из 5-метоксизамещенных енаминов **204, 205**, что выражается в увеличении времени нагревания для окончания реакции.

Согласно спектрам ЯМР  $^1\text{H}$  полученные соединения **394, 395** находятся исключительно в форме **б** (химические сдвиги H–8 составляют 6,73 м.д. для пирролохинолина **394** и 6,65 м.д. для N-метилированного аналога **395**).

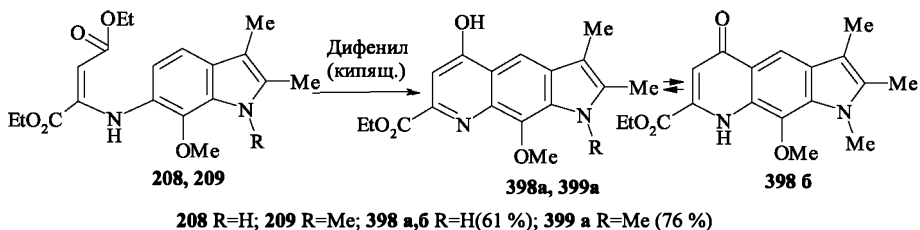
При термоллизе енаминов **200, 201** с двумя свободными к аминогруппе положениями (5; 7), не исключалось образование смеси пирролохинолинов линейного и углового строения. Однако, как и в случае енаминов, полученных из ацетоуксусного эфира, соединение **200** циклизуется исключительно в ангулярный пирролохинолин **396**.

Введение метильного заместителя к пиррольному атому азота с целью создания пространственных препятствий для атаки по положению 7 не изменяет направления циклообразования. Енамин **201** также превращается в соответствующий пирроло[2,3-f]хинолин **397**.

Угловое сочленение колец в молекулах выделенных соединений **396, 397** доказывает наличие в их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  двух дублетных сигналов H-4, -5 с  $J=8$  Гц, а форму **б** – химические сдвиги протона H–8 (6,75, 6,67 м.д.).

Таким образом, енамины **200–207**, полученные как из 5-замещенных, так и незамещенных 6-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира, в условиях термической циклизации превращаются в пирроло[2,3-f]хинолины. Характер заместителей у пиррольного атома азота также не влияет на направление замыкания пиридинового цикла.

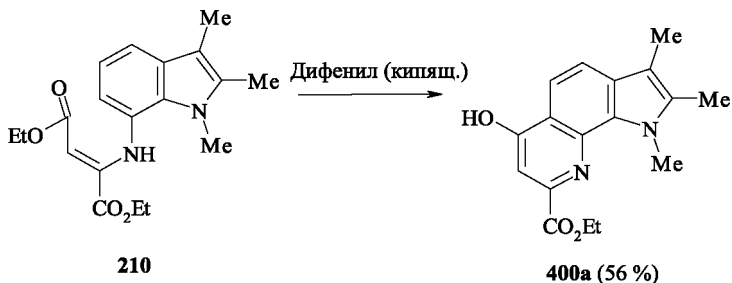
С целью разработки методов синтеза и получения линейных пирроло[3,2-g]хинолинов, нами исследовано поведение в кипящем дифениле енаминов **208, 209**, полученных из 6-амино-2,3-диметил-7-метокси- и 6-амино-1,2,3-тримети-7-метоксииндолов и щавелевоуксусного эфира. При этом выделены два пирроло[3,2-g]хинолина **398, 399** [29, с. 74–75; 69].



В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $\text{d}_6$  соединения **398**, полученного из енамина **208**, наблюдаются сигналы протонов как форм **a**, так и **b** в соотношении 8 : 1 по интегральной интенсивности сигнала протона Н-6, который для гидроксиквинолиновой формы (**a**) проявляется в области 7,46 м.д., а для таутомера **b** в области 6,64 м.д., что согласуется с расчетными спектрами. Пирролохинолин **399**, полученный из енамина **209**, согласно данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$  в тех же условиях, обнаруживается лишь в виде формы **a** (отсутствие следов сигналов протонов таутомера **b**).

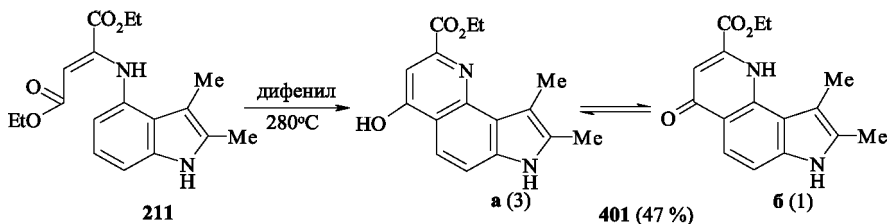
Итак, пирроло[3,2-*g*]хинолиновая система легко (7-ОМе группа оказывает благоприятное влияние на циклизацию) формируется с участием щавелевоуксусного эфира только из 6-амино-7-замещенных индолов.

При нагревании в дифениле диэтиловый эфир индолиламинофумаровой кислоты **210** циклизуется с образованием пирроло[3,2-*h*]хинолина **400** [29, с. 75; 70].



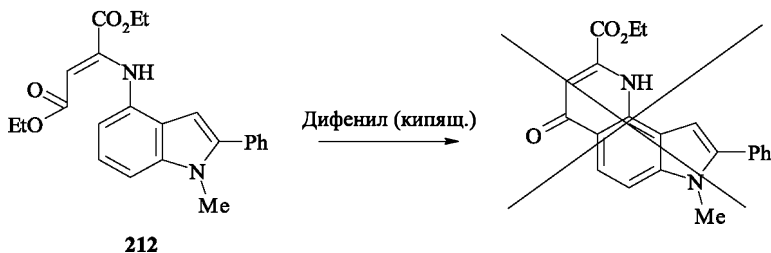
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **400** наблюдается химический сдвиг сигнала протона Н-7 (7,48 м.д.), что свидетельствует о гидроксиквинолиновой (**a**) структуре полученного пирролохинолина.

Продукт конденсации 4-амино-2,3-диметилиндолола с щавелевоуксусным эфиром **211** в кипящем дифениле превращается в пирролохинолин **401** [28, с. 45].



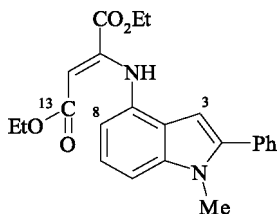
Согласно данным спектра ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $d_6$  соединение **401** находится в двух таутомерных формах: гидросихинолиновой (**a**) и *n*-хинолоновой (**б**) в соотношении 3 : 1 (по интегральной интенсивности протонов). В спектре имеются синглеты 4–ОН (11,34 м.д. для **a** формы) и Н–1 (9,73 м.д. для **б** формы). Как видно из спектра, отличие таутомеров **401a**, **401b** заключается в различных химических сдвигах сигналов одно-типных протонов. В качестве основного критерия нами использовано существенное различие (0,8 м.д.) в химических сдвигах сигнала протона 3–Н. Исходя из того, что этот атом водорода как в форме **a**, так и в форме **б** прочно связан с углеродом и практически не подвержен обменным процессам, правомерно отнесение его сигнала для разных таутомеров на основании их расчетных спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Сигналы протона 3–Н таутомера **a** проявляются в области 7,97 м.д., а сигнал того же протона в форме **б** в области 6,75 м.д.

Совершенно неожиданным оказалось поведение енамина **212**, который, даже при длительном нагревании в кипящем дифениле, не дает даже следов продукта циклизации [30, с. 87–90].



В случае этого енамина из реакционной смеси выделяется исходное соединение.

Возможную термическую циклизацию молекул структуры **212** (рис. 8) можно рассматривать как электрофильную атаку атома С(13) на атом С(8), не исключая атаку на атом С(3). Реакция циклизации должна протекать под зарядовым контролем и определяться величинами эффективных зарядов на взаимодействующих атомах (рис. 17).



212

Рис. 17

В таблице 20 приведены результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах молекул структуры **212** (табл. 43).

Таблица 43

Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах структур **212**

Номер структуры	Номера атомов углерода		
	3	8	13
<b>212</b>	-0,160	-0,125	0,335

Как видно из данных таблицы 22, в молекуле структуры **212** эффективный положительный заряд на атоме C(13) на 0,09 ат. ед. меньше, чем на сложноэфирной группе структуры **145**, рассмотренной на рисунке 6, что, по-видимому, недостаточно для электрофильного замыкания как пиридинового, так и азепинового цикла.

Таким образом, пирролохинолины, полученные термической циклизацией индолиламинофумаратов, в растворе ДМСО обнаруживаются в зависимости от строения в гироксихинолиновой (а) и *п*-хинолоновой (б) таутомерных формах (рис. 18) [29, с. 76–79].

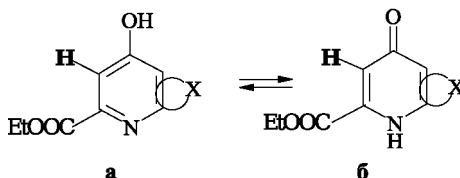


Рис. 18

В качестве основного критерия при доказательстве структуры таутомеров, так же как и в случае пирролохинолинов на основе енаминов,

амидов ацетоуксусной и трифторацетоуксусной кислот, использовали различие в химических сдвигах  $\beta$ -протона пиридинового кольца. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО сигнал  $\beta$ -H для формы **a** проявляется на 1 м.д. в более слабых полях, чем для **b** формы. Это хорошо согласуется с расчетными спектрами.

Для всех полученных и исследованных нами пирролохинолинов на основе аминокротонатов и ацетоуксусного-, трифторацетоуксусного-, щавелевоуксусного эфиров прослеживается нахождение в той или иной таутомерной форме в зависимости от структуры и характера замещения [78].

### 3.8 Термическая циклизация N-(индолил)аминометил-малонатов

При термической циклизации N-арил- или гетариламинометил-малонатов происходит аннелирование пиридинового цикла с окси- и этоксикарбонильными группами. Условия проведения реакции немного мягче (кипячение в даутерме или дифенилоксиде, 250 °C) по сравнению с циклизацией аминокротонатов (кипячение в дифениле, 280 °C), что, по-видимому, связано с взаимной активацией двух этоксикарбонильных групп. Формирование пиридинового цикла на основе конденсированных ароматических или гетероароматических аминов по этой реакции в большинстве примеров приводит к ангулярно сочлененным системам, хотя имеются случаи образования смеси углового и линейного изомеров. Соединения с линейным сочленением колец также образуются, если использовать амины с одним свободным *орто*-положением. Мы изучили синтез пирролохинолинов с функциональными группами в пиридиновом кольце.

Оказалось, что соединения **216**, **217**, **219** при нагревании в даутерме (смесь дифенила и дифенилоксида) образуют пирролохинолины углового строения **402–404** (табл. 44).



Аналогично эфир **215** превращается в соединение **405**. При этом  $\beta$ -метильная группа в пиррольном кольце енаминометилмалоната **215**

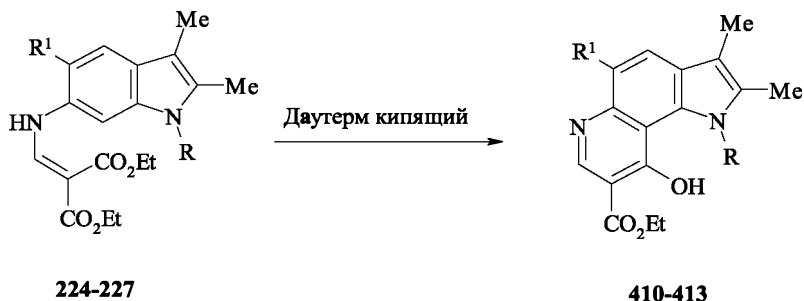


не препятствует образованию ангулярно сочлененного пирролохинолина **405**. В соединение подобного же строения **406** превращается при термолизе в даутерме и диэфир **218**. Пирролохинолины с заведомо угловым сочленением колец получают нагреванием в даутерме соединений **220–222**.

Таблица 44

Исходный N-(индолил)-аминометиленмалонат	Образующиеся пирролохинолины (тип П <sub>2</sub> )					Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
	№ соединения	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
<b>216</b>	<b>402</b>	H	Me	H	H	56	25, с. 160; 71
<b>217</b>	<b>403</b>	H	Ph	H	H	57	27, с. 80–81; 50
<b>219</b>	<b>404</b>	Me	Ph	H	H	48	27, с. 80–81; 50
<b>215</b>	<b>405</b>	H	Me	Me	H	68	25, с. 160; 71
<b>218</b>	<b>406</b>	Me	Me	Me	H	46	25, с. 160; 51
<b>220</b>	<b>407</b>	H	Me	Me	Me	76	25, с. 161; 34
<b>221</b>	<b>408</b>	H	Me	Me	OMe	58	25, с. 161; 34
<b>222</b>	<b>409</b>	Me	Me	Me	OMe	75	27, с. 72–73; 61

Основным продуктом высокотемпературной циклизации N-(2,3-диметил-6-)аминометиленмалонowego эфира **224** оказывается пирролохинолин **410** углового строения за счет внутримолекулярного ацилирования с атаккой по атому C(7) (табл. 45).



Пирролохинолины с таким же сочленением колец образуются при кипячении в даутерме индолиламинометиленмалонатов **225**, **226**, причем метильная группа у пиррольного атома азота в **226** не препятствует циклизации. Удастся выделить пирролохинолин и с метоксигруппой в положе-

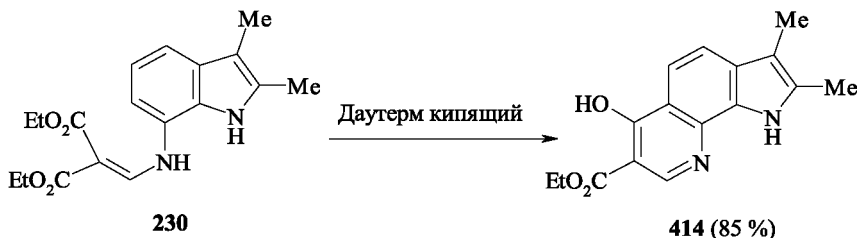
нии 5 в результате термоллиза соединения **413**, хотя и с большими трудностями.

Таблица 45

Исходный N-(индолил)-аминометиленмалонат	Образующиеся пирролохинолины (тип II <sub>4</sub> )			Выход пирролохинолина, %	Ссылка на ист. лит., в кот. приводятся спектральные и / или физ.-хим. характеристики пирролохинолинов
	№ соединения	R	R <sup>1</sup>		
<b>224</b>	<b>410</b>	H	H	70	25, с. 161; 71
<b>225</b>	<b>411</b>	H	Me	92	25, с. 162; 54
<b>226</b>	<b>412</b>	Me	Me	23	25, с. 162; 54
<b>227</b>	<b>413</b>	H	OMe	30	25, с. 162; 41

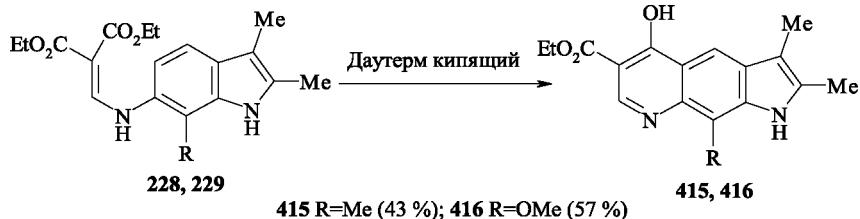
Таким образом, продукты конденсации аминокетонидов и этоксиметиленмалоната с группой OMe в положении 5 и 6, в отличие от аналогичных аминокетонидов, превращаются в соответствующие пирролохинолины, это объясняется, вероятно, их большой реакционной способностью, что требует менее высокой температуры при проведении реакции.

Енамин **230** в даутерме в течение 30 мин с хорошим выходом превращается в соответствующий пирролохинолин **414** [27, с. 95; 65].



Неожиданным оказалось то, что N-метилированный аналог соединения **230** – енаминоиндол **231** – не только в даутерме, но и при длительном нагревании в дифениле не превращается в соответствующий пирролохинолин, который обнаруживается в осмолившейся реакционной массе лишь хроматографически в следовых количествах.

Линейно сочлененные пирролохинолины с такими же функциональными группами в пиридиновом кольце легко образуются из 7-замещенных N-(индолил-6)аминометиленмалонатов **228**, **229** [25, с. 163; 43; 52].



Итак, термическая циклизация N-(индолил)аминометиленмалонатов, как и β-(индолиламино)кротонатов, независимо от стерических требований *peri*-заместителей в возникающих структурах, протекает строго специфично с образованием пирролохинолинов с угловым сочленением колец. Линейные аналоги так же можно получить, если исключить возможность альтернативного замыкания цикла введением заместителя в одно из *орто*-положений в исходном амине.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  пирролохинолинов, полученных нами из этоксиметиленмалонатов (М), помимо структуры, подтверждают и таутомерную оксихинолиновую форму (рис. 19). Сигнал α-протона пиридинового кольца во всех спектрах проявляется в виде синглета, в случае реализации оксоформы он был бы дублетным.

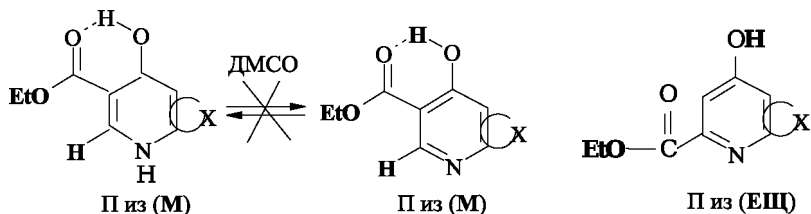


Рис. 19

Уширенный сигнал протона группы OH предполагает наличие ВВС между протоном гидроксила и этоксикарбонильной группы, что также подтверждается характером химических сдвигов протонов группы  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ . Сигналы протонов последней у П (из М) (триплет  $-\text{CH}_3$  и квадруплет  $-\text{CH}_2$ ) проявляются при 1,30–1,33 и 4,22–4,26 м.д. соответственно, в отличие от этоксикарбонильной группы в структурах (П из ЕЩ), где такое взаимодействие исключено (1,39–1,46 и 4,36–4,42 м.д.).

### 3.9 О сочленении колец у пирролохинолинов

Вопрос о структуре пирролохинолинов, то есть о сочленении колец, решался в основном с помощью данных ЯМР  $^1\text{H}$ , УФ спектроскопии и масс-спектрометрии (тонкое строение молекул, а именно возможные таутомерные формы рассмотрены в главах, посвященных синтезу).

#### 3.9.1 Спектры ЯМР $^1\text{H}$

Самым информативным при идентификации пирролохинолинов оказалась спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  [33]. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  незамещенных в бензольном кольце угловых изомеров ( $\Pi_2$ ,  $\Pi_4$ ) сигналы протонов бензольного кольца проявляются в виде двух дублетов АВ-системы ( $J = 8-9$  Гц) в отличие от линейных (типа  $\Pi_1$ ,  $\Pi_3$ ), где они дают два синглета. Следует отметить, что бензольные протоны АВ-системы в угловых системах ( $\Pi_2$ ,  $\Pi_4$ ) претерпевают небольшой сильнополюсный сдвиг по сравнению с таковыми в линейных изомерах.

Однако критерий оценки линейности и ангулярности по АВ-системе применим только для пирролохинолинов с алифатическими заместителями. У соединений с фенильными группами, где эти сигналы трудно выявить, отличие линейных изомеров от угловых проявляется в неравноценности протонов фенильной группы, связанной с  $\gamma$ -положением пиридинового кольца, а также в различии химических сдвигов  $\beta$ -протонов пиррольного и пиридинового циклов. В системах типа  $\Pi_2$ ,  $\Pi_4$  фенильная группа в  $\gamma$ -положении пиридинового фрагмента, по-видимому, выводится из плоскости общей ароматической системы. Естественно, протоны, попадающие под влияние кольцевых токов фенильного заместителя, экранированы. Особенно ярко это проявляется в спектре пирролохинолина  $\Pi_4$ , где сигнал протона группы NH смещается в область ароматических протонов (рис. 20).

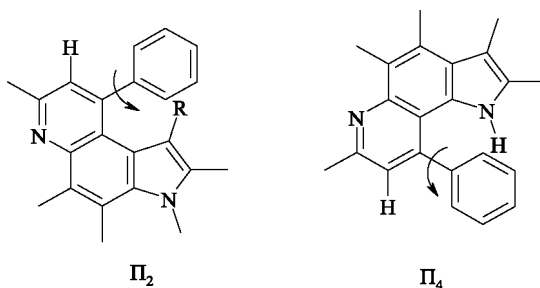


Рис. 20

Поворот фенильной группы влечет за собой изменение химического сдвига  $\beta$ -пиридинового протона, связанное, вероятно, с тем, что он частично выходит из-под влияния кольцевых токов фенила. И, наконец, протоны самой фенильной группы становятся неравноценными и проявляются в виде мультиплета (в отличие от синглета в спектрах изомерных линейных систем). Если фенильная группа оказывает экранирующее влияние, то метильные заместители, кислород или ОН способствуют смещению сигнала водородов *перу*-соседей в более слабое поле. Так, сигнал  $\gamma$ -пиридинового протона в структурах  $\Pi_2$ ,  $\Pi_4$  (это в основном пирролохинолины, полученные из аминокротонатов в условиях реакции Вильсмайера),  $R=H$ ,  $R^1=H$ , Me дезэкранированы по сравнению с линейными аналогами. Различие в химических сдвигах достигает 0,3–0,5 м.д.

Отличаются по химическим сдвигам протонов *перу*-заместителей и пирролохинолины  $\Pi_2$  и  $\Pi_4$  с карбонильной и гидроксильной группами в  $\gamma$ -положении пиридинового кольца от изомерных линейных пирролохинолинов  $\Pi_1$ ,  $\Pi_3$  ( $R=Me$ ,  $OH$ ,  $O$ ;  $R^1=H$ ,  $Me$ ) (рис. 21). Упомянутые протоны в угловых системах проявляются в более слабых полях и особенно при отсутствии  $\beta$ -пиррольного заместителя ( $R^1=H$ ).

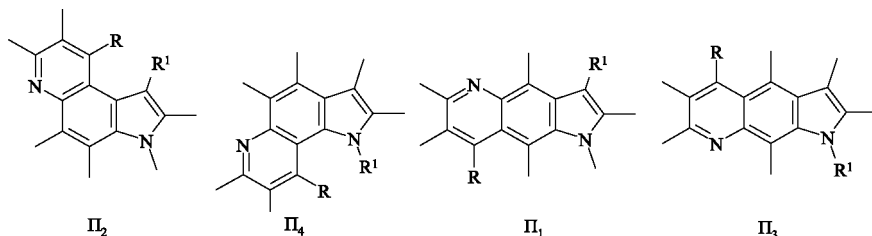


Рис. 21

В пределах одной пары изомеров отличить линейный  $\Pi_1$  от углового  $\Pi_2$  можно по химическим сдвигам протона N–H (пирр.), который проявляется в спектрах линейных структур  $\Pi_1$  на 0,3–0,5 м.д. в более сильных полях, чем для угловых структур  $\Pi_2$ .

### 3.9.2 Электронные спектры

Ультрафиолетовые спектры пирролохинолинов характеризуются, в зависимости от строения и заместителей, двумя, тремя или четырьмя максимумами поглощения. Коротковолновая полоса (в ряде случаев она дублетна) в области 200–240 нм характерна для всех типов пирролохинолинов, независимо от заместителей и строения и, по-видимому, обусловлена

$\pi$ - $\pi$  переходами в пиррольной части молекулы. Также характерно для пирролохинолинов наличие полосы поглощения в области 260–310 нм (а для нитропирролохинолинов она проявляется в более дальнем ультрафиолете (320–330 нм), связанная электронными переходами в пиридиновом кольце.

$\pi$ - $\pi$  переходы в бензольной части молекулы проявляются в виде плеча или третьей полосы обычно меньшей интенсивности, чем предыдущие, в области 340–380 нм. В ряде спектров присутствует и четвертая полоса поглощения в области 340–420 нм. В нашу задачу входило подробное изучение, разбор и расчет спектров, а также установление различия в электронных спектрах, присущие изомерным парам, и, как следствие, возможность применения этого метода для отнесения полученных пирролохинолинов к ряду угловых или линейных структур [79].

Оказалось, что отличие изомеров типа  $\Pi_1$  и  $\Pi_2$ , кроме структур с фенильными заместителями в пиридиновом кольце, проявляется в различной интенсивности двух коротковолновых полос поглощения: 200–240 и 260–310 нм. Интенсивность последней для  $\Pi_1$  всегда выше, чем более коротковолновой, а для  $\Pi_2$  ниже.

В характере спектров фенилзамещенных пирролохинолинов  $\Pi_1$  и  $\Pi_2$  не выявляется принципиальных различий.

Однако для растворов гидрохлоридов линейных  $\Pi_1$  в видимой области УФ спектра характерен bathochromный сдвиг длинноволновой полосы в отличие от угловых систем  $\Pi_2$ . У угловых систем  $\Pi_2$  при наличии в  $\beta$ -положении пиррольного кольца метильной группы резко падает интенсивность максимума при 370–380 нм по сравнению со спектрами изомеров  $\Pi_1$ . Казалось бы, введение метильной группы не должно существенно менять характер электронного спектра соединения. Однако в спектрах изомеров  $\Pi_1$  и  $\Pi_2$  наличие метильной группы в  $\beta$ -положении пиррольного кольца вызывает более сильное отличие друг от друга, чем при отсутствии этого заместителя. Все сказанное говорит в пользу того, что линейные изомеры  $\Pi_1$  в ряде случаев обладают большим сопряжением, чем угловые  $\Pi_2$ , где, по-видимому, из-за близкого расположения *пери*-заместителей происходит частичное нарушение компланарности. Степень нарушения компланарности зависит от стерических требований заместителей.

Электронные спектры изомерных пирролохинолинов  $\Pi_3$  и  $\Pi_4$  отличаются друг от друга в меньшей степени, хотя и в этом случае имеются некоторые закономерности. Так, для структур с алкильными и фенильными заместителями в спектрах угловых пирролохинолинов  $\Pi_4$  полоса, связанная с  $\pi$ - $\pi$  переходами в пиридиновом кольце (270–310 нм), bathochromно смещена на 10–15 нм по сравнению с таковой для линейных соединений  $\Pi_3$ . Кроме того, в спектрах линейных структур  $\Pi_3$  с алкильными группами

длинноволновое поглощение проявляется в виде четкой полосы, в то время как для угловых соединений  $\text{П}_4$  – в виде плеча меньшей интенсивности. Для фенилзамещенных пирролохинолинов структуры  $\text{П}_3$  характерно появление дополнительного максимума в области 410 нм. В спектрах пирролохинолинов с метоксигруппой в бензольном кольце у соединений  $\text{П}_3$  в положении 9, а у пирролохинолинов  $\text{П}_4$  – в положении 5 наблюдаются аналогичные различия, но выраженные резче, по-видимому, в связи с неодинаковым влиянием метоксильной группы на распределение электронной плотности в молекуле. По УФ спектрам можно судить о строении пирролохинолинов, полученных из 7-аминоиндолов. Идентичность спектров N-метилзамещенных пирролохинолинов  $\text{П}_5$  и продуктов циклизации енаминокетонов со свободным положением 1 говорит о подобии их структур.

Таким образом, закономерности, выявленные нами при анализе и сравнении УФ спектров различных пирролохинолинов, могут быть использованы при доказательстве их строения.

В УФ спектрах пирролохинолинов **379–401** обнаруживаются одинаковые закономерности, а именно: наличие трех интенсивных максимумов поглощения 215–240, 260–280, 315–330 и 350–380 нм с меньшим  $\lg \epsilon$ , причем коротковолновый максимум 215–240 нм для всех пирролохинолинов с угловым сочленением колец интенсивнее, чем полоса поглощения 260–280 нм.

ИК спектры продуктов циклизации **379–401** несколько отличаются от спектров исходных соединений **189–211**. И если область полосы поглощения свободной этоксикарбонильной группы в пирролохинолинах остается практически без изменений ( $1705\text{--}1728\text{ см}^{-1}$ ), то следующие сигналы, в отличие от енаминов, проявляются примерно на  $30\text{ см}^{-1}$  в области более коротких волн. Полосы валентных колебаний в области  $1614\text{--}1627^{-1}$ ,  $1566\text{--}1592\text{ см}^{-1}$  отвечают сопряженным с кислородом двойным связям в пиридиновой части молекулы.

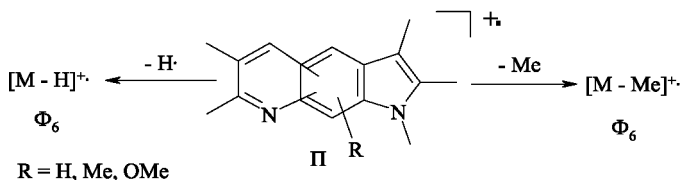
### 3.9.3 Масс-спектрометрия

Пирролохинолины в зависимости от заместителей обладают различной устойчивостью к электронной ионизации [25–30]. Наибольшее значение  $W_M$  (70–85 %) и, как правило, наиболее интенсивный пик молекулярного иона в масс-спектрах имеют соединения с фенильными заместителями. Увеличение числа метильных заместителей, а также метоксигруппа снижают стабильность молекулы к электронному удару. Также уменьшает значения  $W_M$  введение в молекулу этоксикарбонильного заместителя, нитро- или гидроксильной группы. Для таких пирролохинолинов величина

ны  $W_M$  изменяются в пределах (25–70 %). Наименее стабильны при электронном ударе соединения, имеющие одновременно этоксикарбонильную и гидроксигруппы. В масс-спектрах этих пирролохинолинов пик молекулярного иона малоинтенсивен, и его доля в полном ионном токе составляет не более 17–25 %. Наблюдаются отличия и в величинах  $W_M$  изомерных пирролохинолинов. Для линейных структур  $\Pi_1$ ,  $\Pi_3$  характерны большие значения  $W_M$ , то есть большая устойчивость к электронному удару, чем у соответствующих угловых пирролохинолинов  $\Pi_2$ ,  $\Pi_4$ . Некоторые изомеры отличаются и по другим критериям.

Распад пирролохинолинов, как линейных, так и угловых, без этоксикарбонильной группы в молекуле под действием электронного удара заключается в характерном для соединений, содержащих моно- или полиметилированный индольный фрагмент элиминирования радикалов H и Me (схема 10).

Схема 10



В масс-спектральном распаде пирролохинолинов с метоксигруппой в бензольном кольце доля ионов  $[M-Me]^+$  в полном ионном токе для соединений  $\Pi_3$  значительно больше, чем для угловых пирролохинолинов  $\Pi_2$ ,  $\Pi_4$ . Кроме того, в масс-спектрах метокси-пирролохинолинов наблюдаются пики ионов  $[M-CHO]^+$ , интенсивность которых, наоборот, больше в спектрах угловых систем  $\Pi_2$ ,  $\Pi_4$ .

Масс-спектры оксипирролохинолинов помимо пиков, связанных элиминированием H и Me, содержат также пики ионов  $[M-CHO]^+$ , характерных для распада фенолов.

Образующиеся под действием электронного удара молекулярные ионы пирролохинолинов с нитрогруппой довольно легко элиминируют нитрогруппу с последующим выбросом HCN [48]. Таким образом, первичный процесс диссоциативной ионизации нитропирролохинолинов связан с распадом пиридинового кольца. Ионы, образующиеся по этому направлению, вместе с молекулярным ионом составляют, как правило, более половины всех ионов в масс-спектре.

Масс-спектральный распад метилзамещенных трифторметилпирролохинолонов 302, 303, 307, 308, 311, 317-320, как и полиметилированных



индолов, подчиняется схеме 11 [80]. Значения  $J_{отн}$ , приведенные в таблице 46, свидетельствуют о высокой стабильности анализируемых пирролохинолонов.

Схема 11

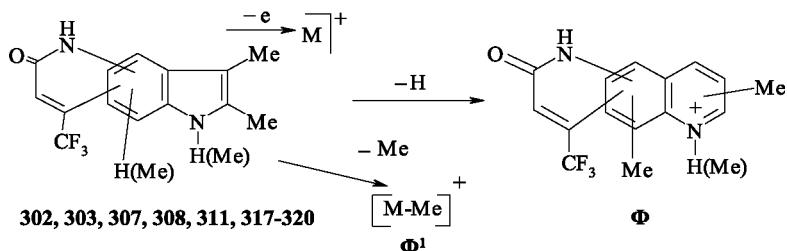
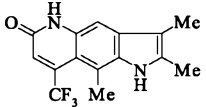
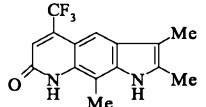
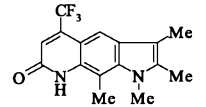
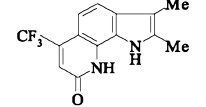
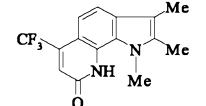


Таблица 46

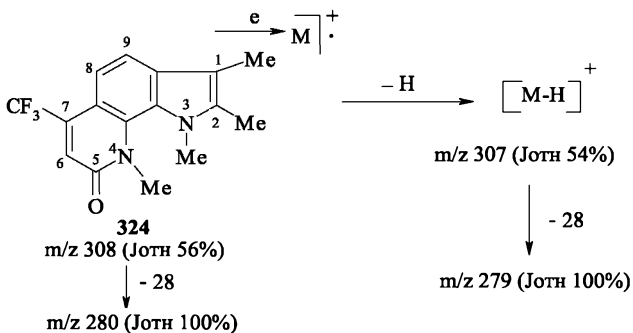
Значение  $J_{отн}$  в % для молекулярных и фрагментных ионов  $\Phi$ ,  $\Phi^1$  в масс-спектрах соединений 302, 303, 307, 308, 311, 317-320

№ п/п	Соединения	Масс-спектр, m/z ( $J_{отн}$ , %)		
		M	$\Phi$	$\Phi^1$
1	2	3	4	5
320		290 (100)	279 (83)	265 (37)
319		294 (100)	293 (87)	279 (48)
302		280 (100)	279 (73)	265 (40)
303		294 (100)	293 (73)	279 (38)

1	2	3	4	5
307		294 (100)	293 (67)	279 (29)
311		294 (100)	293 (61)	279 (29)
308		308 (100)	307 (45)	293 (59)
317		280 (100)	279 (96)	265 (34)
318		294 (100)	293 (90)	279 (50)

Введенная по азоту пиридинового кольца метильная группа (соединение **324**), по-видимому, способствует элиминированию оксида углерода с образованием пирролоиндола из молекулярного иона пирролохинолона, а также иона пирролохинолона из иона пиридохинолона (схема 12).

Схема 12



Введенная в бензольное кольцо метоксигруппа (соединения **315**, **316**) дестабилизирует пирролохинолоны к электронному удару (табл. 47). При этом изменяется схема масс-спектрального распада (схема 13).

Определяет при этом направление масс-спектрального распада O-Me группа. Молекулярный ион пирролохинолона **315** элиминирует метильный радикал с последующим отщеплением молекулы оксида углерода с максимальным пиком иона  $m/z 267$ . Аналогичная схема распада наблюдается и для пирролохинолона **316**. Соединение более устойчиво к действию электронного удара из-за наличия дополнительной метильной группы. Пик молекулярного иона  $m/z 324$  является самым интенсивным.

Схема 13

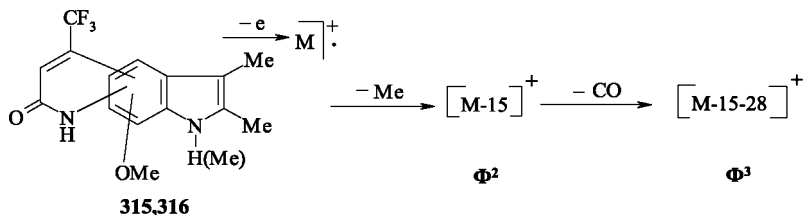


Таблица 47

Значение Jотн в % для молекулярных и фрагментных ионов  $\Phi^2$ ,  $\Phi^3$   
в масс-спектрах соединений **315**, **316**

№ п/п	Соединения	Масс-спектр, $m/z$ (Jотн, %)		
		M	$\Phi^2$	$\Phi^3$
<b>315</b>		310 (74)	295 (35)	267 (100)
<b>316</b>		324 (100)	309 (33)	291 (79)

В масс-спектре пирролохинолонов **309**, **313** (схема 14), кроме пиков молекулярного иона с максимальной интенсивностью, имеются сигналы с  $m/z [M-20]^+$  и  $[M-1-20]$ , обусловленные, по-видимому, элиминированием

HF от взаимодействующих *пери*-заместителей (CF<sub>3</sub>, N-H) и образованием иона полициклической структуры (табл. 48).

Схема 14

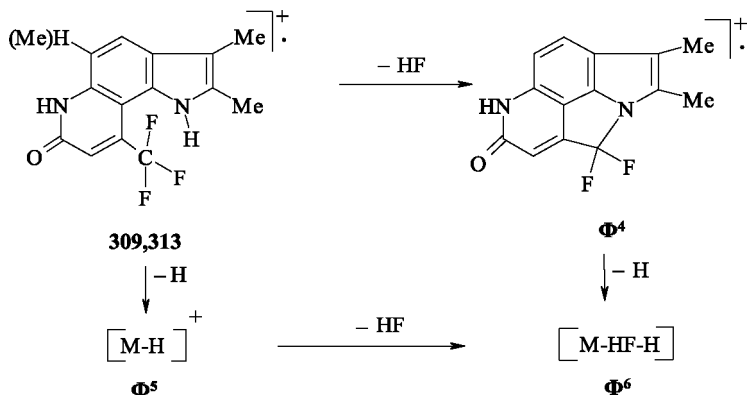
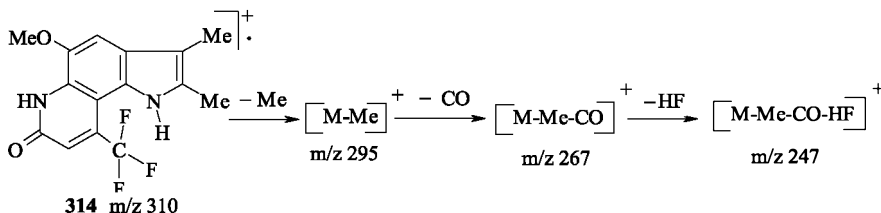


Таблица 48

Значения J<sub>отн</sub> в % для молекулярных и фрагментных ионов Φ<sup>4</sup>–Φ<sup>6</sup> в масс-спектрах соединений 309, 313

№ п/п	Соединения	Масс-спектр, m/z (J <sub>отн</sub> , %)			
		M	Φ <sup>4</sup>	Φ <sup>5</sup>	Φ <sup>6</sup>
309		100	23	30	45
313		100	10	–	23

В рассмотренном масс-спектральном распаде пирролохинолона **314**, помимо ионов Φ<sup>2</sup> (m/z 295), Φ<sup>3</sup> (m/z 267), обусловленных наличием метоксильной группы, имеется сигнал с m/z 247, по-видимому, образующийся по следующей схеме (схема 15).

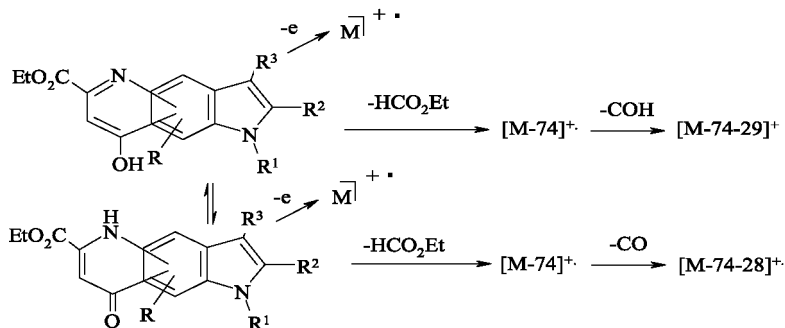


Таким образом, из анализа масс-спектрального распада различно со-  
члененных трифторпирролохинолонов следует, что они ведут себя как по-  
лиметилированные индолы и их метоксипроизводные. В случае наличия  
метоксильной группы первоначальное направление масс-спектрального  
распада определяет O—CH<sub>3</sub> группа.

При наличии в молекуле *пери*-расположенной к N-Нпиррольного  
кольца трифторметильной группы под действием электронного удара  
происходит элиминирование молекулы фтористого водорода с образова-  
нием полициклической структуры с узловым атомом азота.

Масс-спектральный распад пирролохинолинов с этоксикарбониль-  
ной группой определяется наличием последней, наряду с полиметилен-  
дольной частью молекулы (элиминирование H и Me), и протекает с обра-  
зованием ионов [M—C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>]<sup>+</sup> или [M—EtOH]<sup>+</sup>. Последние также характерны  
для масс-спектров пирролохинолинов, имеющих *орто*-расположенные  
этоксикарбонильную и гидроксильную группы.

Масс-спектральный распад пирролохинолинов **379–401**, полученных  
из индолиламинопроизводных диэтилового эфира фумаровой кислоты,  
под действием электронного удара подчиняется общей схеме 16 и хорошо  
согласуется с одним из направлений масс-спектрального распада енами-  
нов.



Для исследованных соединений значения стабильности к электронной ионизации ( $W_m$ ) зависят от характера заместителей. Так, N-Me и метоксизамещенные пирролохинолины более устойчивы к действию электронного удара. К тому же для этих структур в масс-спектрах, помимо ионов, обозначенных в вышеприведенной схеме, проявляются пики ионов  $[M-1]^+$ ,  $[M-15]^+$  и ионы, соответствующие элиминированию от последних молекулы этилформиата ( $[M-1-74]^+$ ,  $[M-15-74]^+$ ), далее CO ( $[M-1-74-28]^+$ ,  $[M-15-74-28]^+$ ). Интенсивность пика иона  $[M-74]^+$  для большинства соединений максимальна.

Таким образом, масс-спектрометрически можно надежно отличать и идентифицировать пирролохинолины разного класса и с различными заместителями. Масс-спектрометрия, помимо других физико-химических методов (УФ-спектроскопия, спектроскопия ЯМР), вполне применима для оценки сочленения колец у пирролохинолинов.

### 3.9.4 О направлении циклизации

Итак, 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолы могут быть использованы как исходные соединения для получения пирролохинолинов шести типов (отличающихся сочленением колец) с различными заместителями в пиррольной и пиридиновой части молекулы.

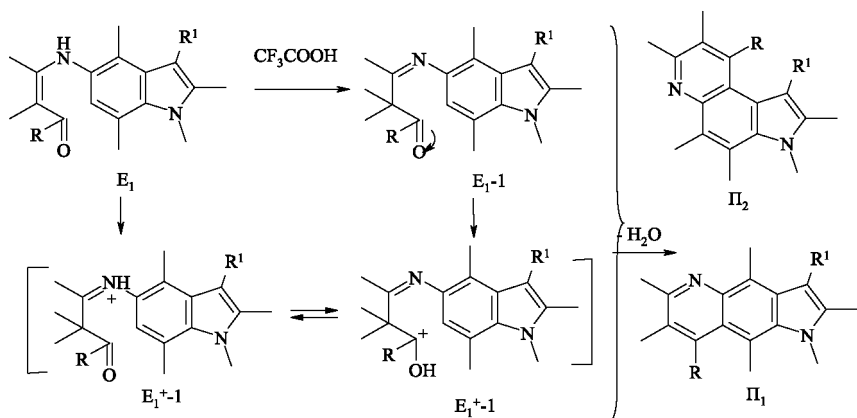
При циклоароматизации енамины аминокиндолов легче циклизуются, чем енамины анилинов и нафтиламинов. Особенно это касается замыкания пиридинового цикла в кислотных условиях у енаминокетонов, енаминоальдегидов и амидов ацетоуксусной кислоты. Они довольно гладко циклодегидратируются при кипячении в трифторуксусной кислоте, а некоторые и при комнатной температуре. Следует отметить, что образование хинолиновой системы в аналогичных производных ароматических аминов требует нагревания в концентрированной серной кислоте. Это, по-видимому, связано с влиянием пиррольного фрагмента, который не только повышает общую нуклеофильность бензольного кольца, но и способствует делокализации промежуточно образующегося катиона. Заместители в пиррольной части молекулы также оказывают влияние на общий ход процесса. Так, енамин 5-амино-2,3-диметилиндола циклизуется уже при комнатной температуре в трифторуксусной кислоте, в то время как для такого же енамина 5-амино-2-метилиндола требуется нагревание. По-видимому, это связано с влиянием основности соединений на процессы, предшествующие циклизации.

Неоднозначное влияние на циклизацию вообще оказывает заместитель в бензольном кольце енамина. Если влияние метильной группы, как и в случае анилинов, практически не ощущается, то метоксильная группа в

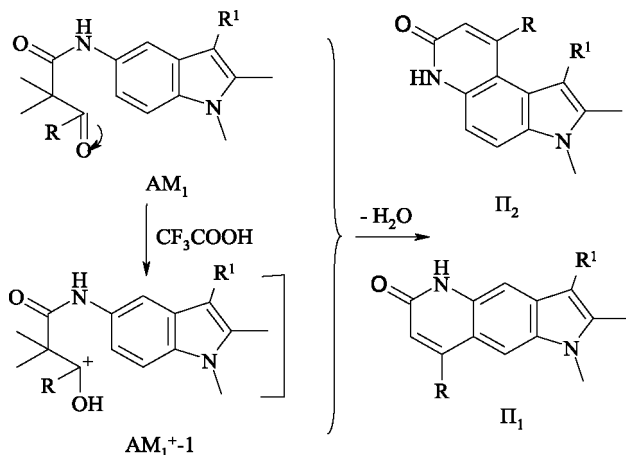
различных положениях индолиленаминокетона влияет на ход циклизации неоднозначно. Так, енамины, полученные из 6-амино-7-метоксииндола, превращаются в пирролохинолины так же легко, как и соответствующие незамещенные или метилзамещенные аналоги. В то же время производные 5-амино- 6-метокси-и 6-амино-5-метоксииндолов, аналогично анилинам, циклизуются намного труднее, т.е. проявляется дезактивирующее влияние метоксильной группы, находящейся в *мета*-положении к месту атаки. Несмотря на некоторые различия в реакционной способности производных индола, связанные со своеобразным распределением электронной плотности в бензольном кольце, циклообразование в ряду аминокетониндолов, как и анилинов и нафтиламинов, носит характер внутримолекулярной электрофильной атаки.

При наличии двух свободных *орто*-положений у енаминоиндола определяющим в направлении циклизации должен быть процесс первичной атаки, так как переходное состояние, как для углового, так и линейного изомеров выглядит одинаковым. Действительно, ориентация циклообразования отвечает известным фактам электрофильного замещения в бензольном кольце индолов [25–30, 77, 81]. Известно, что индолы с электронодонорными заместителями, например 5-окси(метокси) индолы, нитруются в положение 6 с первоначальным протонированием пиррольного кольца. Аминометилирование этих же моделей в слабокислых или нейтральных средах идет в положение 4. В нашем случае у енаминов типа Е<sub>1</sub> пиррольная часть не протонируется (в спектрах соединений, снятых в трифторуксусной кислоте, наблюдается четкий синглет группы 3–Me, в случае соединений со свободным β-положением – отсутствие сигнала β-метиленовой группы, которая должна была бы быть в случае протонирования, и электрофильная атака карбонильной группы направлена преимущественно на четвертый углеродный атом с образованием угловых изомеров типа П<sub>2</sub> (R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=H, Me, Ph; R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H).

Однако выраженное *пери*-взаимодействие заместителей у атома С<sub>3</sub> (в пиррольном кольце) и у карбонильного углеродного атома существенно затрудняет такую циклизацию и способствует преимущественному или исключительному образованию линейного изомера П<sub>1</sub> за счет замыкания цикла по положению 6 (R<sub>1</sub>=Me, Ph).

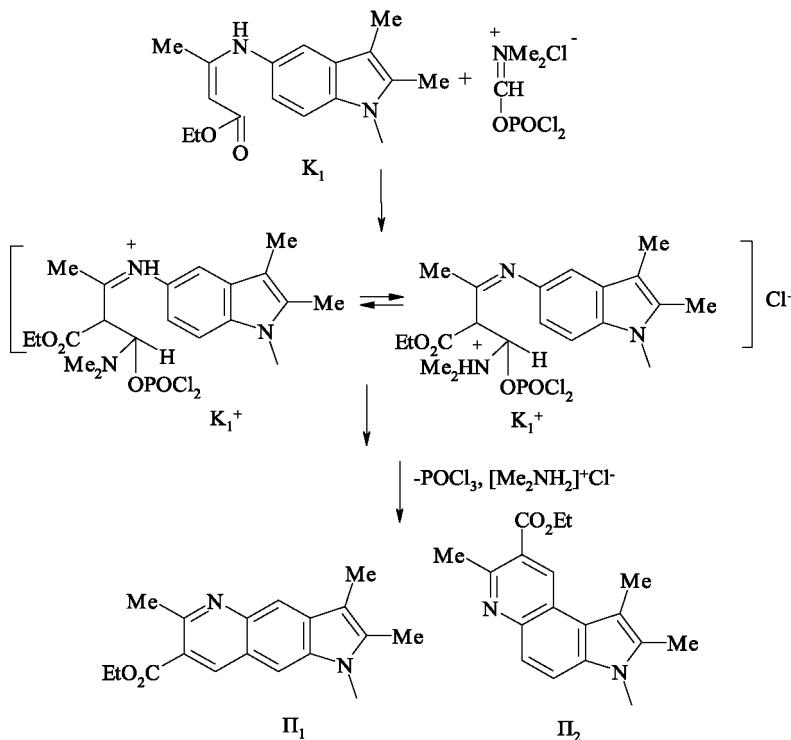


При наличии в енаминокетоне типа  $E_1$  метильной группы в положении 7-индола проявляется блокирующий *орто*-эффект этого заместителя, что приводит к образованию смеси углового и линейного пирролохинолинов с преимуществом последнего. Таким образом, блокирующее влияние *пери*-заместителей при замыкании цикла проявляется сильнее, нежели *орто*-взаимодействие. Циклогидратации подвергается енамин либо в форме  $E_1$  с активированной кислотой карбонильной группой, либо его полностью протонированная форма  $E_1^+$ . Об этом свидетельствуют спектры ЯМР  $^1H$  енаминокетонов в ДМСО с добавлением  $CF_3COOH$ , в которых наблюдается наличие смеси  $E_1$ ,  $E_1^+$ , а в  $CF_3COOH$  отсутствует енаминная форма. По-видимому, аналогично ведут себя под действием кислоты и амиды ацетоуксусной кислоты типа  $AM_1$ .



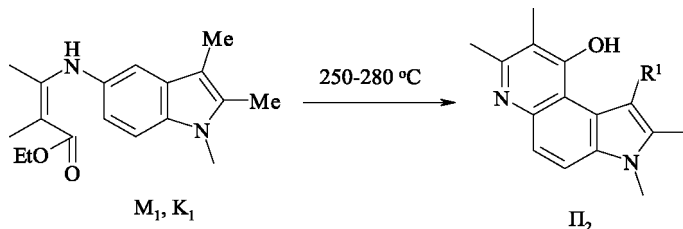


В предложенную схему укладывается также образование пирролохинолинов из аминокротонатов в условиях реакции Вильсмайера. По-видимому, реакция начинается с атаки комплексом Вильсмайера наиболее нуклеофильного атома углерода аминокротоната типа  $K_1$ . Образующееся промежуточное соединение типа  $K_1^+-1$  электрофильно циклизуется, причем атака электрофила преимущественно направляется по положению 4 индольного ядра с образованием углового пирролохинолина  $\Pi_2$ . Заместители атакующего углеродного и  $\beta$ -пиррольного атомов (H, Me) пространственно не затрудняют циклообразование.



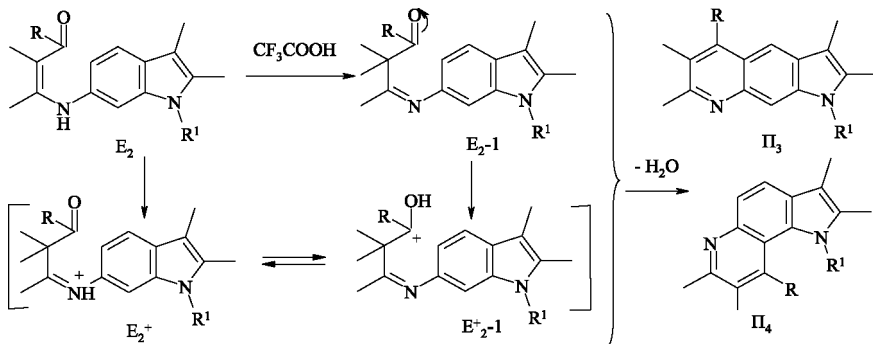
При превращении енаминов в пирролохинолины в условиях термодинамического контроля следовало ожидать преодоление стерических факторов при циклизации. Действительно, угловой пирролохинолин  $\Pi_2$  с фенильной и метильной группами в *перу*-положениях ( $R_1$ =Me, R=Ph) образуется при кипячении в даутерме соответствующего енаминокетона (наряду с линейным  $\Pi_1$ ). Циклизация же индолиламинокротонатов и малонатов (первых кипячением в дифениле, вторых – в даутерме) приводит

к образованию исключительно угловых пирролохинолинов  $\Pi_2$  независимо от стерических требований  $R_1$  (H, Me).



Таким образом, и в этом случае положение 4 бензольного кольца енамина оказывается более реакционноспособным.

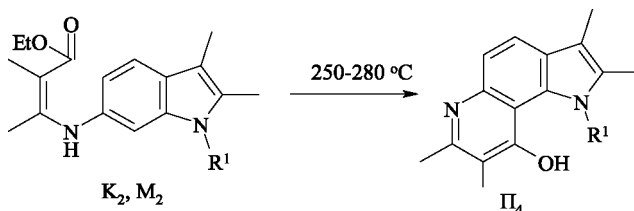
Для производных 6-аминоиндола соблюдается аналогичная закономерность, т.е. предпочтительная циклизация с участием атома  $C_7$  ( $R_1=H$ ,  $R=H$ , Me, Ph) (ср. аминотетилирование в положение 7 у 6-оксиндолов и нитрование в положение 5 у таких же моделей) и сильное влияние стерических факторов при замещении у пиррольного атома азота, что приводит к образованию лишь линейного изомера  $\Pi_3$  за счет циклизации по атому  $C_5$  ( $R_1=Me$ ,  $R=Me$ , Ph).



Следует отметить, что стерические требования заместителей  $R_1$ ,  $R$  в случае образования пирролохинолинов  $\Pi_4$  выражены сильнее, чем при образовании соединения  $\Pi_2$ . Так, пирролохинолины  $\Pi_4$  с  $R_1=Me$ ,  $R=Me$ , Ph получить вообще не удастся, в то время как аналогичные соединения  $\Pi_2$  образуются, хотя и с большим трудом.

Аналогично енаминокетонам ведут себя в реакции циклизации и амиды ацетоуксусной кислоты.

Термолиз индолил-6-аминокротонатов и малонатов также подтверждает большую реакционную способность положения 7 индола. При этом, независимо от характера заместителя  $R_1$ , всегда, как и в случае индолил-5-аминокротонатов, образуются соответствующие пирролохинолины  $\Pi_4$  с угловым сочленением колец.

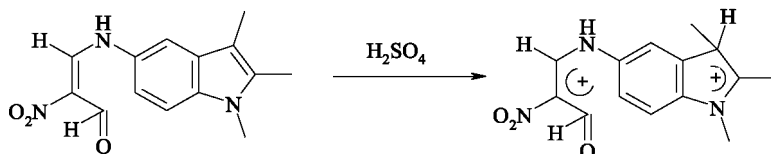


Образование пирролохинолинов  $\Pi_5$  из енаминов и амидов, построенных по третьему типу, как при наличии метильного заместителя у атома азота индола, так и при его отсутствии еще раз подтверждает, что внутримолекулярная электрофильная циклизация идет по атому углерода C(6), а не по атому азота N(1).

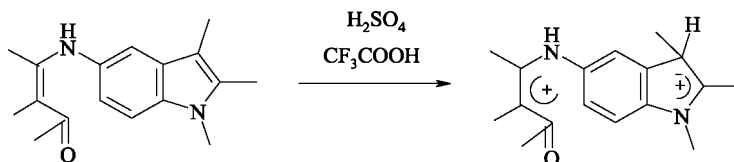
Синтез пирролохинолинов  $\Pi_6$  сопряжен с трудностями при циклизации енаминокетонов  $E_4$ ,  $K_4$  которые, по-видимому, обусловлены их большей основностью и, вследствие этого, протонированом по положению 3 в  $\text{CF}_3\text{COOH}$ . Это приводит к снижению реакционной способности положения 5 индола для электрофильного замыкания пиридинового кольца. Аналогично жесткие условия необходимы и для циклизации нециклического амида  $\text{АФ}_4$ . Ароматизация же циклических амидов  $\text{АФцикл}_4$  протекает гладко в кипящей  $\text{CF}_3\text{COOH}$ , за исключением амида **188**. Кроме того, полимерообразные глубоко окрашенные продукты, выделенные из реакционной смеси после обработки енаминокетонов **97**, **99** кислотными агентами, не идентифицированы. Лишь следует отметить отсутствие в их УФ спектрах полосы поглощения, характерной  $\pi$ - $\pi$ -переходам в пиридиновом кольце, что исключает образование пирролохинолиновых структур. Продуктов замыкания цикла с участием  $\text{C}_3$  атома индола также не обнаруживается, даже в случае использования в качестве исходного соединения продукта конденсации 3-незамещенных 4-аминоиндолов и  $\beta$ -дикарбонильных соединений.

Влияние характера кислотного агента на направление циклизации мы не наблюдали. Использование в качестве циклизующего агента хлористого цинка или полифосфорной кислоты (нагревание при  $120-140^\circ\text{C}$ ) приводит к тем же пирролохинолинам (с меньшими выходами), что и при использовании трифторуксусной кислоты.

Можно было предполагать, что повышение кислотности среды при использовании конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  может изменить направление циклизации за счет протонирования по  $\beta$ -положению пиррольного кольца. Однако  $\alpha$ -метильное производное индолил-5-енаминокетона **41** и в серной кислоте дает преимущественно угловой изомер, а енамины нитромалонового диальдегида **104**, **105** в этих условиях вообще не циклизуются. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  показывают наличие дипротонированной (в том числе и по пиррольному кольцу) формы.



Не удастся осуществить реакцию циклизации в кислотных условиях также некоторых енаминокетонов со свободным  $\beta$ -пиррольным положением. Эти енамины, как и производное нитромалонового диальдегида в серной или трифторуксусной кислотах, находятся в дважды протонированной форме.



Вследствие этого нуклеофильность *орто*-положений к  $\text{NH}$ -группе бензольного кольца резко понижается и становится недостаточной для электрофильной атаки положительно заряженной карбонильной группы.

С целью выяснения механизма циклизации и влияния заместителей в индольном ядре и енаминном фрагменте на региохимию термической и кислотно-катализируемой циклизации и относительную реакционную способность соединений мы выполнили полуэмпирические квантово-химические расчеты исходных соединений, их протонированных форм и продуктов реакции методами AM1, MNDO и PM3 с помощью программного пакета MOPAC 7.0. Расчеты проводили с полной оптимизацией геометрии по всем параметрам с использованием ключевых слов GNORM=0,1 и VECTORS. Поскольку известно, что в конформационно-подвижных системах полуэмпирические методы обычно приводят к локализации множественных минимумов на поверхности потенциальной энер-

гии системы, каждый изомер оптимизировали несколько раз с использованием различных геометрий и анализировали наиболее глубокий энергетический минимум потенциальной энергии на поверхности, соответствующий данной конформации.

Результаты квантово-химических расчетов не только находятся в хорошем соответствии с экспериментальными данными, но и позволяют выявить тонкие особенности влияния характера заместителей в индольном ядре изомерных енаминов и условий проведения реакций на региоориентацию аннелирования пиридинового фрагмента к бензольному кольцу индольного бицикла.

## Заключение

Систематически изучено поведение различно замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов в реакциях с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном, дибензоилметаном) и  $\beta$ -кетозфирами (метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты, этиловым эфиром 4,4,4-трифторацетоуксусной кислоты, этокисэтиоленмалоновым эфиром, шавелевоуксусным эфиром). Установлено, что все исследуемые амины реагируют как с  $\beta$ -дикетонами, так и с  $\beta$ -кетозфирами независимо от положения аминоксуппы и характера  $\alpha$ -пиррольного заместителя с образованием соответствующих индолиленаминов или индолиламинов, установлены особенности их структуры с использованием физико-химических методов: спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , УФ-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

Разработаны препаративные методы направленного синтеза угловых: пирроло[2,3-*f*]-, [3,2-*h*]-, [2,3-*h*]хинолинов и линейных: пирроло[2,3-*g*]- и [3,2-*g*]хинолинов на основе различно замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов,  $\beta$ -дикарбонильных соединений и их производных. Разработаны методы синтеза пирролохинолинов, метилированных по обоим атомам азота.

Выявлены спектральные (УФ, ЯМР, масс) критерии для установления линейности и аугулярности изомерных пирролохинолинов.

Обнаружено специфическое пространственное *пер*и-влияние заместителей в положениях 1, 3 индольного ядра на процесс гетероциклизации енаминов и амидов.

Установлено необычное для ариламинов активирующее влияние 7-метоксигруппы при циклизации енаминов на основе 6-амино-7-метоксииндолов, обусловленное особенностями распределения электроннй плотности в индольном ядре.

Создана единая концепция зависимости региоориентации процессов аннелирования от структурных, электронных и пространственных особенностей строения исходных енаминоиндолов.

На основе квантово-химических расчетов структур модельных енаминов, амидов полностью подтверждена предложенная концепция региоориентации аннелирования пиридинового ядра к индольному и установлено, что она подчиняется орбитальному контролю. Проведено энергетическое сравнение изомерных (угловых и линейных) пирролохинолинов, позволяющее учитывать стерические факторы в процессе гетероциклизации.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Zhang, Z. Synthesis of isomeric analogs of coenzyme pyrroloquinoline quinine (PQQ) / Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson // *Synthesis*. – 1996. – No. 3. – P. 377.
2. Toyama, H. PQQ-find for biosynthesis pyrroloquinoline quinone in *Methylobacterium extorquens* AM 1 / H. Toyama, M. E. Lidstrom // *Microbiology*. – 1998. – No. 144. – P. 183–191.
3. Kay, C. W. M. Structure of the Pyrroloquinoline Quinone Radical in Quinoprotein Ethanol Dehydrogenase Received / C. W. M. Kay<sup>1</sup>, B. Mennenga, He. Gorisch, R. Bittl // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2006. – Vol. 281. – No. 3. – P. 1470–1476.
4. Sode, K. Construction and characterization of a linked-dimeric pyrroloquinoline quinone glucose dehydrogenase / K. Sode, M. Shirahane, H. Yoshida // *Biotechnology Letters*. – 1999. – Vol. 21. – No. 8. – P. 707–710.
5. Oubrie, A. Structural requirements of pyrroloquinoline quinone dependent enzymatic reactions / A. Oubrie, B. W. Dijkstra // *Protein Science*. – 2000. – Vol. 9. – No. 7. – P. 1265–1273.
6. Гетероциклические соединения : учебное пособие / под ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ. О. А. Реутова. – М. : Иностр. лит., 1955. – Т. 4. – 479 с.
7. Серрей, А. Справочник по органическим реакциям. Именные реакции в органической химии / А. Серрей. – М. : Госхимиздат, 1962. – 300 с.
8. Sundberg, R. J. The Chemistry of Indoles / R. J. Sundberg // *New York : Acad. Press*. – 1970. – P. 143.
9. Суворов, Н. Н. Синтез производных индола из арилгидразонов (реакция Фишера) / Н. Н. Суворов, В. П. Мамаев, В. М. Родионов // *Реакции и методы исследования органических соединений*. – М. : Госхимиздат, 1959. – Т. 9. – С. 9–154.
10. Robinson, B. The Fischer Indole Synthesis / B. Robinson // *Wiley*. – 1982. – 923 pp.
11. Самсония, Ш. А. Производные 2-фенилиндола / Ш. А. Самсония, И. Ш. Чикваидзе, Т. Г. Нариндошвили // *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*. Т. 3. Химия синтетических индольных систем / под ред. В. Г. Карцева. – М. : ISB PRESS, 2004. – С. 306–348.
12. Dufton, S. F. The Hydrazines of Quinolines / S. F. Dufton // *J. Chem. Soc.* – 1892. – Vol. 61. – P. 782–786.
13. Ахведиани, Р. Н. Синтез и свойства пирролохинолинов, пирролоизохинолинов, пирролофенантридинов и этилендиоксининдолов : дис. ... д-ра хим. наук / Р. Н. Ахведиани. – Тбилиси, 1990. – С. 19–20.
14. Грязнов, А. П. Синтетические исследования 1Н-пирроло[2,3-f]- и 3Н-пирроло[3,2-f]хинолинов : дис. ... канд. хим. наук / А. П. Грязнов. – М., 1977. – С. 7–30.
15. Шабунова, В. И. Синтетические исследования 1Н-пирроло[2,3-h]- и 3Н-пирроло[3,2-h]хинолинов : дис. ... канд. хим. наук / В. И. Шабунова. – М., 1982. – С. 6–45.
16. Понасенкова, Т. Ф. Синтез и изучение реакционной способности 1Н-пирроло[2,3-f]изохинолинов : дис. ... канд. хим. наук / Т. Ф. Понасенкова. – М., 1985. – С. 7–44.
17. Combes, A. C. Ueber Syntesen in der Chinolinreihe mittelst Acetylacetons und Seiver Derivates / A. C. Combes // *Ber.* – 1888. – Bd. 21. – P. 138–205.

18. Ямашкин, С. А. Замыкание пиридинового кольца при синтезе хинолинов по Комба / С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост // *Химия гетероциклических соединений*. – 1992. – № 8. – С. 1011–1024.
19. Shaikh, M. W. Utility of periodic mesoporous silica chloride (PMSi-Cl) for the synthesis of quinolines compounds in different name reactions / M. W. Shaikh // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2013. – 5(8). – P. 103–106.
20. Conrad, M. Über das  $\gamma$ -Oxyxinaldin und dessen Derivate / M. Conrad, L. Limpach // *Ber.* – 1887. – Bd 20. – P. 948.
21. Adams, D. R. Synthesis of Quinolines by Reaction of Anilinobutendates with Vilsmeier Reagent / D. R. Adams, J. N. Dominguer, A. Julio // *Tetrah. Lett.* – 1983. – Vol. 24. – No. 5. – P. 517–518.
22. Ямашкин, С. А. Реакции ацетоуксусного эфира с арил- и гетариламинами (обзор) / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // *Химия гетероциклических соединений*. – 1997. – № 5. – С. 579–597.
23. Ямашкин, С. А. Синтез гетероциклических соединений с использованием шавелевоуксусного эфира / С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова // *Химия гетероциклических соединений*. – 2008. – № 2. – С. 163–187.
24. Hauser, C. R. Reactions of  $\beta$ -Ketoesters mit Aromatic Amines. Synthesis of 2- und 4-Hydroxyquinoline Derivatives / C. R. Hauser, G. A. Reynolds // *J. Am. Chem. Soc.* – 1948. – Vol. 70. – No. 7. – P. 2402–2404.
25. Ямашкин, С. А. Реакционная способность замещенных бензамининдолов в процессах образования пирролохинолинов : дис. ... д-ра хим. наук / С. А. Ямашкин. – Саранск, 1998. – 321 с.
26. Кучеренко, Н. Я. Целенаправленный синтез изомерных пирролохинолинов из замещенных 2,3-диметил-5- и 6-аминоиндолов : дис. ... канд. хим. наук / Н. Я. Кучеренко. – Саранск, 1998. – 133 с.
27. Романова, Г. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-f]-, [2,3-g]-, [3,2-h]хинолинов из 5- и 7-аминоиндолов : дис. ... канд. хим. наук / Г. А. Романова. – Саранск, 2004. – 145 с.
28. Орешкина, Е. А. Синтез пирроло[2,3-h]-, [3,2-g]-, [2,3-f]хинолинов из замещенных 4-, 6-аминоиндолов : дис. ... канд. хим. наук / Е. А. Орешкина. – Саранск, 2005. – 126 с.
29. Жукова, Н. В. Синтез пирроло[2,3-h]-, [3,2-f]-, [2,3-f]-, [3,2-g]-, [3,2-h]хинолинов из замещенных 4-, 5-, 6-, 7-аминоиндолов и шавелевоуксусного эфира : дис. ... канд. хим. наук / Н. В. Жукова. – Саранск, 2007. – 118 с.
30. Позднякова, О. В. Синтез пирролохинолинов на основе 3-незамещенных аминоиндолов : дис. ... канд. хим. наук / О. В. Позднякова. – Саранск, 2015. – 119 с.
31. Ямашкин, С. А. Новый способ синтеза пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин // *Химия гетероциклических соединений*. – 1976. – № 10. – С. 1428–1429.
32. Кост, А. Н. Синтез изомерных пирролохинолинов из 5- и 6-аминоиндолов / А. Н. Кост, С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин // *Химия гетероциклических соединений*. – 1977. – № 6. – С. 770–776.
33. Ямашкин, С. А. О пирролохинолинах / С. А. Ямашкин // *Химия гетероциклических соединений*. – 1992. – № 11. – С. 1520–1524.



34. Ямашкин, С. А. Синтез замещенных пирроло[3,2-f]хинолинов / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 8. – С. 1080–1087.

35. Ямашкин, С. А. Синтез метил-, метоксипирроло[3,2-f]хинолонов и их фторированных аналогов из 6-замещенных-5-аминоиндолы / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2004. – Т. 45. – № 1. – С. 12–18.

36. Ямашкин, С. А. 2,3,7-триметил-5- и 6-аминоиндолы в синтезе пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – № 5. – С. 673–680.

37. Ямашкин, С. А. О возможности использования 5-, 6-амино-2,3,7-триметил-, 1,2,3,7-тетраметилиндолов в синтезе трифтомметилпирролохинолонов / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, М. А. Юровская // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2005. – Т. 46. – № 6. – С. 382–387.

38. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-f]хинолонов из 6-метил-2-фенил- и 1,6-диметил-2-фенил-5-аминоиндолы / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская // Вестник Моск. ун-та. – Сер. 2. Химия. – 2004. – Т. 45. – № 1. – С. 6–11.

39. Ямашкин, С. А. Синтез замещенных 5-нитро-, 5-аминоиндолы и исследование их свойств / С. А. Ямашкин, О. В. Позднякова, Е. А. Алямкина // Современные проблемы науки и образования [Электронный журнал]. – 2011. – № 5. – URL : [www.science-education.ru/99-4797](http://www.science-education.ru/99-4797).

40. Ямашкин, С. А. О возможности образования пирроло[2,3-f]хинолинов из замещенных 5-метил-6-аминоиндолы в условиях реакции Комба / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1995. – № 11. – С. 1499–1501.

41. Ямашкин, С. А. О синтезе пирролохинолинов из замещенных 2,3-диметил-5-метокси-6-аминоиндолы / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 7. – С. 941–945.

42. Ямашкин, С. А. Синтез и изучение реакций 2,5- и 1,2,5-замещенных 6-аминоиндолы / С. А. Ямашкин, Е. А. Алямкина, Н. Н. Артаева // Химия гетероциклических соединений. – 2010. – № 4. – С. 529–537.

43. Ямашкин, С. А. 2,3-Диметил-7-метокси-6-аминоиндол в синтезе линейных пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 1. – С. 75–79.

44. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-g]-хинолинов из 6-амино-7-метокси-1,2,3-триметилиндола / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 2005. – № 10. – С. 1529–1539.

45. Ямашкин, С. А. Реакции замещенных 7-аминоиндолы с 1,3-дикарбонильными соединениями / С. А. Ямашкин, И. А. Батанов // Химия гетероциклических соединений. – 1995. – № 1. – С. 58–62.

46. Ямашкин, С. А. Синтез пирроло[2,3-h]хинолинов из 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-4-аминоиндолы / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, Н. В. Жукова // Химия гетероциклических соединений. – 2007. – № 8. – С. 1234–1242.

47. Алямкина, Е. А. Использование 4-амино-2-фенилиндолов в синтезе пирролохинолинов по реакции Комба / Е. А. Алямкина, С. А. Ямашкин, Н. Н. Артаева,

М. А. Юровская // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2010. – Т. 51. – № 5. – С. 125–129.

48. Юдин, Л. Г. Нитропирролохинолины / Л. Г. Юдин, С. А. Ямашкин, П. Б. Терентьев, О. А. Соловьев // Химия гетероциклических соединений. – 1979. – № 10. – С. 1382–1385.

49. Ямашкин, С. А. Синтез пирроло[3,2-*f*]хинолинов из 5-аминоиндолов и ацетоуксусного эфира / С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост // Химия гетероциклических соединений. – 1981. – № 11. – С. 1570–1571.

50. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[2,3-*g*]- и пирроло[3,2-*f*]хинолинов из 2-фенил- и 1-метил-2-фенил-5-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – № 9. – С. 1354–1363.

51. Ямашкин, С. А. 1,2,3-Триметил-5-аминоиндол в реакциях с ацетоуксусным и этоксиметиленамалоновым эфиром / С. А. Ямашкин, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 11. – С. 1486–1489.

52. Ямашкин, С. А. 2,3,7-триметил-5- и 6-аминоиндолы в синтезе пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – № 5. – С. 673–680.

53. Алямкина, Е. А. Изучение возможности синтеза пирролохинолинов из 5-амино-7-метил-, 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндолов и  $\beta$ -кетозфиров / Е. А. Алямкина, О. В. Позднякова, С. А. Ямашкин // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 3 (часть 2). – С. 441–445.

54. Ямашкин, С. А. Синтез пирролохинолинов с участием алкилзамещенных 6-аминоиндолов, ацетоуксусного и этоксиметиленамалонового эфиров / С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1997. – № 1. – С. 69–74.

55. Ямашкин, С. А. Синтез пирроло[3,2-*f*]хинолинов из 2,5-диметил-1,2,5-триметил-6-аминоиндолов и  $\beta$ -кетозфиров / С. А. Ямашкин, О. В. Позднякова, М. А. Юровская // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. – 2014. – Т. 55. – № 1. – С. 31–36.

56. Ямашкин, С. А. Синтез пирролохинолинов из 6-аминоиндолов со свободным  $\beta$ -положением и  $\beta$ -кетозфиров [Электронный ресурс] / С. А. Ямашкин, О. В. Позднякова, Е. А. Алямкина // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – URL : [www.Science-education.ru/105-7124/](http://www.Science-education.ru/105-7124/)

57. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-*h*]хинолинов из 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – № 8. – С. 1202–1211.

58. Ямашкин, С. А. Изучение реакций 4-амино-1-метил-2-фенилиндола с  $\beta$ -кетозфирами // С. А. Ямашкин, Е. А. Алямкина, О. В. Позднякова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10 (часть 11). – С. 2456–2446.

59. Ямашкин, С. А. Синтез пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост // Химия гетероциклических соединений. – 1983. – С. 493–497.

60. Ямашкин, С. А. Синтез пирроло[2,3-*g*]- и пирроло[3,2-*f*]хинолинов из 5-амино-2,3-диметил- и 1,2,3-триметиллиндолов и 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, Е. А. Орешкина, Н. В. Жукова // Химия гетероциклических соединений. – 2006. – № 1. – С. 86–96.

61. Ямашкин, С. А. Синтез метил-, метоксипирроло[3,2-f]хинолонов и их фторированных аналогов из 6-замещенных-5-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, М. А. Юровская // Вестник Московского университета. – Сер. 2. Химия. – 2004. – Т. 45. – № 1. – С. 12–18.
62. Ямашкин, С. А. 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 // Вестник Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. – 2007. – Т. 48. – № 2. – С. 125–129.
63. Ямашкин, С. А. О возможности использования 6-амино-2,3-диметил-5-метокси (метил)- и 6-амино-5- метокси(метил)-1,2,3- триметилиндолов в синтезе пирроло[2,3 - f]хинолинов / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 2006. – № 1. – С. 97–103.
64. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-g]-хинолинов из 6-амино-7-метокси-1,2,3-триметилиндола / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 2005. – № 10. – С. 1529–1539.
65. Ямашкин, С. А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-h]хинолинов из 2,3-диметил-, 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов / С. А. Ямашкин, Г. А. Романова, И. С. Романова, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – № 8. – С. 1202–1211.
66. Алямкина, Е. А. Соединения с потенциальной антибактериальной активностью на основе 4-амино-2-фенилindoла / Е. А. Алямкина, И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, М. А. Юровская // Вестник Московского университета. Сер. 2. Химия. – 2016. – Т. 57. – № 6. – С. 410–417.
67. Ямашкин, С. А. Синтез пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, Н. Я. Борискина // Химия гетероциклических соединений. – 1989. – № 2. – С. 228–230.
68. Ямашкин, С. А. Синтез замещенных пирроло[3,2-f]хинолинов из 5-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира / С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова // Химия гетероциклических соединений. – 2007. – № 1. – С. 80–89.
69. Ямашкин, С. А. Синтез пирролохинолинов из 6-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира / С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова // Химия гетероциклических соединений. – 2008. – № 7. – С. 991–1003.
70. Ямашкин, С. А. О реакции замещенных 7-аминоиндолов с щавелевоуксусным эфиром / С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, М. А. Юровская // Вестник Московского Университета. Серия 2. Химия. – 2006. – Т. 47. – № 6. – С. 398–401.
71. Четвериков, В. П. Синтез пирролохинолонов из аминоиндолов и этоксиметиленамалонового эфира / В. П. Четвериков, С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин // Химия гетероциклических соединений. – 1979. – № 8. – С. 1084–1086.
72. Ямашкин, С. А. О *цис-транс*-изомерии индолиленаминокarbонильных соединений / С. А. Ямашкин, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1999. – № 10. – С. 1336–1344.
73. Ямашкин, С. А. Пирролохинолины (обзор) / С. А. Ямашкин, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 2001. – № 12. – С. 1585–1610.
74. Шарбатян, П. А. О 3-(индолиламино)винилкетонах / П. А. Шарбатян, С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин // Химия гетероциклических соединений. – 1977. – № 1. – С. 73–78.
75. Ямашкин, С. А. О масс-спектральном распаде индолиламинокротонатов / С. А. Ямашкин, П. Б. Терентьев // Всероссийская конференция «1-я Всероссийская

конференция по химии гетероциклов памяти А. Н. Коста», 19–23 сентября 2000 г. : [материалы] / редкол.: М. А. Юровская [и др.]. – Суздаль, 2000. – С. 431.

76. Ямашкин, С. А. Использование результатов масс-спектрометрии при доказательстве строения продуктов первичной реакции амининдолов с  $\beta$ -кетозфирами / С. А. Ямашкин, И. С. Степаненко, А. И. Котыкин // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 2. – С. 76–79.

77. Бояркина, О. В. Квантово-химическое исследование закономерностей электрофильного замещения в синтезе пирролохинолинов / О. В. Бояркина, О. Б. Томилин, С. А. Ямашкин // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2. Химия. – 2017. – Т. 58. – № 6. – С. 299–307.

78. Ямашкин, С. А. О таутомерии в ряду пирроло[2,3-*h*]-, [3,2-*f*]-, [2,3-*f*]-, [3,2-*g*]-, [3,2-*h*]хинолинов / С. А. Ямашкин, Е. А. Алямкина // Химия гетероциклических соединений. – 2009. – № 9. – С. 1400–1411.

79. Ямашкин, С. А. О закономерностях структуры электронных спектров поглощения пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, О. Б. Томилин, О. В. Бояркина // Химия гетероциклических соединений. – 2003. – № 10. – С. 1525–1530.

80. Степаненко, И. С. Биологическая активность и анализ масс-спектрального распада трифторметилпирролохинолинов / И. С. Степаненко, С. А. Ямашкин, А. И. Котыкин // Успехи современного естествознания. – 2016. – № 8. – С. 55–60.

81. Ямашкин, С. А. О реакционной способности 5-, 6-, 7-(енамино)индолов при синтезе пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, О. Б. Томилин, И. И. Терехин, И. В. Трушков, М. А. Юровская // Химия гетероциклических соединений. – 1998. – № 9. – С. 1223–1224.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ямашкин Семен Александрович** – доктор химических наук, профессор кафедры химии, технологии и методик обучения ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт имени М. Е. Евсевьева», г.Саранск, Россия, e-mail: yamashk@yandex.ru

**Алямкина Елена Андреевна** – кандидат химических наук, доцент кафедры химии, технологии и методик обучения ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт имени М. Е. Евсевьева», г.Саранск, Россия, e-mail: saranskchem@mail.ru

**Жукова Наталья Вячеславовна** – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой химии, технологии и методик обучения ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт имени М. Е. Евсевьева», г. Саранск, Россия, e-mail: chemihka@mail.ru

**Начаркина Ольга Васильевна** – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры химии, технологии и методик обучения ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт имени М. Е. Евсевьева», г. Саранск, Россия, e-mail: ollgyn4ik@mail.ru

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.....	4
1 Синтез производных хинолина с использованием методов Комба-Байера, Конрада-Лимпах, Гоулда-Джекобса, Кнорра и других реакций.....	6
1.1 Реакция Комба-Байера.....	6
1.2 Реакции Конрада-Лимпах, Кнорра и Гоулда-Джекобса.....	7
2 Конденсация аминокетонидов с 1,3-диоксо-соединениями.....	10
2.1 3-(Индолиламино)винилкетониды.....	13
2.2 Конденсация аминокетонидов с малоновым диальдегидом.....	19
2.3 $\beta$ -(Индолиламино)кетоны.....	20
2.4 Индолиламиды ацетоуксусной кислоты.....	22
2.5 Енамины и амиды трифторацетоуксусной кислоты.....	23
2.6 Производные диэтилового эфира индолиламинофумаровой кислоты.....	29
2.7 N-(индолил)аминометилмалонаты.....	32
2.8 О строении енаминов и амидов.....	33
3 Синтез пирролохинолинов.....	41
3.1 Циклизация енаминокетонидов.....	45
3.2 Циклизация енаминоальдегидов.....	62
3.3 Кислотная циклизация индолиламидов ацетоуксусной кислотой.....	64
3.4 Кислотная циклизация индолиламидов 4,4,4-трифторацето-уксусной кислотой.....	65
3.5 Циклизация аминокетонидов в условиях реакции Вильсмайера.....	77
3.6 Термическая циклизация аминокетонидов.....	81
3.7 Термическая циклизация индолиламинопроизводных диэтилового эфира фумаровой кислоты.....	95
3.8 Термическая циклизация N-(индолил)аминометилмалонатов.....	104
3.9 О сочленении колец у пирролохинолинов.....	108
3.9.1 Спектры ЯМР $^1\text{H}$ .....	108
3.9.2 Электронные спектры.....	109
3.9.3 Масс-спектрометрия.....	111
3.9.4 О направлении циклизации.....	118
Заключение.....	126
Список использованных источников.....	127
Сведения об авторах.....	133

Научное издание

**ЯМАШКИН Семен Александрович  
АЛЯМКИНА Елена Андреевна  
ЖУКОВА Наталья Вячеславовна  
НАЧАРКИНА Ольга Васильевна**

**ИНДОЛИЛЕНАМИНЫ, ИНДОЛИЛАМИДЫ, ПИРРОЛОХИНОЛИНЫ**

Монография

Редактор и корректор *Н. Ф. Голованова*  
Компьютерная верстка *Н. В. Жуковой*  
Дизайн обложки *Е. В. Щербинкиной*

Подписано в печать 13.05.2019 г. Формат 60×84 1/16.  
Печать лазерная. Гарнитура Times New Roman.  
Усл. печ. л. 7,8. Тираж 35 экз. Заказ № 42.

---

ФГБОУ ВО «Мордовский государственный педагогический институт  
имени М. Е. Евсевьева»  
Редакционно-издательский центр  
430007, г. Саранск, ул. Студенческая, 11а