

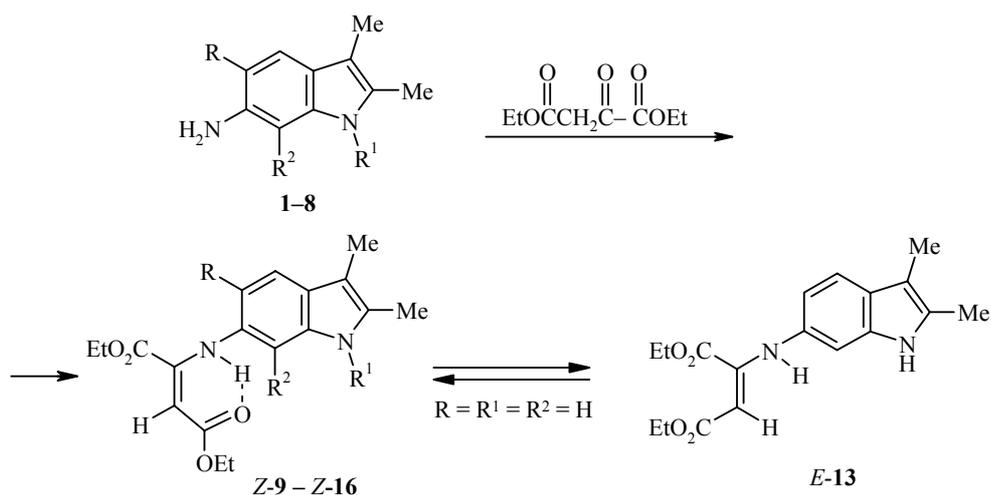
С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова

СИНТЕЗ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ ИЗ ЗАМЕЩЕННЫХ
6-АМИНОИНДОЛОВ И ЩАВЕЛЕВОУКСУСНОГО ЭФИРА

Установлено, что первичная конденсация замещенных 6-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира в кипящем бензоле с добавлением каталитических количеств уксусной кислоты реализуется исключительно за счет карбоксильной группы кетоэфира с образованием соответствующих енаминов, которые термически (дифенил, 280 °С) успешно циклизируются в пирролохинолины. При этом енамины со свободным положением 7 не зависимо от характера заместителей у атомов N-1, C-5 превращаются в пирроло[2,3-*f*]хинолины – структурные аналоги витамина PQQ, а 7-ОМе замещенные енамины дают пирроло[3,2-*g*]хинолины с линейным сочленением колец.

Ключевые слова: замещенные 6-аминоиндолы, пирроло[2,3-*f*]хинолины, пирроло[3,2-*g*]хинолины, щавелевоуксусный эфир.

Пирролохинолинхинон (PQQ), имеющий структуру пирроло[2,3-*f*]хинолина, известен как витамин, входящий в качестве кофермента в молекулы некоторых оксидоредуктаз [1]. Мы изучили серию замещенных 6-аминоиндолов **1–8** в реакции с щавелевоуксусным эфиром с целью разработки методов синтеза пирролохинолинов, структурных аналогов PQQ. При этом было установлено, что первичное взаимодействие аминов с кетоэфиром в кипящем абсолютном бензоле протекает аналогично 4- и 5-аминоиндолам [2, 3] с образованием соответствующих енаминов **9–16** (табл. 1).

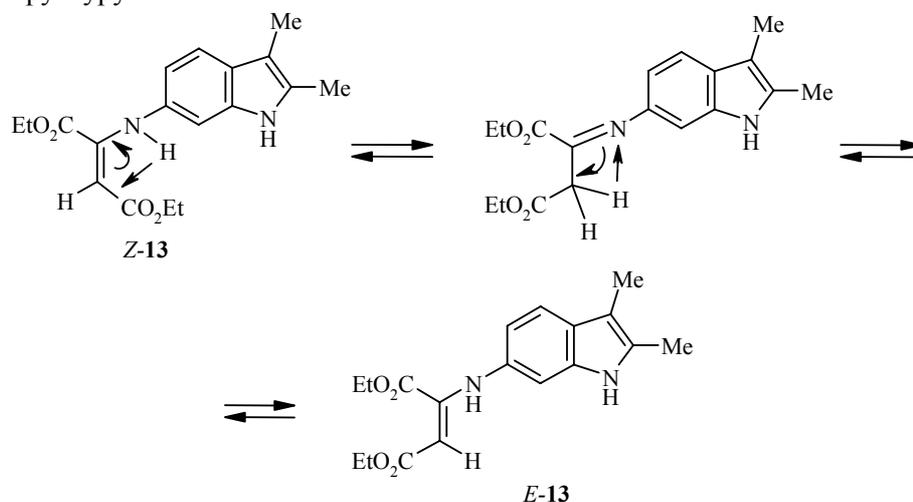


1–6, 9–14 R² = H; **1, 9** R = Me, R¹ = H; **2, 10** R = R¹ = Me; **3, 11** R = OMe, R¹ = H;
4, 12 R = OMe, R¹ = Me; **5, 13** R = R¹ = H; **6, 14** R = H, R¹ = Me;
7, 15 R = R¹ = H, R² = OMe; **8, 16** R = H, R¹ = Me, R² = OMe

Физико-химические характеристики соединений 9–13, 15–24

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено Вычислено			R_f (система)	Т. пл., °С (растворитель для кристал- лизации)	Вы- ход, %
		С, %	Н, %	М			
9	$C_{19}H_{24}N_2O_4$	<u>66.14</u> 66.26	<u>7.13</u> 7.02	<u>344</u> 344	0.58 (бензол)	96–97 (бензол– петролейный эфир)	40
10	$C_{20}H_{26}N_2O_4$	<u>66.97</u> 67.02	<u>7.36</u> 7.31	<u>358</u> 358	0.44 (бензол)	92–93 (петролейный эфир)	65
11	$C_{19}H_{24}N_2O_5$	<u>63.29</u> 63.32	<u>6.74</u> 6.71	<u>360</u> 360	0.55 (бензол)	119–120 (петролейный эфир)	43
12	$C_{20}H_{26}N_2O_5$	<u>64.15</u> 64.15	<u>6.99</u> 7.00	<u>374</u> 374	0.55 (бензол– этилацетат, 7:1)	104–105 (петролейный эфир)	68
13	$C_{18}H_{22}N_2O_4$	<u>64.92</u> 65.44	<u>7.48</u> 6.71	<u>330</u> 330	0.51 (бензол–этил- ацетат, 3:1)	102–103 (петролейный эфир)	35
15	$C_{19}H_{24}N_2O_5$	<u>62.99</u> 63.32	<u>7.20</u> 6.71	<u>360</u> 360	0.51 (бензол–этил- ацетат, 10:1)	102–103 (гексан)	37
16	$C_{20}H_{26}N_2O_5$	<u>63.99</u> 64.15	<u>7.23</u> 7.00	<u>374</u> 374	0.52 (бензол–этил- ацетат, 5:1)	88–89 (гексан)	43
17	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	<u>68.42</u> 68.44	<u>6.09</u> 6.08	<u>298</u> 298	0.49 (этилацетат)	233–234 (этанол)	58
18	$C_{18}H_{20}N_2O_3$	<u>69.20</u> 69.21	<u>6.44</u> 6.45	<u>312</u> 312	0.45 (бензол–этил- ацетат, 1:1)	143–144 (этанол)	57
19	$C_{17}H_{18}N_2O_4$	<u>64.89</u> 64.96	<u>5.85</u> 5.77	<u>314</u> 314	0.51 (бензол–этил- ацетат, 1:1)	234–235 (этанол)	96
20	$C_{18}H_{20}N_2O_4$	<u>65.80</u> 65.84	<u>6.13</u> 6.14	<u>328</u> 328	0.50 (бензол–этил- ацетат, 1:1)	136–137 (этанол)	67
21	$C_{16}H_{16}N_2O_3$	<u>67.31</u> 67.59	<u>5.74</u> 5.67	<u>284</u> 284	0.52 (бензол– этилацетат, 1:4)	287–288 (этанол)	80
22	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	<u>68.25</u> 68.44	<u>6.34</u> 6.08	<u>298</u> 298	0.50 (бензол–этил- ацетат, 1:4)	211–212 (петролейный эфир)	64
23	$C_{17}H_{18}N_2O_4$	<u>64.89</u> 64.96	<u>5.85</u> 5.77	<u>314</u> 314	0.56 (этилацетат – следы метанола)	200–202 (этанол)	61
24	$C_{18}H_{20}N_2O_4$	<u>65.71</u> 65.84	<u>6.32</u> 6.14	<u>328</u> 328	0.56 (этилацетат – метанол)	170–172 (этанол)	76

Согласно данным спектров ЯМР ^1H (табл. 2), 5- и 7-замещенные енамины **9–12**, **15**, **16** имеют *Z*-конфигурацию относительно двойной связи, т. е. их можно отнести к индолиламинопроизводным диэтилового эфира фумаровой кислоты. Об этом свидетельствует наличие в спектрах этих соединений синглетного сигнала хелатированного протона $\text{N-H}_{\text{амин}}$ (9.51–9.75) и синглета $\text{H}_{\text{вин}}$ (5.01–5.13 м. д.), а также двух триплетов и двух квадруплетов отличающихся этоксикарбонильных групп. В аналогичном спектре енамина, полученного из 2,3-диметил-6-аминоиндола и щавелевоуксусного эфира, наблюдаются сигналы протонов для двух соединений в соотношении 1,3 : 1 (по данным спектров ЯМР ^1H). Полученные данные свидетельствуют о том, что в растворе ДМСО- d_6 енамин **13** 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.



О наличии енаминной формы *Z* соединения **13** в спектре ЯМР ^1H свидетельствуют сигналы винильного и хелатированного аминного протонов (5.07, 9.70 м. д.) в той же области, что и для остальных енаминов **9–12**, **15**, **16**. Сигналы аналогичных протонов для *E*-изомера смещены в более сильные поля для $\text{N-H}_{\text{амин}}$ на 0.55 (9.15), а для $\text{H}_{\text{вин}}$ на 0.11 (4.96 м. д.). В пределах 0.1 м. д. различаются и химические сдвиги попарно четырех триплетов и квадруплетов этоксикарбонильных групп. Синглетные сигналы протонов 2-, 3- CH_3 и H-1 как для *Z*-, так и *E*-изомера проявляются практически в одних и тех же областях (разница 0.01–0.02 м. д.). Довольно большое различие для изомеров наблюдается в химических сдвигах протонов бензольного кольца, которые представлены двумя дублетами и синглетом, и особенно между сигналами протонов H-4 и H-5 (~0.5 м. д.). Слабопольному сдвигу ароматических протонов, по-видимому, способствует акцепторное влияние хелатированной с группой $\text{N-H}_{\text{амин}}$ этоксикарбонильной группы.

Существование для 5- и 7-замещенных индолиленаминов **9–12**, **15**, **16** исключительно в *Z*-форме, по-видимому, связано со стерическими требованиями заместителей в бензольном кольце. Подтвердить это предположение,

Спектральные параметры соединений 9–16

Со-единение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
9	1605, 1657, 1736	204 (4.38), 230 пл. (4.23), 295 (4.04), 340 пл. (3.90)	0.93 (3H, т, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ (хелат)); 1.22 (3H, т, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$); 2.12 (3H, с, 3- CH_3); 2.27 (3H, с, 2- CH_3); 2.31 (3H, с, 5- CH_3); 4.01 (2H, к, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ (хелат)); 4.15 (2H, к, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$); 5.07 (1H, с, $\text{H}_{\text{вин}}$); 6.68 (1H, с, H-4); 7.18 (1H, с, H-7); 9.57 (1H, с, N- $\text{H}_{\text{амин}}$); 10.53 (1H, с, H-1)	345 (20), 344 $[\text{M}]^+$ (100), 299 (910), 298 (35), 272 (5), 271 (35), 270 (67), 255 (14), 242 (17), 226 (16), 225 (40), 224 (27), 197 (90), 196 (38), 184 (30), 173 (25), 156 (20), 115 (20)
10	1605, 1663, 1732	225 (4.19), 300 (4.06), 350 пл. (3.88)	0.93 (3H, т, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ (хелат)); 1.22 (3H, т, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$); 2.13 (3H, с, 3- CH_3); 2.29 (3H, с, 2- CH_3); 2.32 (3H, с, 5- CH_3); 3.50 (3H, с, 1- CH_3); 4.01 (2H, к, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ (хелат)); 4.14 (2H, к, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$); 5.09 (1H, с, $\text{H}_{\text{вин}}$); 6.74 (1H, с, H-7); 7.21 (1H, с, H-4); 9.51 (1H, с, 6-NH)	359 (12), 358 $[\text{M}]^+$ (72), 345 (8), 312 (36), 285 (25), 284 (100), 256 (10), 255 (7), 239 (25), 238 (26), 212 (26), 211 (88), 196 (26), 195 (37), 187 (25), 156 (30)
11	1605, 1663, 1732	208 (4.44), 220 пл. (4.35), 295 (4.10), 360 (4.12)	1.06 (3H, т, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$ (хелат)); 1.21 (3H, т, $J = 7$, $\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$); 2.11 (3H, с, 3- CH_3); 2.26 (3H, с, 2- CH_3); 3.80 (3H, с, 5- OCH_3); 4.10–4.16 (4H, м, $2\text{COO-CH}_2\text{-CH}_3$); 5.07 (1H, с, $\text{H}_{\text{вин}}$); 6.68 (1H, с, H-4); 6.91 (1H, с, H-7); 9.72 (1H, с, 6-NH); 10.44 (1H, с, N- $\text{H}_{\text{амин}}$)	361 (20), 360 $[\text{M}]^+$ (100), 315 (5), 314 (12), 287 (20), 286 (70), 271 (8), 258 (10), 242 (8), 241 (35), 214 (15), 213 (15), 199 (20), 190 (10), 175 (10), 143 (20), 77 (10)

12	1608, 1655, 1742	205 (4.38), 220 пл. (4.30), 295 (4.05), 360 (4.05)	1.08 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃ (хелат)); 1.22 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 2.15 (3H, с, 3-CH ₃); 2.29 (3H, с, 2-CH ₃); 3.54 (3H, с, 1-CH ₃); 3.80 (3H, с, 5-OCH ₃); 4.10–4.16 (4H, м, 2COO-CH ₂ -CH ₃); 5.13 (1H, с, Н _{вин}); 6.85 (1H, с, Н-4); 6.97 (1H, с, Н-7); 9.73 (1H, с, N-Н _{амин})	375 (10), 374 [M] ⁺ (50), 328 (5), 301 (25), 300 (100), 272 (15), 256 (12), 255 (35), 241 (18), 240 (25), 239 (20), 228 (22), 227 (22), 189 (20), 161 (25), 160 (25), 115 (30), 77 (30)
Z-13	1607, 1645, 1659, 1711, 1730	220 (4.33), 236 пл. (4.26), 295 (3.99), 340 (4.01)	0.98 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃ (хелат)); 1.23 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 2.12 (3H, с, 3-CH ₃); 2.26 (3H, с, 2-CH ₃); 4.05 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃ (хелат)); 4.13 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 5.07 (1H, с, Н _{вин}); 6.83 (1H, с, Н-7); 7.26 (1H, д, $J_{45} = 8$, Н-4); 7.34 (1H, д, $J_{54} = 8$, Н-5); 9.70 (1H, с, N-Н _{амин}), 10.67 (1H, с, Н-1)	331 (7), 330 [M] ⁺ (55), 285 (5), 284 (15), 256 (80), 255 (25), 241 (10), 227 (5), 228 (25), 212 (26), 211 (55), 184 (45), 183 (100), 169 (20), 160 (45), 159 (55), 143 (47), 128 (30), 115 (60), 77 (30)
E-13			1.12 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 1.28 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 2.13 (3H, с, 3-CH ₃); 2.27 (3H, с, 2-CH ₃); 3.95 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 4.24 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 4.96 (1H, с, Н _{вин}); 6.61 (1H, д, $J_{45} = 8$, Н-4); 6.76 (1H, д, $J_{54} = 8$, Н-5); 7.01 (1H, с, Н-7); 9.15 (1H, с, N-Н _{амин}), 10.65 (1H, с, Н-1)	
15	1605, 1655, 1717	224 (4.50), 280 (4.14), 360 пл. (3.88)	0.89 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃ (хелат)); 1.22 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 2.25 (6H, с, 2-, 3-CH ₃); 3.84 (3H, с, 7-OCH ₃); 3.98 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃ (хелат)); 4.13 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 5.01 (1H, с, Н _{вин}); 6.30 (1H, д, $J_{54} = 8$, Н-5); 6.43 (1H, д, $J_{45} = 8$, Н-4); 9.76 (1H, с, N-Н _{амин}); 10.72 (1H, с, Н-1)	361 (16), 360 [M] ⁺ (100), 315 (11), 314 (41), 287 (42), 286 (100), 271 (40), 258 (10), 257 (16), 241 (53), 240 (53), 225 (39), 213 (62), 198 (60), 197 (75), 175 (75), 130 (41), 77 (32)
16	1605, 1659, 1732	225 (4.27), 295 (3.87), 360 (3.78)	0.90 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃ (хелат)); 1.21 (3H, т, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 2.24 (3H, с, 3-CH ₃); 2.28 (3H, с, 2-CH ₃); 3.82 (3H, с, 1-CH ₃); 3.86 (3H, с, 7-OCH ₃); 3.98 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃ (хелат)); 4.13 (2H, к, $J = 7$, COO-CH ₂ -CH ₃); 5.02 (1H, с, Н _{вин}); 6.30 (1H, д, $J_{54} = 8$, Н-5); 6.46 (1H, д, $J_{45} = 7$, Н-4); 9.75 (1H, с, N-Н _{амин})	375 (19), 374 [M] ⁺ (100), 359 (6), 327 (11), 328 (43), 300 (85), 299 (31), 285 (43), 272 (6), 271 (15), 255 (41), 254 (34), 239 (27), 227 (43), 197 (35), 189 (58)

Спектры ЯМР ^1H пирролохинолинов

Со- еди- не- ние	Спектр*	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)								
		1-R ¹	H-2 (с, CH ₃)	3-CH ₃ (с)	H-4	5-R	H-6 (с)	7-CO ₂ CH ₂ CH ₃ ($J=7.0$)	H-8 (с)	9-R ²
17a	Э	10.87	2.42	2.25	7.60 (с)	2.70 (с, CH ₃)	–	1.37 (т), 4.39 (к)	7.72	11.76 (с, OH)
	Р	10.75	2.33	2.29	7.47 (с)	2.84 (с, CH ₃)	–	1.39 (т), 4.39 (к)	8.05	10.75 (с, OH)
17b	Э	11.25	2.40	2.24	7.72 (с)	2.63 (с, CH ₃)	9.81	1.37 (т), 4.44 (к)	6.75	–
	Р	7.31	2.43	2.11	7.08 (с)	2.39 (с, CH ₃)	7.31	1.36 (т), 4.42 (к)	7.20	–
18a	Э	3.94 (CH ₃)	2.35	2.23	7.57 (с)	2.71 (с, CH ₃)	–	1.37 (т), 4.39 (к)	7.71	11.61 (с, OH)
	Р	3.61 (CH ₃)	2.20	2.20	7.31 (с)	2.84 (с, CH ₃)	–	1.39 (т), 4.39 (к)	8.02	10.08 (с, OH)
18b	Э	3.91 (CH ₃)	2.33	2.25	7.71 (с)	2.63 (с, CH ₃)	9.49	1.37 (т), 4.40 (к)	6.68	–
	Р	3.49 (CH ₃)	2.20	2.20	6.88 (с)	2.39 (с, CH ₃)	9.56	1.36 (т), 4.42 (к)	7.20	–
19b	Э	11.14	2.40	2.22	7.47 (с)	4.06 (с, OCH ₃)	9.85	1.38 (т), 4.44 (к)	6.73	–
19a	Р	10.75	2.33	2.26	7.09 (с)	3.93 (с, OCH ₃)	–	1.39 (т), 4.39 (к)	8.15	10.75 (с, OH)
19b	Р	7.45	2.43	2.27	6.79 (с)	3.70 (с, OCH ₃)	7.45	1.36 (т), 4.42 (к)	7.20	–
20b	Э	3.99 (CH ₃)	2.33	2.23	7.42 (с)	4.05 (с, OCH ₃)	9.66	1.37 (т), 4.43 (к)	6.65	–
20a	Р	3.61 (CH ₃)	2.20	2.20	6.88 (с)	3.93 (с, OCH ₃)	–	1.39 (т), 4.39 (к)	8.11	10.08 (с, OH)

20b	P	3.49 (CH ₃)	2.20	2.20	6.54 (с)	3.70 (с, OCH ₃)	9.84	1.36 (т), 4.42 (к)	7.20	
21b	Э	12.15	2.41	2.23	7.80 (д, J = 8)	7.58 (д, J = 8)	11.33	1.38 (т), 4.44 (к)	6.75	
21a	P	10.75	2.33	2.22	7.13 (д, J = 8)	8.07 (д, J = 8)	–	1.39 (т), 4.39 (к)	8.09	10.75 (с, OH)
21b	P	7.45	2.43	2.11	7.21 (д, J = 8)	6.65 (д, J = 8)	7.45	1.36 (т), 4.42 (к)	7.20	
22b	Э	4.00 (CH ₃)	2.35	2.24	7.78 (д, J = 8)	7.61 (д, J = 8)	11.90	1.38 (т), 4.44 (к)	6.67	
22a	P	3.61 (CH ₃)	2.20	2.20	7.57 (д, J = 8)	8.03 (д, J = 8)	–	1.39 (т), 4.39 (к)	8.05	10.08 (с, OH)
22b	P	3.49 (CH ₃)	2.20	2.20	6.96 (д, J = 8)	6.61 (д, J = 8)	9.85	1.36 (т), 4.42 (к)	7.20	
23a	Э	11.44	2.65	2.35	7.06 (с)	11.10 (с, OH)	7.46	1.38 (т), 4.37 (к)	–	4.04 (с, OCH ₃)
	P	10.93	2.78	2.26	7.28 (с)	10.93 (с, OH)	8.03	1.39 (т), 4.39 (к)	–	4.13 (с, OCH ₃)
23b	Э	11.65	2.53	2.35	7.16 (с)	–	6.64	1.38 (т), 4.42 (к)	9.78	4.02 (с, OCH ₃)
	P	10.66	2.78	2.27	7.72 (с)	–	6.75	1.36 (т), 4.42 (к)	10.66	3.74 (с, OCH ₃)
24a	Э	3.94 (CH ₃)	2.64	2.29	7.04 (с)	11.13 (с, OH)	7.45	1.36 (т), 4.36 (к)	–	3.98 (с, OCH ₃)
	P	3.49 (CH ₃)	2.20	2.20	6.98 (с)	10.36 (с, OH)	8.03	1.39 (т), 4.39 (к)	–	4.14 (с, OCH ₃)
24b	P	3.49 (CH ₃)	2.20	2.20	7.70 (с)	–	6.75	1.36 (т), 4.42 (к)	9.84	3.74 (с, OCH ₃)

* Э – экспериментальные спектры; P – расчетные спектры.

к сожалению, нам не удалось на примере енамина, полученного из 1,2,3-триметил-6-аминоиндола и щавелевоуксусного эфира. Соединение **14** мы не смогли выделить из-за трудностей очистки и использовали для дальнейших исследований без идентификации.

Основным направлением диссоциативной ионизации полученных енаминов **9–16** под действием электронного удара (табл. 2) является элиминирование из молекулярного иона молекулы этилформиата ($[M^+ - HCOOEt]$) с образованием молекулярного иона этоксикарбонилпирролоиндола ($m/z [M-74]$), который далее элиминирует радикал C_2H_5O , образуя ион $[M-74-45]^+$. Такое поведение соединений **9–16** под действием электронного удара подтверждает присутствие в их молекулах двух этоксикарбонильных групп.

ИК спектры (табл. 2) енаминов **9–12**, **15**, **16** практически идентичны: содержат интенсивные полосы валентных колебаний при 1597–1608, 1644–1668, 1713–1745 cm^{-1} , что подтверждает их *Z*-конфигурацию. В отличие от этого, в ИК спектре енамина **13** проявляются четыре интенсивные полосы в области 1645–1730 cm^{-1} , что подтверждает данные спектров ЯМР 1H о наличии четырех различных этоксикарбонильных групп, т. е. о существовании этого енамина в виде смеси *Z*-, *E*-изомеров.

УФ спектры соединений **9–16** (табл. 2) характеризуются тремя полосами поглощения: коротковолновой (205–240) и двумя длинноволновыми (280–320, 360 нм), которые для некоторых структур в зависимости от природы заместителей расщепляются.

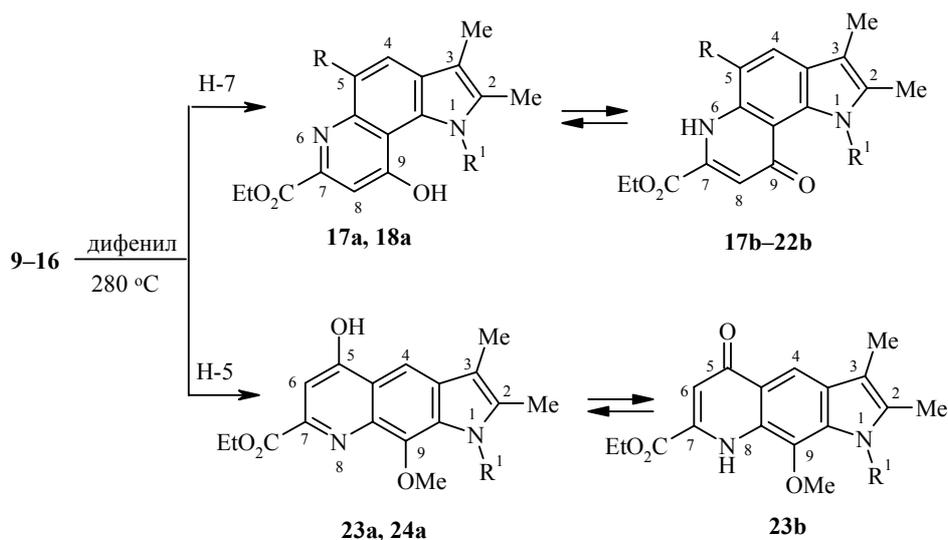
Все спектральные данные для полученных нами енаминов хорошо согласуются с литературными данными для подобных структур на основе 4- и 5-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира [2, 3].

Синтезированные енамины **9–16** мы использовали для термической циклизации с целью получения пирролохинолинов с α -этоксикарбонилсодержащим *n*-хинолоновым фрагментом – структурных аналогов витамина PQQ – 2,7,9-трикарбоксо-1H-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-диона.

При термоллизе енаминов в кипящем дифениле из соединения **9** получен пирроло[2,3-*f*]хинолин **17**, для которого в спектре ЯМР 1H в растворе $DMSO-d_6$ зафиксированы две таутомерные формы (**a**, **b**) примерно в одинаковом соотношении. Различие таутомеров **17a**, **17b** заключается в различных химических сдвигах сигналов однотипных протонов. В качестве основного критерия мы использовали существенное различие (0.8 м. д.) в химических сдвигах сигнала протона Н-8. Исходя из того, что этот атом водорода как в форме **a**, так и в форме **b** не подвергается обменным процессам, правомерно отнесение его сигнала для разных таутомеров на основании их расчетных спектров ЯМР 1H (экспериментальные и расчетные спектры приведены в табл. 3)

В спектре ЯМР 1H соединения **17** имеются сигналы всех протонов как для формы **a**, так и для формы **b**, различающиеся по химическим сдвигам. Так, сигнал протона Н-8 для гидроксихинолиновой структуры проявляется в области 7.72, 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*-метилзамещенный енамин **10**. Спектр ЯМР 1H выделенного пирролохинолина **18**, также как



17 R = Me, R¹ = H; **18** R = R¹ = Me; **19** R = OMe, R¹ = H; **20** R = OMe, R¹ = Me;
21 R = R¹ = H; **22** R = H, R¹ = Me; **23** R¹ = H; **24** R¹ = Me

и для неметилированного аналога, свидетельствует о его существовании в виде смеси таутомерных форм **a** и **b** примерно в одинаковом соотношении.

Несколько труднее протекает процесс образования пирролохинолинов **19**, **20** из 5-метоксизамещенных енаминов **11**, **12**, что выражается в увеличении продолжительности реакции.

Согласно данным спектров ЯМР ¹H, полученные соединения **19**, **20** находятся исключительно в форме **b** (химические сдвиги сигнала протона Н-8 составляют 6.73 для пирролохинолина **19** и 6.65 м. д. для N-метилированного аналога **20**).

При термолитзе енаминов **13**, **14** 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 и этоксиметиленмалонового эфиров [4], соединение **13** циклизуется исключительно в ангулярный пирролохинолин **21**.

Введение метильного заместителя к пиррольному атому азота с целью создания пространственных препятствий для атаки по положению 7 не изменяет направления циклообразования. Енамин **14** также превращается в соответствующий пирроло[2,3-*f*]хинолин **22**.

Угловое сочленение колец в молекулах выделенных соединений **21**, **22** доказывает наличие в их спектрах ЯМР ¹H двух дублетных сигналов протонов Н-4,5 с *J* = 8 Гц, а форму **b** – химические сдвиги протона Н-8 (6.75, 6.67 м. д.).

Для целенаправленного получения линейных пирроло[3,2-*g*]хинолинов, в качестве исходных соединений мы использовали енамины **15**, **16**, полученные из 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-метокси-6-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира. При их термической циклизации в кипящем дифениле удалось получить линейные пирроло[3,2-*g*]хинолины **23**, **24**.

В спектрах ЯМР ¹H в ДМСО-*d*₆ соединения **23**, полученного из енамина

15, наблюдаются сигналы протонов как формы **a**, так и **b** в соотношении 8:1 по интегральной интенсивности сигнала протона Н-6, который для гидроксифинолиновой формы **a** проявляется при 7.46, а для таутомера **b** при 6.64 м. д., что согласуется с расчетными спектрами. Пирролохинолин **24**, полученный из енамина **16**, согласно данным спектра ЯМР ¹H, в тех же условиях обнаруживается лишь в виде формы **a**.

ИК, УФ, масс-спектральные характеристики (табл. 4) подтверждают строение пирролохинолинов **17–24** и хорошо согласуются с литературными данными [2, 3].

Т а б л и ц а 4

Спектральные параметры соединений **17–24**

Со-единение	ИК спектр, ν , см ⁻¹	УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)	Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
17	1519, 1558, 1614, 1721	205 (4.23), 235 (4.13), 285 (3.94), 315 (4.04)	299 (15), 298 [M ⁺] (70), 297 (5), 270 (5), 225 (20), 224 (100), 223 (20), 209 (5), 197 (8), 196 (16), 195 (24), 181 (12), 154 (10), 77 (5)
18	1559, 1585, 1635, 1717	205 (4.35), 240 (4.29), 285 (4.12), 320 (4.24)	313 (12), 312 [M] ⁺ (65), 311 (60), 283 (12), 239 (31), 238 (55), 237 (100), 223 (60), 209 (34), 208 (12), 195 (27), 119 (29), 77 (20)
19	1560, 1593, 1614, 1718,	204 (4.34), 235 (4.32), 280 (4.16), 325 (4.31)	315 (15), 314 [M] ⁺ (100), 299 (50), 286(10), 271 (13), 241 (23), 240 (95), 226 (15), 225 (100), 197 (15), 143 (20), 120 (22), 77 (12)
20	1577, 1600, 1614, 1716	205 (4.41), 235 (4.29), 285 (4.09), 330 (4.26)	329 (22), 328 [M] ⁺ (100), 327 (70), 313 (35), 299 (20), 254 (40), 253 (80), 241 (80), 239 (80), 225 (15), 224 (20), 211 (21), 197 (20), 183 (30), 168 (28), 156 (30), 141 (30), 127 (75), 115 (48), 77 (65)
21	1515, 1551, 1602, 1718	205 (4.44), 227 (4.46), 280 (4.34), 310 (4.36)	285 (10), 284 [M] ⁺ (41), 283 (5), 256 (5), 211 (25), 210 (100), 209 (14), 182 (15), 181 (20), 157 (15), 156 (15), 140 (15), 115 (10), 77 (15)
22	1525, 1554, 1607, 1730	205 (4.33), 227 (4.29), 280 (4.09), 310 (4.19)	299 (15), 298 [M] ⁺ (75), 297 (40), 269 (10), 225 (30), 224 (70), 223 (100), 210 (12), 209 (60), 197 (20), 196 (20), 195 (35), 182 (20), 181 (30), 154 (30), 115 (25), 77 (45)
23	1543, 1558, 1605, 1628, 1716, 1740	235 (4.57), 285 (4.05), 350 пл. (3.64), 390 (3.79)	314 [M] ⁺ (93), 313 (13), 299 (8), 285 (7), 241 (21), 240 (100), 239 (44), 225 (48), 212 (30), 211 (6), 197 (38), 169 (28), 113 (19), 86 (16)
24	1593, 1620, 1709, 1717, 1732	240 (4.68), 280 (4.15), 350 пл. (3.78), 390 (3.88)	329 (14), 328 [M] ⁺ (70), 313 (20), 255 (19), 254 (65), 253 (29), 239 (45), 226 (15), 69 (30), 55 (60), 43 (100)

Таким образом, енамины **9–14**, полученные как из 5-замещенных, так и

незамещенных 6-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира, в условиях термической циклизации превращаются исключительно в пирроло[2,3-*f*]-хинолины. При этом получена новая серия соединений – структурных аналогов метоксатина (PQQ). Разработанный метод получения пирроло[2,3-*f*]-хинолинов является регионаправленным, так как характер заместителя у пиррольного атома азота не влияет на направление замыкания пиридинового цикла. Система же пирроло[3,2-*g*]-хинолиновая легко (группа 7-ОСН₃ оказывает благоприятное влияние на циклизацию) формируется с участием щавелевоуксусного эфира только из 7-замещенных 6-аминоиндолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н записывали на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО-*d*₆ относительно ТМС. ИК спектры регистрировали на приборе Unititled Spektrum в таблетках КВг. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Finnigan MAT Incos-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. Электронные спектры получали на спектрофотометре Spesord в этаноле. Очистку енаминов проводили методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента использовали Al₂O₃ (нейтральный, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакции, чистотой полученных соединений, определение *R*_f осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Расчетные спектры ЯМР ¹Н получали в программе ACD/LABS HNMR Spectrum Generator: Chems sketch Window.

Диэтиловый эфир (2-*Z*)-2-[(2,3,5-триметил-1Н-индол-6-ил)амино]бутен-2-диовой кислоты (9). Смесь 0.50 г (2.87 ммоль) 6-амино-2,3,5-триметилиндола (1) и 0.60 г (3.19 ммоль) щавелевоуксусного эфира кипятят в 300 мл абсолютного бензола в присутствии каталитического количества ледяной уксусной кислоты с насадкой Дина–Старка в течение 27 ч. Через каждые 9 ч из реакционной смеси отгоняют бензол и добавляют новую порцию. После того, как весь амининдол вступил в реакцию (контроль ТСХ), бензол отгоняют. Остаток растворяют в смеси бензола с петролейным эфиром и пропускают горячий раствор через слой (2 см) Al₂O₃. Енамин перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир–бензол. Выход 0.40 г.

Диэтиловый эфир (2-*Z*)-2-[(1,2,3,5-тетраметил-1Н-индол-6-ил)амино]бутен-2-диовой кислоты (10) получают аналогично из 1.30 г (6.91 ммоль) 6-амино-1,2,3,5-тетраметилиндола (2) и 1.50 г (7.98 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут в течение 30 ч. Енамин перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 1.60 г.

Диэтиловый эфир (2-*Z*)-2-[(2,3-диметил-5-метокси-1Н-индол-6-ил)амино]бутен-2-диовой кислоты (11) получают аналогично из 0.60 г (3.16 ммоль) 6-амино-5-метокси-2,3-триметилиндола (3) и 0.80 г (4.255 ммоль) щавелевоуксусного эфира, кипятят в течение 55 ч. Выход 0.49 г.

Диэтиловый эфир (2-*Z*)-2-[(5-метокси-1,2,3-триметил-1Н-индол-6-ил)амино]бутен-2-диовой кислоты (12) получают аналогично из 0.60 г (2.94 ммоль) 6-амино-5-метокси-1,2,3-триметилиндола (4) и 0.80 г (4.255 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут в течение 60 ч. Выход 0.75 г.

Диэтиловый эфир (2-*Z*)- и (2-*E*)-2-[(2,3-диметил-1Н-индол-6-ил)амино]бутен-2-диовой кислоты (13) получают аналогично из 0.70 г (4.375 ммоль) 6-амино-2,3-диметилиндола (5) и 0.85 г (4.52 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревают в течение 40 ч. Енамин перекристаллизовывают из гексана. Выход 0.51 г.

Диэтиловый эфир (2-*Z*)-2-[(7-метокси-2,3-диметил-1*H*-индол-6-ил)амино]бутен-2-диовой кислоты (15) получают аналогично из 0.50 г (2.63 ммоль) 6-амино-2,3-диметил-7-метоксииндола (7) и 0.50 г (2.66 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут в течение 36 ч. Выход 0.35 г.

Диэтиловый эфир (2-*Z*)-2-[(7-метокси-1,2,3-триметил-1*H*-индол-6-ил)амино]бутен-2-диовой кислоты (16) получают аналогично из 0.60 г (2.94 ммоль) 6-амино-1,2,3-триметил-7-метоксииндола (8) и 0.60 г (3.19 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут в течение 50 ч. Выход 0.47 г.

9-Гидрокси-2,3,5-триметил-7-этоксикарбонил-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин (17а) и 2,3,5-триметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (17б). Нагревают 10 мин в кипящем дифениле 0.10 г (0.291 ммоль) енамина 9. По окончании реакции (контроль ТСХ) еще теплую реакционную массу выливают в петролейный эфир. Выпавший осадок отфильтровывают и многократно промывают горячим петролейным эфиром. Перекристаллизовывают из этанола. Выход 0.05 г.

9-Гидрокси-1,2,3,5-тетраметил-7-этоксикарбонил-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (18а) и 1,2,3,5-тетраметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (18б) получают аналогично из 0.60 г (1.68 ммоль) енамина 10. Выход 0.30 г.

2,3-Диметил-5-метокси-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (19б) получают аналогично из 0.20 г (0.556 ммоль) енамина 11, кипятят в течение 20 мин. Выход 0.167 г.

1,2,3-Триметил-5-метокси-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (20б) получают аналогично из 0.75 г (2.005 ммоль) енамина 12. Выход 0.44 г.

2,3-Диметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (21б) получают аналогично из 0.098 г (0.293 ммоль) енамина 13, кипятят в течение 10 мин. Выход 0.067 г.

1,2,3-Триметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-он (22б) получают аналогично из 0.205 г (0.596 ммоль) енамина 14. Перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход 0.138 г.

5-Гидрокси-2,3-диметил-9-метокси-7-этоксикарбонил-1*H*-пирроло[3,2-*g*]хинолин (23а) и 2,3-диметил-9-метокси-7-этоксикарбонил-5,8-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*g*]хинолин-5-он (23б) получают аналогично из 0.17 г (0.472 ммоль) енамина 15. Перекристаллизовывают из спирта. Выход 0.09 г.

5-Гидрокси-1,2,3-триметил-9-метокси-7-этоксикарбонил-1*H*-пирроло[3,2-*g*]хинолин (24а) получают аналогично из 0.09 г (0.241 ммоль) енамина 16. Выход 0.06 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Synthesis*, 377 (1996).
2. С. А. Ямашкин, Н. В. Жукова, И. С. Романова, *ХТС*, 80 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, 43, 67 (2007)].
3. С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, Н. В. Жукова, *ХТС*, 1234 (2007).
4. С. А. Ямашкин, М. А. Юровская, *ХТС*, 1587 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, 37, 1439 (2001)].

Государственное общеобразовательное учреждение
высшего профессионального образования
Мордовский государственный педагогический институт
им. М. Е. Евсевьева, Саранск 430007, Россия
e-mail: mgpi@moris.ru

Поступило 10.05.2007