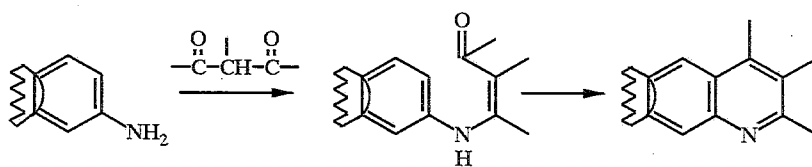


С. А. Ямашкин, И. В. Трушков, О. Б. Томилин,  
И. И. Терехин, М. А. Юрская

## О РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ 5-,6-,7-(ЕНАМИНО)ИНДОЛОВ ПРИ СИНТЕЗЕ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ

Предложена концепция региоориентации аннелирования пиридинового кольца с участием 5-, 6- и 7-аминоиндолов. Выводы, сделанные на основе экспериментальных данных, подтверждены квантово-химическими расчетами.

В основе получения хинолина и его производных лежат различные варианты замыкания пиридинового кольца с участием арил-, гетариламинов и  $\beta$ -дикарбонильных соединений [1]. Такие процессы включают стадию конденсации с образованием енамина Е, который далее в условиях кинетического либо термодинамического контроля внутримолекулярно циклизуется с образованием хинолиновой системы:



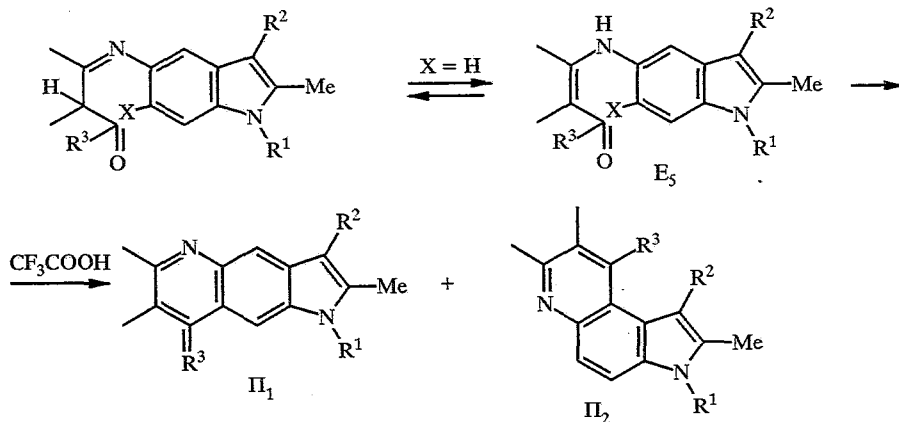
Мы исследовали возможности использования в подобных реакциях 5-, 6- и 7-аминоиндолов с целью получения пирролохинолинов. Результатам этих исследований посвящена серия работ [2—22]. Проанализировав совокупность полученных данных, мы смогли предложить общую концепцию аннелирования пиридинового ядра к бензольному кольцу индольного бицикла при использовании бензамининдолов.

Циклоконденсация енаминов аминоиндолов осуществляется легче, чем енаминов анилинов и нафтиламинов. Особенно ярко это проявляется при кислотной циклизации индолиленаминокетонов, -альдегидов и индолиламинов ацетоуксусной кислоты. Эти соединения довольно гладко циклизируются при кипячении в трифторуксусной кислоте (некоторые даже при комнатной температуре) [2—4, 9]. Следует подчеркнуть, что образование хинолиновой системы при использовании аналогичных производных ароматических аминов требует нагревания в концентрированной серной кислоте [1]. Такие различия, по-видимому, связаны с влиянием пиррольного фрагмента, который не только повышает общую нуклеофильность бензольного кольца в индолах, но и способствует стабилизации промежуточно образующегося катиона. Заместители в пиррольной части молекулы также оказывают влияние на общий характер процесса. Так, енамин 2,3-диметил-5-аминоиндола циклизуется в трифторуксусной кислоте уже при комнатной температуре, в то время как для циклизации аналогичного енамина 2-метил-5-аминоиндола требуется нагревание, что, по-видимому, связано с основностью соединений на стадии процессов, предшествующих циклизации [4].

Неоднозначно воздействие на циклизацию заместителей в бензольном кольце енамина. Если метильная группа, как и в случае анилинов,

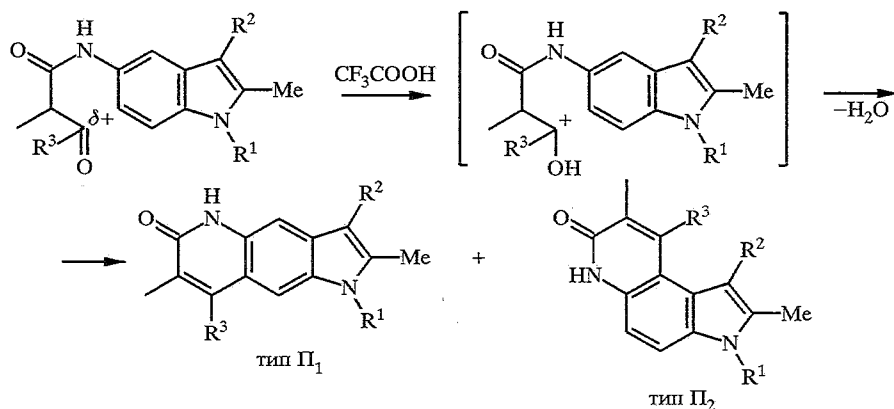
практически не влияет на ход циклизации, то наличие метоксигруппы в различных положениях играет важную роль в процессе циклообразования. Так, енамины, полученные из 7-метокси-6-аминоиндола, превращаются в пирролохинолины так же легко, как и соответствующие незамещенные или метилзамещенные аналоги [17]. Однако производные 6-метокси-5-амино-, 5-метокси-6-аминоиндолов, аналогично анилинам, циклизуются намного труднее, т. е. проявляется дезактивирующее влияние метоксигруппы, расположенной в *meta*-положении к месту электрофильной атаки [19, 20]. Несмотря на некоторые различия в реакционной способности производных индола, связанные со своеобразным распределением электронной плотности в бензольном кольце, процессы циклообразования в производных аминоиндолов, как и в ряду анилинов и нафтиламинов, носят общий характер внутримолекулярной электрофильной атаки.

При наличии двух свободных *ortho*-положений в енаминоиндоле определяющим в направлении циклизации должен быть процесс первичной атаки, так как переходные состояния как для углового, так и для линейного изомеров близки. Действительно, ориентация циклообразования отвечает известным закономерностям электрофильного замещения в бензольном кольце индолов. Известно, что индолы с электронодонорными заместителями (например, 5-гидрокси(метокси)индолы) нитруются в положение 6 с первоначальным протонированием пиррольного кольца [23]. Аминометилирование этих же моделей в слабых или нейтральных средах [24] идет в положение 4. В нашем случае у енаминов типа E<sub>5</sub>, синтезированных из 5-аминоиндолов, пиррольная часть не протонируется и электрофильная атака атомом углерода карбонильной группы направлена преимущественно по положению 4 с образованием угловых изомеров типа П<sub>2</sub> (R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me, Ph; R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = H). Доказательством этого утверждения служат спектры ПМР исходных енаминов, снятые в трифторуксусной кислоте: в случае соединений со свободным β-положением в спектрах не наблюдаются сигналы протонов β-метиленовой группы. Однако *peri*-эффект заместителей, находящихся у атома углерода C<sub>(3)</sub> в пиррольном кольце и у карбонильного атома углерода, существенно затрудняет такую циклизацию и способствует преимущественному или исключительному образованию линейного изомера типа П<sub>1</sub> за счет замыкания цикла по положению 6 (R<sup>1</sup> = H, Me, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = Me, Ph) [4, 12]. При наличии в енаминокетоне метильной группы в положении 7 индола проявляется блокирующий *ortho*-эффект этого заместителя, что приводит к образованию смеси углового и линейного пирролохинолинов с преобладанием последнего [22]. Таким образом, пространственное влияние *peri*-заместителей при замыкании цикла выше, чем *ortho*-взаимодействие.

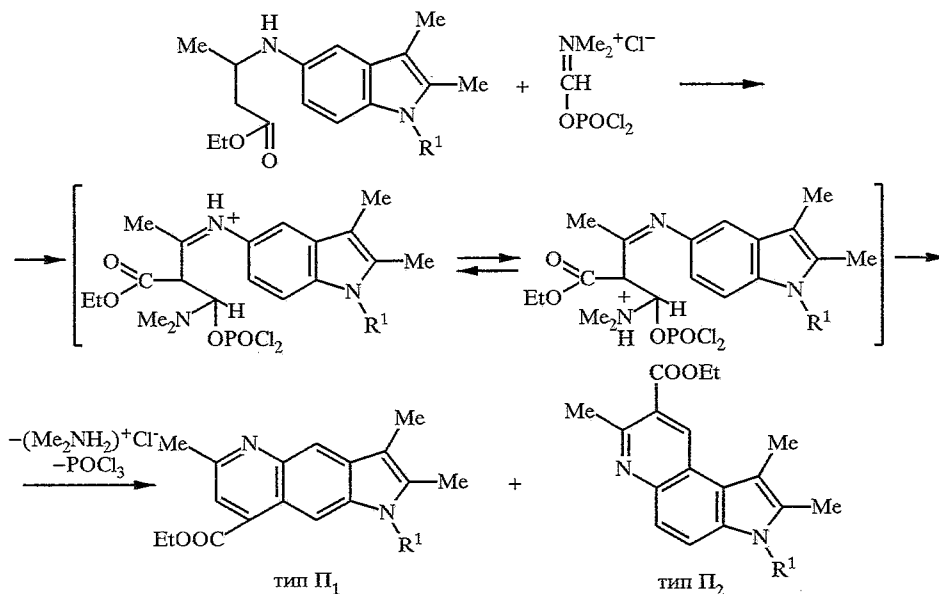


Циклодегидратации подвергается либо енамин с карбонильной группой, активированной кислотой, либо его полностью протонированная форма. Об

этом свидетельствуют спектры ПМР энаминокетонов в ДМСО с добавлением  $CF_3COOH$ , где энаминная форма не обнаруживается (отсутствие сигнала винильного протона). По-видимому, аналогичные процессы под действием кислоты характерны и для индолиламинов ацетоуксусной кислоты.

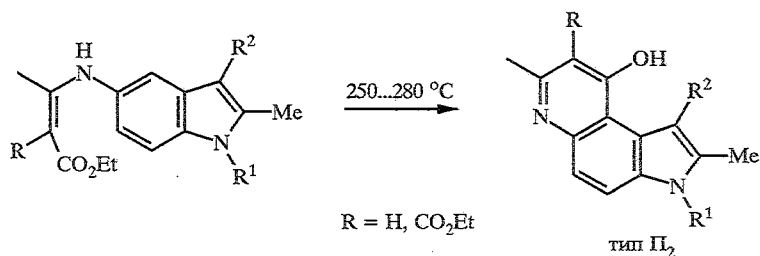


В предложенную схему укладывается также образование пирролохинолинов из аминокетонатов в условиях реакции Вильсмейера. По-видимому, реакция начинается с атаки комплексом Вильсмейера наиболее нуклеофильного атома углерода аминокетоната. Образующийся промежуточно катион электрофильно циклизуется, причем атака электрофила направляется преимущественно по положению 4 индола с образованием углового пирролохинолина типа П<sub>2</sub>. Заместители при атакующем углеродном атоме и в  $\beta$ -положении пиррольного кольца ( $H$ ,  $Me$ ) не оказывают пространственных препятствий для циклообразования [10, 21, 22].



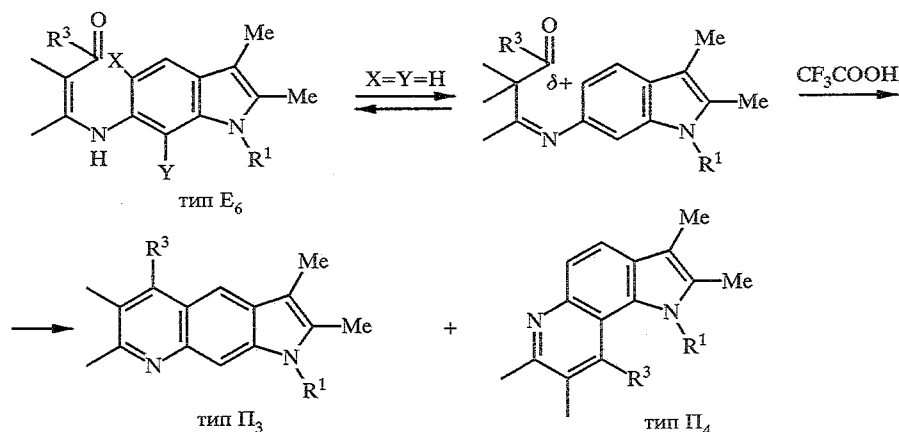
При превращении энаминов в пирролохинолины в условиях термодинамической циклизации следовало ожидать преодоления стерических препятствий для циклообразования. Действительно, угловой пирролохинолин типа П<sub>2</sub> с фенильной и метильной группами в *peri*-положениях ( $R^2 = Me$ ,  $R^3 = Ph$ ) образуется при кипячении в даутерме соответствующего энаминокетона (наряду с линейным изомером типа П<sub>1</sub>) [4]. Циклизация же

индолиламинокротонатов и малонатов (первых при кипячении в дифениле, вторых — в даутерме) приводит к образованию исключительно угловых пирролохинолинов типа П<sub>2</sub>, независимо от стерических требований заместителя R<sup>2</sup> (H, Me) [6, 9, 21, 22].



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

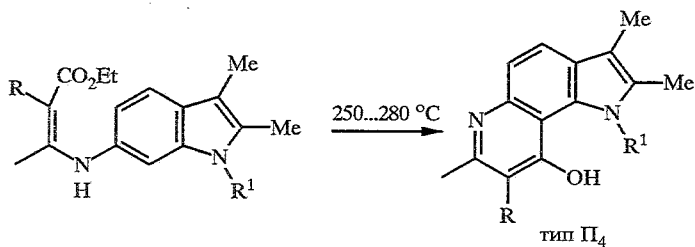
Для производных 6-аминоиндола — енаминов E<sub>6</sub> — также наблюдается предпочтительная циклизация с участием атома C(7) (R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, Me, Ph) (ср. аминометилирование 6-гидроксииндолов в положение 7 и нитрование таких же моделей в положение 5) и сильное влияние стерических факторов при наличии заместителя у пиррольного атома азота, что приводит к образованию лишь линейного пирролохинолина типа П<sub>3</sub> за счет циклизации по положению 5 (R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me, Ph) [2, 4]. Следует отметить, что стерические требования заместителей R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> в случае образования угловых пирролохинолинов типа П<sub>4</sub> выражены сильнее, чем при образовании из енаминов E<sub>5</sub> соединений типа П<sub>2</sub>. Так, пирролохинолины типа П<sub>4</sub> с заместителями R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me, Ph получить вообще не удастся, в то время как аналогичные угловые структуры типа П<sub>2</sub> образуются при циклизации 5-енаминоиндолов E<sub>5</sub>, хотя и с большим трудом [15].



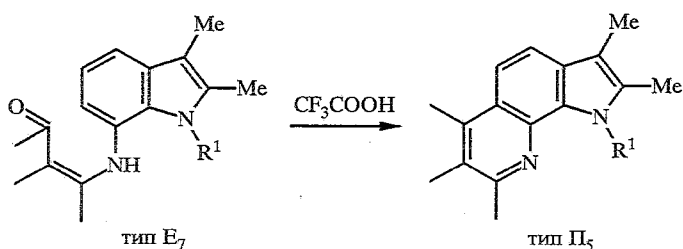
Аналогично енаминокетонам ведут себя в реакции циклизации и 6-индолиламида ацетоуксусной кислоты [9].

Термолиз индолил-6-аминокротонатов и малонатов также подтверждает большую реакционную способность положения 7 индола. При этом, независимо от характера заместителя R<sup>1</sup>, всегда, как и в случае индолил-5-аминокротонатов, образуются соответствующие пирролохинолины типа П<sub>4</sub> с угловым сочленением колец [6, 9].

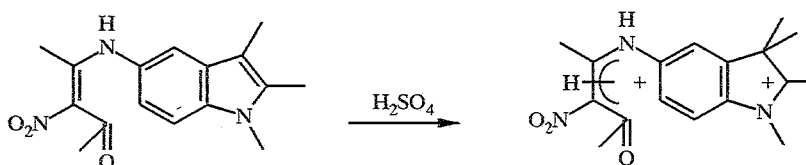
Образование пирролохинолинов типа П<sub>5</sub> из индолил-7-енаминокетонатов (E<sub>7</sub>) как при наличии метильного заместителя у пиррольного атома азота, так и в его отсутствие подтверждает преимущественное направление электрофильной атаки по атому углерода C(6), а не азота N(1) [14].



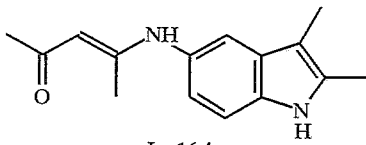
Влияния характера кислотного агента на направление циклизации мы не наблюдали. Использование в качестве циклизующего агента хлористого цинка или ПФК (нагревание при 120...140 °С) приводит к тем же пирролохинолинам, что и с трифторуксусной кислотой, но с меньшими выходами [2—4]. Повышение кислотности среды, т. е. использование конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, могло изменить направление циклизации за счет протонирования



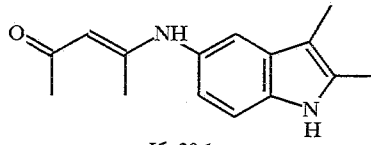
пиррольного кольца. Однако эти предположения не оправдались.  $\alpha$ -Метильное производное индолил-5-снминокетона типа E<sub>5</sub> и в серной кислоте дает преимущественно угловой изомер, а снмины нитромалонowego диальдегида в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> вообще не циклизуются [7]. Спектры ПМР свидетельствуют о наличии дикатионной формы:



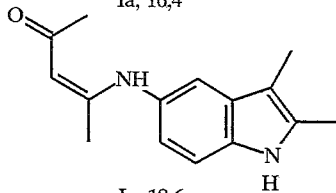
С целью выяснения механизма циклизации и влияния заместителей в индольном ядре и снмином фрагменте на региохимию термической и кислотно-катализируемой циклизации и относительную реакционную способность соединений мы выполнили полуэмпирические квантово-химические расчеты исходных соединений, их протонированных форм и продуктов реакции методами AM1, MNDO и PM3 [25—29] с помощью программного пакета MOPAC 7.0. Расчеты проводили с полной оптимизацией геометрии по всем параметрам с использованием ключевых слов GNORM = 0,01 и VECTORS. Поскольку в конформационно-подвижных системах полуэмпирические методы обычно приводят к локализации множественных минимумов на поверхности потенциальной энергии системы, каждый изомер оптимизировали несколько раз с использованием различных исходных геометрий и анализировали наиболее глубокий энергетический минимум на поверхности потенциальной энергии, соответствующий данной конформации. В качестве модельных соединений, вступающих в реакцию гетероциклизации, были выбраны снминокетонные соединения I (типа E<sub>5</sub>, R<sup>1</sup> = X = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me) и II (типа E<sub>6</sub>, X = Y = R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me),



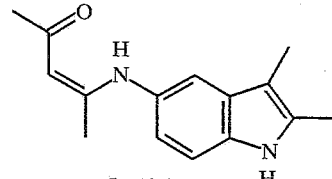
Ia, 16,4



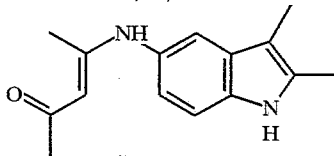
Iб, 20,1



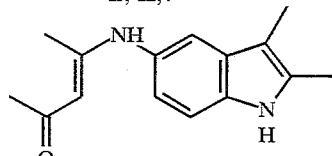
Iв, 18,6



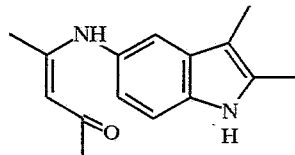
Iг, 12,4



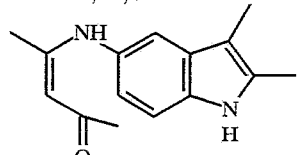
Iд, 15,8



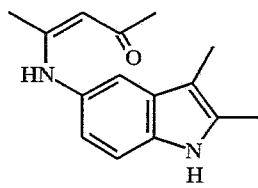
Iе, 20,1



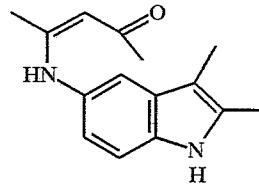
Iж, 22,8



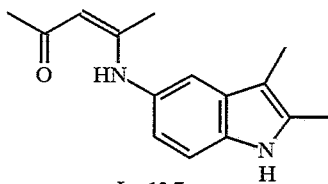
Iз, 21,2



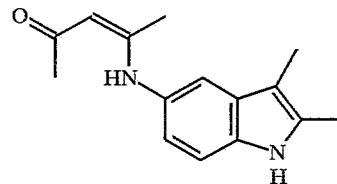
Iи, 22,6



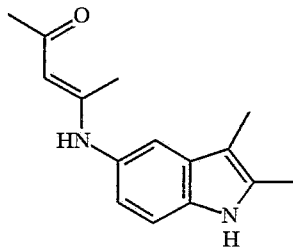
Iк, 21,4



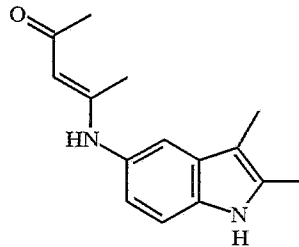
Il, 12,7



Im, 18,6



In, 16,4



Io, 20,1

синтезированных на основе 5- и 6-аминоиндолов соответственно. Эти соединения являются конформационно-подвижными, а также могут существовать в форме *цис*- и *транс*-изомеров и двух таутомерных енолов (с фрагментом 1-аза-1,3-диен-4-ола и 4-амино-1,3-диен-2-ола). Поэтому первая стадия нашего теоретического исследования состояла в изучении

методом AM1 относительной стабильности различных конформеров енамина I. Энергии этих конформеров в ккал/моль приведены на схеме.

Из полученных данных видно, что наиболее важными конформациями для 5-замещенного енаминокетона I являются структуры Iг и Iл, стабилизированные благодаря образованию внутримолекулярной водородной связи и являющиеся глобальными минимумами на поверхности потенциальной энергии, а также структуры Iж—к, представляющие собой «реакционные конформеры», т. е. именно те конформации, в которых должна существовать молекула для осуществления собственно стадии гетероциклизации по атомам C<sub>(4)</sub> (Iж,з) или C<sub>(6)</sub> (Iи,к). Поэтому эти изомеры молекулы I были изучены также с использованием расчетных схем MNDO и PM3. Результаты представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Данные квантово-химических расчетов изомеров Iг, ж—л методами PM3, MNDO (в круглых скобках) и AM1 (в квадратных скобках)

Показатели	Iг	Iл	Iж	Iз	Iи	Iк
Теплота образования, ккал/моль	-11,7 (3,4) [12,4]	-11,8 (3,5) [12,7]	-7,8 (5,7) [22,8]	-7,4 (5,0) [21,2]	-8,6 (5,6) [22,6]	-7,1 (4,8) [21,4]
Диэдральный угол =CNC <sub>(5)</sub> C <sub>(4)</sub>	110,4 (114,8) [129,1]	73,2 (64,8) [53,7]	136,5 (133,8) [151,8]	141,7 (144,8) [171,2]	54,8 (44,6) [3,6]	39,5 (67,9) [27,0]
Длина связи C <sub>(4)</sub> C <sub>(5)</sub> , нм	0,1391 (0,1403) [0,1405]	0,1390 (0,1404) [0,1402]	0,1392 (0,1409) [0,1407]	0,1392 (0,1408) [0,1407]	0,1391 (0,1403) [0,1402]	0,1392 (0,1408) [0,1402]
Длина связи C <sub>(5)</sub> C <sub>(6)</sub> , нм	0,1414 (0,1435) [0,1424]	0,1417 (0,1434) [0,1427]	0,1417 (0,1435) [0,1424]	0,1416 (0,1431) [0,1422]	0,1417 (0,1435) [0,1428]	0,1417 (0,1433) [0,1427]
Коэффициент атома C <sub>(4)</sub> в ВЗМО	0,112 (0,145) [0,111]	0,112 (0,140) [0,111]	0,155 (0,190) [0,147]	0,159 (0,176) [0,164]	0,157 (0,152) [0,144]	0,156 (0,201) [0,170]
Коэффициент атома C <sub>(6)</sub> в ВЗМО	0,002 (0,100) [0,012]	0,004 (0,104) [0,013]	0,001 (0,002) [0,021]	0,000 (0,065) [0,007]	0,001 (0,098) [0,022]	0,000 (0,009) [0,001]
Заряд на атоме C <sub>(4)</sub>	-0,067 (+0,036) [-0,109]	-0,050 (+0,001) [-0,105]	-0,096 (-0,042) [-0,134]	-0,100 (+0,021) [-0,135]	-0,086 (-0,017) [-0,143]	-0,078 (+0,005) [-0,124]
Заряд на атоме C <sub>(6)</sub>	-0,089 (-0,041) [-0,130]	-0,105 (-0,005) [-0,136]	-0,112 (-0,051) [-0,148]	-0,109 (-0,042) [-0,153]	-0,123 (-0,005) [-0,144]	-0,125 (-0,066) [-0,154]

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что метод MNDO сильно занижает разницу в энергиях конформеров, стабилизированных водородной связью Iг,л, и конформеров Iж—к. Аналогичные данные получены и для других изомеров. Так, согласно расчетам в рамках метода MNDO, изомер Iи менее стабилен, чем изомер Iл, только на 0,9 ккал/моль, в то время как соответствующие значения при использовании расчетов методом AM1 и PM3 достигают 3,7 и 2,4 ккал/моль. Это вызвано хорошо известной неспособностью метода MNDO описывать образование водородных связей, что обуславливает проблематичность его использования для целей данной работы. Между тем именно наличие внутримолекулярной водородной связи приводит к тому, что при получении енаминокетона I и его аналогов образуются только Z-изомеры [5, 18].

Следует отметить, что енаминокетонный фрагмент довольно сильно наклонен по отношению к плоскости индола (эффект наиболее выражен в водородно-связанных изомерах Iг и Iл) и угол наклона в «реакционных» конформерах Iж—к составляет 40...50° в рамках методов MNDO и PM3. Этот угол сильно отличается от получаемого при использовании метода AM1. Как видно из табл. 1, величина угла наклона оказывается важной не столько сама по себе, сколько потому, что заряды на атомах и коэффициенты атомов в граничных орбиталях сильно зависят от этого диэдрального угла как результат разной степени сопряжения между енаминокетонном и ароматической системой индола. В литературе уже отмечались значительные различия при описании конформационных равновесий различными полуэмпирическими методами. Так, результаты расчетов по методу MNDO (а также PM3) лучше, чем результаты расчетов методом AM1, согласуются с экспериментальными данными по аксиально-экваториальному равновесию в замещенных циклогексанах, являющихся стандартной моделью для описания конформационных равновесий.

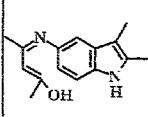
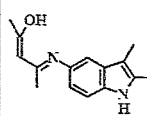
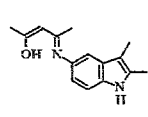
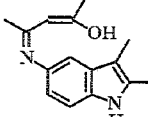
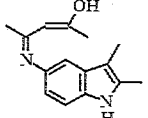
Суммируя найденные различия при описании геометрии и энергий изомеров молекулы I, можно сделать вывод, что наиболее адекватным для анализа интересующей нас серии соединений является метод PM3. Результатам, полученным при использовании именно этого метода, уделяется в дальнейшем основное внимание, хотя наряду с ними приводятся и полученные другими методами.

В случае термической циклизации енаминов типа E<sub>5</sub> и E<sub>6</sub> наиболее вероятным механизмом осуществления процесса является енолизация енаминокетона в соответствующий азадиенол с последующей электроциклической реакцией. Региохимия электроциклизации зависит от вкладов атомов C(4) и C(6) в заселенность ВЗМО, а также от теплового эффекта двух конкурирующих реакций. Из табл. 1 видно, что для всех конформеров енаминокетона I, согласно данным расчетов по методу PM3, вклад атома C(4) в ВЗМО ( $k \sim 0,1$ ) намного превышает вклад атома C(6) ( $\sim 0$ ). Однако, поскольку реакция электроциклизации возможна только после образования енольной формы, мы провели также расчеты изомеров соответствующего азадиенола. Из данных табл. 2 видно, что енольная форма молекулы I на 3,3 ккал/моль менее стабильна, чем кето-форма, причем эта меньшая стабильность еще более выражена для «реакционных» конформеров Iк—ж, которые собственно и могут вступать в реакцию электроциклизации. В отличие от кето-формы в енольной угол наклона заместителя в водородно-связанной конформации (40°) меньше, чем в «реакционной» (70°). При этом конформеры, наклоненные в сторону атомов C(4) и C(6), имеют практически одинаковую энергию. На этом основании можно сделать вывод, что рассматриваемый фактор не может играть какой-либо роли в определении региохимии реакции. Орбитальные и зарядовые характеристики атомов C(4) и C(6) при переходе от кето- к енольной форме меняются незначительно. По-прежнему вклад в ВЗМО атома C(4) намного превышает вклад атома C(6), причем последний практически отсутствует.

На основании этих данных можно ожидать, что термическая циклизация молекулы I должна протекать преимущественно или исключительно по положению 4 индольного фрагмента, что полностью согласуется с экспериментальными данными [6, 8, 9, 21]. Относительно небольшая селективность реакции объясняется тем, что в случае молекулы I продукт циклизации по атому C(4) — тетраметильное производное IV ( $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$ ) углового пирролохинолина типа II<sub>2</sub> — на 3,8 ккал/моль менее устойчив, чем его линейный изомер — тетраметилпирролохинолин III ( $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$ ) типа II<sub>1</sub>, получающийся при циклизации по атому C(6) (см. табл. 3). Это объясняется стерическим взаимодействием между метильной группой, находящейся в положении 3 индольного фрагмента, и метильной группой енаминокетонного фрагмента для углового изомера, получающегося



Некоторые свойства важнейших конформеров енольной формы молекулы I, рассчитанные квантово-химическим методом РМЗ (энергии в ккал/моль;  $k$  — коэффициент атома в ВЗМО,  $q$  — его заряд)

Свойство					
$\Delta H_f$	-3,3	-8,5	-8,5	-3,2	-2,3
$\theta$ , $C=NC(5)C(4)$	111,8	139,9	40,3	71,7	71,4
$kC(4)$	0,156	0,142	0,137	0,157	0,158
$kC(6)$	0,008	0,001	0,000	0,008	0,006
$qC(4)$	-0,062	-0,047	-0,089	-0,080	-0,083
$qC(6)$	-0,109	-0,120	-0,082	-0,093	-0,093

при циклизации по атому  $C(4)$ . Важность этого отталкивания можно продемонстрировать на примере гомологов, не имеющих хотя бы одной из этих метильных групп (см. табл. 3). В этом случае уже угловой изомер пирролохинолина оказывается более стабильным на 3...4 ккал/моль. Действительно, гетероциклизация енаминокетона 2-метилиндола протекает с образованием единственного изомера [2, 4].

Энергетически отличаются и продукты циклизации енамина 2,3,7-триметил-5-аминоиндола типа  $E_5$  ( $R^2 = X = Me$ ), в которых конкурирует *пери*-взаимодействие (в линейном пирролохинолине типа  $\Pi_1$ ) с *орто*-отталкиванием (в угловом изомере типа  $\Pi_2$ ), но в меньшей степени. Соотношение пирролохинолинов типа  $\Pi_1$  и  $\Pi_2$  в реакционной смеси согласуется с расчетными (MNDO) теплотами образования ( $\Delta H_f(\Pi-1) = 57,9$ ;  $\Delta H_f(\Pi-2) = 58,7$  ккал/моль).

Хотя при проведении гетероциклизации в условиях кислотного катализа по-прежнему возможна енолизация с последующей электроциклической реакцией, очевидно, что наиболее вероятным механизмом является реакция электрофильного замещения с атакой активированным карбонильным атомом углерода по одному из *орто*-положений бензольного кольца индола. Известно, что положение атаки электрофилом ароматической системы определяется в основном зарядом атомов и их вкладом в заселенность ВЗМО. В большинстве ароматических систем они действуют согласованно, но иногда могут направлять атаку электрофила в разные положения. В этом случае говорят об орбитальном или зарядовом контроле региохимии протекания реакции, в зависимости от того, какой из факторов оказывается более важным. Из анализа данных по квантово-химическим расчетам нейтральной молекулы  $E_1$  видно, что здесь имеем дело как раз с тем случаем, когда орбитальный и зарядовый контроль направляют атаку электрофила по бензольному кольцу индола в разные положения: вклад атома  $C(4)$  в ВЗМО гораздо больше, чем атома  $C(6)$ , но последний несет больший отрицательный заряд. Обычно в тех случаях, когда зарядовый и орбитальный контроль действуют в противоположном направлении, решающим фактором становится относительная важность этих величин. Так, разница в зарядах атомов  $C(4)$  и  $C(6)$ , согласно результатам квантово-химических расчетов методом РМЗ, достаточно незначительна, в то время как вклады этих атомов в заселенность ВЗМО различаются существенно (вклад атома  $C(6)$  близок к нулю, а атома  $C(4)$  более 0,1). Следовательно, в данном случае ожидается

Теплоты образования изомерных продуктов гетероциклизации енаминокетона типа E<sub>5</sub> и его гомологов, рассчитанные методами PM3, MNDO (в круглых скобках) и AM1 (в квадратных скобках)

Пирролохинолины	$R^1 = H,$ $R^2 = R^3 = Me$	$R^1 = R^2 =$ $R^3 = Me$	$R^1 = R^2 =$ $R^3 = H$	$R^1 = R^2 = H,$ $R^3 = Me$
Линейные, типа П <sub>1</sub>	31,2 (35,5) [58,6]	30,0 (39,5) [63,6]	48,8 (49,8) [72,8]	40,6 (44,5) [72,8]
Угловые, типа П <sub>2</sub>	35,0 (42,5) [63,0]	34,0 (46,5) [68,5]	44,9 (46,2) [69,5]	37,4 (43,2) [63,9]

атака электрофилов по положению C(4), а не по C(6), что согласуется с экспериментальными данными по электрофильному замещению производных 5-окси- и 5-аминоиндолов [23, 24].

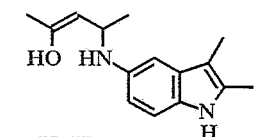
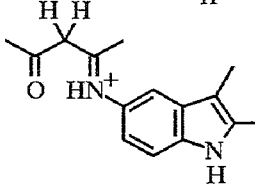
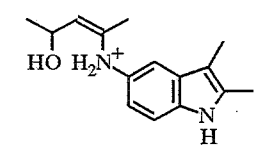
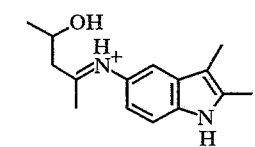
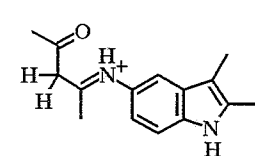
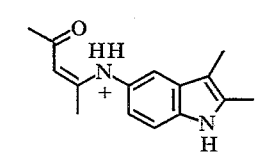
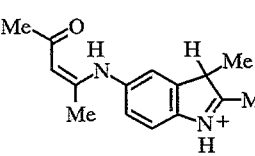
Поскольку анализ региохимии внутримолекулярной кислотнo-катализируемой гетероциклизации на основании рассчитанных данных для нейтральной молекулы вряд ли является обоснованным, мы провели квантово-химические расчеты протонированных форм молекулы I. В енаминокетоне I имеется несколько возможных мест протонирования, поэтому мы изучили возможные протонированные изомеры.

Из табл. 4 видно, что порядок стабильности различных изомеров протонированного енаминокетона I зависит от использованного полуэмпирического метода. Согласно расчетам по методам AM1 и MNDO, наиболее стабильным является изомер, протонированный по атому кислорода, но расчеты по методу PM3 предсказывают большую стабильность изомера, протонированного по атому углерода, находящегося в  $\alpha$ -положении к карбонильной группе. Все три метода предсказывают, что оба эти изомера намного более стабильны, чем изомеры, протонированные по атому C(3) индольного фрагмента или по атому азота. Согласно данным расчетов по методу PM3, заряд на карбонильном атоме углерода для изомера, протонированного по атому кислорода (независимо от геометрии конформера), составляет  $0,20 \pm 0,01$ , а для изомера, протонированного по углероду, 0,31, т. е. последний должен быть более активен для электрофильной атаки по ароматическому кольцу.

Большой положительный заряд на карбонильном атоме углерода в случае изомера, протонированного по атому углерода, был найден и при расчетах двумя другими полуэмпирическими методами. Из полученных данных следует, что протонирование енаминокетона I возможно по атому как кислорода, так и углерода, что согласуется с наблюдением частичного внедрения дейтериевой метки в продукт реакции при проведении ее в среде дейтеросерной кислоты [30]. При этом далее в реакцию циклизации наиболее вероятно вступает катион, протонированный по кислороду (это ведет к ароматическим продуктам реакции без дальнейших перегруппировок). Поэтому мы провели расчеты конформеров для каждого из двух изомеров с целью определения их орбитальных и зарядовых характеристик, на основе которых можно было бы прогнозировать региохимию реакции электрофильной региоциклизации.

Из табл. 5 следует, что в кислотнo-катализируемых условиях реакция электрофильной циклизации должна протекать преимущественно или исключительно по атому C(6) (вклады атомов C(4) и C(6) в ВЗМО приблизительно равны, но атом C(4) несет положительный заряд, а атом C(6) — отрицательный). В этом случае можно ожидать, что региохимия

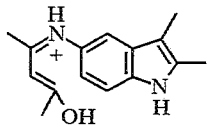
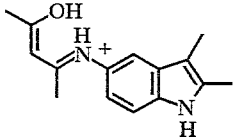
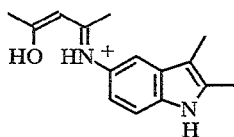
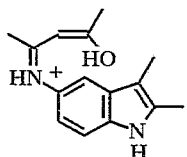
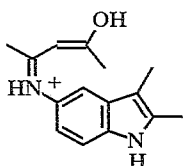
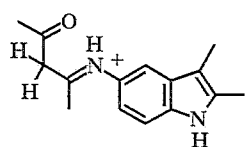
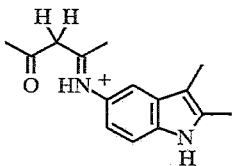
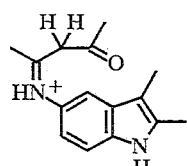
Энергии (ккал/моль) изомерных протонированных форм енаминокетона I, рассчитанные квантово-химическими методами

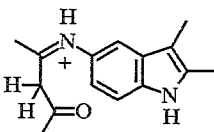
Изомер	AM1	MNDO	PM3
	148,2	141,9	130,5
	151,3	151,3	129,2
	162,1	166,4	134,4
	148,5	142,3	130,8
	151,6	151,2	129,2
	162,1	166,5	134,3
	159,8	164,5	133,6

реакции должна определяться в первую очередь зарядовым контролем, а следовательно, реакция будет идти в основном по атому С(6).

Аналог молекулы I без метильной группы в положении 3 циклизуется намного медленнее и дает преимущественно продукт атаки по атому С(4). Выше уже отмечалось, что для данного субстрата именно это соединение является более стабильным. Кроме того, квантово-химические расчеты показывают, что удаление метильной группы в положении 3 ведет к увеличению вклада атома С(4) в ВЗМО до 0,102 при незначительном

Результаты квантово-химических расчетов методом РМЗ  
 конформеров протонированной формы енаминокетона I  
 (энергии в ккал/моль;  $k$  — коэффициент атома в ВЗМО,  $q$  — его заряд)

Изомер	$\Delta H_f$	$\theta$ $C=NC(5)C(4)$	$k_{C(4)}$	$k_{C(6)}$	$q_{C(4)}$	$q_{C(6)}$
1	2	3	4	5	6	7
	135,2	139,1	0,076	0,080	0,026	-0,070
	130,8	125,7	0,078	0,080	0,017	-0,080
	130,5	53,2	0,078	0,081	0,017	-0,078
	135,0	39,1	0,077	0,082	0,028	-0,074
	138,2	44,8	0,073	0,081	0,031	-0,084
	129,2	133,9	0,071	0,082	0,040	-0,073
	129,2	45,8	0,072	0,086	0,031	-0,067
	132,3	40,3	0,073	0,086	0,023	-0,062

1	2	3	4	5	6	7
	132,2	139,4	0,070	0,081	0,049	-0,080

изменении вклада атома  $C(6)$ , что также способствует протеканию гетероциклизации по положению  $C(4)$ . В то же время положительный заряд на атоме  $C(4)$  по-прежнему препятствует циклизации по атому  $C(4)$ , что, видимо, объясняет более низкую реакционную способность этого соединения по сравнению с енамином 2,3-диметил-5-аминоиндола.

Проблема региоселективности реакции гетероциклизации актуальна и для субстратов типа Е6. Поэтому мы провели квантово-химические расчеты соединения IIa ( $X = Y = H$ ,  $R^1 = H$ ) и IIб ( $R^1 = Me$ ) и соответствующих продуктов циклизации (табл. 6, 7).

Из табл. 6 видно, что, как и для субстрата I, угловой изомер, получающийся при гетероциклизации по атому  $C(7)$ , более стабилен, чем линейный изомер — продукт циклизации по атому  $C(5)$  — в случае отсутствия стерических взаимодействий между заместителем на атоме азота и заместителем в положении 4 образующегося пирролохинолина. Однако разница в стабильности двух изомерных пирролохинолинов типа П3 и П4 в случае соединения II меньше, чем для рассмотренного ранее изомера I. Напротив, в случае N-метилированного индола продукт гетероциклизации по атому  $C(7)$  индольного кольца на 4,4 ккал/моль менее стабилен, чем его линейный изомер.

Таблица 6

Теплоты образования изомерных продуктов гетероциклизации енаминокетона IIa и его гомологов, рассчитанные методами PM3, MNDO (в круглых скобках) и AM1 (в квадратных скобках)

Пирролохинолины	$R^1 = R^2 = H,$ $R^2 = R^3 = Me$	$R^1 = R^2 =$ $R^3 = Me$	$R^1 = R^2 =$ $R^3 = H$	$R^1 = R^2 = H,$ $R^3 = Me$
Линейные, типа П3	31,0 (35,4) [58,3]	30,2 (39,0) [63,4]	48,5 (49,8) [72,7]	40,3 (44,3) [66,0]
Угловые, типа П4	29,3 (35,4) [56,4]	34,7 (46,5) [68,7]	45,4 (46,5) [69,5]	38,3 (43,9) [63,7]

На примере субстрата I мы показали, что относительная стабильность двух возможных продуктов циклизации является важным, но не единственным фактором, определяющим региоселективность реакции. Поэтому мы рассчитали основные характеристики наиболее важных конформеров молекулы IIa и ее протонированной формы.

Из табл. 7 и 8 следует, что в нейтральной форме вклад атома  $C(7)$  в ВЗМО намного больше, чем атома  $C(5)$ , а заряды на этих атомах примерно равны, что аналогично данным, полученным для субстрата I. Точно так же протонирование ведет к выравниванию вкладов атомов  $C(5)$  и  $C(7)$  в ВЗМО, увеличению отрицательного заряда на атоме  $C(5)$  и уменьшению его на атоме

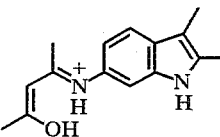
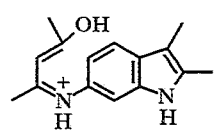
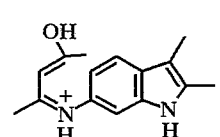
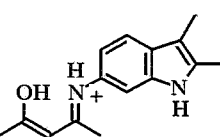
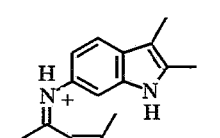
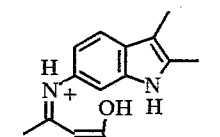
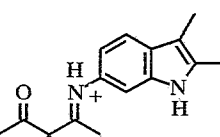

Результаты квантово-химических расчетов методом PM3 конформеров  
 енаминокетона Па (энергии в ккал/моль;  $k$  — коэффициент атома в ВЗМО,  
 $q$  — его заряд)

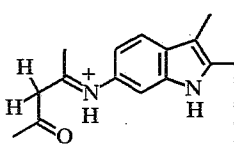
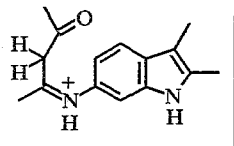
Изомер	$\Delta H_f$	$\theta, C=NC_{(5)}C_{(7)}$	$k_{C(5)}$	$k_{C(7)}$	$q_{C(5)}$	$q_{C(7)}$
	-11,7	112,0	0,002	0,103	-0,129	-0,118
	-7,9	144,8	0,002	0,132	-0,159	-0,149
	-7,3	147,4	0,009	0,131	-0,150	-0,151
	-11,7	71,7	0,003	0,104	-0,143	-0,102
	-8,0	46,3	0,000	0,132	-0,163	-0,130
	-8,0	43,4	0,002	0,132	-0,162	-0,140

$C_{(7)}$ . В отличие от субстрата I атом  $C_{(7)}$  все еще несет ощутимый отрицательный заряд, что делает возможной электрофильную атаку по обоим атомам. Два других полуэмпирических метода дают близкие результаты, однако при их использовании вклады атомов  $C_{(5)}$  и  $C_{(7)}$  сильно различаются даже в протонированной форме субстрата Па: при использовании метода AM1 вклад атома  $C_{(5)}$  в ВЗМО составляет 0,13...0,19 в зависимости от конформера, а атома  $C_{(7)}$  — 0,35...0,41; при использовании метода MNDO — соответственно 0,29...0,33 и 0,52...0,53.

Суммируя полученные результаты, можно сказать, что из данных квантово-химических расчетов следует, что электрофильная атака на непротонированную форму субстрата Па, а также его термическая циклизация должны протекать исключительно по атому  $C_{(7)}$ , но не по атому  $C_{(5)}$ . Кислотно-катализируемая гетероциклизация возможна в обоих

Результаты квантово-химических расчетов методом РМЗ конформеров  
 протонированной формы енаминокетона Па (энергии в ккал/моль;  
 $k$  — коэффициент атома в ВЗМО,  $q$  — его заряд)

Изомер	$\Delta H_f$	$\theta$ , $C=NC(6)C(7)$	$kC(5)$	$kC(7)$	$qC(5)$	$qC(7)$
1	2	3	4	5	6	7
	131,9	123,5	0,051	0,058	-0,120	-0,035
	136,6	139,6	0,050	0,056	-0,112	-0,029
	139,8	139,7	0,050	0,054	-0,115	-0,041
	132,1	55,3	0,052	0,059	-0,119	-0,040
	139,1	51,5	0,052	0,053	-0,124	-0,025
	139,3	67,6	0,053	0,051	-0,143	-0,024
	131,1	34,3	0,048	0,053	-0,026	-0,106
	134,6	41,3	0,050	0,055	-0,101	-0,033

1	2	3	4	5	6	7
	130,4	144,0	0,049	0,052	-0,116	-0,014
	133,5	138,1	0,046	0,051	-0,122	-0,004

направлениях. При этом на основании близких коэффициентов атомов С(5) и С(7) в ВЗМО можно ожидать получения сравнимых количеств изомерных пирролохинолинов типа Пз и П4. Большой отрицательный заряд на атоме С(5) в протонированной форме субстрата является фактором, направляющим реакцию в сторону образования менее термодинамически устойчивого продукта, но в отличие от субстрата I зарядовый контроль не препятствует атаке по атому С(7), при которой образуется соединение на 2 ккал/моль более стабильное, чем линейный пирролохинолин. Поэтому преимущественным продуктом реакции должен быть угловой изомер типа П4, что согласуется с экспериментальными данными [4, 9]. Введение заместителя в положение 1 исходного индола приводит к обращению термодинамической стабильности двух изомерных пирролохинолинов, не оказывая существенно влияния на зарядовые и орбитальные характеристики молекулы. В результате как зарядовый контроль, так и энзальтийный фактор направляют реакцию циклизации по атому С(5), что ведет к образованию единственного продукта циклизации — линейного пирролохинолина типа П4.

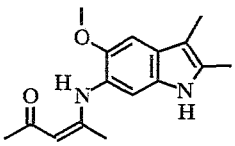
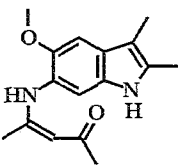
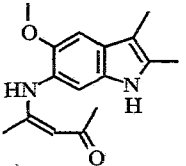
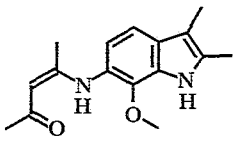
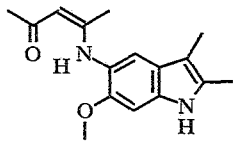
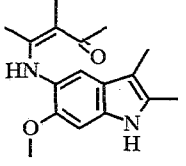
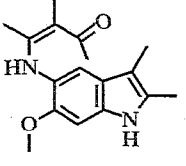
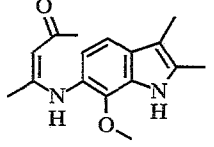
Установлено [19, 20], что 6-метоксипроизводное 5-энаминокетона и 5-метоксипроизводное 6-энаминокетона в условиях кислотного катализа циклизуются хуже, чем их аналоги, не содержащие метоксигруппу. Такой же эффект отмечен для реакций *орто*-метоксианилинов и описан как дезактивирующее влияние электроотрицательного атома кислорода в результате индуктивного эффекта [31]. В то же время 7-метокси-6-энаминоиндол подвергается кислотнo-катализируемой гетероциклизации намного легче. Эффективность этой реакции сравнима с легкостью циклизации энаминокетона без метоксигруппы [17]. Для объяснения этих результатов мы предприняли квантово-химическое изучение свойств энаминов типа E6 этих метоксипроизводных V ( $R^1 = Y = H$ ,  $R^2 = R^3 = Me$ ,  $X = OMe$ ) и VI ( $R^1 = X = H$ ,  $R^2 = R^3 = Me$ ,  $Y = OMe$ ) и их протонированных форм (табл. 9, 10).

Из анализа данных в табл. 9 и 10 видно, что в случае 5-метокси-6-энаминокетона E4 вклад атома С(7) в ВЗМО нейтральной молекулы в «реакционных» конформациях составляет 0,13, т. е. практически совпадает с соответствующей величиной для субстрата II. Отрицательный заряд на атоме С(7) в молекуле V несколько меньше, но все же превышает по абсолютной величине 0,1. Следовательно, можно ожидать, что в случае термической циклизации или при взаимодействии с внешним электрофилом в нейтральной среде субстрат V должен реагировать почти так же легко, как и его аналог II без метоксигруппы. Однако протонирование субстрата V приводит к значительному уменьшению вклада атома С(7) в ВЗМО и, что еще более важно, к потере отрицательного заряда на этом атоме. В «реакционных» конформерах заряд на этом атоме становится примерно



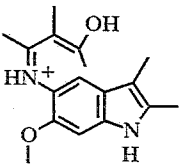
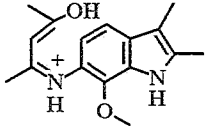
Таблица 9

Результаты квантово-химических расчетов методом РМЗ конформеров метоксизамещенных енаминокетонов V и VI (энергии в ккал/моль;  $k$  — коэффициент атакемого атома углерода в ВЗМО,  $q$  — его заряд)

Конформер	$\Delta H_f$	$k$	$q$
	-47,3	0,089	-0,055
	-43,8	0,130	-0,102
	-44,1	0,132	-0,119
	-47,2	0,003	-0,118
	-47,7	0,087	-0,007
	-42,5	0,088	-0,002
	42,3	-0,091	0,016
	-43,0	0,000	-0,113

Результаты квантово-химических расчетов методом PM3 конформеров протонированной формы метоксизамещенных енаминокетонов V и VI (энергии в ккал/моль;  $k$  — коэффициент атакуемого атома углерода в ВЗМО,  $q$  — его заряд)

Конформер	$\Delta H_f$	$k$	$q$
1	2	3	4
	93,1	0,066	-0,015
	98,0	0,066	-0,007
	100,4	0,061	0,006
	95,4	0,058	-0,110
	102,4	0,072	-0,093
	91,8	0,074	-0,031
	96,0	0,073	0,051

1	2	3	4
	98,7	0,070	0,060
	99,7	0,062	-0,093

равным нулю. Именно этим и объясняется низкая реакционная способность 5-метокси-6-(3-оксо-1-метилбутилиденамино)индола V при кислотно-катализируемой гетероциклизации по сравнению с субстратами I и II, не содержащими метоксигрупп. Этот эффект еще более выражен в случае 6-метокси-5-енаминокетона VII. Здесь в «реакционных» конформерах атакуемый атом С<sub>(4)</sub> несет положительный заряд 0,05...0,06. Очевидно, атака электрофильного реагента на положительно заряженный атом затруднена из-за сильного кулоновского отталкивания и субстрат VII реагирует заметно хуже, чем его аналог без метоксигруппы типа E<sub>5</sub>. В случае же 7-метокси-6-енаминокетона VI ситуация прямо противоположна — атакуемый атом С<sub>(5)</sub> несет значительный отрицательный заряд как в наиболее стабильном, так и в «реакционных» конформерах. Вклад этого атома в ВЗМО также не ниже, чем для того же атома в субстратах I и II, не содержащих метоксигрупп. Таким образом, результаты квантово-химических расчетов полностью подтверждают основанные на экспериментальных результатах выводы о своеобразном распределении электронной плотности в индольном ядре и о специфическом влиянии 7-метоксильного заместителя.

В целом на основании изложенного можно сделать вывод о том, что квантово-химические расчеты 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 кольца к бензольному фрагменту индольного бицикла.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Эльдерфилд Р. // Гетероциклические соединения. — М.: ИЛ, 1955. — Т. 4. — С. 24, 28, 29.
2. А. с. 548608 СССР / Кост А. Н., Юдин Л. Г., Ямашкин С. А. // Б. И. — 1977. — № 8.
3. Ямашкин С. А., Кост А. Н., Юдин Л. Г. // ХГС. — 1976. — № 10. — С. 1428.
4. Кост А. Н., Ямашкин С. А., Юдин Л. Г. // ХГС. — 1977. — № 6. — С. 770.
5. Шарбатян П. А., Ямашкин С. А., Кост А. Н., Юдин Л. Г. // ХГС. — 1977. — № 1. — С. 73.
6. Четвериков В. П., Ямашкин С. А., Кост А. Н., Юдин Л. Г. // ХГС. — 1979. — № 8. — С. 1084.
7. Юдин Л. Г., Ямашкин С. А., Терентьев П. Б., Соловьев О. А. // ХГС. — 1979. — № 10. — С. 1381.
8. Юдин Л. Г., Ямашкин С. А., Кост А. Н. // ХГС. — 1981. — № 11. — С. 1570.
9. Ямашкин С. А., Юдин Л. Г., Кост А. Н. // ХГС. — 1983. — № 4. — С. 493.
10. Ямашкин С. А., Борискина Н. Я. // ХГС. — 1989. — № 2. — С. 228.
11. Ямашкин С. А., Юдин Л. Г., Кост А. Н. // ХГС. — 1992. — № 8. — С. 1011.
12. Ямашкин С. А. // ХГС. — 1992. — № 11. — С. 1520.
13. Ямашкин С. А. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 55.

14. Ямашкин С. А., Батанов И. А. // ХГС. — 1995. — № 1. — С. 58.
15. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1995. — № 11. — С. 1499.
16. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 69.
17. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 1. — С. 75.
18. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 5. — С. 597.
19. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 8. — С. 1079.
20. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 7. — С. 941.
21. Ямашкин С. А., Юровская М. А. // ХГС. — 1997. — № 11. — С. 1486.
22. Ямашкин С. А., Кучеренко Н. Я., Юровская М. А. // ХГС. — 1998. — № 5. — С. 673.
23. Юдин Л. Г., Кост А. Н., Зинченко Е. Я., Жигулин А. Г. // ХГС. — 1974. — № 8. — С. 1070.
24. Troxler F., Vortmann G., Seeman F. // *Helv. chim. acta.* — 1968. — Vol. 51. — P. 1214.
25. Кларк Т. // Компьютерная химия. — М.: Мир, 1990. — С. 384.
26. Жидомиров Г. М., Багатурьянц А. А., Абронин И. А. // Прикладная квантовая химия. — М.: Химия, 1979. — С. 29.
27. Dewar M. J. S. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1997. — Vol. 119. — P. 4899.
28. Dewar M. J. S., Zoebish E. G., Healy E. F., Stewart J. J. P. // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1985. — Vol. 107. — P. 3902.
29. Stewart J. J. P. // *J. Comput. Chem.* — 1989. — Vol. 10. — P. 209.
30. Born J. L. // *J. Org. Chem.* — 1972. — Vol. 37. — P. 3952.
31. Bradscher C. K. // *Chem. Rev.* — 1946. — Vol. 38. — P. 447.

Мордовский государственный педагогический институт, Саранск 430007, Россия

Поступило в редакцию 21.12.97

Мордовский государственный университет, Саранск 430000, Россия

Московский государственный университет, Москва 119899, Россия  
e-mail: yumar@org.chem.msu.su