

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

На правах рукописи

**ПОЗДНЯКОВА ОЛЬГА ВАСИЛЬЕВНА**  
**СИНТЕЗ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ**  
**3-НЕЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОИНДОЛОВ**

(Специальность 02.00.03 – органическая химия)

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук,  
профессор С. А. Ямашкин

Саранск 2015

## Оглавление

Введение.....	3
1 Обзор литературы.....	7
1.1 Синтез индолов со свободным положением 3.....	7
1.2 Химические свойства индолов со свободным положением 3.....	23
2 Обсуждение результатов.....	31
2.1 Синтез 3-незамещенных индолов.....	31
2.2 Синтез 3-незамещенных нитроиндолов.....	32
2.3 Синтез 3-незамещенных аминокетониндолов.....	38
2.4 Реакции 6-аминоиндолов со свободным положением 3 с $\beta$ -диоксосоединениями ( $\beta$ -дикетонами и $\beta$ -кетозфирами).....	43
2.5 Реакции 5-аминоиндолов со свободным положением 3 с $\beta$ -диоксосоединениями ( $\beta$ -дикетонами и $\beta$ -кетозфирами).....	52
2.6 Реакции 4-аминоиндолов со свободным положением 3 с $\beta$ -кетозфирами.....	61
2.7 Синтез пирролохинолинов из 3-незамещенных индолил- аминокетониндолов и индолил-аминокетониндолов.....	64
2.7.1 Поведение 3-незамещенных индолил-6-енаминов в реакциях цикли- зации в различных условиях.....	64
2.7.2 Поведение 3-незамещенных индолил-5-енаминов в реакциях цикли- зации в различных условиях.....	76
2.7.3 Поведение 3-незамещенных индолил-4-енаминов в реакциях цикли- зации в различных условиях.....	87
3 Экспериментальная часть.....	91
Выводы.....	110
Список литературы.....	111

## Введение

**Актуальность работы.** Химия индола интересует ученых (химиков, биохимиков, фармакологов) с конца 19 века. Это объясняется тем, что как сами производные индола, так и соединения, полученные на их основе весьма интересны с точки зрения фармакологической активности, так как являются структурными аналогами ряда биологически активных соединений.

В последние годы, как у нас в стране, так и за рубежом проводятся исследования по разработке методов синтеза и изучению фармакологической активности производных индола, в том числе его конденсированных аналогов, содержащих пиридиновое и другие ядра. Многие полиядерные производные способны подавлять рост раковых клеток, оказывать влияние на рост и развитие грибов, помимо этого, некоторые из них обладают антимикробной активностью [1–3]. В этом плане большой интерес представляют такие соединения, как пирролохинолины, сочетающие в своих молекулах два фармакофорных фрагмента: индольный и хинолиновый. Химия пирролохинолина в последние 40 лет развивается особенно интенсивно в связи с открытием нового витамина, кофермента некоторых природных дегидрогеназ – PQQ, представляющего собой по химической структуре трициклический *o*-хинон-2,7,9-трикарбоксо-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-дион [4]. Последний широко распространен в продуктах растительного происхождения: в плодах цитрусовых, киви, папайе, петрушке, перце, зеленом чае, а также в небольших количествах содержится в мясе, яичных желтках, женском молоке. Пирролохинолиновые аналоги PQQ представляют собой соединения, которые служат заменой природного вещества и могут быть использованы как антиоксиданты или как окислительно-восстановительные коферменты в ферментных системах. В связи с этим исследования, посвященные разработке методов синтеза пирролохинолинов (в том числе целенаправленных, с конкретным сочленением колец и с различными заместителями) весьма актуальны.

Помимо этого, получение производных индола и на их основе более сложных гетероциклов имеет несомненный интерес для теоретической и синтетической органической химии.

Большая серия исследований в этом направлении касались разработке способов получения пирролохинолинов на основе 2,3-дизамещенных индолов, а, следовательно, пирролохинолинов, замещенных по  $\alpha, \beta$ -положению в пиррольном кольце. Однако систематических исследований с 3-незамещенными индолами в этом направлении не проводилось. В связи с этим большой интерес как теоретический, так и прикладной представляет проблема разработки методов синтеза пирролохинолинов с свободным положением 3 в пиррольном кольце – структурных аналогов витамина PQQ, а также исходных соединений, используемых для получения соответствующих пирролохинолинов, а именно 3-незамещенных индолов, нитроиндолов, аминокетониндолов.

**Цель работы.** Провести систематическое изучение реакций 4-,5-,6-аминоиндолов со свободным положением 3 с  $\beta$ -дикетонами и  $\beta$ -кетозэфирами, включающих первичную конденсацию с последующей циклизацией в пирролохинолиновые производные.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1. Осуществить синтез 3-незамещенных 4-,5-,6-нитроиндолов, а из них соответствующих аминокетониндолов, в том числе неописанных в литературе.

2. Систематически изучить полученные 3-незамещенные 4-,5-,6-аминоиндолы в реакциях с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном и дибензоилметаном) и с  $\beta$ -кетозэфирами (метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты, щавелевоуксусным эфиром) с учетом свободного положения в пиррольном кольце.

3. Выявить влияние характера  $\alpha$ -пиррольного заместителя и положения аминокетониндоловой группы на направление протекания первичной реакции и образования продуктов реакции.

4. Подобрать условия для проведения реакций циклизации продуктов первичной конденсации в пирролохинолины. Разработать методы синтеза различно сочлененных пирролохинолинов.

5. Провести квантово-химические расчеты эффективных зарядов на некоторых атомах енаминов с целью объяснения неоднозначного поведения продуктов первичной конденсации в реакциях циклизации.

6. Изучить УФ, ЯМР  $^1\text{H}$ , масс-спектральные характеристики полученных новых соединений для установления их тонкой структуры.

**Научная новизна и практическая значимость.** Разработаны методы направленного синтеза большого ряда новых функциональных производных 3-незамещенных пирроло[2,3-h]-, [3,2-f]-, [2,3-f]хинолинов, структурных аналогов витамина РQQ, на основе 3-незамещенных 4-,5-,6-аминоиндолов и ацетилацетона, дибензоилметана, метилового и этилового эфиров ацетоуксусной кислоты, щавелевоуксусного эфира.

Обнаружено неоднозначное поведение 3-незамещенных индолил-6-енаминокетонов и некоторых енаминов на основе 4-,5-аминоиндолов в реакциях циклизации. Предложен квантово-химический подход для объяснения невозможности превращения индолил-6-енаминокетонов и некоторых индолил-4-, 5-енаминов под действием циклизующих агентов с точки зрения расчетных величин эффективных зарядов на некоторых атомах углерода.

**Практическая ценность работы.** Разработанные методы синтеза пирролохинолинов дали возможность получить серию новых труднодоступных ранее функционально замещенных конденсированных гетероциклических структур, сочетающих хинолиновый и 3-незамещенный в пиррольном кольце индольный фрагменты, перспективных для поиска фармакологически активных соединений.

Предложенный квантово-химический расчет эффективных зарядов на атомах углерода енаминов позволяет оценить возможность использования тех или иных 3-незамещенных 4-,5-,6-аминоиндолов для синтеза пирролохинолинов.

**Связь работы с научными программами.** Работа выполнена в рамках реализации ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 ГК№ П988 от 27 мая 2010 , ГК №П840 от 25 мая 2010 г.

**Апробация результатов.** Результаты работы докладывались и обсуждались на Всероссийской конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексобразования», посвященной Международному году химии (г. Москва, 2011 г.), II Всероссийской конференции с международным участием «Успехи синтеза и комплексобразования», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Н. С. Простакова (г. Москва, 2012 г.), Всероссийской конференции с международным участием «Органический синтез: химия и технология» (Екатеринбург, 2012 г.), Международной молодежной научно-практической конференции «Путь в науку» (г. Ярославль, 2013 г.).

**Публикации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 9 статей и 5 тезисов докладов на международных конференциях.

**Объем и структура диссертационной работы.** Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы, 7 рисунков. Список цитируемой литературы включает 81 наименование. Работа состоит из следующих разделов: введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы. Нумерация соединений, описываемых в 1 главе, является автономной. В литературном обзоре обобщены современные данные по синтезу и химическому поведению 3-незамещенных индолов.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Синтез индолов со свободным положением 3

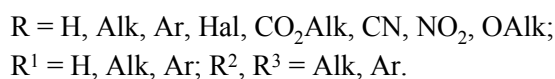
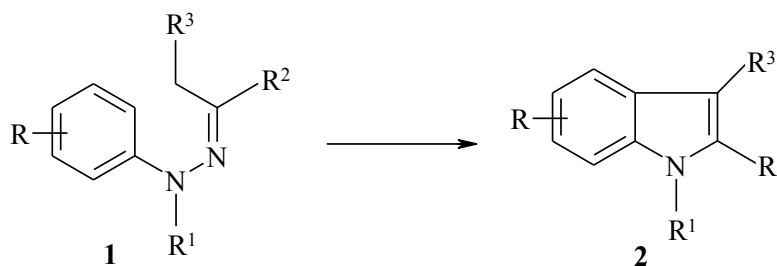
Исследования в области индольных соединений были и остаются актуальными в химии гетероциклов. Причиной данного интереса является участие производных индола в метаболических процессах живых систем в качестве биологически активных соединений. Первое получение индола датируется 1866 годом [5]. Именно с этого времени химия индола начинает развитие в исследованиях многих ученых.

В настоящем обзоре анализируются результаты работ по синтезу и свойствам индолов со свободным положением 3. Интерес к последним вызван наличием дополнительного реакционноспособного центра у атома С(3), что требует учитывать при разработке методов синтеза нитро-, амининдолов, а на их основе трициклических гетеросистем – пирролохинолинов – структурных аналогов витамина PQQ.

Анализ литературных данных показывает, что основными подходами к синтезу индолов с незамещенным положением 3 и их производных служат классические реакции Фишера и Бишлера.

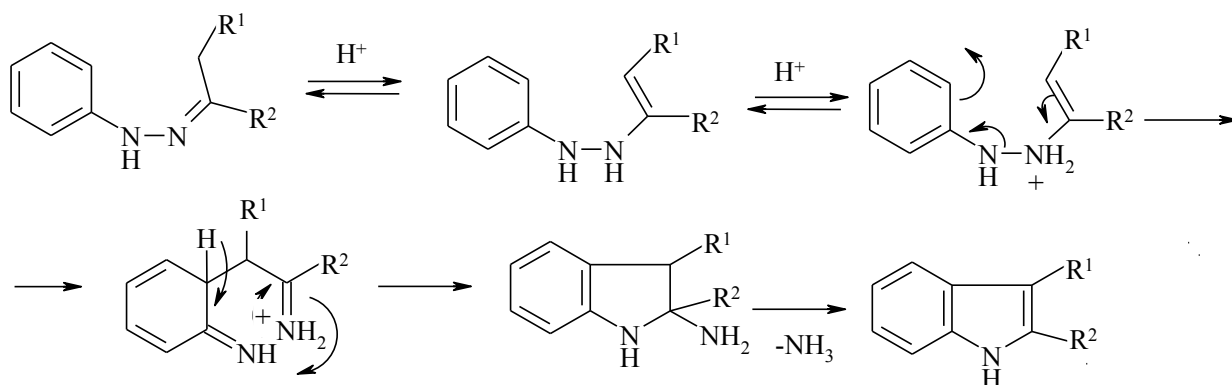
Синтез замещенных индолов, предложенный Фишером, был впервые описан в 1883 году [6].

Реакция состоит в циклизации арилгидразонов типа **1** при нагревании, обычно в присутствии кислотных катализаторов, с образованием производных индола **2** [7-10].



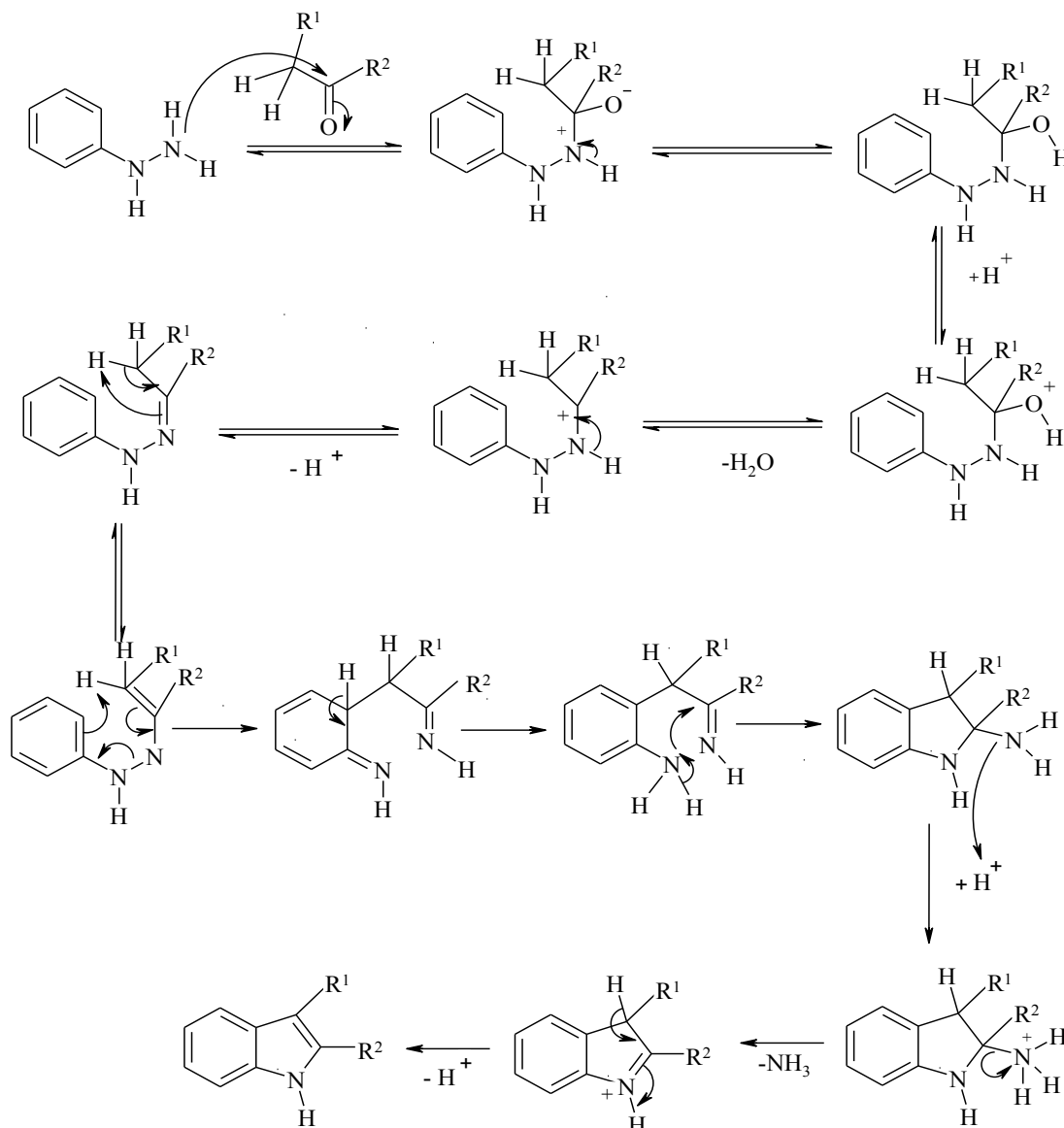
Общепринятый механизм реакции Фишера в общем виде может быть представлен схемой 1 [11].

Схема 1



В конце прошлого столетия И. И. Грандберг и др., используя методы ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрии, кинетические и квантово-химические расчеты, показал возможность протекания реакции Фишера по схеме 2 через таутомеризацию гидразонов в энгидразины с последующей его перегруппировкой по типу 3,3-сигматропного сдвига в диимин, который после ароматизации бензольного цикла превращается в аминаль. Аминаль под действием кислоты отщепляет аммиак, после чего происходит ароматизация пиррольного цикла с образованием индольного бицикла [12, 13, 14].

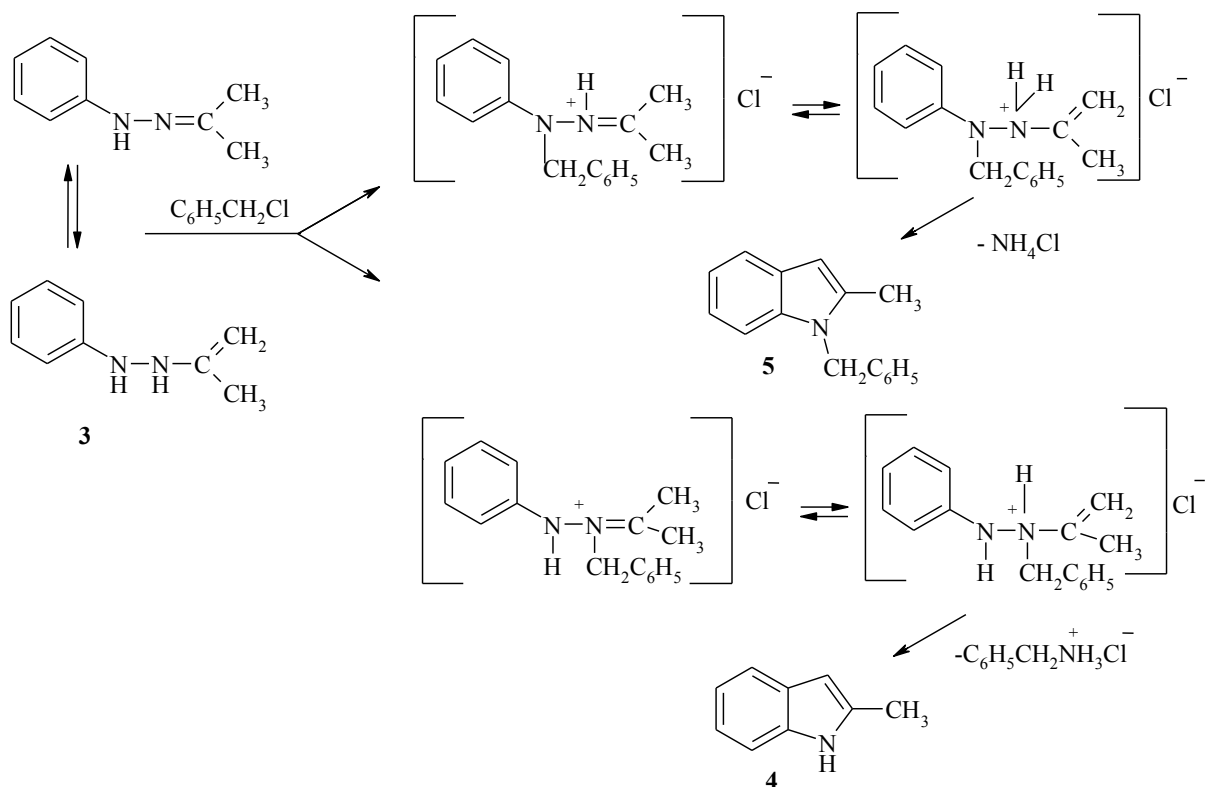




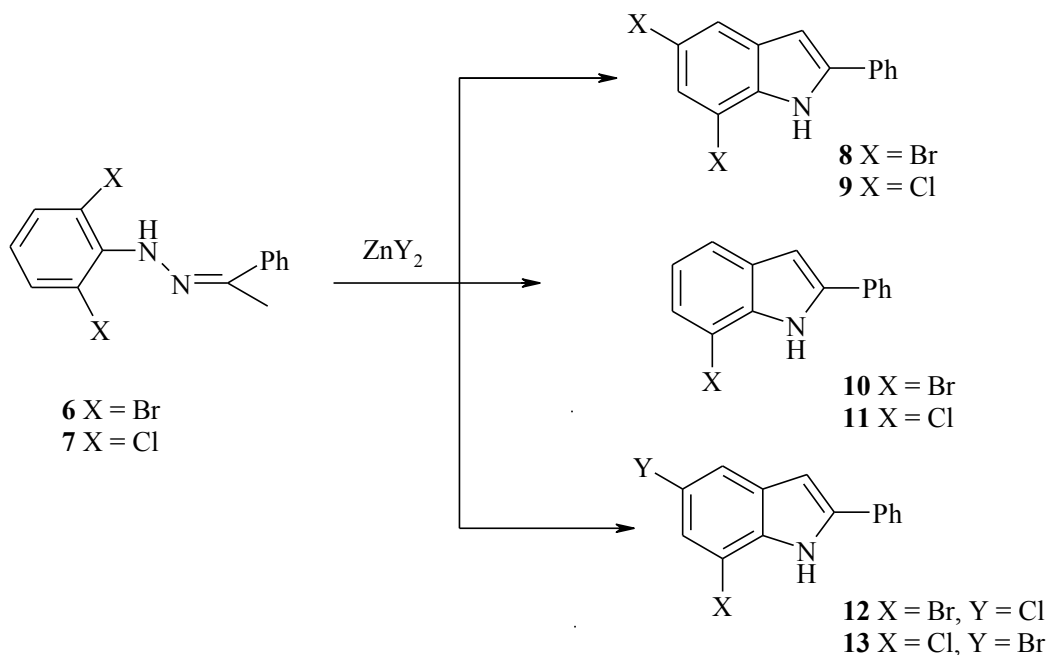
Данный метод используется для получения подавляющего большинства производных индола, в том числе и со свободным положением 3 [15-17].

Так 2-метилиндол (**4**) получают действием хлористого цинка на фенилгидразон ацетона, впервые описанный в работе [18].

Авторами работы [19] была получена смесь 2-метилиндола (**4**) и 1-бензил-2-метилиндола (**5**) действием хлористого бензила на фенилгидразон ацетона (**3**)

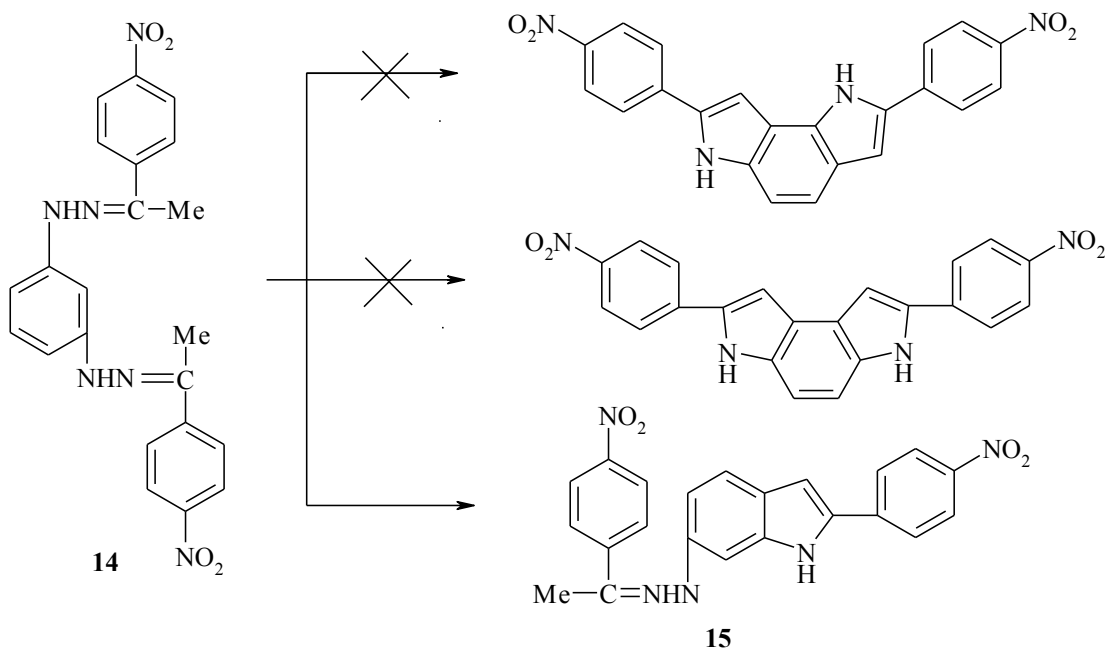


Индолизация 2,6-дибромфенилгидразона ацетофенона (6), 2,6-дихлорфенилгидразона ацетофенона (7) в нитробензоле с  $\text{ZnCl}_2$  приводит к образованию смеси продуктов миграции и отщепления атома брома (8, 10), атома хлора (9, 11), замещения за счет катализатора на атом хлора (12), на атом брома (13) [11, 20].

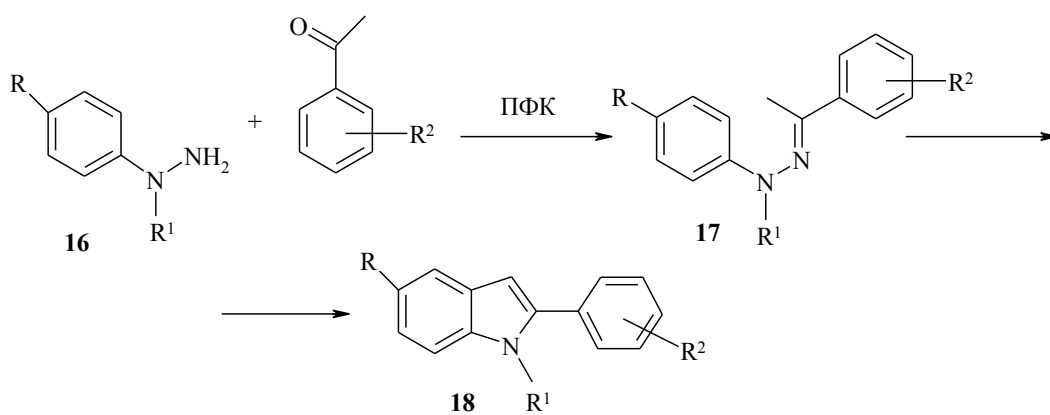


Об аналогичной миграции метильной группы сообщено в работах Carlin R. B. и др. [21, 22].

Fitzpatrick J. T., Hiser R. D. получили 2-фенилиндол кипячением фенолгидразона ацетофенона в спиртовом растворе без катализаторов в течение 16 ч с выходом 50 % [23]. Хотя это сомнительно. В основном данная реакция протекает в присутствии кислотных катализаторов. Так при кипячении раствора *m*-фенилендигидронона *n*-нитроацетофенона (**14**) в смеси этанол- $H_2SO_4$  конц. (5:1), авторами работы [24] получен продукт моноциклизации (**15**) с сохранением гидразонной группы.



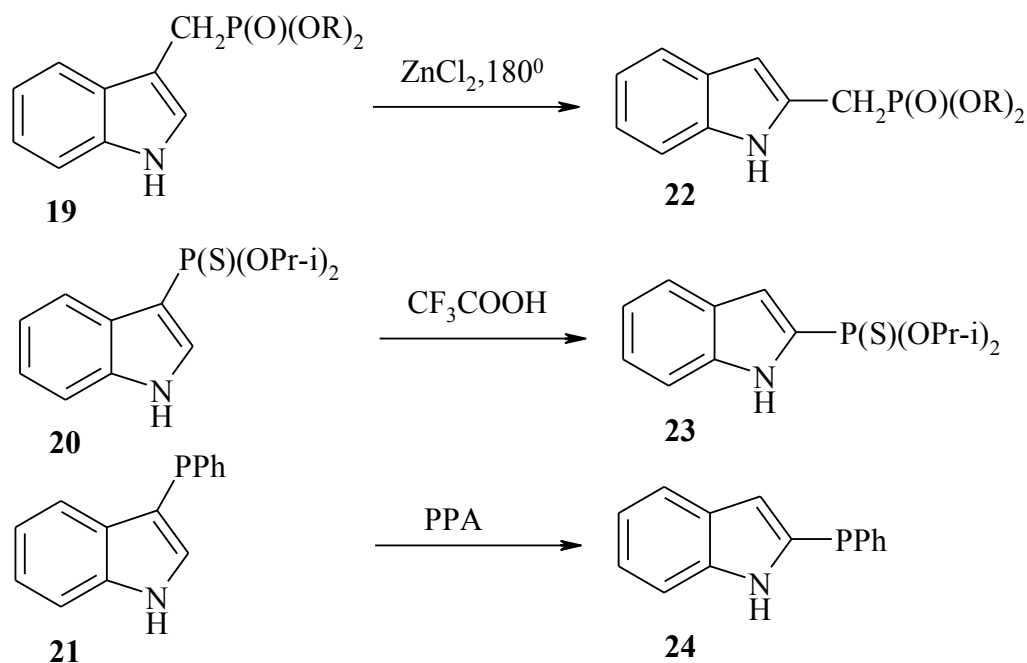
Удобным циклизующим агентом в синтезах  $\alpha$ -замещенных индолов **18** оказалась полифосфорная кислота [11, 25-27]. Реакцию в ПФК обычно проводят в одну стадию, без выделения промежуточных арилгидразонов **17**, циклизацию которых осуществляют сразу после их образования из смеси арилгидразинов **16** и ацетофенонов.



R = H, Me, Cl; R<sup>1</sup> = H, Me, Br; R<sup>2</sup> = H, 4-NO<sub>2</sub>, 3-NH<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub>, 4-NMe<sub>2</sub>, 4-Br, 4-Me, 4-OAlk.

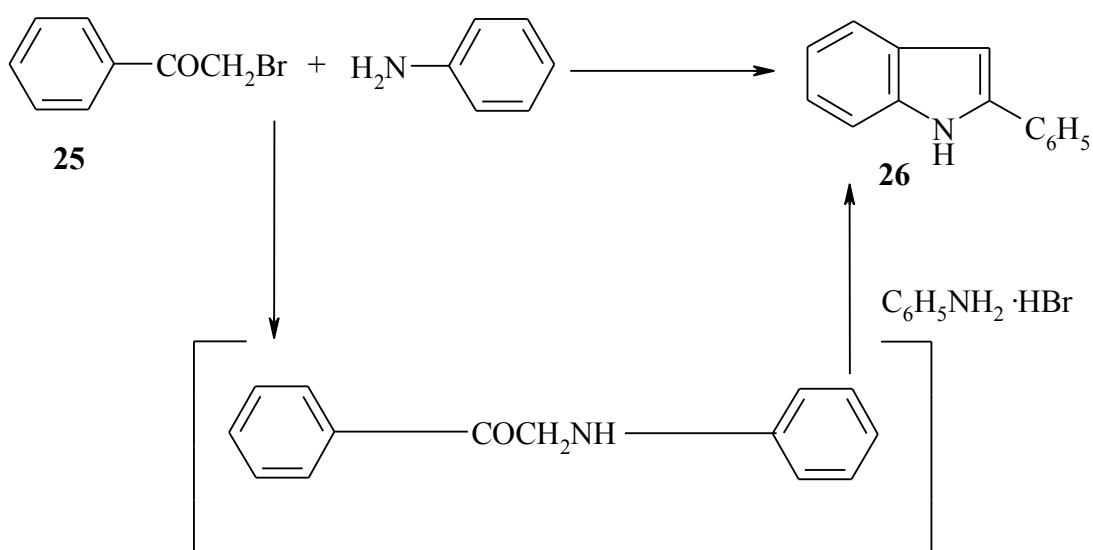
Выходы конечных продуктов и используемая температура реакции зависят от природы заместителей. По сравнению с незамещенными гидразонами **17** (R=H) электроноакцепторные заместители R бензольного кольца арилгидразонов **17** затрудняют индолизацию, и поэтому требуется более высокая температура реакции. Электронодонорные группировки наоборот облегчают протекание реакции, обуславливая более низкую температуру реакции. Оказалось, что по сравнению с соответствующими арилгидразонами незамещенного ацетофенона любые заместители R<sup>2</sup> бензольном кольце независимо от их электронной природы во всех случаях облегчают циклизацию и позволяют использовать более низкую температуру реакции, причем наибольшее влияние оказывают *n*-нитро- и *n*-аминогруппы. Очевидно, что аминогруппа в ПФК подвергается протонированию тем самым становится сильным электроноакцепторным заместителем [11].

Циклизация фосфорилированных арилгидразонов приводит к образованию 3-незамещенных индолов. Авторами отмечено, что протекание реакции происходит через образование 3-фосфорилированных индолов **19-21**, которые в ходе реакции изомеризуются в соединения **22-24** соответственно [28].



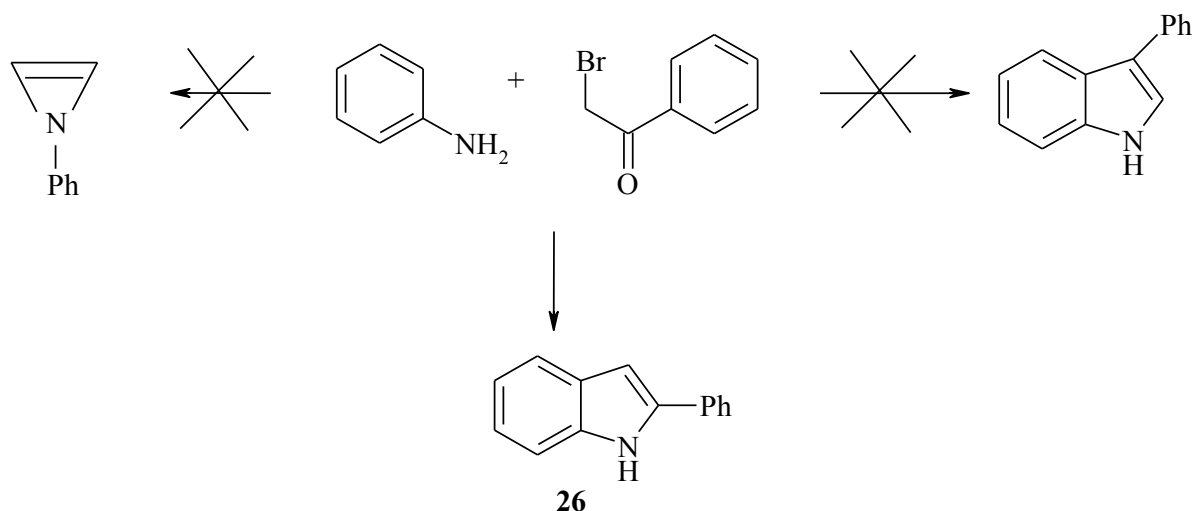
Другим наиболее используемым способом получения индолов, с незамещенным положением 3 и их производных, является реакция Бишлера – Мелау.

При нагревании фенацилбромида **25** с избытком анилина образуется с хорошим выходом 2-фенилиндол **26**. Если в реакцию вводить меньшее количество анилина, то можно выделить фенациланилин, который при нагревании с анилином в присутствии галогеноводородной соли анилина дает 2-фенилиндол [5, 29].



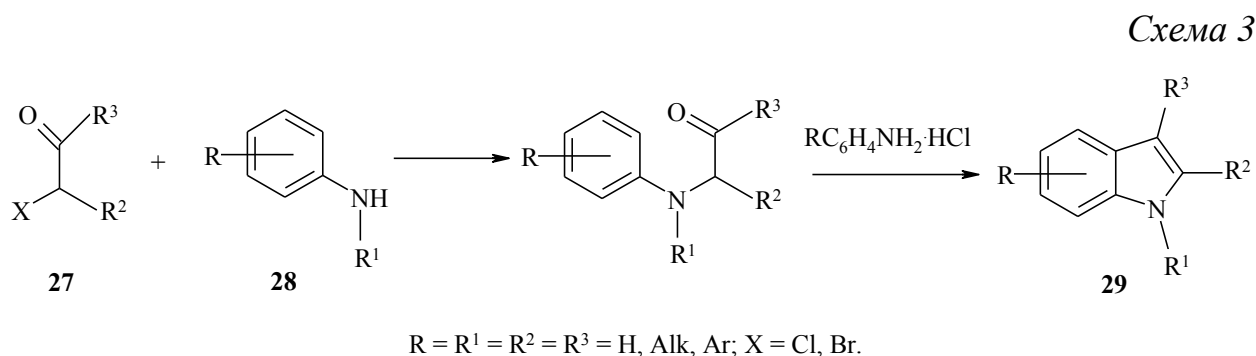
История открытия метода синтеза арилиндолов из анилинов и 2-галогенкетонов очень интересна. В 1881 г. Р. Мелау при взаимодействии

анилина с бромацетофеноном получил кристаллическое вещество с брутто-формулой  $C_{14}H_{11}N$ , неверно приписав ему структуру 1,2-дифенил-1*H*-азирина.



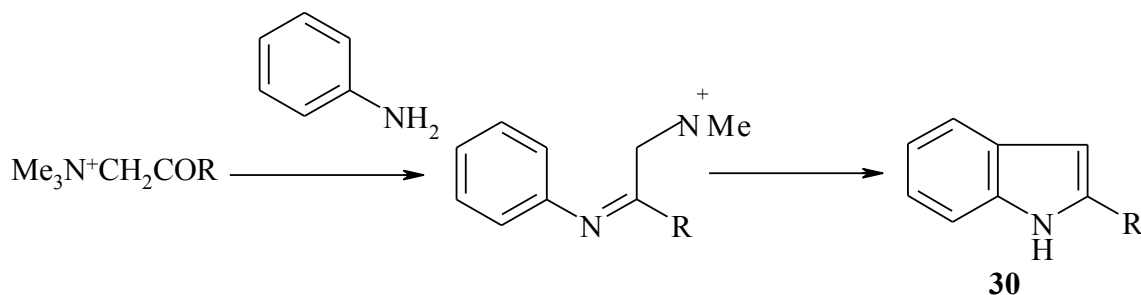
Только спустя 11 лет А. Бишлер предположил, что на самом деле в результате этого превращения образуется 3-фенилиндол. Однако и Бишлер ошибся, поскольку дальнейшие исследования показали, что в действительности продуктом реакции является 2-фенилиндол. Тем не менее, метод синтеза замещенных индолов из ароматических аминов и 2-галогенкетонов получил название реакции Бишлера-Мелау [30].

Общая схема конденсации  $\alpha$ -галогенкетонов **27** с ароматическими аминами **28** с последующей циклизацией полученных  $\alpha$ -ариламинокетонов представлена на схеме 3 [11].



Для того, чтобы сделать процесс региоселективным разработана модификация реакции Бишлера. Вместо фенацилбромидов, необходимых для по-

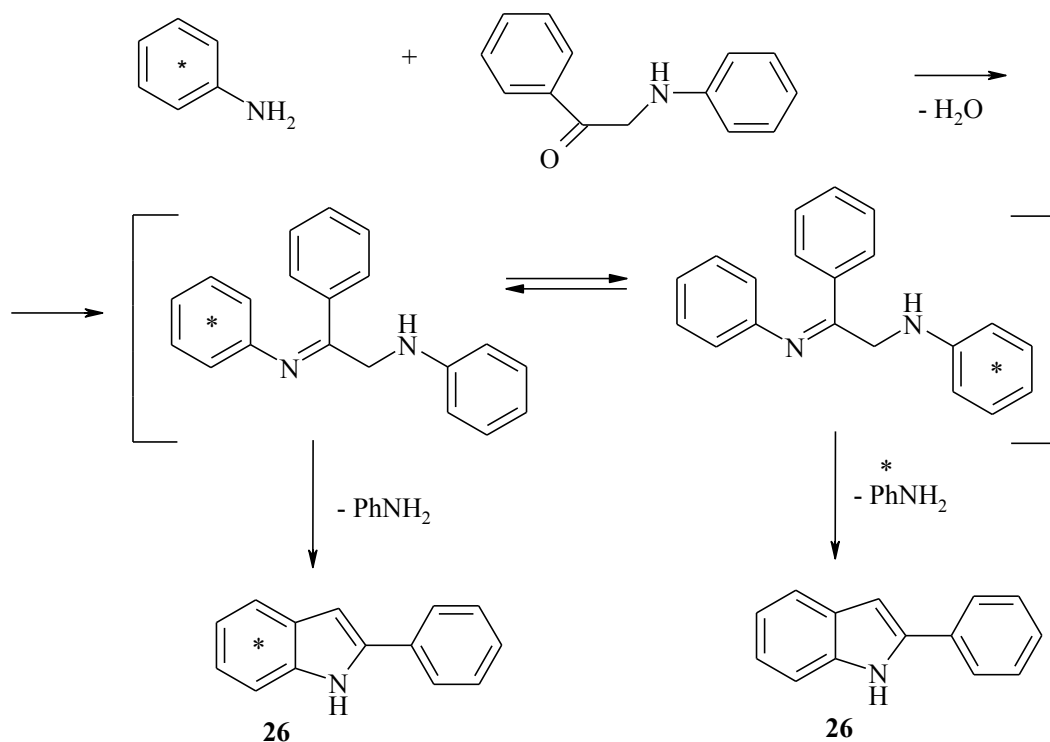
лучения (фениламино)ацетофенонов, в реакцию с анилином вводят бромиды (2-R-β-оксоэтил)триметиламмония [30].



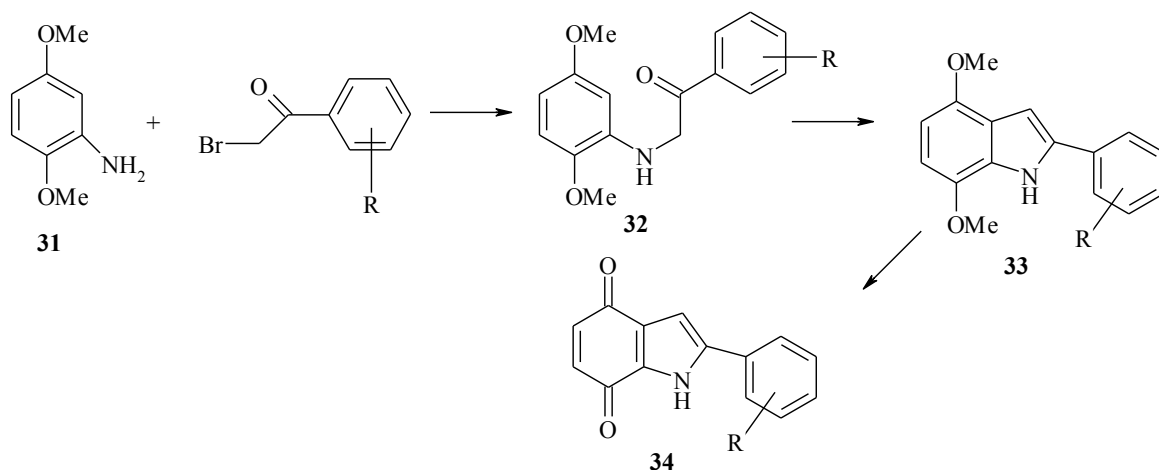
Mentzer С. и др. [11, 31] для индолизации ариламинокетонов вместо классического катализатора – гидрогалогенида ариламина – использовали соляную кислоту, что привело к заметному уменьшению выхода 2-арилиндов. Buchmann G., Lindow R. [32, 33] в качестве циклизующего агента предложили 65 % раствор HBr, проводя реакцию в кипящем анилине. Fujiwara R. и др. [34] показали, что при использовании хлорацетофенона выходы индолов **29** повышаются до 80 %.

Проведение реакции в N-метиланилине и N,N-диметиланилине также способствуют увеличению выхода продуктов гетероциклизации [35].

Weygard F., Richter E. [11, 36] установили, что при циклизации фенациланилина в анилине, меченном изотопом углерода-14, метка поровну распределяется между 2-фенилиндролом **26** ( $R = R^1 = R^3 = H$ ,  $R^2 = Ph$ ) и оставшимся анилином. Это является подтверждением предложенного Бишлером механизма реакции за счет образования диаминового интермедиата.

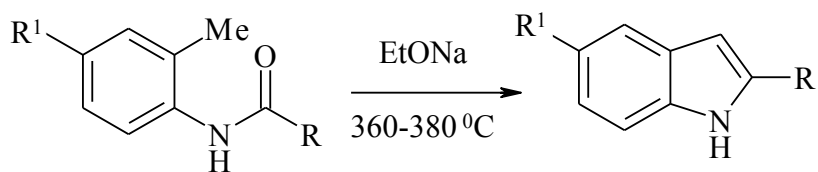


Реакция индолизации  $\alpha$ -ариламинокетона **32**, полученного взаимодействием 2,5-диметоксианилина **31** с  $\alpha$ -галогенацетофенонами, приводит к образованию производных 4,7-диметокси-2-фенилиндола **33** с последующим превращением их в 4,7-диоксопроизводные **34** [37].



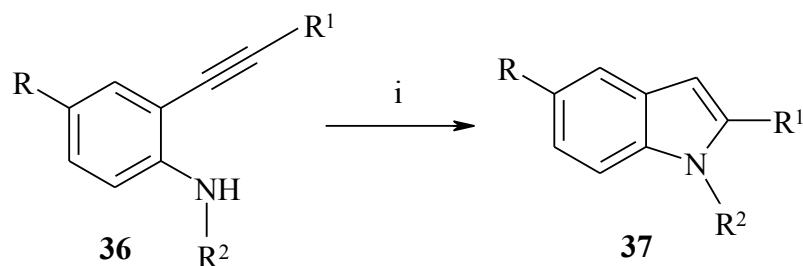
Известны и другие методы получения индолов со свободным положением 3. Так, в 1912 г. В. Маделунг впервые обнаружил, что 2-ацетиламинотолуолы служат подходящими субстратами для синтеза  $\alpha$ -замещенных индолов **35**. Впоследствии внутримолекулярная циклизация 2-ацетиламинотолуолов в индолы в присутствии сильных оснований при высокой температуре получила название реакции Маделунга [30].





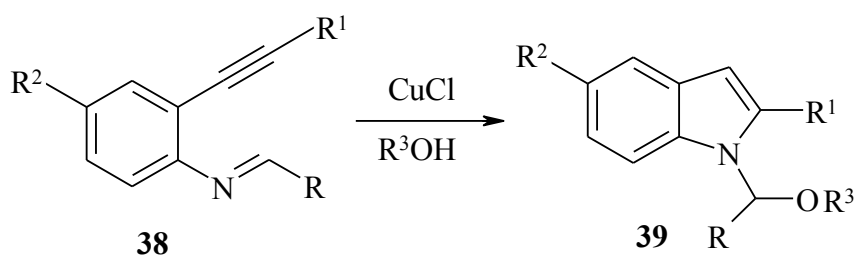
R = Me (60%), Ph (60%).

Перспективным строительным блоком для получения индолов служат анилины с *o*-алкинильным заместителем. Большинство методов, основанных на использовании *o*-алкиниланилинов в прямой и непрямой циклизации, катализируемой переходными металлами, приводит к 2-замещенным индолам [38]. Так, 2-замещенные индолы **37** были получены [39] внутримолекулярной циклизацией *N*-бензил-2-алкиниланилинов **36** (в присутствии CuI или при нагревании в ДМФА). Циклизация 2-(триметилсилилэтинил)анилина при этом сопровождается потерей триметилсилильной группы.



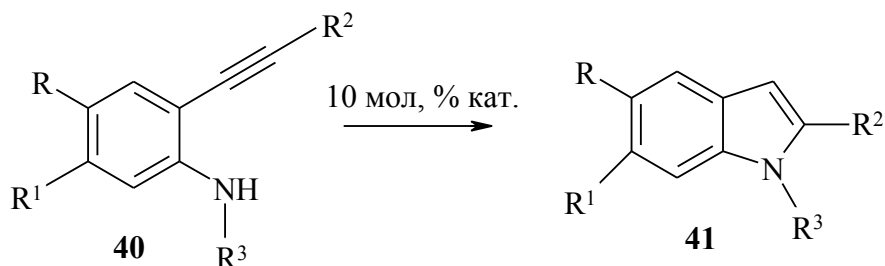
Было показано [38, 40], что циклизация алкиниланилинов в 2-замещенные индолы может быть осуществлена с хорошим выходом в двухфазной системе CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-HCl над Bu<sub>4</sub>NCl и PdCl<sub>2</sub> при комнатной температуре.

*N*-(Алкоксибензил) индолы **39** были получены с хорошим выходом [41] в катализируемой CuCl тандемной реакции 2-алкинил-*N*-арилиденанилинов **38** со спиртами.



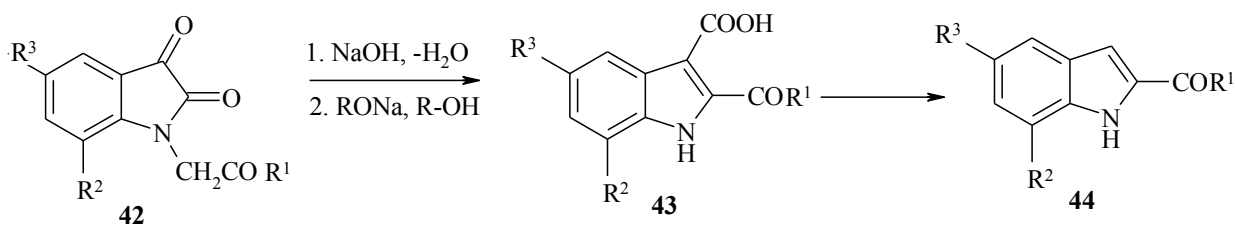
R = p-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, m-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, o-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Ph, p-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, p-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
 R<sup>1</sup> = H, t-Bu, циклогексил, Ph; R<sup>2</sup> = H, Meo, CN; R<sup>3</sup> = Ph, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>.

Циклизация N-метансульфонильных или N-этоксикарбонильных производных 2-этиниланилина, замещенных в бензольном кольце и/или ацетиленовом фрагменте, в индолы проводилась с участием различных кислот Льюиса в условиях кипячения в толуоле [38, 42]. Лучшие результаты были получены при катализе Cu(Otf)<sub>2</sub> и Cu(Oac)<sub>2</sub>.



R = H, Me, Br, CN; R<sup>1</sup> = H, Me; R<sup>2</sup> = Bu, t-Bu, Ph, CO<sub>2</sub>Me; R<sup>3</sup> = H, CO<sub>2</sub>Et;

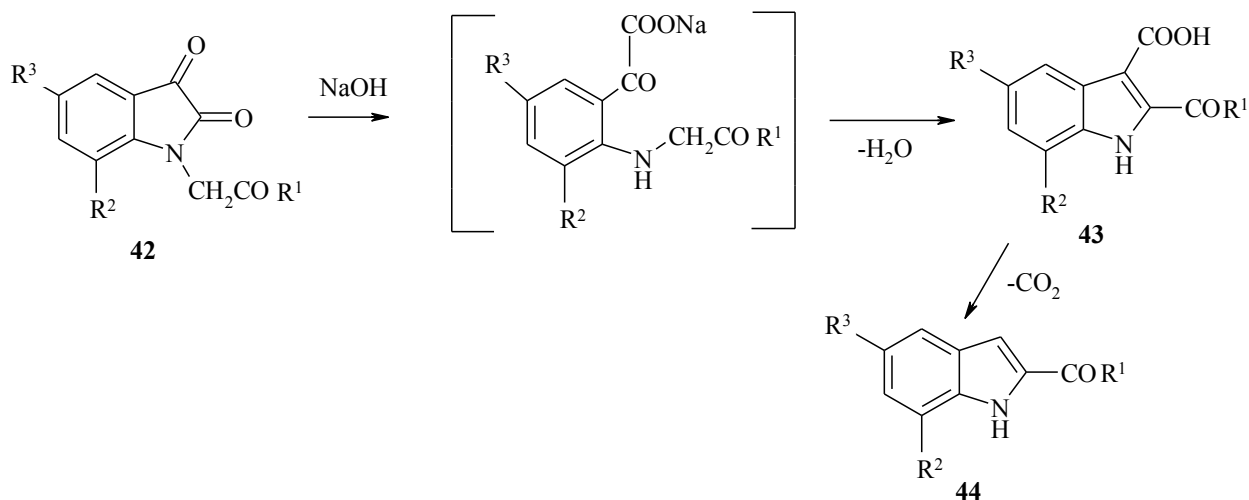
1-[2-оксоалкил (арил, гетарил)]индолдионы-2,3 **42** в водных растворах щелочей, сверхосновных средах и спиртовых растворах алкоголята натрия изомеризуются в 2-ацил-3-карбоновые кислоты **43**. Дальнейшее декарбонирование кислот приводит к 2-ацилиндолом **44**.



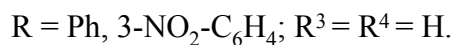
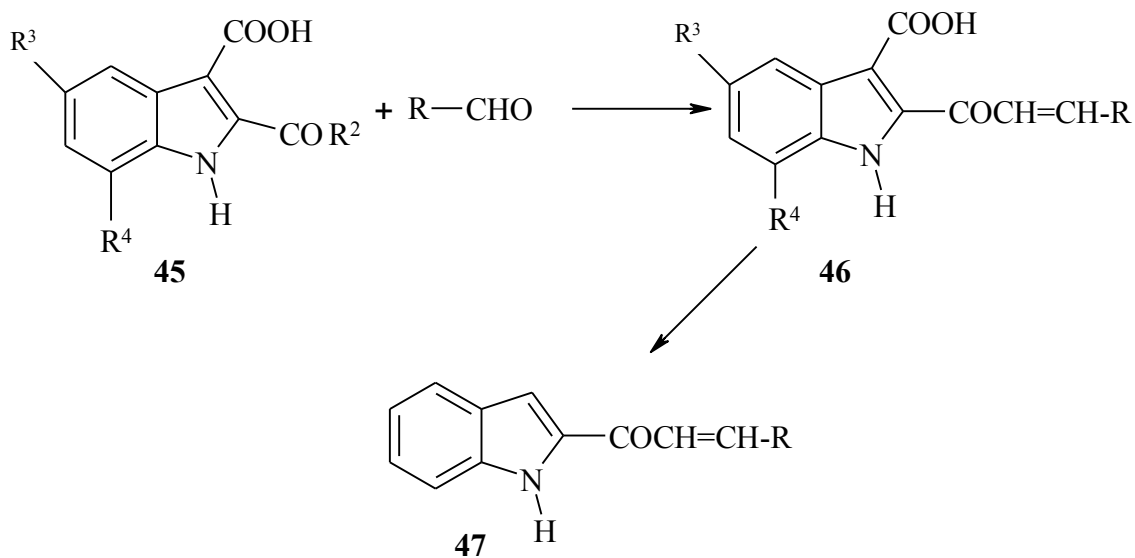
R<sup>1</sup> = Me, CHEt<sub>2</sub>, Ph, 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>2</sup> = H, Me; R<sup>3</sup> = H, Me, MeO, Br, Cl.

Авторами доказано, что процесс образования 2-ацилиндолов **44** включает стадию раскрытия 5-членного цикла изатина **42** под действием щелочи, самопроизвольную циклизацию N-фенацил (ацетонил)-о-

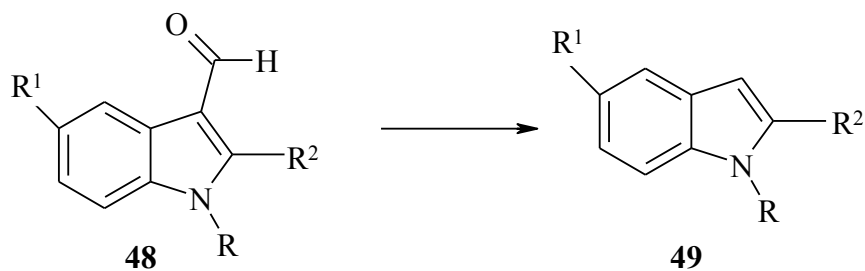
аминофенилглиоксиловых кислот в 2-ацелиндолил-3-карбоновые кислоты **43** и их декарбоксилирование без выделения из реакционной смеси [43].



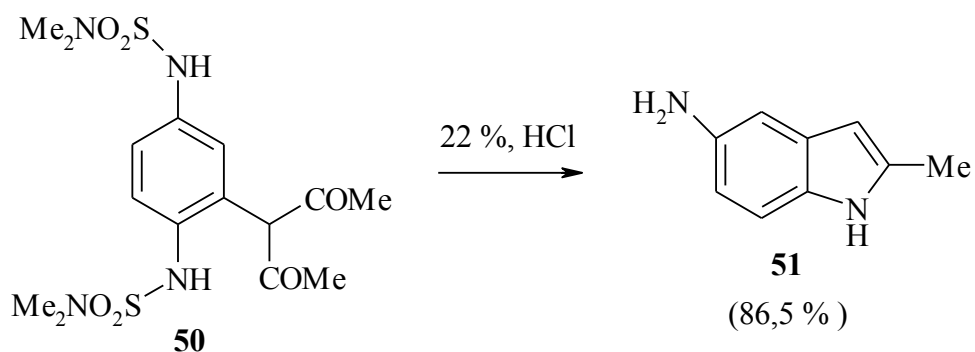
Кротоновой конденсацией 2-ацелиндолил-3-карбоновых кислот **45** и альдегидов синтезируют кислоты с  $\alpha$ ,  $\beta$ -двойной связью в ацильном радикале **46**. Они декарбоксилируются легче их насыщенных аналогов, образуя кетоны **47**.



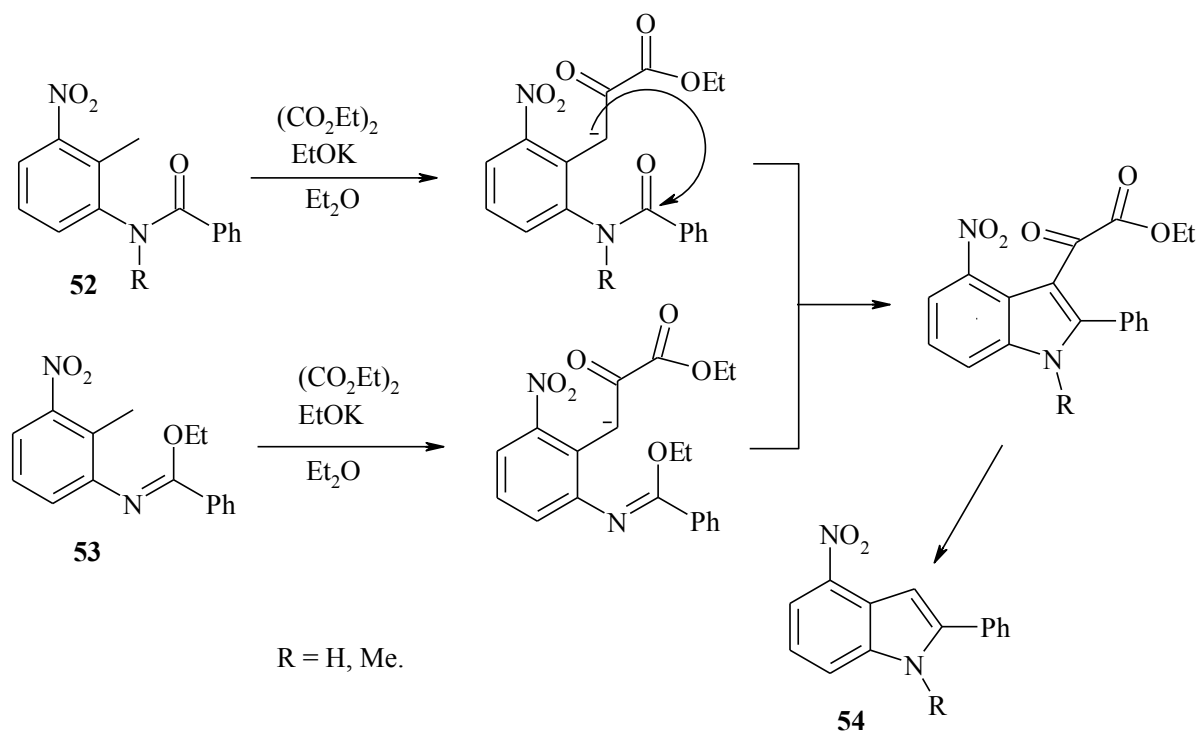
При нагревании 2-замещенных индол-3-альдегидов **48** в этиленгликоле, диэтиленгликоле и глицерине образуются смеси соединений, из которых авторами были выделены 3-незамещенные индолы **49** [44].



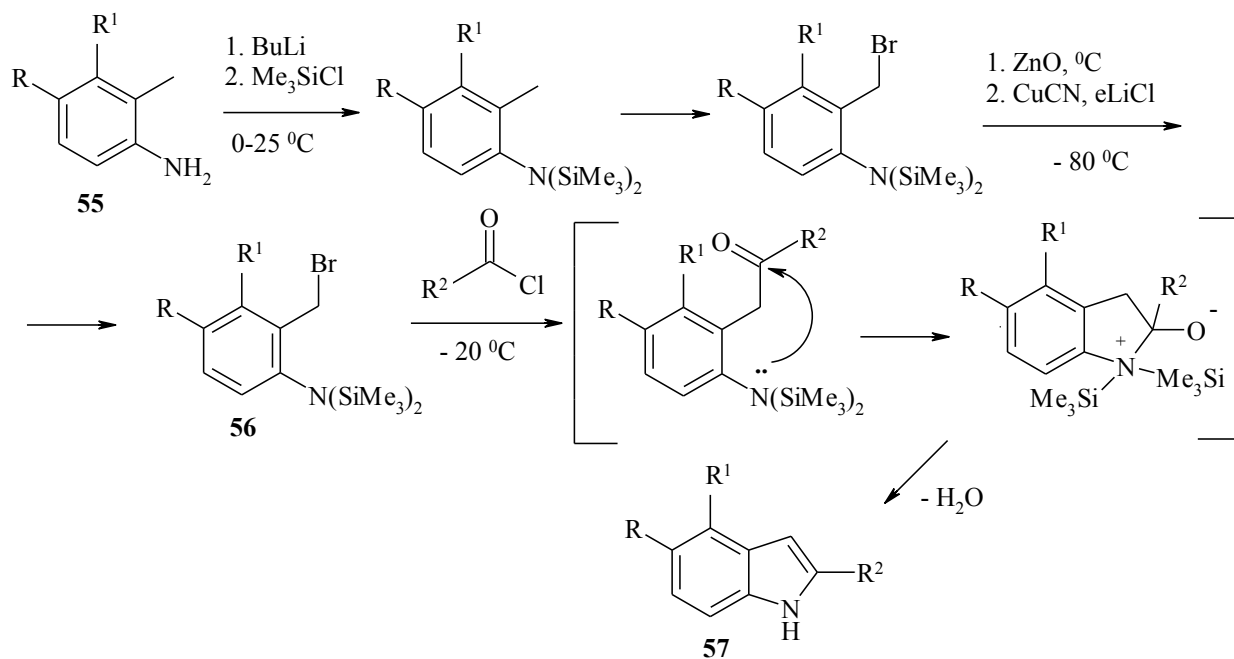
Кипящая 22 %-ная соляная кислота вызывает циклизацию диамида **50** с удалением двух диметиламиносульфонильных групп и заместителя, находящегося в положении 3 индола, с получением индола **51** [45].



Bergman J. и др. [11, 46] разработали эффективный метод синтеза 4-нитропроизводных 2-фенилиндолола **54**, который включает обработку *o*-толуидидов **52** или соответствующих иминоэфиров **53** диалкилоксалатом в эфире в присутствии алкоголята калия. Модификации этой реакции с применением элементоорганических соединений оказались удобными для синтеза замещенных индолов, что позволяет варьировать строение заместителей в широких пределах.

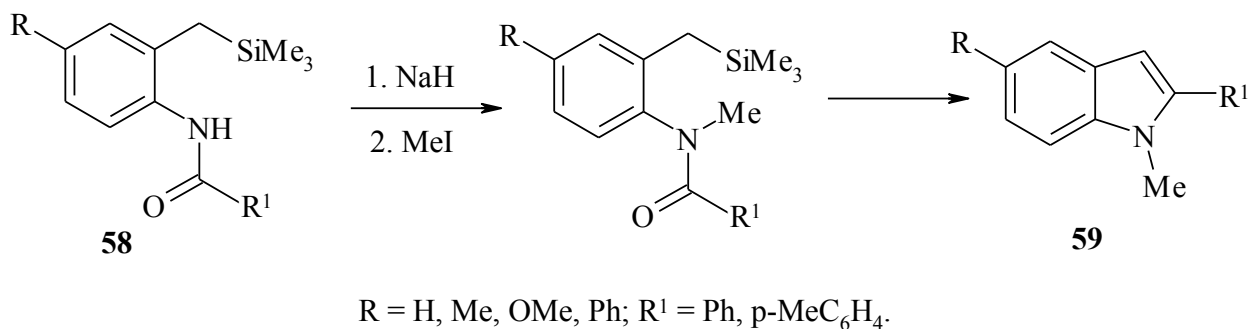


Разработанный Chen H. G. и др. многоступенчатый метод позволяет получать производные 2-арилиндолов. 2-Арилиндолы **57** синтезируют ацилированием металлоорганических соединений **56** – производных *o*-толуидинов **55** – с последующим гидролизом ацилпроизводных [11].



$\text{R} = \text{H}, \text{Br}; \text{R}^1 = \text{H}, \text{Cl}; \text{R}^2 = \text{Ph}, p\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{-CH=CHPh}, 2\text{-фурил}; \text{X} = \text{CuCN}, \text{ZnBr}.$

Bartoli и др. [11, 47] разработали весьма удобный метод, который характеризуется меньшим числом стадий, проводимых в мягких условиях, что позволяет сохранить в молекуле разнообразные заместители. Метод включает две стадии превращения N-ацетил-*o*-триметилсилилметиланилинов **58** в соответствующие 2-ариндолы **59**.



Таким образом, существует широкий спектр методов получения различно замещенных индолов со свободным положением 3.

## 1.2 Химические свойства индолов со свободным положением 3

Индол представляет собой  $\pi$ -избыточный гетероцикл, для которого характерны прежде всего реакции электрофильного замещения. Молекула индола в зависимости от условий может вступать в реакцию электрофильного замещения в виде нейтральной, а также положительно или отрицательно заряженной частицы. Этим обусловлены ориентация вступления заместителя, выбор реагента и условий проведения реакций, а также направление побочных конкурирующих процессов. Неравномерное распределение электронной плотности в нейтральной молекуле индола приводит к тому, что самым нуклеофильным положением является C(3), куда направляются практически все реакции электрофильного замещения (в том числе и протонирование). Однако дело осложняется тем, что сам индол и его 3-алкильные производные, протонируясь, легко полимеризуются при действии сильных кислот. Поэтому для таких соединений выбор условий реакции и реагента является решающим для успешного проведения реакции.

Если в положении 2 индольной молекулы находится донорный заместитель, такие соединения вполне устойчивы к действию кислот и электрофильное замещение протекает в обычных условиях, хорошо известных для ароматических соединений. При этом индол протонируется, заряд в значительной степени локализован в пиррольном цикле и замещение идет в бензольное кольцо (преимущественно в положение 5). Наличие электроноакцепторного заместителя в пиррольном кольце, так же как и протонирование, позволяют внести коррективы направления вступающего заместителя в бензольное кольцо [48].

Нитрование является наиболее изученной реакцией электрофильного замещения в ряду индола и его производных [49-51]. Сам индол нитровать в обычных условиях не удастся из-за его чрезвычайной чувствительности к кислотным агентам. Наличие 2-алкильной (арильной) групп стабилизирует образующийся при протонировании катион, что позволяет успешно

нитровать такие соединения. Преимуществом метода прямого нитрования в сильноокислой среде 2-метил-, 2-фенилиндолов является региоспецифичность реакции. Образование 5-нитроизомера определяется тем, что индолы в данных условиях нитруются в протонированной форме. В нейтральной среде реакция протекает неоднозначно с образованием трудно разделяемой смеси 4- и 6-нитроизомеров, которые имеют практически одинаковую растворимость и близкие значения  $R_f$ , что снижает синтетическую значимость метода [51, 52].

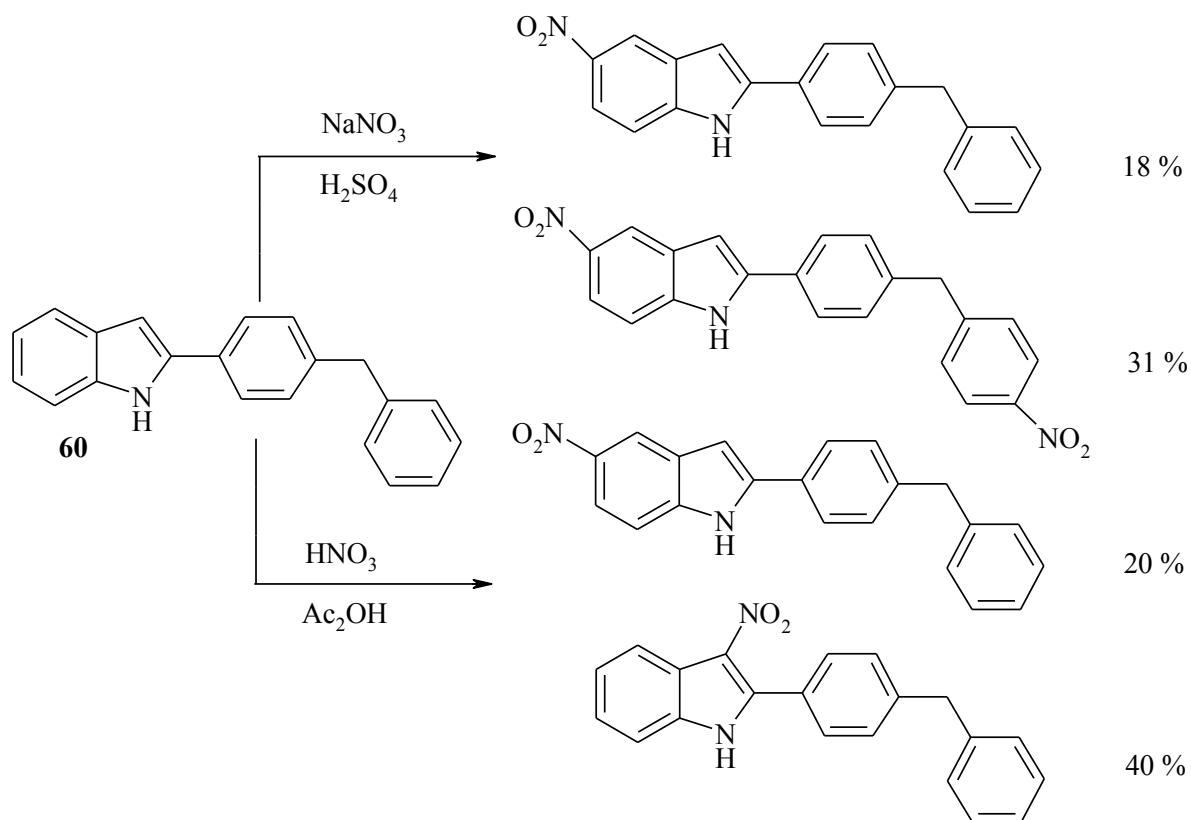
Если алкил- или арилиндолы имеют свободное положение у атома углерода C(3) и предварительного протонирования не происходит, то замещение идет по этому свободному положению. При действии дымящей азотной кислоты 2-метил-, 2-этил-, 1,2-диметилиндолы легко образуют 3-нитроиндолы [51].

Noland W.E. и др. установили, что нитрование 2-фенилиндола протекает с образованием моно- и динитропроизводных. В нитрующей смеси образуются 5-нитро-2-фенилиндол и 3,5-динитро-2-фенилиндол, а в концентрированной азотной кислоте – только 3,6-динитропроизводное [11, 53].

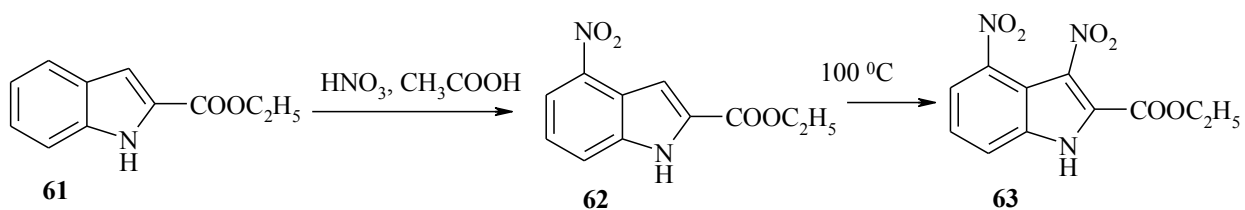
При межфазном нитровании 2-фенилиндолов 2-цианизопропилнитратом синтезированы лишь 3-нитропроизводные с выходом 53-70 % [54].

При нитровании 2-(дифенилметан-4-ил)индола **60**  $\text{NaNO}_3 / \text{H}_2\text{SO}_4$  нитрогруппа, в основном, направляется в положение 5 индола [55].

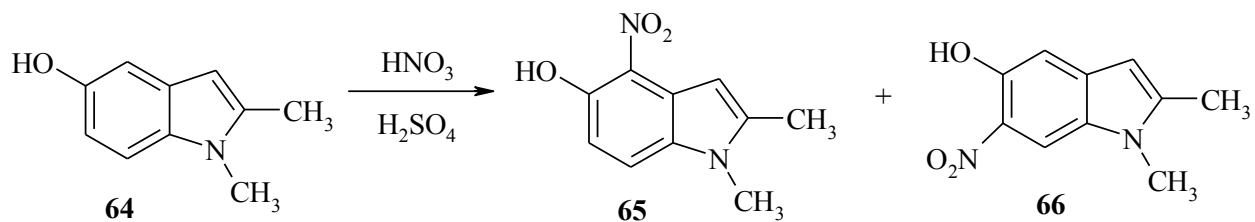




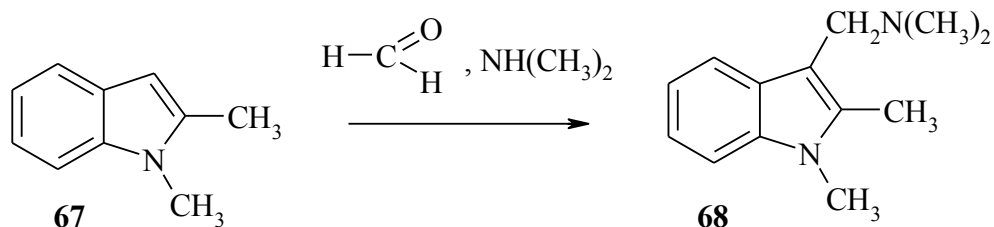
2-Карбэтоксииндол (**61**) под действием концентрированной азотной кислоты в присутствии следовых количеств ледяной уксусной кислоты сначала образует 2-карбэтокси-4-нитроиндол (**62**), а при дальнейшем нагревании – 2-карбэтокси-3,4-динитроиндол (**63**) [48].



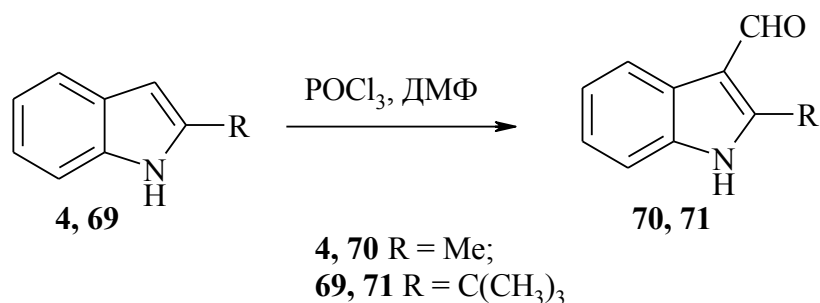
При действии нитрующей смеси ( $\text{HNO}_3+\text{H}_2\text{SO}_4$ ) на 1,2-диметил-5-оксииндол (**64**) образуется смесь 1,2-диметил-4-нитро-5-оксииндола (6 %) (**65**) и 1,2-диметил-6-нитро-5-оксииндола (53 %) (**66**) [56].



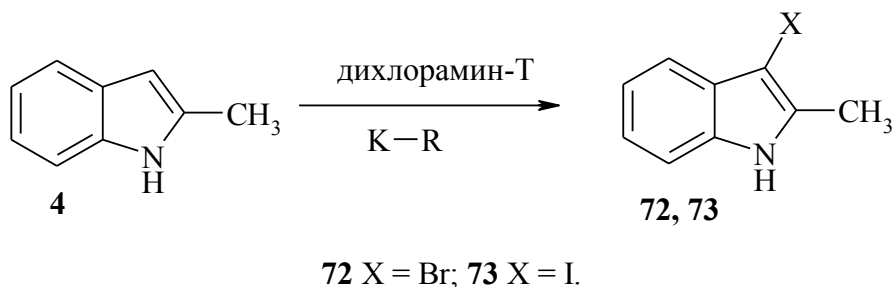
Взаимодействию 3-незамещенных индолов с основаниями Манниха, также протекает по C(3) атому углерода пиррольного кольца. Так, при действии на 1,2-диметилиндол (**67**) смесью диметиламина и формалина, приводит к образованию 1,2-диметилграмина (**68**) [48].



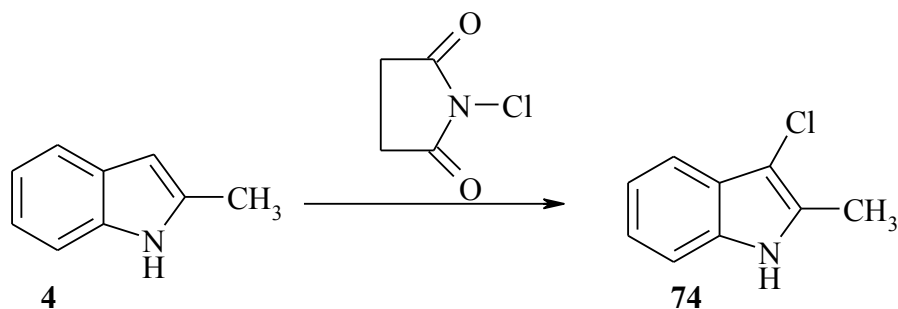
Реакция взаимодействия 2-метил-, 2-третбутилинола **4**, **69** с диметилформамидом в присутствии свежеперегнанной хлорокиси фосфора приводит к образованию 3-замещенных индолов **70**, **71** [57].



Реакции галогенирования 3-незамещенных индолов протекает также по 3 положению. Так, 2-метилиндол (**4**) взаимодействует с KBr (KJ) в присутствии дихлорамина-Т с образованием 2-метил-3-бром- (**72**) и 2-метил-3-йодиндол (**73**) соответственно [58].



2-Метил-3-хлориндол (**74**) с хорошим выходом, может быть также получен действием N-хлорсукцинимиды на 2-метилиндол в метаноле [48].

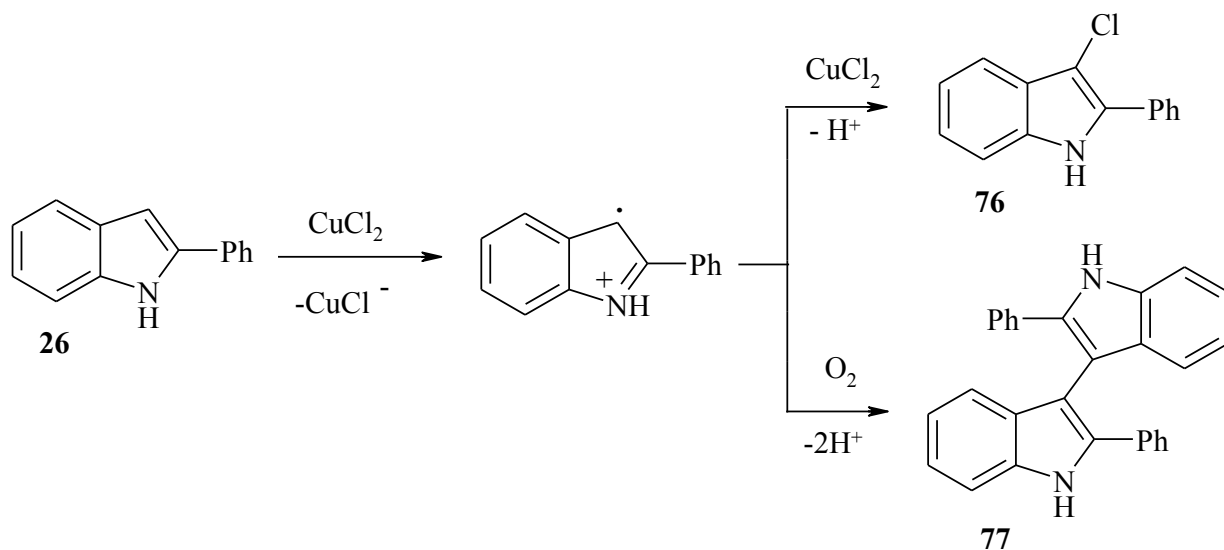


Пропускание газообразного брома через раствор 2-метилиндола в концентрированной серной кислоте в присутствии сульфата серебра, приводит к образованию 5-бромзамещенного индола **75** [59].

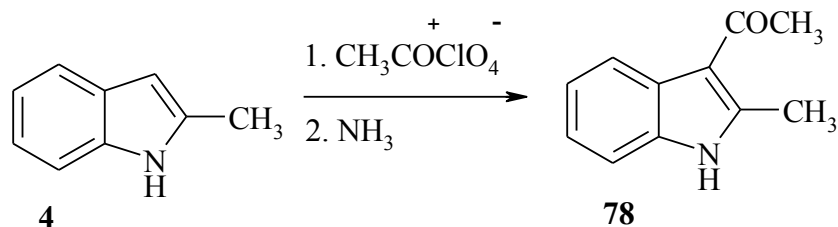


Хлорирование 2-фенилиндола в  $\text{CCl}_4$  избытком  $\text{NaClO}$  дает смесь 1,3- и 3,3-дихлорпроизводных [11].

Авторами работы [60] описана реакция хлорирования 2-фенилиндола (**26**)  $\text{CuCl}_2$  в  $\text{MeCN}$ . Реакция протекает через стадию образования катион-радикала, который в зависимости от концентрации  $\text{O}_2$  и  $\text{CuCl}_2$  вступает в конкурирующие реакции димеризации и хлорирования. Авторами отмечено, что в атмосфере аргона и при большом избытке  $\text{CuCl}_2$  получаются только 3-хлорпроизводные **76**.

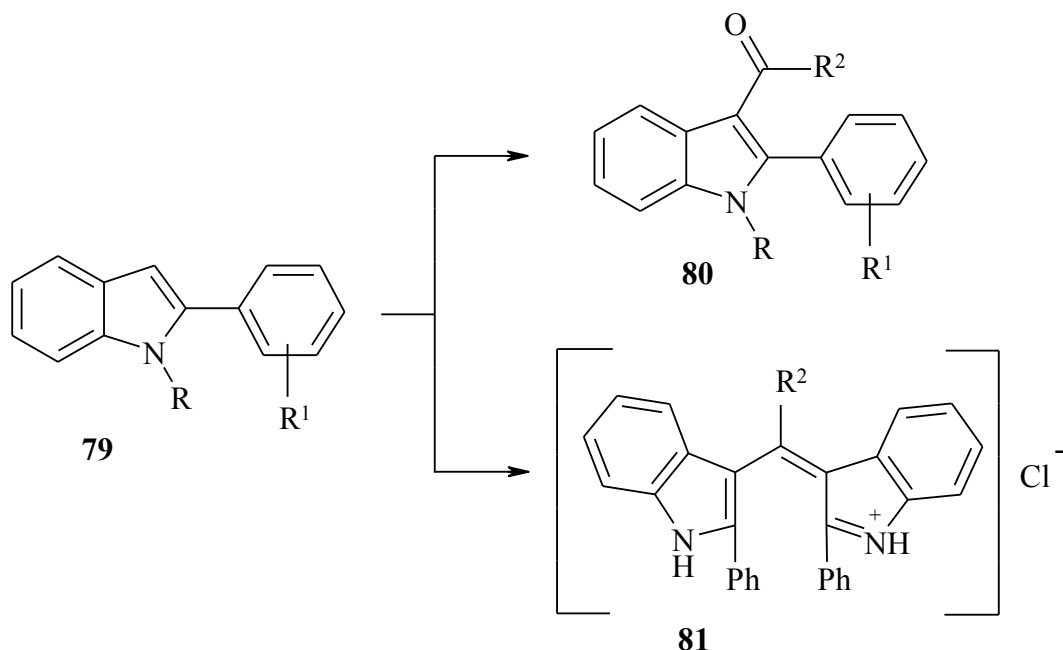


Для 3-незамещенных индолов характерны реакции ацилирования. Реакция ацилирования ангидридами и хлорангидридами 2-метилиндола приводит к образованию продуктов замещения по атому углерода C(3) **78** с хорошими выходами [61].



В то время как реакции 2-фенилиндолов с ангидридами и хлорангидридами кислот проходят с значительным осмолением. Применение катализаторов не влияет на общую картину.

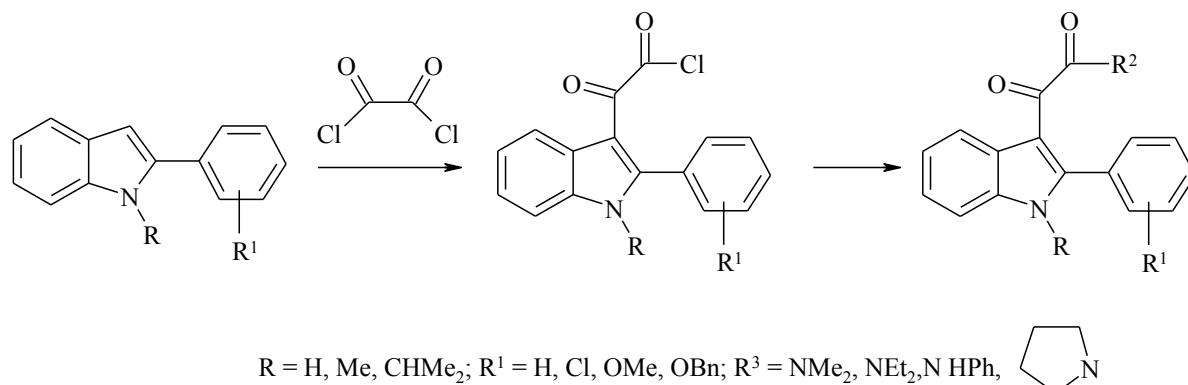
Целевые 3-ацилпроизводные **80** образуются в незначительных количествах. Основными продуктами реакции являются 3,3'-бисиндольные производные **81**.



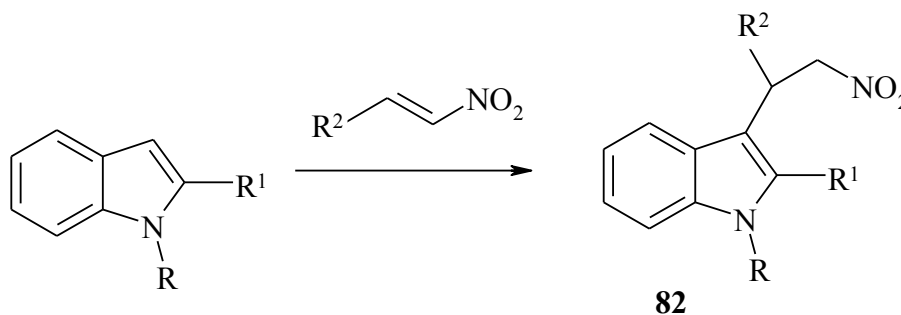
3-Ацилпроизводные получены взаимодействием ацилгалогенидов с 2-фенилиндол-N-магниийодидом [11].

Ацилирование по Вильсмайеру-Хааку в ряду 3-незамещенных индолов проходит без осложнений с высокими выходами 3-ацилпроизводных. Для 2-

фенилиндола удобным ацилирующим агентом оказался оксалилдихлорид [11].

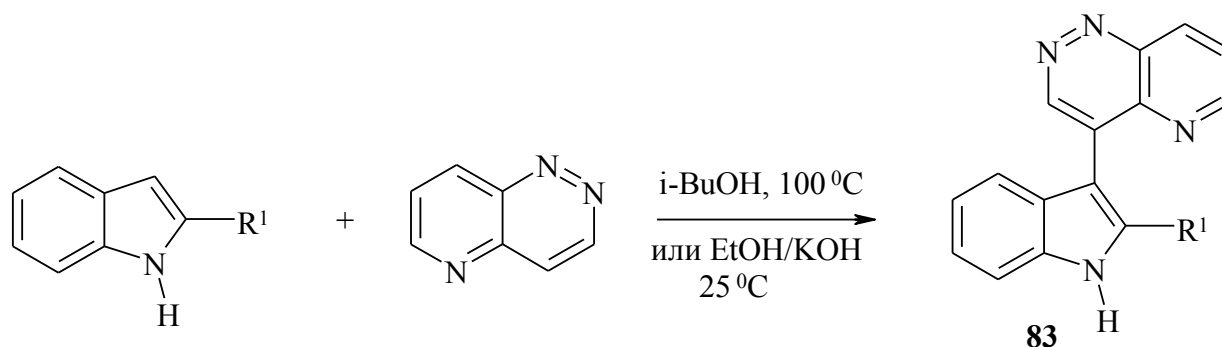


Реакция индола и его аналогов с  $\beta$ -нитростиролом дает C(3)-аддукты **82**. Аналогично идет реакция с этил- $\beta$ -нитроакрилатами. Взаимодействие  $\alpha$ -замещенных индолов с  $\beta$ -диметиламино- $\alpha$ -нитроэтенем приводит к образованию 3-(2-нитровинил)индолов [62].

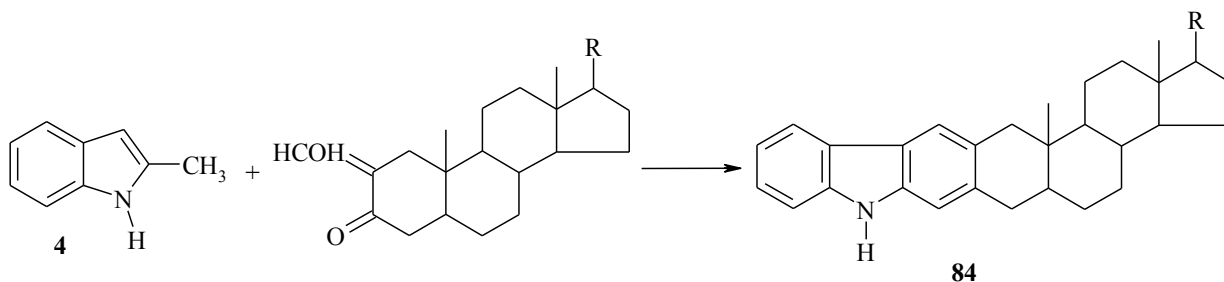


$R = H, Me, CO_2Et; R^1 = Me, Ph; R^2 = Ph.$

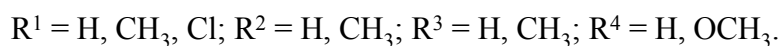
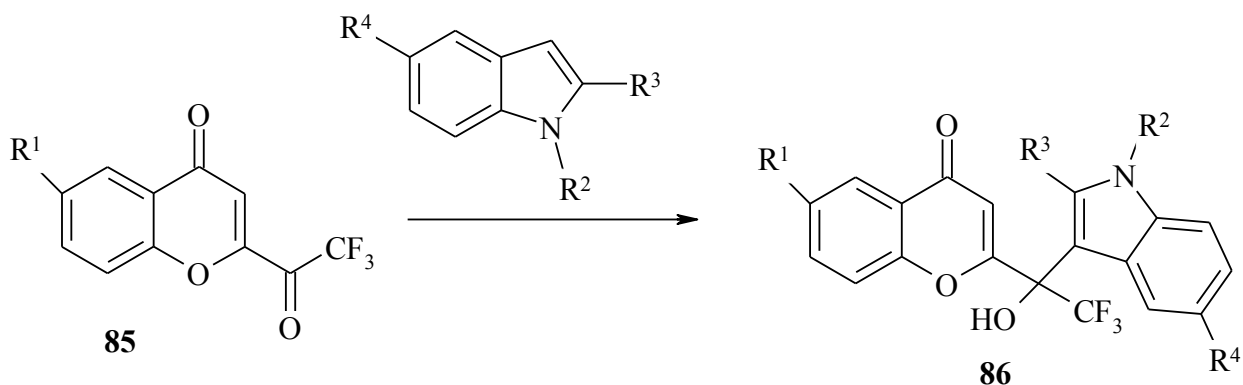
$\alpha$ -Замещенные индолы взаимодействуют в изо-бутаноле при 100 °C в спиртовой щелочи при комнатной температуре с 5-азациннолином **74** [63].



Конденсация 2-метилиндола с 2-оксиметилен-3-кетостероидами в кипящей уксусной кислоте приводит к образованию карбазоло(3,2-в)стероидов **84**.



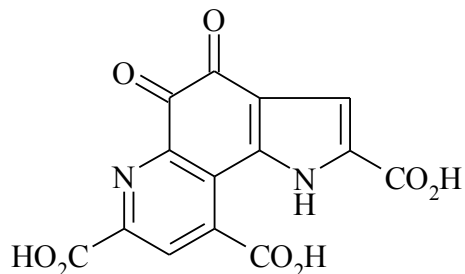
При нагревании 3-незамещенных индолов с 2-трифтор-ацетилхромонами **85** в течение суток происходит присоединение молекулы индола по карбонильной группе, активированной трифторметильным заместителем, с образованием соединений **86** [64].



Многие приведенные в литературном обзоре данные использованы нами при проведении исследований по теме диссертационной работы. Обсуждению результатов собственных исследований посвящена следующая глава диссертации.

## 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Для решения поставленных задач, а именно, для синтеза новых биологически активных соединений, структурных аналогов витамина PQQ,



### Витамин PQQ (*o*-хинон-2,7,9-трикарбоксо-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-дион)

нам необходимо было получить 3-незамещенные индолы, нитроиндолы и аминоиндолы.

#### 2.1 Синтез 3-незамещенных индолов

Для синтеза 2,5-диметил-, 5-метил-2-фенилиндолов в качестве исходного соединения использовали *n*-толуидин, который диазотировали, а далее соль *n*-толилдиазония восстанавливали в соответствующий *n*-толилгидразин, который вводили в реакции конденсации с ацетоном и ацетофеноном. Полученные гидразоны в условиях реакции Фишера подвергали индолизации. При этом из гидразона ацетона выделяли 2,5-диметилиндол (**1**), а гидразона ацетофенона – 5-метил-2-фенилиндол (**2**). Таким же образом синтезированы 6-метил-2-фенилиндол (**3**), 2-метилиндол (**4**). Физико-химические характеристики полученных соединений (**1–4**) хорошо согласуются с литературными данными [65, 76].

7-Метил-2-фенилиндол (**5**) синтезировали по аналогичной схеме из *o*-толуидина.

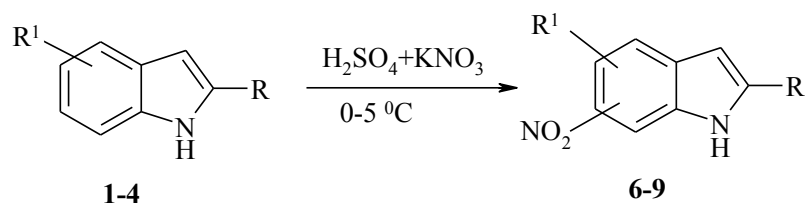
О структуре полученного соединения **5** свидетельствует спектр ЯМР <sup>1</sup>H (физико-химические характеристики соединения **5** приведены в экспериментальной части), в котором проявляются синглет протонов 7–Me (2,55

м. д.), мультиплет протонов бензольного кольца и 2-фенильной группы (6,85 – 7,95 м. д.) и одиночный сигнал 1-Н (11,04 м. д.).

В масс-спектре полученного индола наблюдаются лишь пики молекулярного иона с  $m/z$  207 (100 %) и  $[M - H]$  с  $m/z$  206 (55 %), что свидетельствует об устойчивости соединения **5** к электронному удару. УФ-спектр характеризуется двумя полосами поглощения: коротковолновой (245 нм), соответствующей  $\pi$ - $n$  переходам в пиррольной части молекулы и длинноволновой (310), соответствующей  $\pi$ - $\pi$  переходам в бензольных системах.

## 2.2 Синтез 3-незамещенных нитроиндолов

Одним из способов получения нитроиндолов с нитрогруппой в бензольном кольце является прямое нитрование в бензольный фрагмент индола в условиях реакции электрофильного замещения. Направление реакции нитрования в зависимости от условий проведения изучено для большой серии индолов (в том числе и для 2-метилиндола) с различными заместителями как в пиррольной, так и в бензольной части молекулы [51, 66]. Однако в числе этих соединений отсутствуют 2,5-диметил- и 5-метил-2-фенилиндолы (**1**, **2**). В связи с этим мы исследовали нитрование этих индолов нитрующей смесью ( $KNO_3 + H_2SO_{4(k)}$ ). Для 2,5-диметилиндола (**1**) при этом можно было ожидать альтернативного введения нитрогруппы в положении 3, 4, 6, 7 с образованием четырех возможных изомерных нитроиндолов. Однако мы обнаружили, что реакция протекает строго селективно и приводит с высоким выходом только к 2,5-диметил-6-нитроиндолу (**6**).



**1** R=Me, R<sup>1</sup>=5-Me; **2** R=Ph, R<sup>1</sup>=5-Me; **3** R=Ph, R<sup>1</sup>=6-Me; **4** R=Me, R<sup>1</sup>=H;  
**6**-NO<sub>2</sub>; **6** R=Me, R<sup>1</sup>=5-Me; **7** R=Ph, R<sup>1</sup>=5-Me;  
5-NO<sub>2</sub>; **8** R=Ph, R<sup>1</sup>=6-Me; **9** R=Me, R<sup>1</sup>=H.



Об этом свидетельствует спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (таблица 1) полученного соединения **6**, в котором протоны бензольного кольца (H-4, H-7) проявляются в виде синглетов, а также наблюдаются одиночные сигналы 2-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>, H-3, H-1.

Таблица 1 – Спектральные параметры 6-, 5-, 4-нитроиндолов **6–17**

Со- еди- не- ние	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., J, Гц	Масс-спектр, <i>m/z</i> (Ютн., %)	Уф спектр	
			$\lambda_{\text{max}}$	lg $\epsilon$
1	2	3	4	5
<b>6</b>	2,44 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,58 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 6,24 (1H, с, H-3); 7,40 (1H, с, H-4); 8,06 (1H, с, H-7); 11,52 (1H, с, H-1)	190 (42, M <sup>+</sup> ), 173 (62), 160 (15), 145 (41), 144 (31), 143 (57), 142 (27), 132 (13), 130 (17), 128 (18), 118 (55), 117 (39), 116 (18), 115 (48), 104 (11), 103 (17), 102 (15), 91 (21), 90 (11), 89 (25), 78 (14), 77 (52), 76 (24), 75 (25), 74 (16), 65 (29), 64 (17), 63 (60), 62 (25), 59 (19), 53 (12), 52 (45), 51 (73), 50 (42), 46 (19), 42 (44), 41 (21), 40 (17), 39 (100), 38 (23)	208 259 360	4,60 4,13 4,11
<b>7</b>	2,61 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 7,01 (1H, с, H-3); 7,42 (1H, т, J=7,5, п-Н 2-Ph); 7,53 (2H, т, J=7,5, м-Н 2-Ph); 7,56 (1H, с, H-4); 7,92 (2H, д, J=7.5, о-Н 2-Ph); 8,15 (1H, с, H-7); 12,12 (1H, с, H-1)	253 (32), 252 (96, M <sup>+</sup> ), 236 (20), 235 (96), 222 (31), 207 (35), 206 (66), 205 (24), 204 (39), 203 (10), 194 (11), 193 (13), 191 (14), 190 (13), 180(37) 178 (29), 177 (13), 176 (17), 165 (17), 153 (11), 152 (28), 151 (18), 139 (18), 128 (26), 127 (17), 126 (150, 115 (14), 104 (18), 103 (26), 102 (46), 101 (20), 90 (16), 89 (24), 88 (18), 87 (15), 78 (17), 77 (100), 76 (46), 75 (34), 74 (20), 65 (12), 64 (10), 63 (41), 62 (17), 52 (36), 51 (78), 50 (34), 39 (46)	212 246 280(пл) 380	4,34 4,13 4,03 4,03
<b>10</b>	2,45 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,58 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,73 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 6,31 (1H, с, H-3); 7,41 (1H, с, H-4); 8,22 (1H, с, H-7)	205 (24), 204 (100, M <sup>+</sup> ), 187 (92), 159 (48), 158 (51), 157 (24), 156 (15), 143 (28), 142 (32), 132 (27), 131 (13), 130 (25), 129 (22), 128 (19), 127 (16), 115 (50), 89 (20), 77 (16), 76 (30), 66 (12), 65 (27), 64 (22) 63 (31), 59 (12), 58 (10), 57 (17), 56 (20), 52 (20), 51 (30), 45 (12), 43 (25), 42 (21)	214 261 340	4,42 3,92 3,92

1	2	3	4	5
<b>11</b>	2,63 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,83 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 6,66 (1H, c, H-3); 7,51 (1H, т, J=7,5, п-Н 2-Ph); 7,54 (2H, т, J=7,5, м-Н 2-Ph); 7,56 (1H, c, H-4); 7,64 (2H, д, J=7,5, о-Н 2-Ph); 8,34 (1H, c, H-7)	267 (16), 266 (95, M <sup>+</sup> ), 250 (18), 249 (100), 236 (18), 221 (31), 220 (49), 219 (23), 218 (22), 217 (12), 205 (23), 204 (41), 194 (24), 178 (20), 165 (15), 152 (15), 151 (11), 115 (24), 109 (26), 103 (12), 102 (36), 101 (11), 97 (13), 96 (19), 91 (20), 90 (12), 89 (25), 88 (32), 87 (13), 77 (45), 76 (35), 75 (26), 74 (18), 63 (35), 62 (15), 52 (19), 51 (54), 50 (28), 42 (17), 40 (16), 39 (40)	210 250 274(пл) 360	4,45 4,15 4,02 4,02
<b>14</b>	2,65 (3H, c, 7-CH <sub>3</sub> ); 7,16 (1H, c, H-3); 7,40 (1H, т, J=7,5, п-Н 2-Ph); 7,51 (2H, т, J=7,5, м-Н 2-Ph); 7,83 (1H, c, H-4); 7,97 (2H, д, J=7,5, о-Н 2-Ph); 8,39 (1H, c, H-6); 11,79 (1H, c, H-1)	252 (M <sup>+</sup> , 100), 207 (14), 206 (69), 204 (18), 194 (16), 178 (18), 152 (12), 128 (16), 103 (11), 102 (20), 89 (13), 77 (46), 76 (18), 75 (13), 63 (14), 51 (21), 39 (12)	216 (пл) 296 343	4,10 4,52 3,97
<b>15</b>	—————	—————	216 (пл) 282 332	4,51 4,50 4,03
<b>17</b>	3,87 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 7,16 (1H, c, H-3); 7,40 (1H, т, J <sub>567</sub> =7,5, H-6); 7,54 (1H, т, J=7,5, п-Н 2-Ph); 7,59 (2H, т, J=7,5, м-Н 2-Ph); 7,70 (2H, д, J=7,5, о-Н 2-Ph); 8,08 (1H, д, J <sub>76</sub> =7,5, H-7); 8,13 (1H, д, J <sub>56</sub> =7,5, H-5)	252 (M <sup>+</sup> , 76), 222 (28), 207 (10), 206 (57), 205 (38), 204 (50), 194 (33), 191 (17), 190 (32), 179 (12), 178 (37), 177 (10), 176 (12), 166 (10), 165 (45), 164 (18), 163 (18), 152 (19), 151 (13), 139 (20), 128 (27), 126 (18), 115 (16), 111 (11), 105 (14), 102 (58), 101 (20), 98 (10), 91 (16), 90 (11), 89 (37), 88 (45), 87 (35), 86 (20), 83 (25), 82 (26.5), 81 (19), 78 (13), 77 (99.5), 75 (50), 74 (39), 69 (13.5), 66 (17), 65 (19), 64 (17), 63 (78), 62 (55), 52 (28), 51 (100), 50 (67), 46 (12), 44 (10), 42 (18), 41 (14), 40 (17) 39 (83), 38 (28,5)	225 265 396	4,24 4,09 3,89

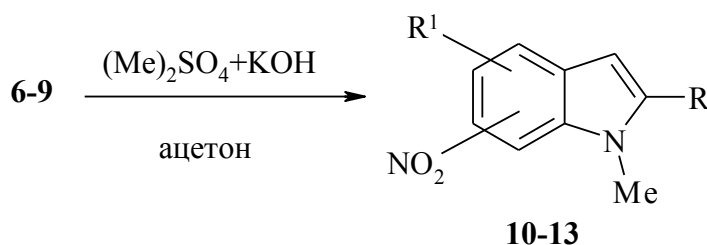
При нитровании индола **2** не исключалась также возможность образования нитропроизводного по 2-фенильной группе. Однако и в случае 5-метил-2-фенилиндола (**2**) нами выделен единственный продукт реакции – 5-метил-6-нитро-2-фенилиндол (**7**). Спектр ЯМР<sup>1</sup>H соединения **7** отличается от спектра соединения **6** отсутствием синглета протонов группы 2-Ме и нали-

чием двух триплетов и дублета протонов фенильной группы в положении 2.

*Орто*-расположение заместителей в бензольном кольце индолов **6–7** подтверждает и их поведение под действием электронного удара. В масс-спектрах всех полученных нитроиндолов наиболее интенсивным является пик молекулярного иона, а также фрагментных ионов с  $m/z$   $[M-17]^+$  и  $[M-46]^+$ , что соответствует элиминированию групп OH и NO<sub>2</sub>. Такая фрагментация характерна для *орто*-метилнитробензолов [67].

Таким образом, характер замещения в пиррольном кольце индолов не оказывает существенного влияния на ход реакции нитрования в сильно кислой среде, а направление электрофильной атаки определяется заместителем бензольного кольца, что подтверждает ранее обнаруженную закономерность [51, 66].

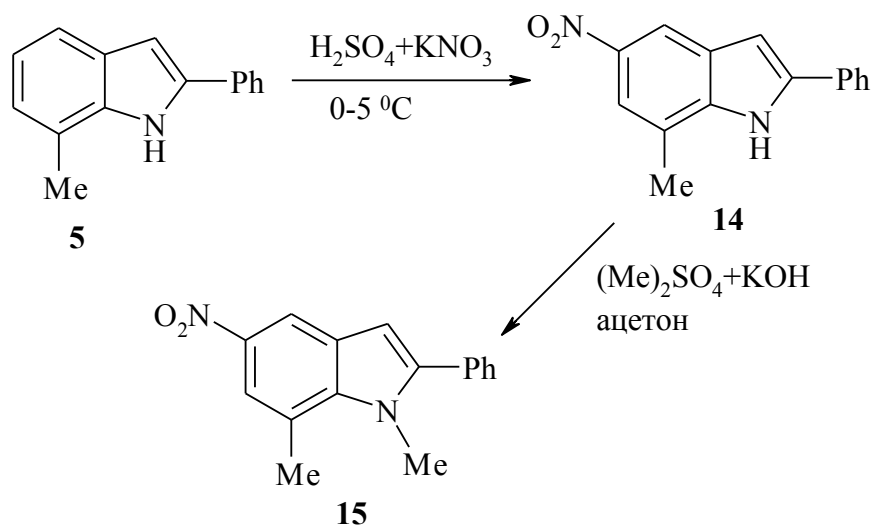
Метилирование полученных нитроиндолов **6–9** диметилсульфатом в щелочной среде с хорошим выходом приводит к соответствующим 1-метилнитроиндолам (**10–13**), в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H которых отсутствует сигнал протона NH<sub>пирр.</sub> и проявляется сигнал протонов группы 1-CH<sub>3</sub>.



6-NO<sub>2</sub> : **10** R=Me, R<sup>1</sup>=5-Me; **11** R=Ph, R<sup>1</sup>=5-Me;  
5-NO<sub>2</sub> : **12** R=Ph, R<sup>1</sup>=5-Me; **13** R=Me, R<sup>1</sup>=H.

При использовании в качестве объекта нитрования индола **5** следовало ожидать образования как минимум трех изомерных нитроиндолов с альтернативным вхождением нитрогруппы в положение 4, 5, 6, исключая замещения по положению C<sub>3</sub> из-за протонирования (сильнокислая среда). Также не исключалась возможность образования нитропроизводного по 2-фенильной

группе. Однако из реакционной смеси нами выделен с количественным выходом 7-метил-5-нитро-2-фенилиндол (**14**).



Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **14**, в котором присутствуют синглетные сигналы 7- $\text{CH}_3$  (2,65 м. д.), Н-3 (7,16 м. д.), Н-4 (7,83 м. д.), Н-6 (8,39 м. д.), Н-1 (11,79 м. д.) и два триплета (7,40 и 7,51 м. д.), дублет (7,97 м. д.) 2-Ph, подтверждает строение. Расчетный спектр ЯМР  $^1\text{H}$  7-метил-5-нитро-2-фенилиндола (**14**) хорошо согласуется с экспериментальным. В масс-спектре нитроиндола **14** наряду с сигналом молекулярного иона с  $m/z$  252 (100 %) присутствует пик  $[\text{M} - 46]^+$  (70 %), что соответствует элиминированию  $\text{NO}_2$ . Это характерно для масс-спектрального распада индолов с *мета*-расположением в бензольном кольце Me и  $\text{NO}_2$  – группами [67]. УФ-спектр соединения **14** характеризуется тремя полосами поглощения с  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\lg \epsilon$ ) в этаноле: 216<sub>(пл.)</sub> (4,10), 296 (4,52), 343 (3,97) нм.

Таким образом, установлено, что в молекуле индола **6** метильная группа в бензольном кольце не оказывает влияния на направление реакции нитрования. По-видимому, определяющим является фактор протонирования  $\beta$ -положения пиррольного кольца.

Полученный нитроиндол **14** был исследован в реакции метилирования диметилсульфатом в щелочной среде. При этом с выходом 97 % получен 1,7-

диметил-5-нитро-2-фенилиндо́л (**15**). УФ-спектры для соединений **9** и **8** практически идентичны: 216<sub>(пл.)</sub> (4,51), 282 (4,50), 332 (4,03) нм.

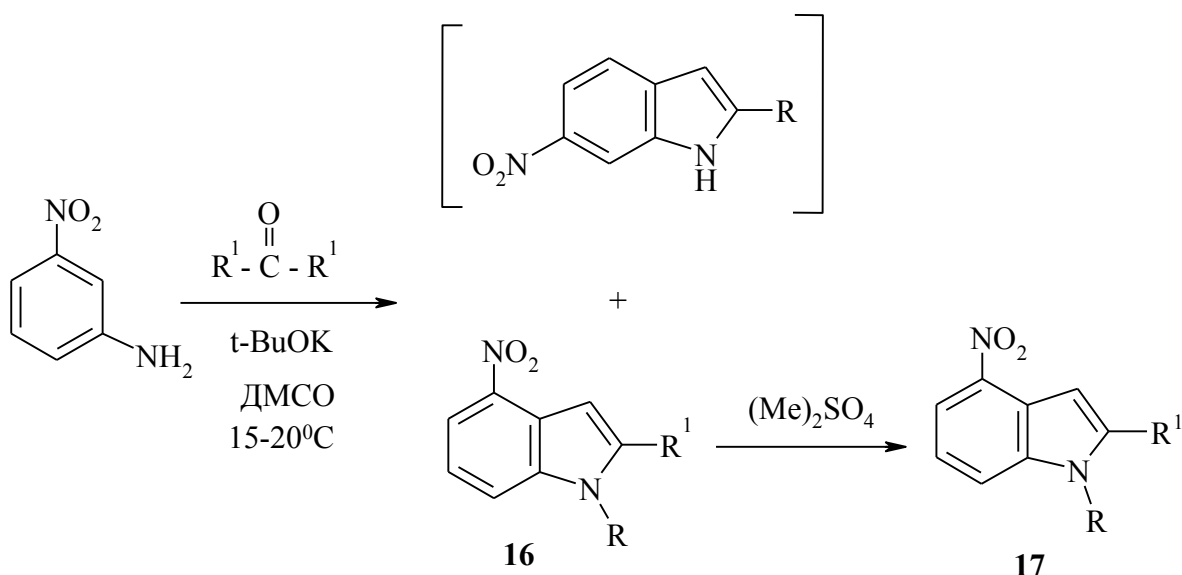
В ряду 4-аминоиндо́лов в реакциях с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями были исследованы лишь 4-амино-2,3-диметил- и 4-амино-1,2,3-триметилиндо́лы [68]. Для решения этой задачи возникла необходимость в разработке методов синтеза, выделения и очистки соединений подобного рода.

В силу того, что известные способы получения нитроиндо́лов прямым электрофильным введением нитрофункции в ядро индо́ла для достижения поставленной выше цели оказались не приемлемыми [69], нами были использованы реакции нуклеофильного замещения водорода ( $S_N^H$ ) в ароматических системах путем введения остатков различных нуклеофилов с дальнейшей гетероароматизацией в конденсированный гетероцикл с соответствующим заместителем [70, 71].

Рассматриваемый синтез представляет собой двухстадийный процесс, включающий присоединение нуклеофилов к электрофильным аренам или гетероаренам и последующую ароматизацию промежуточных  $\sigma H$ -аддуктов.

Используя данный метод, нами был синтезирован 4-нитро-2-фенилиндо́л (**16**) взаимодействием *мета*-нитроанилина с ацетофеноном в присутствии сильного основания (*t*-BuOK) по методике описанной авторами работы [72], в которой нами были изменены приемы выделения и очистки. Это позволило увеличить выход целевого продукта. Образующийся 4-нитро-2-фенилиндо́л (**16**) отделяли от незначительных примесей 6-нитроиндо́ла методом колоночной хроматографии с последующей кристаллизацией из хлороформа.

Превращение полученного 4-нитро-2-фенилнитроиндо́ла (**16**) в *N*-метилированный аналог **17** проводили в соответствии с известными методиками [73].



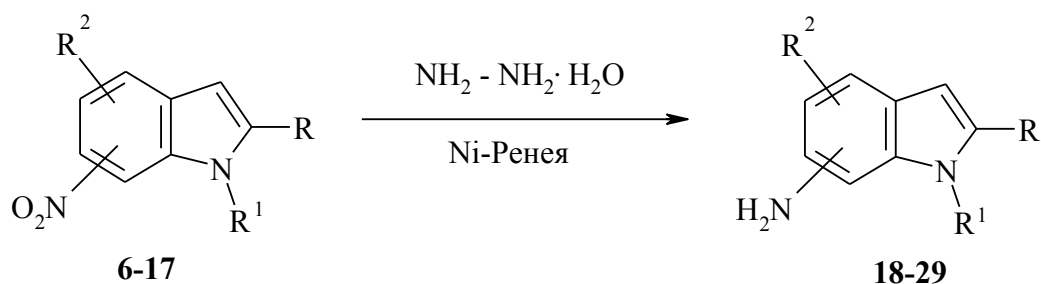
**16** R = H, R<sup>1</sup> = Ph; **17** R = Me, R<sup>1</sup> = Ph.

Константы полученного 4-нитро-2-фенилиндола (**16**) хорошо согласуются с литературными данными [72]. Строение нитроиндола **16** также доказано данными спектра ЯМР <sup>1</sup>H, в котором наблюдаются синглетные сигналы протонов 1-CH<sub>3</sub> и H-3, двух дублетных сигналов протонов H-7, -5, одного триплетного – H-6 и ABC система пяти протонов 2-Ph.

В масс-спектре соединения **17**, помимо интенсивного молекулярного иона M<sup>+</sup> (100%), имеются характеристические для ароматических нитросоединений [12] ионы [M-NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, [M-NO]<sup>+</sup> и [M - NO - OH]<sup>+</sup>. Кроме того, имеется также ряд малоинформативных фрагментов, характеризующих их как ароматические азотсодержащие гетероциклические соединения.

### 2.3 Синтез 3-незамещенных аминоиндолов

Синтезированные нитроиндолы **6-17** восстановлены гидразин гидратом в присутствии Ni-Ренея по известной методике [66] до соответствующих аминоиндолов **18-29**.



6-NO<sub>2</sub>, 6-NH<sub>2</sub> : **6, 18** R=Me, R<sup>2</sup>=5-Me, R<sup>1</sup>=H; **7, 19** R=Ph, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=5-Me;  
**10, 22** R=R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=5-Me; **11, 23** R=Ph, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=5-Me.  
 5-NO<sub>2</sub>, 5-NH<sub>2</sub> : **8, 20** R=Ph, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=6-Me; **9, 21** R=Me, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H;  
**12, 24** R=Ph, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=6-Me; **13, 25** R=R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=H; **14, 26** R=Ph, R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=7-Me;  
**15, 27** R=Ph, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=7-Me.  
 4-NO<sub>2</sub>, 4-NH<sub>2</sub> : **16, 28** R = Ph, R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; **17, 29** R = Ph, R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **18–29** содержат синглет двух протонов аминогруппы дополнительно ко всем сигналам протонов в спектрах соответствующих нитроиндолов. Полученные аминоиндолы, как и все ароматические амины [67] устойчивы к действию электронного удара. В масс-спектрах исследованных нами аминов **18–29** интенсивность пика молекулярного иона является максимальным. Фрагментные ионы с  $m/z$  [M-1]<sup>+</sup> и [M-15]<sup>+</sup>, по-видимому, обусловлены наличием в молекулах метильной группы.

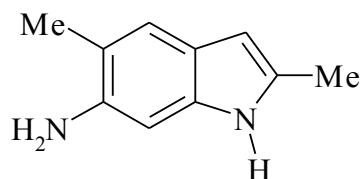
Таблица 2 – Спектральные параметры 6-, 5-, 4-аминоиндолов **18–29**

Со-еди-не-ние	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., J, Гц	Масс-спектр, m/z (Ютн., %)	Уф спектр	
			λ <sub>max</sub>	I <sub>ге</sub>
1	2	3	4	5
<b>18</b>	2,08 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 2,26 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 4,34 (2H, с, 6-NH <sub>2</sub> ); 5,79 (1H, с, H-3); 6,53 (1H, с, H-4); 6,92 (1H, с, H-7); 10,15 (1H, с, H-1)	161 (10), 160 (100, M <sup>+</sup> ), 159 (90), 145 (9), 80 (10), 79 (10), 42 (15), 41 (16), 39 (20)	207 225 267 304	4,55 4,52 3,87 3,96

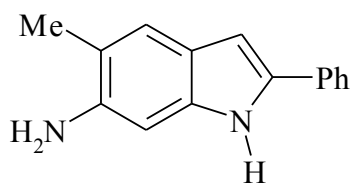
1	2	3	4	5
19	2,12 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 4,61 (2H, c, 6-NH <sub>2</sub> ); 6,62 (1H, c, H-3); 6,65 (1H, c, H-4); 7,08 (1H, c, H-7); 7,19 (1H, т, J=7,5, π-H 2-Ph); 7,37 (2H, т, J=7,5, м-H 2-Ph); 7,73 (2H, д, J=7,5, о-H 2-Ph); 10,79 (1H, c, H-1)	223 (14), 222 (100, M <sup>+</sup> ), 221 (31), 111 (18), 77 (47), 76 (12), 52 (19), 51 (37), 50 (16), 41 (18), 39 (42)	207 225 337	4,70 4,52 4,59
22	2,10 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,29 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,31 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 4,42 (2H, c, 6-NH <sub>2</sub> ); 5,89 (1H, c, H-3); 6,53 (1H, c, H-4); 6,96 (1H, c, H-7)	175 (12), 174 (100, M <sup>+</sup> ), 173 (87), 159 (27), 158 (15), 87 (26), 86 (16), 79 (15)	210 228 281 304	4,50 4,52 3,89 3,96
23	2,15 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,58 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 4,65 (2H, c, 6-NH <sub>2</sub> ); 6,30 (1H, c, H-3); 6,64 (1H, c, H-4); 7,13 (1H, c, H-7); 7,34 (1H, т, J=7,5, π-H 2-Ph); 7,45 (2H, т, J=7,5, м-H 2-Ph); 7,51 (2H, д, J=7,5, о-H 2-Ph)	237 (19), 236 (100, M <sup>+</sup> ), 235 (29), 221 (19), 118 (39), 117 (18), 116 (12), 110 (21), 109 (24), 103 (11), 89 (10), 77 (18), 51 (18), 39 (17)	210 248 343	4,49 4,21 4,09
26	2,40 (3H, c, 7-CH <sub>3</sub> ); 4,35 (2H, c, 5-NH <sub>2</sub> ); 6,32 (1H, c, H-3); 6,50 (1H, c, H-4); 6,60 (1H, c, H-6); 7,25 (1H, т, J=7,5, π-H 2-Ph); 7,41 (2H, т, J=7,5, м-H 2-Ph); 7,85 (2H, д, J=7,5, о-H 2-Ph); 10,59 (1H, c, H-1).	222 (M <sup>+</sup> , 100), 221 (29), 111 (11), 77 (13), 51 (10)	208 226 318	4,28 4,25 4,23
27	—————	—————	204 234 302	4,37 4,42 4,18
28	5,17 (2H, c, 4-NH <sub>2</sub> ); 6,14 (1H, д, J <sub>56</sub> =7,5, H-5); 6,62 (1H, д, J <sub>76</sub> =7,5, H-7); 6,96 (1H, c, H-3); 6,79 (1H, т, J <sub>567</sub> =7,5, H-6); 7,25 (1H, т, J=7,5, π-H 2-Ph); 7,43 (2H, т, J=7,5, м-H 2-Ph); 7,76 (2H, д, J=7,5, о-H 2-Ph); 11,14 (1 H, c, H-1)	208 (M <sup>+</sup> , 100), 207 (16), 104 (43), 77 (18)	210 256 313	4,52 4,57 4,24
29	3,64 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 5,23 (2H, c, 4-NH <sub>2</sub> ); 6,22 (1H, д, J <sub>56</sub> =7,5, H-5); 6,64 (1H, д, J <sub>76</sub> =7,5, H-7); 6,65 (1H, c, H-3); 6,88 (1H, т, J <sub>567</sub> =7,5, H-6); 7,39 (1H, т, J=7,5, π-H 2-Ph); 7,49 (2H, т, J=7,5, м-H 2-Ph); 7,54 (2H, д, J=7,5, о-H 2-Ph)	—————	212 250 300	4,39 4,30 4,10



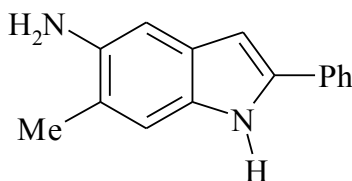
Таким образом, для дальнейших исследований нами получены и использованы следующие аминокиндолы со свободным положением 3 пиррольного кольца:



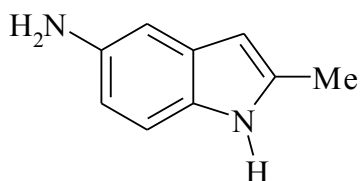
6-амино-2,5-диметилиндо́л (**18**)



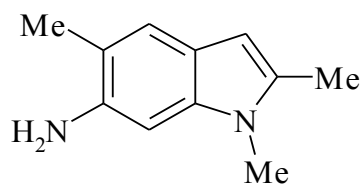
6-амино-5-метил-2-фенилиндо́л (**19**)



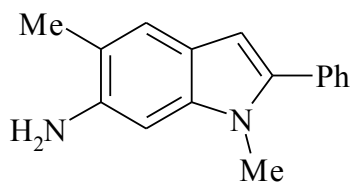
5-амино-6-метил-2-фенилиндо́л (**20**)



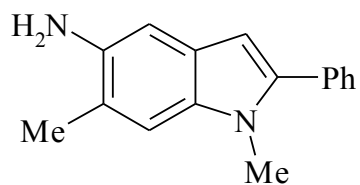
5-амино-2-метилиндо́л (**21**)



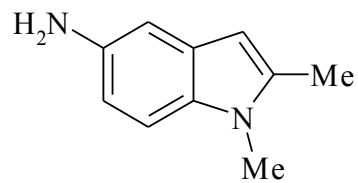
6-амино-1,2,5-триметилиндо́л (**22**)



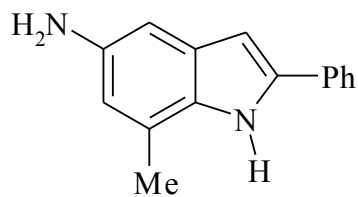
6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндо́л (**23**)



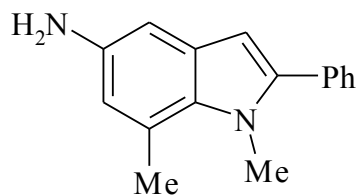
5-амино-1,6-диметил-2-фенилиндол (24)



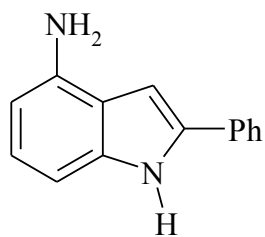
5-амино-1,2-диметилиндол (25)



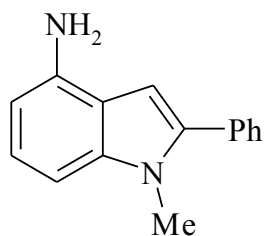
5-амино-7-метил-2-фенилиндол (26)



5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндол (27)



4-амино-2-фенилиндол (28)



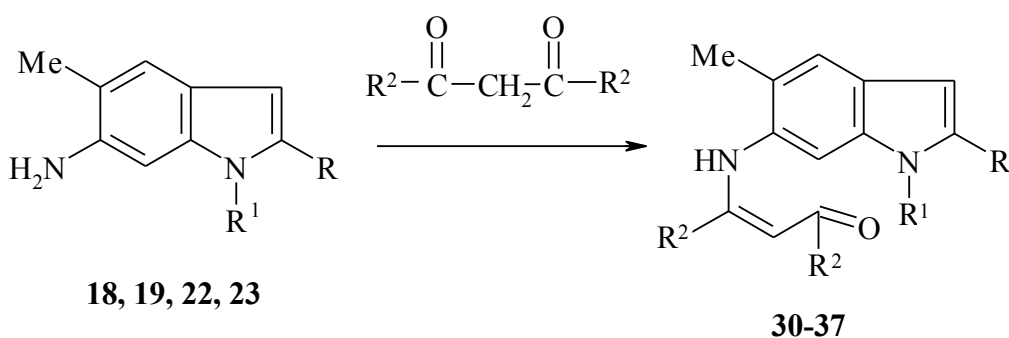
4-амино-1-метил-2-фенилиндол (29)

## 2.4 Реакции 6-аминоиндолов со свободным положением 3 с $\beta$ -диоксосоединениями ( $\beta$ -дикетонами и $\beta$ -кетозэфирами)

Полученные нами аминокетонами **18** – **29** далее были исследованы в реакциях с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями и  $\beta$ -кетозэфирами.

Реакции с участием дикетонов изучены для большой серии 2,3-замещенных аминокетонами [65, 73]. При этом установлено, что в большинстве случаев первичная конденсация протекает с образованием индолилэнаминокетонов. Однако при наличии свободного положения 3 в пиррольном фрагменте не исключается возможность образования продукта взаимодействия карбонильной компоненты и по положению 3 индола.

Мы установили, что аминокетонами **18**, **19**, **22**, **23** при кипячении в ацетилацетоне и нагревании с дибензоилметаном превращаются в соединения **30–37**, то есть реакция реализуется исключительно за счет аминокетонной группы.



**18**  $R=Me, R^1=H$ ; **19**  $R=Ph, R^1=H$ ; **22**  $R=R^1=Me$ ; **23**  $R=Ph, R^1=Me$ ;  
**30**  $R=R^2=Me, R^1=H$ ; **31**  $R=Ph, R^1=H, R^2=Me$ ; **32**  $R=R^1=R^2=Me$ ; **33**  $R=Ph, R^1=R^2=Me$ ;  
**34**  $R=Me, R^1=H, R^2=Ph$ ; **35**  $R=R^2=Ph, R^1=H$ ; **36**  $R=R^1=Me, R^2=Ph$ ; **37**  $R=R^2=Ph, R^1=Me$ .

Образование продуктов конденсации аминов с дибензоилметаном требует более жестких условий ( $\sim 180^\circ$ ) и большего временного интервала, что объясняется меньшей реакционной способностью бензоильной группы. В спектрах ЯМР  $^1H$  енаминкетонов **30–37** наблюдаются характеристические для енаминов (таблица 3) сигналы протонов групп  $=CH$ ,  $\delta-NH$ . Наличие сигнала  $H-3$  свидетельствует о неучастии в реакции атома  $C(3)$ . Величина химических сдвигов аминного и винильного протонов свидетельствует о  $Z$ -форме

полученных енаминов, что хорошо согласуется с расчетными спектрами.

Таблица 3 – Спектральные характеристики соединений **30–47**

Со- еди- не- ние	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., J (Гц)*	Масс-спектр, M/z (I отн., %)	Уф спектр	
			$\lambda$ max, нм	lg $\epsilon$
1	2	3	4	5
<b>30</b>	1,82 (3H, с, =C-CH <sub>3</sub> ); 1,99 (3H, с, O=C-CH <sub>3</sub> ); 2,20 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,36 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 5,21 (1H, с, =CH); 6,04 (1H, с, H-3); 7,05 (1H, с, H-4); 7,26 (1H, с, H-7); 10,83 (1H, с, H-1); 12,29 (1H, с, 6-NH).	242 (23, M <sup>+</sup> ), 227 (12), 225 (6), 199 (16), 185 (27), 184 (27), 183 (14), 158 (11), 84 (11), 63 (10), 51 (11), 43 (100), 39 (37)	200 222 315	4,52 4,40 4,24
<b>31</b>	1,89 (3H, с, =C-CH <sub>3</sub> ); 2,01 (3H, с, O=C-CH <sub>3</sub> ); 2,24 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 5,25 (1H, с, =CH); 6,84 (1H, с, H-4); 7,18 (1H, с, H-3); 7,31 (1H, т, J=7.5, п-Н 2-Ph); 7,37 (1H, с, H-7); 7,45 (2H, т, J=7.5, м-Н 2-Ph); 7,84 (2H, д, J=7.5, о-Н 2-Ph); 11,51 (1H, с, H-1); 12,40 (1H, с, 6-NH).	304 (65, M <sup>+</sup> ), 289 (28), 287 (15), 261 (32), 247 (43), 246 (35), 245 (19), 220 (13), 84 (6), 78 (26), 77 (19), 51 (18), 43 (100), 39 (32)	203 230 330	4,62 4,39 4,57
<b>32</b>	1,85 (3H, с, =C-CH <sub>3</sub> ); 1,99 (3H, с, O=C-CH <sub>3</sub> ); 2,20 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,37 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,62 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 5,22 (1H, с, =CH); 6,13 (1H, с, H-3); 7,23 (1H, с, H-4); 7,29 (1H, с, H-7); 12,33 (1H, с, 6-NH).	257 (11), 256 (64, M <sup>+</sup> ), 241 (21), 239 (13), 226 (12), 225 (10), 213 (35), 199 (62), 198 (63), 197 (30), 184 (23), 183 (12), 174 (10), 173 (19), 172 (30), 158 (27), 157 (16), 156 (10), 148 (11), 142 (12), 128 (19), 120 (20), 115 (21), 99 (33), 98 (21), 91 (23), 89 (11), 84 (31), 78 (13), 77 (20), 65 (14), 63 (17), 52 (11), 51 (20), 43 (100), 42 (29), 41 (17), 40 (15), 39 (46)	202 223 310	4,42 4,47 4,35
<b>33</b>	1,92 (3H, с, =C-CH <sub>3</sub> ); 2,01 (3H, с, O=C-CH <sub>3</sub> ); 2,26 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,72 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 5,25 (1H, с, =CH); 6,50 (1H, с, H-4); 7,37 (1H, с, H-3); 7,43 (1H, т, J=7.5, п-Н 2-Ph); 7,45 (1H, с, H-7); 7,51 (2H, т, J=7.5, м-Н 2-Ph); 7,59 (2H, д, J=7.5, о-Н 2-Ph); 12,41 (1H, с, 6-NH).	319 (14), 318 (61, M <sup>+</sup> ), 303 (15), 301 (13), 275 (33), 261 (48), 260 (42), 259 (20), 246 (12), 235 (14), 234 (23), 220 (20), 204 (14), 159 (17), 152 (23), 151 (27), 130 (24), 129 (14), 128 (11), 115 (15), 108 (11), 102 (14), 91 (13), 89 (12), 84 (31), 77 (25), 76 (12), 63 (13), 51 (20), 43 (100), 42 (22), 41 (13), 40 (12), 39 (32)	208 229 318	4,52 4,52 4,59

1	2	3	4	5
34	2,25 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,43 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 5,96 (1H, c, =CH); 6,15 (1H, c, H-3); 6,50 (1H, c, H-4); 7,23 (1H, c, H-7); 7,30-7,56 (8H, м, о-, м-, п-H =C-Ph; м-, п-H O=C-Ph); 8,01 (2H, д, J=7.5, о-H O=C-Ph); 11,23 (1H, c, H-1); 12,96 (1H, c, 6-NH).	366 (6, M <sup>+</sup> ), 349 (4), 261 (25), 247 (15), 246 (22), 159 (10), 105 (83), 102 (12), 78 (22), 77 (100), 76 (22), 51 (45), 39 (15)	203 291 391	4,74 4,14 4,31
35	2,49 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 6,21 (1H, c, =CH); 6,60 (1H, c, H-4); 6,79 (1H, c, H-3); 7,20-7,76 (14H, м, H-7; о-, м-, п-H 2-Ph; о-, м-, п-H =C-Ph; м-, п-H O=C-Ph); 8,04 (2H, д, J=7.5, о-H O=C-Ph); 11,23 (1H, c, H-1); 13,00 (1H, c, 6-NH).	428 (2, M <sup>+</sup> ), 411 (1), 323 (8), 309 (6), 308 (8), 221 (10), 105 (89), 77 (100), 51 (51), 50 (16), 44 (10), 39 (15).	204 240 325 395	4,72 4,54 4,50 4,34
36	2,29 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,40 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,26 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 6,04 (1H, c, =CH); 6,18 (1H, c, H-3); 6,57 (1H, c, H-4); 7,23 (1H, c, H-7); 7,30-7,60 (8H, м, о-, м-, п-H, =C-Ph; м-, п-H, O=C-Ph); 8,01 (2H, д, J=7,5, о-H, O=C-Ph); 13,00 (1H, c, 6-NH)	380 (19, M <sup>+</sup> ), 363 (11), 275 (44), 261 (36), 260 (44), 259 (15), 173 (21), 172 (13), 158 (20), 157 (13), 142 (11), 130 (13), 115 (16), 105 (70), 102 (10), 91 (11), 77 (100), 51 (33), 39 (14)	208 289 393	4,42 3,97 4,14
37	2,49 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,35 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 6,26 (1H, c, =CH); 6,42 (1H, c, H-4); 6,68 (1H, c, H-3); 7,30-7,80 (14H, м, H-7; о-, м-, п-H 2-Ph; о-, м-, п-H =C-Ph; м-, п-H O=C-Ph); 8,03 (2H, д, J=7.5, о-H O=C-Ph); 13,02 (1H, c, 6-NH)	442 (7, M <sup>+</sup> ), 425 (3), 337 (9), 323 (7), 322 (9), 220 (11), 105 (71), 102 (13), 78 (13), 77 (100), 51 (30)	206 239 317 400	4,58 4,39 4,24 4,28
38	1,84 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,25 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ), 3,59 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 4,69 (1H, c, =CH), 6,83 (1H, c, H-4), 7,16 (1H, c, H-3), 7,30 (1H, т, J=8, п-H 2-Ph.), 7,41-7,47 (3H, м, J=8, м-H 2-Ph, H-7), 7,83 (2H, д, J=8, о-H 2-Ph), 10,13 (1H, c, 6-NH), 11,48 (1H, c, H-1)	—————	210 230 320 (пл)	4,38 4,3 4,48

1	2	3	4	5
<b>39</b>	1,88 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,67 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ), 3,59 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 3,72 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ), 4,70 (1H, c, =CH), 6,50 (1H, c, H-4), 7,36 (1H, c, H-3), 7,41-7,45 (2H, м, J=8, п-Н 2-Ph, H-7), 7,51 (2H, J=8, т, м-Н 2-Ph), 7,58 (2H, J=8, д, о-Н 2-Ph), 10,17 (1H, c, 6-NH)	_____	210 230 310	4,46 4,44 4,48
<b>40</b>	1,21 (3H, т, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,84 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,45 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ), 4,06 (2H, к, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,67 (1H, c, =CH), 6,83 (1H, c, H-4), 7,16 (1H, c, H-3), 7,30 (1H, т, J=8, п-Н 2-Ph), 7,41-7,47 (3H, м J=8, м-Н 2-Ph, H-7), 7,83 (2H, д, J=8, о-Н 2-Ph), 10,14 (1H, c, 6-NH), 11,47 (1H, c, H-1)	_____	210 230 330	4,54 4,45 4,62
<b>41</b>	1,21 (3H, т, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,87 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,26 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ), 3,72 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ) 4,08 (2H, к, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,68 (1H, c, =CH), 6,49 (1H, c, H-4), 7,36 (1H, c, H-3), 7,41-7,44 (2H, м, J=8, п-Н 2-Ph, H-7), 7,51 (2H, т, J=8, м-Н 2-Ph), 7,57 (2H, д, J=8, о-Н 2-Ph), 10,19 (1H, c, 6-NH)	_____	210 230 310	4,46 4,44 4,48
<b>42</b>	(Z) 1,77 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ); 2,20 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,35 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,58 (3H, c, O-CH <sub>3</sub> ); 3,58 (1H, c, =CH); 6,03 (1H, c, H-3); 7,04 (1H, c, H-4); 7,26 (1H, c, H-7); 10,03 (1H, c, 6-NH); 10,79 (1H, c, H-1). (E) 2,16 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ); 2,35 (6H, c, 2-, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,66 (3H, c, O-CH <sub>3</sub> ); 4,19 (1H, c, =CH); 6,03 (1H, c, H-3); 6,96 (1H, c, H-4); 7,26 (1H, c, H-7); 8,16 (1H, c, 6-NH); 10,77 (1H, c, H-1).	258 (62), 226 (55), 225 (28), 197 (22), 185 (18), 183 (22), 159 (11), 144 (17), 143 (13), 130 (21), 117 (21), 113 (54), 103 (15), 98 (13), 92 (62), 91 (100), 90 (10), 89 (20), 85 (13), 78 (47), 77 (60), 67 (12), 65 (22), 63 (22), 59 (69), 52 (16), 51 (27), 43 (14).	220 290	4,36 4,29

1	2	3	4	5
43	<p>(Z) 1,20 (3H, τ, J=7,0, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,77 (3H, c, C=C-CH<sub>3</sub>); 2,20 (3H, c, 2-CH<sub>3</sub>); 2,36 (3H, c, 5-CH<sub>3</sub>); 4,05 (2H, κ, J=7,0, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,63 (1H, c, =CH); 6,03 (1H, c, H-3); 7,04 (1H, c, H-4); 7,26 (1H, c, H-7); 10,05 (1H, c, 6-NH); 10,79 (1H, c, C=CH<sub>3</sub>).</p> <p>(E) 1,04 (3H, τ, J=7,0, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 2,16 (1H, c, C=C-CH<sub>3</sub>); 2,35 (6H, c, 2-, 5-CH<sub>3</sub>); 3,84 (2H, κ, J=7,0, O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 4,17 (1H, c, =CH); 6,03 (1H, c, H-3); 6,97 (1H, c, H-4); 7,26 (1H, c, H-7); 8,12 (1H, c, 6-NH); 10,80 (1H, c, H-1).</p>	272 (100), 227 (25), 226 (92), 225 (45), 211 (25), 198 (34), 197 (55), 185 (44), 184 (18), 183 (34), 182 (15), 170 (13), 159 (10), 157 (6), 144 (15), 143 (12), 113 (13).	220 300	4,46 4,42
44	<p>(Z) 1,81 (3H, c, C=C-CH<sub>3</sub>); 2,22 (3H, c, 2-CH<sub>3</sub>); 2,37 (3H, c, 5-CH<sub>3</sub>); 3,58 (3H, c, 1-CH<sub>3</sub>); 3,62 (3H, c, O-CH<sub>3</sub>); 4,66 (1H, c, =CH); 6,12 (1H, c, H-3); 7,21 (1H, c, H-4); 7,28 (1H, c, H-7); 10,08 (1H, c, 6-NH).</p> <p>(E) 2,17 (3H, c, C=C-CH<sub>3</sub>); 2,37 (6H, c, 2-, 5-CH<sub>3</sub>); 3,36 (3H, c, OCH<sub>3</sub>); 3,60 (3H, c, 1-CH<sub>3</sub>); 4,15 (1H, c, =CH); 6,12 (1H, c, H-3); 7,09 (1H, c, H-4); 7,29 (1H, c, H-7); 8,24 (1H, c, 6-NH).</p>	272 (88), 241 (27), 240 (100), 239 (27), 226 (10), 225 (37), 213 (11), 212 (51), 211 (54), 200 (17), 199 (50), 198 (25), 196 (13), 195 (12), 184 (23), 183 (12), 182 (16), 181 (10), 173 (12), 158 (33), 157 (16), 156 (12), 143 (10), 142 (12), 130 (10), 120 (30), 115 (15), 99 (17), 98 (17), 91 (10), 59 (13).	220 290	4,46 4,62
45	<p>(Z) 1,20 (3H, τ, J=7,0, OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 1,81 (3H, c, C=C-CH<sub>3</sub>); 2,22 (3H, c, 2-CH<sub>3</sub>); 2,37 (3H, c, 5-CH<sub>3</sub>); 3,62 (3H, c, 1-CH<sub>3</sub>); 4,07 (2H, κ, J=7,0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,64 (1H, c, =CH); 6,12 (1H, c, H-3); 7,21 (1H, c, H-4); 7,28 (1H, c, H-7); 10,10 (1H, c, 6-NH).</p> <p>(E) 1,03 (3H, τ, J=7,0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2,17 (3H, c, C=C-CH<sub>3</sub>); 2,36 (6H, c, 2-,5-CH<sub>3</sub>); 3,60 (3H, c, 1-CH<sub>3</sub>); 3,83 (2H, κ, J=7,0, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,11 (1H, c, =CH); 6,13 (1H, c, H-3); 7,09 (1H, c, H-4); 7,29 (1H, c, H-7); 8,20 (1H, c, 6-NH).</p>	286 (15), 240 (15), 212 (15), 211 (20), 199 (30), 198 (25), 197 (50), 184 (30), 183 (15), 182 (20), 181 (15), 172 (10), 173 (25), 172 (10), 171 (10), 170 (10), 169 (10), 167 (10), 159 (15), 158 (80), 157 (40), 156 (30), 155 (10), 154 (15), 145 (10), 144 (20), 143 (30), 142 (30), 141 (10), 131 (20), 130 (30), 129 (15), 128 (25), 127 (15), 120(100), 117 (15), 116 (20), 115 (50), 106 (10), 105 (20), 103 (15), 102 (10), 99 (60), 98 (40), 91 (35), 90 (10), 89 (20), 78 (10), 77 (25), 67 (10), 65 (10), 62 (10), 56 (20), 50 (15), 45 (25), 43 (20).	220 290	4,47 4,43

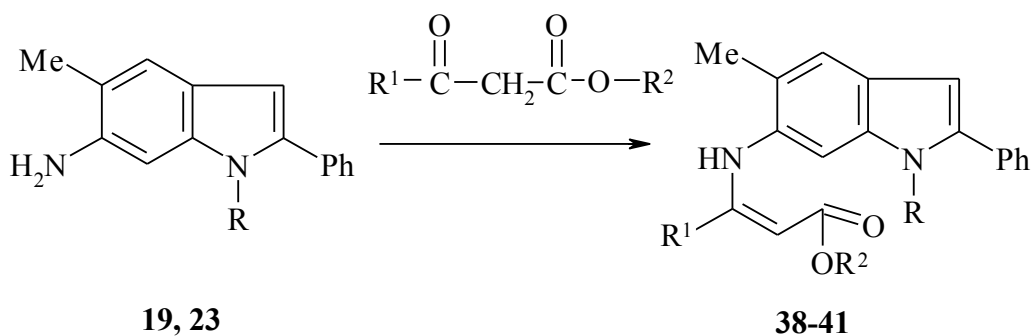
1	2	3	4	5
46	(Z) 0,97 (3H, т, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,23 (3H, т, J=7,0, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,28 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,33 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 4,01 (2H, κ, J=7,0, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,13 (2H, κ, J=7,0, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5,06 (1H, с, =CH); 6,00 (1H, с, H-3); 6,72 (1H, с, H-4); 7,22 (1H, с, H-7); 9,54 (1H, с, 6-NH); 10,74 (1H, с, 1-NH).	330 (15), 257 (12), 256 (15), 212 (14), 211 (43), 210 (25), 184 (34), 183 (100), 182 (20), 181 (19), 169 (11), 168 (15), 160 (25), 159 (19), 144 (17), 143 (17), 142 (11), 115 (11), 91 (14), 77 (12).	210 290 320(пл)	4,36 4,1 4,0
47	(Z) 0,93 (3H, с, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 1,23 (3H, с, J=7,0, O-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,29 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,36 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,54 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 4,02 (2H, κ, J=7,0, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4,14 (2H, κ, J= 7,0, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5,12(1H, с, =CH); 6,10 (1H, с, H-3); 6,79 (1H, с, H-4); 7,25 (1H, с, H-7); 9,56 (1H, с, 6-NH).	344 (81), 299 (11), 298 (25), 271 (33), 270 (60), 226 (10), 225 (41), 224 (27), 199 (11), 198 (40), 197 (100), 196 (16), 195 (16), 184 (13), 183 (16), 182 (29), 181 (16), 174 (13), 173 (21), 159 (11), 158 (22), 157 (13), 156 (10), 143 (10), 142 (11), 115 (11).	220 300 330(пл)	4,47 4,24 4,11

Енамины **30–37** довольно легко подвергаются распаду под действием электронного удара. На основании наличия фрагментных ионов  $[M-OH]^+$ ,  $[M-(COR^2)]^+$ ,  $[M-(CH_2COR^2)]^+$ ,  $[M-(R^2C=CH-COR^2)]^+$  можно констатировать, что в газовой фазе для исследованных соединений помимо енаминокетонной имеются енольная и иминная формы. Характер поведения енаминов **30–37** в целом укладывается в общую схему масс-спектрального распада подобных структур, изученных ранее [66, 67].

При первичном взаимодействии аминокетонных индолов **18,19, 22,23** с кетозэфирами можно было ожидать образования нескольких продуктов: с участием аминокетонной группы или третьего углеродного атома индола, с участием карбонильной группы или сложноэфирной группы кетозэфира.

Однако при нагревании аминокетонных индолов **19, 23** с метиловым и этиловым эфирами ацетоксусной кислоты в абсолютном бензоле в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты получены енамины **38–41**, т. е. продукты реакции исключительно с участием аминокетонной группы индола и карбонильной компоненты кетозэфира.



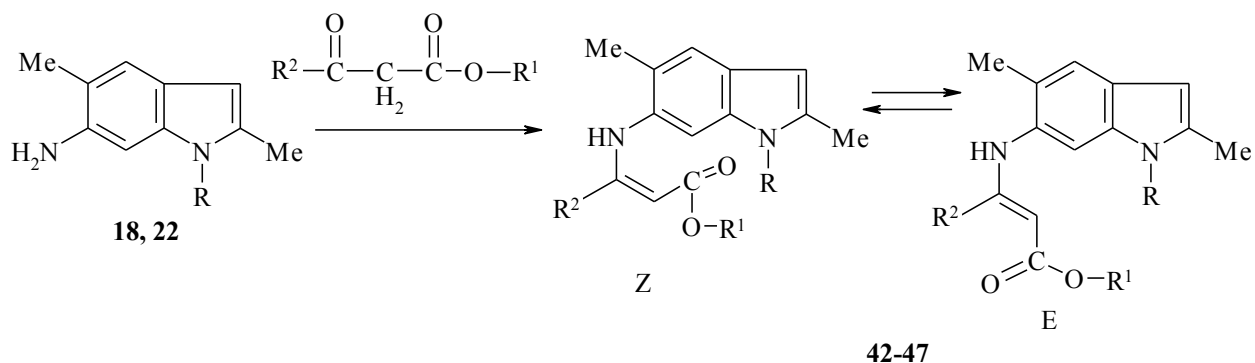


**19** R=H; **23** R=Me; **38** R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **39** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **40** R=H, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Et; **41** R=R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Et.

Это подтверждается наличием в спектре ЯМР <sup>1</sup>H сигналов протонов метоксикарбонильной группы (3,57 м. д.), а также =C-CH<sub>3</sub>, 5-CH<sub>3</sub>, =CH, ароматических водородов H-3, -4, -7, группы 2-Ph (два триплета и дублет), 6-NH, N-H пирр. (для **38**), 1-CH<sub>3</sub>, (для **39**). Аналогичная картина наблюдается и для енаминов **40**, **41**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протонов метоксикарбонильной группы и в наличии триплета и квадруплета протонов этоксикарбонильной группы. Анализируя экспериментальные и расчетные спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **38-41**, мы пришли к выводу о существовании их в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> исключительно в Z-форме. Об этом свидетельствует слабопольный сдвиг сигналов =CH по сравнению с возможной E-формой. Полученные результаты строго согласуются с ранее рассмотренными в работе [74] параметрами отнесения енаминов к Z- или E-изомерам и расчетными спектрами.

Данные по УФ-спектрам енаминов **38-41**, приведенные в таблице 9, согласуются с полученными ранее результатами для других енаминокарбонильных соединений подобного строения [74, 75].

Нами также прослежено влияние на ход реакции с кетоэфирами характера заместителя в α-положении пиррольного кольца, используя α-метилиндолы. Установлено, что при нагревании в бензоле в присутствии следовых количеств уксусной кислоты амина **18** с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты идет образованием енамина **42**, т. е. реакция реализуется также, как и в случае фенилзамещенных аминоиндолов, за счет аминогруппы аминоиндола и карбонильной группы кетоэфира.



**18** R=H; **22** R=Me; **42** R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me (Z:E, 4:1); **43** R=H, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=Me (Z:E, 4:1);  
**44** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me (Z:E, 1,5:1); **45** R=R<sup>2</sup>=Me, R<sup>1</sup>=Et (Z:E, 1,5:1);  
**46** R=H, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=COOEt (Z); **47** R=Me, R<sup>1</sup>=Et, R<sup>2</sup>=COOEt (Z).

Однако анализируя экспериментальные и теоретические спектры ЯМР <sup>1</sup>H для енамина **42** в ДМСО-d<sub>6</sub> выявляется смесь Z, E – изомеров в соотношении 4:1 соответственно по интегральной интенсивности сигналов характеристических протонов. В спектре соединения **42** также имеют место сигналы протонов трех метильных групп (в более слабых полях протоны метоксильной группы), а также одиночные синглеты винильного протона (для Z – изомера в области 4,64 м.д., E – изомера в области 4,19 м.д.), трех ароматических протонов, 6-NH (для Z – изомера в области 10,03 м.д., для E – изомера в области 8,16 м.д.), 1-NH (в области 10,79 м.д. для Z- изомера, 10,77 м.д.– для E-изомера).

Использование в этой же реакции в качестве карбонильной компоненты этилового эфира ацетоуксусной кислоты приводит к образованию соответствующего енамина **43**, который в ДМСО-d<sub>6</sub> аналогично соединению **42** существует также в Z, E – формах в таком же соотношении. Различие спектра соединения **43** от **42** в отсутствии протонов метоксильной группы и в присутствии триплета и квадруплета этоксильной группы.

N-метилированный аминокиндол **22** реагирует с эфирами ацетоуксусной кислоты аналогично амину **18** с образованием соответствующих енаминов **44**, **45**. В их спектрах ЯМР <sup>1</sup>H в ДМСО-d<sub>6</sub> обнаружены также, как Z- так и E-изомерные формы. Однако соотношение Z к E составляет 1,5:1, т. е. метильная группа у пиррольного атома азота в некоторой степени затрудняет суще-

ствование Z-формы. Отличием спектров соединений **44, 45** от – **42, 43** является наличие сигнала N-CH<sub>3</sub>, который как для Z- изомера так и для изомера E имеет один и тот же химический сдвиг.

Различие химических сдвигов протонов метильной группы енаминной цепи (для Z-изомеров 1,77-1,81 м.д., для E-изомеров 2,17-2,18 м.д.) по-видимому связана с взаимодействием метокси- и этоксикарбонильных групп через пространство в E-изомере, что приводит к слабopольному сдвигу сигнала протонов на 0,4 м.д. Наибольшее пространственное влияние сложноэфирная группа оказывает на химический сдвиг 6-NH протона в Z-изомере (различие сигнала N-H в изомере Z от - E в 2 м.д.). Различаются по химическому сдвигу также сигналы винильных протонов на 0,5 м.д. (для Z-изомеров 4,64-4,66 м.д, для E-изомеров 4,11-4,18 м.д.). Отнесение сигналов протонов проводили согласно литературных данных и расчетных спектров ЯМР <sup>1</sup>H.

Мы полагаем, что Z-E переходы, по-видимому, реализуются через иминокарбонильную и иминенольную форму соединений **42-45**, но это специально не изучалось из-за недостаточной растворимости енаминов в неполярных растворителях.

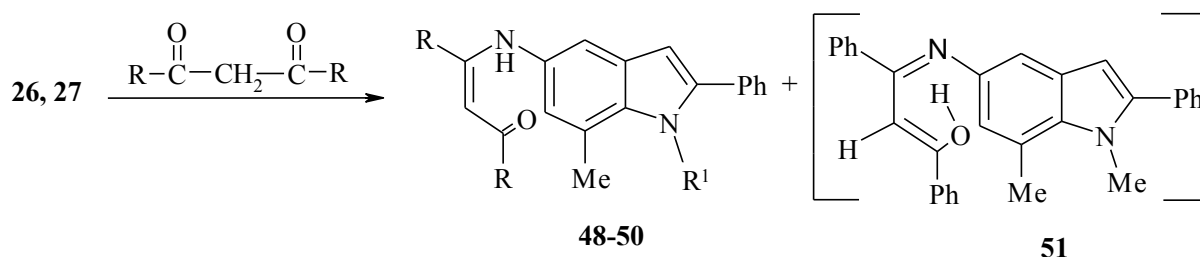
Реакция аминов **18, 22** с щавелевоуксусным эфиром также реализуется за счет аминогруппы индола и карбонильной группы кетозэфира с образованием енаминов **46, 47**. Об этом свидетельствуют спектры ЯМР <sup>1</sup>H, в которых присутствуют сигналы протонов двух этоксикарбонильных групп (два триплета и два квадруплета), метильных групп, одиночные сигналы =CH (5,07 м.д. для енамина **46**, 5,11 м.д. для – **47**), ароматических протонов, 6-NH, H-1 (для соединения **50**), 1-CH<sub>3</sub> (для соединения **51**). Судя по химическим сдвигам сигналов =CH и 6-NH в ДМСО-d<sub>6</sub> енамины **46, 47** имеют исключительно Z-форму.

## 2.5 Реакции 5-аминоиндолов со свободным положением 3 с $\beta$ -диоксосоединениями ( $\beta$ -дикетонами и $\beta$ -кетозэфирами)

Естественно нами проведены исследования влияния на ход реакции с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями ( $\beta$ -дикетонами и  $\beta$ -кетозэфирами) расположение аминогруппы в аминокетоне.

С этой целью изучено поведение различно замещенных 5-аминоиндолов со свободным  $\beta$ -положением.

Так при использовании ацетилацетона в реакции конденсации с аминокетонами **26**, **27** получены с хорошим выходом енаминокетоны **48** и **49**.



**48** R=Me, R<sup>1</sup>=H; **49** R=R<sup>1</sup>=Me; **50** R=Ph, R<sup>1</sup>=H, **51** R=Ph, R<sup>1</sup>=Me.

В случае использования дибензоилметана в реакции с амином **26** результаты оказались аналогичными и был получен соответствующий енаминокетон **50**.

О структуре соединения **48** свидетельствует спектр ЯМР <sup>1</sup>H (таблица 4), в котором проявляются синглет протонов 7-Me (2,54 м. д.), синглетные сигналы метильных групп енаминокетонного фрагмента молекулы (1,96 и 1,98 м. д.), одиночные сигналы ароматических протонов пиррольного и бензольного колец индола (6,73, 6,87 и 7,18 м. д.).

Таблица 4 – Спектральные характеристики соединений 48–59

Со- еди- не- ние	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., J (Гц)*	Масс-спектр, M/z (I отн., %)	Уф спектр	
			$\lambda$ max, нм	lg $\epsilon$
1	2	3	4	5
<b>48</b>	1,96 (3H, с, CO-CH <sub>3</sub> ), 1,98 (3H, с, =C-CH <sub>3</sub> ), 2,54 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 5,18 (1-H, с, =CH), 6,73 (1H, д, H-3), 6,87 (1H, д, H-4), 7,18 (1H, д, H-6), 7,33 (1H, т, J=7,5, м-H 2-Ph), 7,47 (2H, т, J=7,5, м-H, 2-Ph), 7,93 (2H, д, J=7,5, о-H 2-Ph). 11,19 (1 H, с, NH <sub>групп.</sub> ), 12,46 (1H, с, 5-NH).	304 (M <sup>+</sup> , 71), 287 (61), 261 (100), 246 (81), 206 (26), 178 (11), 144 (21), 123 (17), 102 (11), 84 (20), 77(33), 43 (83)	203 230 325	4,31 4,32 4,63
<b>49</b>	1,96 (3H, с, CO-CH <sub>3</sub> ), 1,98 (3H, с, =C-CH <sub>3</sub> ), 2,76 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 3,91 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ), 5,19 (1H, с, =CH), 6,50 (1-H, с, H-3), 6,73 (1H, д, H-4), 7,21 (1H, д, H-6), 7,43 (1H, т, J=7,5, п-H 2-Ph), 7,47 (2H, т, J=7,5, м-H 2-Ph), 7,54 (2H, т, J=7,5, о-H 2-Ph), 12,44 (1H, с, 5-NH).	318 (M <sup>+</sup> , 85), 301 (68), 275 (100), 260 (98), 234 (16), 218 (16), 204 (25), 178 (10), 151 (23), 130 (23), 115 (16), 84 (23), 43 (85).	203 230 320	4,45 4,42 4,50
<b>50</b>	2,50 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 6,12 (1H, с, =CH), 6,57 (1H, д, H-3), 6,71 (1H, д, H-4), 6,81 (1H, д, H-6), 7,31 (1H, т, J=7,5, п-H =C-Ph), 7,34 (2H, д, J=7,5, о-H 2-Ph), 7,36 (1H, д, J=7,5, о-H CO-Ph), 7,38 (2H, д, J=7,5, п-H 2-Ph), 7,43 (1H, т, J=7,5, п-H 2-Ph), 7,48 (2H, м, J=7,5, м-H =C-Ph), 7,53 (2H, д, J=7,5, м-H CO-Ph), 7,88 (2H, д, J=7,5, о-H =C-Ph), 8,00 (2H, д, J=7,5, о-H CO-Ph), 11,09 (1H, с, NH <sub>групп.</sub> ), 13,02 (1H, с, 5-NH)	428 (M <sup>+</sup> , 50), 103 (8), 102 (8), 78 (11), 77 (100), 51 (14)	-	-
<b>51</b>	2,49 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 2,95 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ), 4,00 (1H, д, H-3), 5,51 (1H, д, =CH), 7,27 (1H, д, H-4), 7,28 (1H, т, J=7,5, п-HN=C-Ph), 7,39–7,60 (м, J=7,5, о-H 2-Ph, о-H C=C-Ph, 2-Ph, м-H 2-Ph, м-H N=C-Ph, п-H C=C-Ph), 7,68 (2H, д, J=7,5, о-H N=C-Ph), 7,82 (2H, д, J=7,5, о-H C=C-Ph), 8,28 (1H, с, H-6)	442 (M <sup>+</sup> , 55), 424 (100), 407 (37), 406 (50), 394 (60), 393 (80), 78 (8), 77 (10)	-	-
<b>52</b>	1,92 (3H, с, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,54 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 3,57 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 4,62 (1H, с, =CH), 6,74 (1H, с, H-3), 6,86 (1H, с, H-4), 7,17 (1H, с, H-6), 7,31 (1H, т, J=8, п-H, 2-Ph), 7,47 (2H, т, J=8, м-H, 2-Ph), 7,93 (2H, д, J=8, о-H, 2-Ph), 10,23 (1H, с, 5-NH), 11,16 (1H, с, H-1).	—————	207 225 пл 310	4,42 4,30 4,61

1	2	3	4	5
53	1,94 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,75 (3H, c, 7-CH <sub>3</sub> ), 3,57 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 3,90 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ), 4,64 (1H, c, =CH), 6,48 (1H, c, H-3), 6,50 (1H, c, H-4), 7,42-7,53 (6H, м, J=8, H-6, p-H, m-H, o-H 2-Ph), 10,23 (1H, c, 5-NH).	—————	204 228 303	4,23 4,25 4,44
54	1,20 (3H, т, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,92 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,53 (3H, c, 7-CH <sub>3</sub> ), 4,06 (2H, к, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,61 (1H, c, =CH), 6,73 (1H, c, H-3), 6,86 (1H, c, H-4), 7,17 (1H, c, H-6), 7,33 (1H, т, J=8, p-H, 2-Ph), 7,46 (2H, т, J=8, m-H, 2-Ph), 7,92 (2H, д, J=8, o-H, 2-Ph), 10,25 (1H, c, 5-NH), 11,16 (1H, c, H-1).	—————	207 231 пл 314	4,21 4,074,42
55	1,22 (3H, т, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,92 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,76 (3H, c, 7-CH <sub>3</sub> ), 3,91 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ), 4,06 (2H, к, J=8, OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,62 (1H, c, =CH), 6,49 (1H, c, H-3), 6,74 (1H, c, H-4), 7,19 (1H, c, H-6), 7,42-7,58 (5H, м, J=8, p-H, m-H, o-H 2-Ph), 10,27 (1H, c, 5-NH).	—————	205 229 303	4,31 4,34 4,55
56	1,77 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,28 (3H, c, 6-CH <sub>3</sub> ), 3,58 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 4,62 (1H, c, =CH), 6,84 (1H, c, H-3), 7,29 (1H, c, H-4), 7,31 (1H, т, J=8, p-H, 2-Ph), 7,32 (1H, c, H-7), 7,45 (2H, т, J=8, m-H, 2-Ph), 7,83 (2H, д, J=8, o-H, 2-Ph), 10,03 (1H, c, 5-NH), 11,48 (1H, c, H-1)	—————	205 225 пл 321	4,31 4,17 4,42
57	1,77 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ), 2,32 (3H, c, 6-CH <sub>3</sub> ), 3,58 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ), 3,72 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ), 4,66 (1H, c, =CH), 6,51 (1H, c, H-3), 7,36 (1H, c, H-4), 7,42 (1H, c, H-7), 7,51 (1H, т, J=8, p-H, 2-Ph), 7,56 (2H, т, J=8, m-H, 2-Ph), 7,58 (2H, д, J=8, o-H, 2-Ph), 10,06 (1H, c, 5-NH)	—————	205 227 303	4,33 4,38 4,50
58	1,87 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ); 2,37 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 3,57 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4,60 (1H, c, =CH); 6,10 (1H, c, H-3); 6,79 (1H, д, J <sub>67</sub> =8, H-6); 7,19 (1H, c, H-4); 7,23 (1H, д, J <sub>76</sub> =8, H-7); 10,19 (1H, c, 5-NH); 10,96 (1H, c, H-1)	227 (15), 226 (100), 225 (50), 206 (8), 198 (12), 197 (23), 99 (8), 77 (2)	222 293	4,30 4,39
59	1,89 (3H, c, C=C-CH <sub>3</sub> ); 2,39 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 3,34 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 3,65 (3H, c, OCH <sub>3</sub> ); 4,62 (1H, c, =CH); 6,18 (1H, c, H-3); 6,87 (1H, д, J <sub>67</sub> =8, H-6); 7,23 (1H, c, H-4); 7,35 (1H, д, J <sub>76</sub> =8, H-7); 10,23 (1H, c, 5-NH)	146 (100), 145 (93), 128 (6), 118 (6), 117 (6), 73 (10)	219 292	4,42 4,41

Енаминное строение соединения **48** подтверждает наличие в спектре сигнала =CH (5,18 м.д.) и NH<sub>амин.</sub> в области 12,46 м.д. Помимо этого имеют место сигналы соответствующие наличию 2-Ph группы (7,32–7,94 м. д.) и одиночный сигнал NH<sub>пирр</sub> (11,19 м. д.).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **49** аналогичен таковому соединения **48**, с той лишь разницей, что в нем отсутствует сигнал NH<sub>пирр</sub> (11,19 м. д.), а имеется синглет N–Me (3,91 м. д.).

Енаминокетонная структура соединения **50** также подтверждена спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, в которых проявляются синглет протонов 7–Me (2,50 м. д.), сигналы протонов бензольного и пиррольного колец (6,57, 6,71 и 6,81 м. д.), =CH (6,12 м.д.) и NH<sub>амин.</sub> в области 13,02 м.д., NH<sub>пирр</sub> (11,09 м. д.). Помимо этого имеют место сигналы протонов соответствующие наличию трех фенильных групп (7,31–8,00 м. д.).

О тонком хелатированном Z-строении енаминкетонов судили по химическому сдвигу сигнала винильного протона. Исходя из того, что этот водород как в форме Z так и E не подвержен обменным процессам, правомерно отнесение сигнала для разных изомеров с использованием расчетных спектров ЯМР <sup>1</sup>H. По данным теоретических спектров сигнал =CH Z-изомеров (для енаминокетонов **48**, **49**) проявляется в области 5,28 м. д., а сигнал того же протона в форме E в области 5,00 м. д. Аналогично наблюдается различие в химическом сдвиге сигнала =CH и для соединения **50** (6,07 м. д. для Z-изомера, 5,89 м. д. для E-изомера).

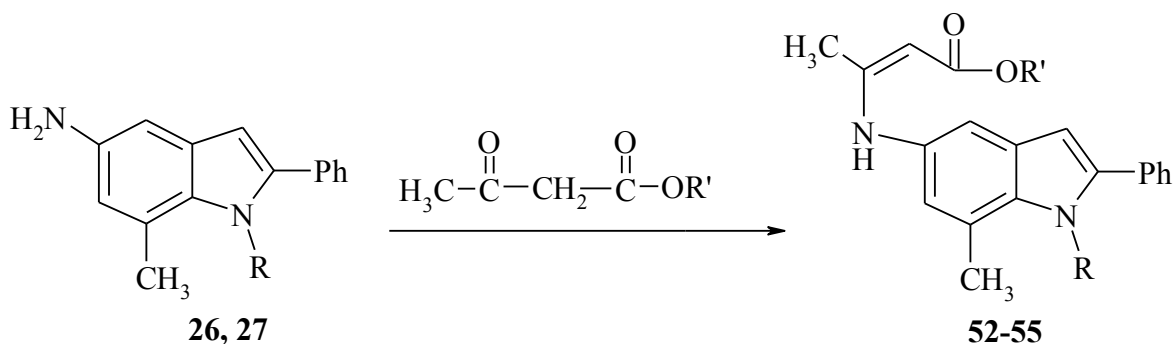
Слабополюсный сдвиг сигнала винильного протона для Z-изомеров, по видимому, связан с взаимодействием аминного водорода с карбонильным кислородом, что приводит к некоторому уменьшению электронной плотности на енаминном фрагменте.

Масс-спектральный распад соединений **48–50** осуществляется однотипно с образованием ионов высокой интенсивности [M - Me]<sup>+</sup> (для **48**, **49**), [M - Ph]<sup>+</sup> (для **50**), [M - OH] (для **48–50**) [M - MeCO]<sup>+</sup> (для **48**, **49**), [M - PhCO]<sup>+</sup> (для **50**), [M - MeCO - Me]<sup>+</sup> (для **48**, **49**), [M - PhCO - Me]<sup>+</sup> (для **50**),

$[\text{Me} - \text{CO}]^+$  (для **48, 49**),  $[\text{Ph} - \text{CO}]^+$  (для **50**),  $[\text{Ph}]^+$  (для **48–50**). Такая фрагментация, а именно, отщепление от М-ионов радикалов  $\text{OH}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{Ph}$ ,  $\text{Me}-\text{CO}$ ,  $\text{Ph}-\text{CO}$  позволяет предположить, что в газовой среде для молекул соединений **48–50** имеет место как енаминная, так и енольная формы.

Из реакционной массы, полученной после нагревания смеси амина **27** и дибензоилметана выделено (с небольшим выходом) соединение **51**, которое, по-видимому, согласно спектральным данным представляет собой иминое-нольную структуру с *цис-с-цис* строением. Об этом свидетельствует отсутствие сигнала N-H в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и химический сдвиг винильного протона в области 5,50 м. д., что согласуется с расчетным спектром. Химический сдвиг  $=\text{CH}$  в последнем для исследуемой структуры составляет 5,65 м. д. Масс-спектр соединения **51** характеризуется низкоинтенсивным (1 %) пиком молекулярного иона и сигналами ионов  $[\text{M} - \text{OH}]^+$  (31 %),  $[\text{M} - \text{OH} - \text{H}]^+$  или  $[\text{M} - \text{H}_2\text{O}]^+$  (100 %). Фрагментация с элиминированием радикала  $\text{OH}$  свидетельствует о енольной форме соединения **51**, который далее с потерей водорода от иона  $[\text{M} - 17]^+$ , либо сразу с отщеплением воды превращается в соответствующий пирролохинолин.

При нагревании аминокиндолов **26, 27** с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты в абсолютном бензоле в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты получены енамины **52–55**.



**26** R=H; **27** R=CH<sub>3</sub>; **52** R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **53** R=R'=CH<sub>3</sub>;  
**54** R=H, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **55** R=CH<sub>3</sub>, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

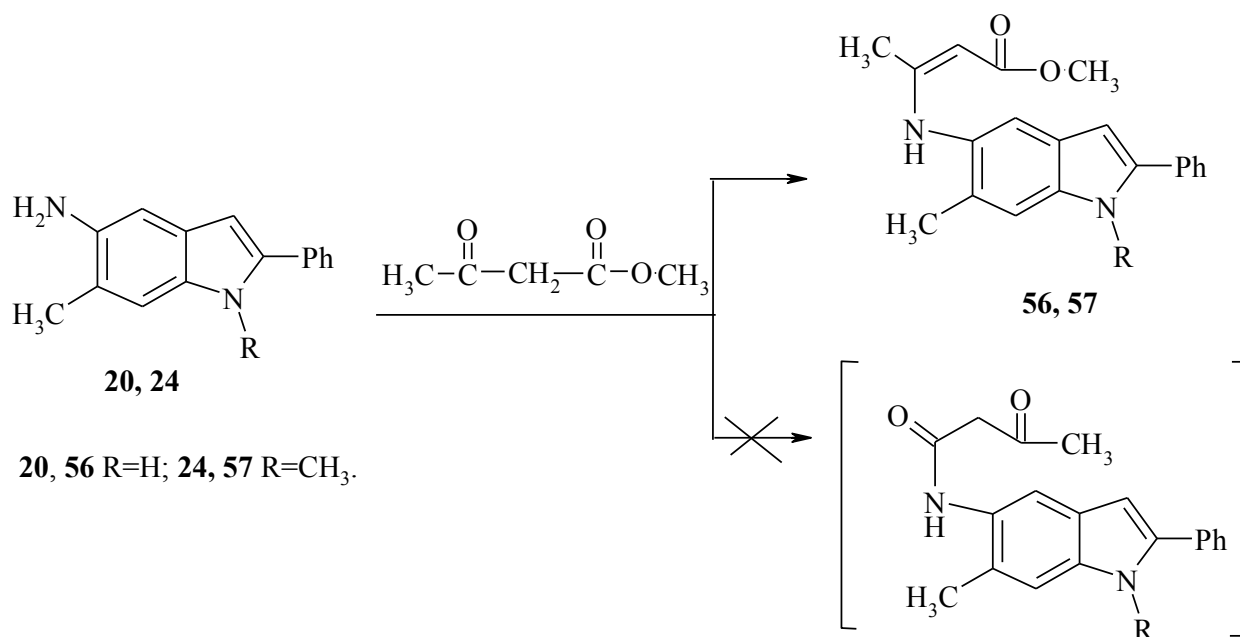
Строение енаминов **52, 53** подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протонов метоксильной группы (3,57 м. д.), а также  $=\text{C}-\text{CH}_3$ ,  $7-\text{CH}_3$ ,



=СН ароматических водородов Н-3, -4, -6, фенильной группы 2-Ph (два триплета и дублет), 5-NH, N-H<sub>пирр.</sub> (для **52**), 1-CH<sub>3</sub>, (для **53**). Аналогичная картина наблюдается и для енаминов **54**, **55**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протонов метоксильной группы и в наличии триплета и квадруплета протонов этоксильной группы. Анализируя спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **52-55**, мы пришли к выводу о существовании их в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> исключительно в Z-форме. Об этом свидетельствует слабополюсный сдвиг сигналов =СН по сравнению с возможной E-формой. Полученные результаты строго согласуются с ранее рассмотренными в работе [74] параметрами отнесения енаминов к Z- и E-изомерам.

Данные по УФ-спектрам согласуются с полученными нами ранее результатами для других енаминокарбонильных соединений подобного строения [74, 75].

При нагревании аминоиндолов **20**, **24** с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в абсолютном бензоле в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты получены енамины метил (2Z)-3-[(6-метил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (**56**) и метил (2Z)-3-[(1,6-диметил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (**57**), при этом процесс конденсации протекает быстрее, чем в случае этилового эфира. Об этом свидетельствует меньший временной интервал протекания реакции.

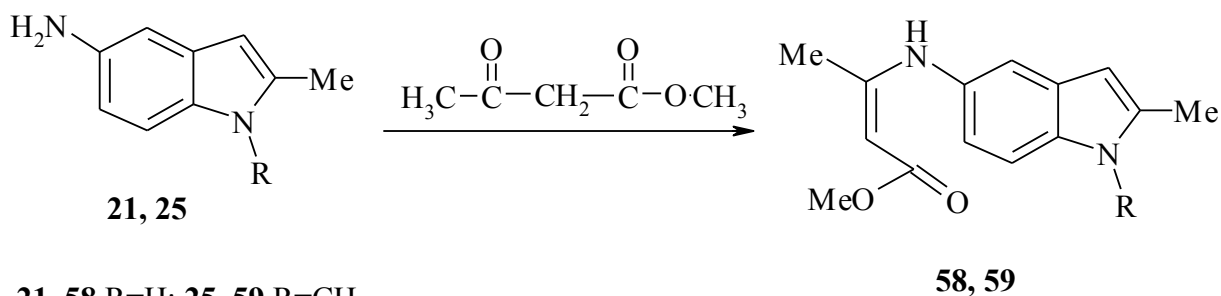


Строение енамина **56** подтверждается наличием в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протонов метоксильной группы (3,58 м. д.),  $=\text{C}-\text{CH}_3$  (1,77 м. д.), 6- $\text{CH}_3$  (2,28 м. д.),  $=\text{CH}$  (4,62 м. д.), ароматических водородов Н-4, Н-3, Н-7 (соответственно 6,84 м. д., 7,29 м. д., 7,32 м. д.), 2-Ph (два триплета и дублет), 5-NH (10,03 м. д.) и N- $\text{H}_{\text{пирр}}$  (11,48 м. д.). Аналогичная картина наблюдается и для енамина **57**. Различие наблюдается лишь в отсутствии сигнала протона Н-1 и в присутствии синглета протонов группы 1- $\text{CH}_3$ . Анализируя спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **56, 57**, мы пришли к выводу о существовании их в растворе ДМСО- $d_6$  исключительно в *Z*-форме. Об этом свидетельствует слабый сдвиг сигналов  $=\text{CH}$  по сравнению с возможной *E*-формой. Полученные результаты строго согласуются с ранее рассмотренными в работе [74] параметрами отнесения енаминов к *Z*- и *E*-изомерам и расчетным спектрам.

Сходство в строении енаминов **56, 57** подтверждается и УФ-спектрами. Соединения **56, 57** содержат полосы поглощения с максимумами при 205, 225 (плечо), 321 нм (для **56**) и 205, 227, 303 нм (для **57**), относящихся к  $n-\pi$  переходам в пиррольном и  $\pi-\pi$  переходам в бензольном кольцах соответственно. Приведенные данные по УФ-спектрам соединений **56, 57** согласуются с полученными ранее результатами для других подобных енаминокарбонильных соединений [74, 75].

Альтернативных продуктов взаимодействия по сложноэфирной группе метилового эфира ацетоуксусной кислоты, как и этилового аналога [74], в условиях данной реакции не обнаружено.

При нагревании аминоиндолов **21**, **25** в тех же условиях с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты нами были получены енаминокетоны **58**, **59**.



**21**, **58** R=H; **25**, **59** R=CH<sub>3</sub>.

Ароматические амины при взаимодействии с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты так же образуют енамины [76].

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H енаминов **58**, **59** имеются синглетные сигналы протонов 2-СН<sub>3</sub> группы, винильного протона (=СН), 5-NH, Н-4, Н-1 (для соединений **58**) и 1-СН<sub>3</sub> (для **59**), два сигнала в виде дублетов Н-6, Н-7. В рассматриваемых спектрах присутствуют также синглеты групп ОСН<sub>3</sub> и С=ССН<sub>3</sub>.

По мнению авторов [77] решение вопроса о структуре такого рода веществ требует изучения не только спектров ЯМР <sup>1</sup>H, но и масс-спектров. С этой целью нами изучено поведение енаминов **58**, **59** под действием электронного удара в условиях регистрации масс-спектров.

Неустойчивая под действием электронного удара молекула енамина **59** в условиях масс-спектральной съемки расщепляется по двум направлениям: 1) элиминирует молекулу спирта, превращаясь в ион соответствующего пирролохинолина [M-MeOH]<sup>+</sup>с m/z 226 (100 %); 2) элиминирует метилформиат, превращаясь в ион пирролоиндола [M-HCOOMe]<sup>+</sup>с m/z 197 (12 %). Остальные фрагментные ионы образуются за счет элиминирования метильных и метоксильного радикалов, что согласуется с аналогичными направлениями распада ариламинокротонатов, полученных из 6-амино-2,5-диметилиндола и

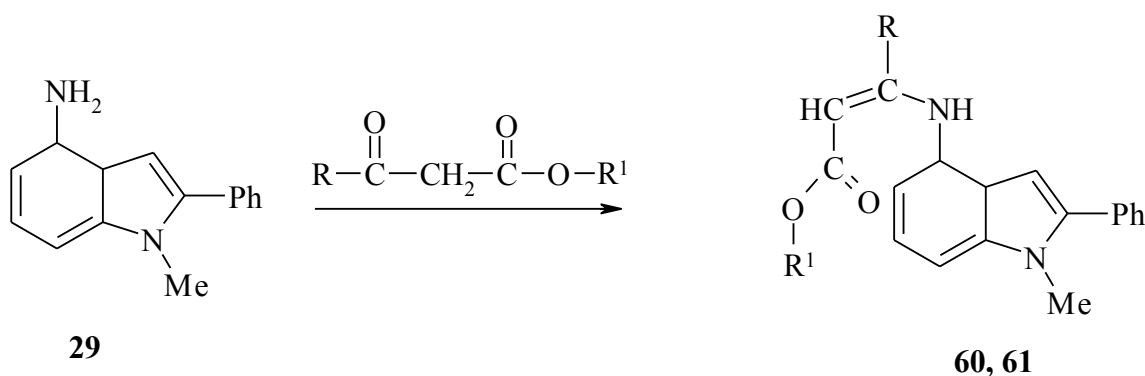
ацетоуксусного эфира, и позволяет приписать енаминое строение соединению **59**, полученного в реакции конденсации 5-амино-1,2-диметилиндола с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты.

Масс-спектральный распад енамина **58** так же довольно информативен. Неустойчивый под действием электронного удара он с элиминированием  $\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$  образует фрагментный ион  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)]^+$  2-метил-5-аминоиндола с  $m/z$  146 (100 %). Ароматические амины устойчивы к электронному удару, поэтому в спектре присутствуют лишь еще один интенсивный сигнал иона  $[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}-\text{CO}-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{H}]^+$  с  $m/z$  145 (93 %).

Сходство в строении енаминов **58**, **59** подтверждается УФ-спектрами данных соединений. Соединения **58**, **59** содержат по две полосы поглощения с максимумами при 222, 293 нм (для **58**) и 219, 292 нм (для **59**), относящихся к  $n-\pi$  переходам в пиррольном и  $\pi-\pi$  переходам в бензольном кольцах соответственно.

## 2.6 Реакции 4-аминоиндолов со свободным положением 3 с $\beta$ -кетозфирами

Нами изучены также реакции 4-амино-1-метил-2-фенилиндола (**29**) с  $\beta$ -кетозфирами (метилевый эфир ацетоуксусной кислоты, диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты). При этом установлено, что первичное взаимодействие выше названного аминокиндола **29** и кетозфириров в кипящем абсолютном бензоле со следами безводной уксусной кислоты осуществляется за счет аминокиндола и карбонильной функции кетозфира. В результате нами выделены соответствующие енамины **60**, **61**.



**60**  $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$ ; **61**  $\text{R} = \text{COOEt}$ ,  $\text{R}^1 = \text{Et}$ .

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **60** (таблица 5) проявляются синглетные сигналы протонов  $=\text{C}-\text{CH}_3$ ,  $1-\text{CH}_3$ , метоксильной группы ( $\text{OCH}_3$ ),  $=\text{CH}$ , ароматического водорода  $\text{H}-3$ ,  $4-\text{NH}$ , а также 2-фенильной группы (два триплета и дублет), два сигнала в виде дублетов  $\text{H}-5$ ,  $\text{H}-7$  и триплет  $\text{H}-6$  с  $J=8$  Гц бензольных протонов. На основании приведенных данных, а именно наличие в спектре сигналов  $=\text{CH}$  и  $4-\text{NH}$  и величин их химических сдвигов можно судить о *Z*-енаминной структуре соединения **60**.

Таблица 5 – Спектральные параметры соединений **60–61**

Соединение	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., $J$ , Гц	Уфспектр	
		$\lambda_{\text{max}}$	$\lg \epsilon$
1	2	3	4
<b>60</b>	2,09 (3H, с, C=C-CH <sub>3</sub> ), 3,60 (3H, с, OCH <sub>3</sub> ), 3,76 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ), 4,76 (1H, с, =CH), 6,50 (1H, с, H-3), 6,95 (1H, д, J <sub>56</sub> =8, H-5), 7,18 (1H, т, J <sub>567</sub> =8, м-Н H-6), 7,35 (1H, д, J <sub>67</sub> =8, H-7), 7,44 (2H, т, J=8, п-Н 2-Ph), 7,52 (2H, т, J=8, м-Н 2-Ph), 7,63 (2H, д, J=8, о-Н 2-Ph), 10,71 (1H, с, 4-NH)	205 241 292	4,39 4,32 4,26
<b>61</b>	1,00 (3H, т, J=8, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 1,24 (3H, т, J=8, C=C-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 3,77 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ), 4,08 (2H, к, J=8, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 4,16 (2H, к, J=8, C=C-COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ), 5,29 (1H, с, =CH), 6,53 (1H, д, J <sub>56</sub> =8, H-5), 6,57 (1H, с, H-3), 7,14 (1H, т, J <sub>567</sub> =8, H-6), 7,29 (1H, д, J <sub>67</sub> =8, H-7), 7,47 (1H, т, J=8, п-Н 2-Ph), 7,54 (2H, т, J=8, м-Н 2-Ph), 7,63 (2H, д, J=8, о-Н 2-Ph), 9,94 (1H, с, 4-NH)	209 230 (пл) 301	4,38 4,34 4,12

Наличие синглетов =CH и 4-NH в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  в ДМСО- $d_6$  для соединения **61** доказывает также ее енаминную структуру. Два триплета и два квадруплета протонов этоксикарбонильных групп в обсуждаемом спектре свидетельствуют о реализации конденсации аминоксанола **29** за счет кетонной группы щавелевоуксусного эфира с образованием енамина **61**. Сходство в строении енаминов **60**, **61** подтверждают и УФ-спектры данных соединений, которые согласуются с спектрами, полученными нами ранее, для подобных индолиленаминов [75].

Оценивая реакционную способность изученного амина **29** на первичной стадии взаимодействия с дикарбонильной компонентой, следует отметить относительную инертность 4-аминоксанола по сравнению с 6-аминоксанолами. И если конденсация последних в реакции с  $\beta$ -кетоксиэфирами (щавелевоуксусным эфиром, метиловым и этиловыми эфирами щавелевоуксусной кислоты) протекает в течение 16–22 ч, то для окончания этой же реакции в тех же условиях в случае 4-аминоксанола **29** требует временной интервал в течение 33–40 часов.

Итак нами установлено, что независимо от характера заместителя в  $\alpha$ -положении (Me, Ph) реакции 3-незамещенных аминоиндолов с  $\beta$ -дикетонами и  $\beta$ -кетоксидами протекает с образованием енаминов исключительно с участием аминогруппы. Продуктов взаимодействия диоксосоединений по  $\beta$ -положению пиррольного кольца не обнаруживаются. Следует также отметить, что кетоксидами (метилвый, этиловый эфиры ацетоксусной кислоты, щавелевоксусный эфир) реагирует с аминами за счет карбонильной группы. Большинство полученных енаминов, кроме некоторых, в ДМСО- $d_6$  зафиксированы в Z-хелатированном состоянии. Смесь Z, E изомеров обнаруживается в ДМСО- $d_6$  лишь только для енаминов 2,5-диметил-, 1,2,5-триметил-6-аминоиндолов и  $\beta$ -кетоксидами (метилвый и этиловый эфир ацетоксусной кислоты). Необходимо отметить также низкую реакционную способность 4-аминоиндолов по сравнению с 5- и 6-аминоиндолами, что, по-видимому, связано с различием их основности. Также следует подчеркнуть большую реакционную способность метилового эфира ацетоксусной кислоты по сравнению с другими кетоксидами, что выражается в временном интервале протекания первичных реакций конденсации.

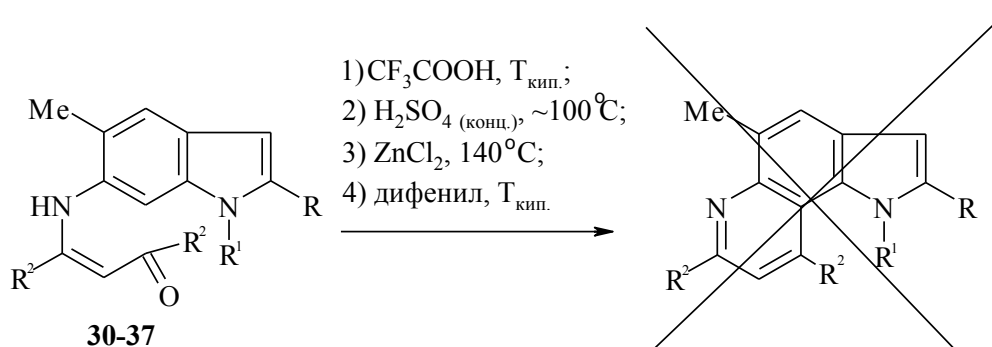
## 2.7 Синтез пирролохинолинов из 3-незамещенных индолиленаминокетон- нов и индолиленаминокетозэфиров

Енамины, полученные из 2,3-дизамещенных 4-,5-,6- или 7-аминоиндолов и диоксосоединений ( $\beta$ -дикетон-ов,  $\beta$ -кетозэфиров) изучены в реакциях циклизации. При этом разработаны методы синтеза и получено солидное количество трициклических гетероциклов – пирролохинолинов. Однако, систематического изучения 3-незамещенных аминов в реакциях циклообразования не проводились.

### 2.7.1 Поведение 3-незамещенных индолил-6-енаминов в реакциях циклизации в различных условиях

С целью получения пирролохинолинов с определенным сочленением колец и изучения особенностей возможного влияния на образование пиридинового цикла характера заместителей в бензольном и пиррольном кольцах и у атома азота, енамины **30–47** были подвергнуты циклизации в различных условиях.

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



**30**  $\text{R}=\text{R}^2=\text{Me}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; **31**  $\text{R}=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{Me}$ ; **32**  $\text{R}=\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$ ; **33**  $\text{R}=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Me}$ ;  
**34**  $\text{R}=\text{Me}$ ;  $\text{R}^1=\text{H}$ ,  $\text{R}^2=\text{Ph}$ ; **35**  $\text{R}=\text{R}^2=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1=\text{H}$ ; **36**  $\text{R}=\text{R}^1=\text{Me}$ ,  $\text{R}^2=\text{Ph}$ ; **37**  $\text{R}=\text{R}^2=\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1=\text{Me}$ .



При проведении исследований по поведению енаминоketонов **30-37** в реакции циклизации под действием различных кислотных агентов ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ), а также термически кипячением в дифениле, нами не зафиксировано образование (даже следовых количеств) пирролохинолинов не только для N-Me замещенных енаминов **32, 33, 36, 37**, но и для соединений **30, 31, 34, 35**. 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 идентифицировались).

Возможную циклизацию молекул соединений **30-37** можно рассматривать как электрофильную атаку атома C(13) по атому C(7). Однако, в условиях проводимой циклизации молекул **30-37** в результате протонирования могут иметь иную пространственную и электронную структуру. На рисунке 1 приведены возможные системы, имеющиеся или образующиеся в выше приведенных условиях в реакционной смеси.

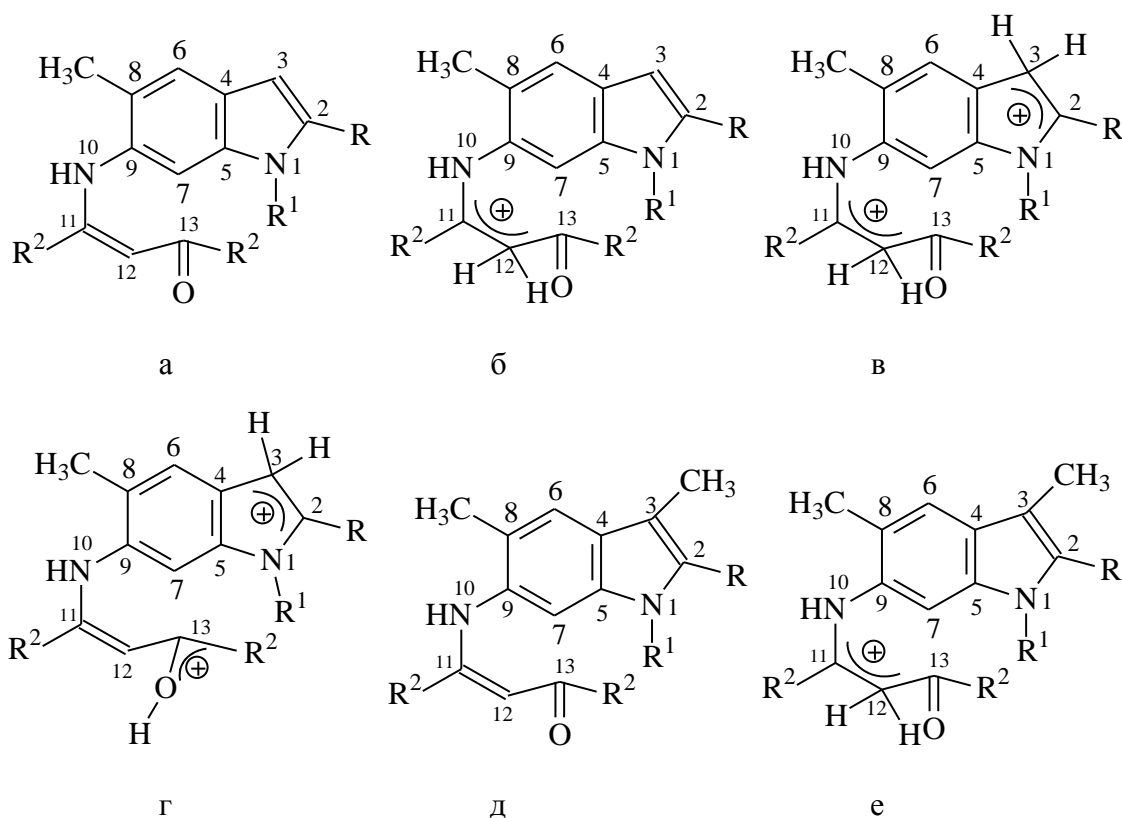


Рисунок 1.

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

В таблицах 6-11 представлены результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на атомах молекул различно протонированных соединений **30–37** (системы **а, б, в, г, д, е**).

Таблица 6 - Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе **а**

Соедин.	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>
C(3)	-0,148	-0,136	-0,154	-0,141	-0,147	-0,135	-0,157	-0,144
C(7)	-0,129	-0,131	-0,129	-0,133	-0,131	-0,135	-0,135	-0,139
C(12)	-0,206	-0,205	-0,207	-0,206	-0,209	-0,209	-0,211	-0,211
C(13)	0,338	0,338	0,339	0,339	0,389	0,389	0,390	0,390

Как видно из данных таблицы 6, атом C(7) в молекулах соединений **30–37** (система **а**) имеет отрицательный эффективный заряд, величина которого меняется в интервале 0,129–0,135 в зависимости от заместителя R.

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 C(12), который имеет, как следует из данных таблицы 7, самый значительный отрицательный эффективный заряд. На рисунке 1 также представлены рассмотренные монопротонированные формы молекул

соединений **30–37** (система **б**).

Таблица 7 – Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе **б**

Соедин.	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>
C(3)	-0,167	-0,167	-0,174	-0,173	-0,165	-0,165	-0,170	-0,170
C(7)	-0,034	-0,032	-0,034	-0,033	-0,043	-0,047	-0,042	-0,042
C(12)	-0,178	-0,177	-0,177	-0,176	-0,197	-0,196	-0,199	-0,195
C(13)	0,293	0,293	0,293	0,293	0,353	0,357	0,350	0,353

Как видно из данных таблицы 7, на атоме C(7) протонированных по C(12) молекул происходит значительное уменьшение величины отрицательного эффективного заряда. Интервал изменений заряда в зависимости от заместителей R равен 0,032–0,047. В то же время наблюдается не только уменьшение, а даже некоторое увеличение величин эффективного отрицательного заряда на атоме C(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 C(7) и C(3) открывает возможность дополнительного протонирования пиррольного кольца по атому C(3) в кислотной среде исследуемой реакции, но не электрофильного замыкания пиридинового цикла с участием атомов C(7), C(13). Следует отметить, что величины положительного эффективного заряда на атоме C(13) молекул незначительно отличаются от аналогичных величин в соответствующих непротонированных молекулах. На рисунке 1 также представлены дважды протонированные формы молекул соединений **30–37** (система **в**).

Таблица 8 - Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе **в**

Соедин.	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>
C(3)	-0,070	-0,063	-0,067	0,072	-0,065	-0,060	-0,064	-0,068
C(7)	0,014	-0,011	0,007	-0,014	0,004	-0,010	-0,002	-0,020
C(12)	-0,200	-0,198	-0,199	-0,197	-0,213	-0,209	-0,215	-0,211
C(13)	0,306	0,304	0,305	0,303	0,368	0,369	0,365	0,365

Как видно из данных таблицы 8, 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 1 представлены такие дважды протонированные формы соединений **30–37** (система **г**).

Таблица 9 - Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе **г**

Соедин.	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>
C(3)	-0,066	-0,060	-0,063	-0,068	-0,061	-0,057	-0,060	-0,065
C(7)	0,015	-0,006	0,013	-0,006	0,004	-0,008	0,004	-0,016
C(12)	-0,382	-0,378	-0,377	-0,375	-0,407	-0,401	-0,405	-0,402
C(13)	0,231	0,224	0,240	0,234	0,302	0,303	0,307	0,298

Как видно из данных таблицы 9, эффективные заряды на атоме C(7) молекул соединений **30-37** (система **г**) 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 **30–37** в трифторуксусной и серной кислотах приводит к протонированию атомов C(3) и енаминного фрагмента, что существенно

уменьшает величину отрицательного эффективного заряда на атоме С(7) и делает протекание циклизации по механизму электрофильной атаки маловероятным. О двойном протонировании индолилениаминокетонных соединений свидетельствуют и спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **30–37** в трифторуксусной кислоте, в которых отсутствует характерный сигнал Н-С(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 [81]. Нами проведены также квантово-химические расчеты молекул енаминокетонных соединений **30-37** (рисунок 1, система д) с метилированным бета-положением пиррольного кольца.

Как видно из таблицы 10, 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 **30-37** реализуется, как и аналогов без метильной группы, с участием енаминокетонного фрагмента (рисунок 1, система е).

Таблица 10 - Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе д

Соедин.	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>
С(3)	-0,123	-0,104	-0,131	-0,111	-0,123	-0,102	-0,134	-0,112
С(7)	-0,129	-0,133	-0,129	-0,134	-0,131	-0,136	-0,135	-0,140
С(12)	-0,206	-0,205	-0,207	-0,207	-0,209	-0,209	-0,210	-0,211
С(13)	0,338	0,338	0,339	0,339	0,389	0,389	0,389	0,390

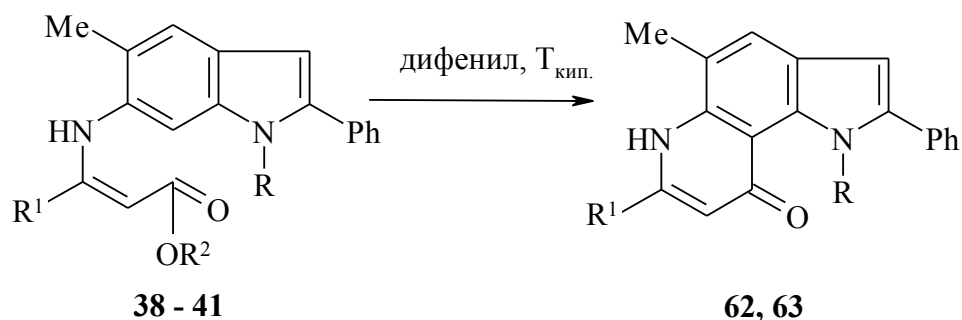
Таблица 11 - Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах в системе **e**

Соедин.	<b>30</b>	<b>31</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>36</b>	<b>37</b>
C(3)	-0,136	-0,127	-0,140	-0,132	-0,136	-0,125	-0,137	-0,130
C(7)	-0,035	-0,036	-0,036	-0,036	-0,043	-0,050	-0,044	-0,046
C(12)	-0,178	-0,177	-0,177	-0,176	-0,196	-0,196	-0,198	-0,195
C(13)	0,293	0,294	0,293	0,293	0,353	0,357	0,350	0,352

Из таблицы 11 видно, что в результате протонирования значительно уменьшаются величины эффективного заряда на атоме C(3) и наблюдается незначительное увеличение величин эффективного заряда на атоме C(7). В связи с этим, а также учитывая пространственный фактор метильной группы, возможности последующего протонирования по атому C(3) снижаются и реализуется конкурирующая реакция циклизации с образованием пиридинового цикла.

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 термолита электрофильная активность C(13) недостаточна для замыкания пиридинового цикла и никакого электрофильного превращения не происходит, а протекает лишь разложение енамина.

В отличие от енаминокетонов, индолиленамины **38–41**, полученные из аминокетонов **1–2** и  $\beta$ -кетозэфиров (метилового и этилового эфиров ацетоуксусной кислоты) при кипячении в дифениле легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-*f*]хинолины **62, 63**.



**38** R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **39** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **40** R=H, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Et;  
**41** R=R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Et; **62** R=H, R<sup>1</sup>=Me; **63** R=R<sup>1</sup>=Me.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **62** (таблица 12) имеются: сигналы метильных групп, синглеты 3-, 4-, 8-, N-H, а также дублет и два триплета фенольных протонов. Аналогично енаминам **38**, **40** превращающимся в соединение **62**, соединения **39**, **41** циклизируются в пирролохинолин **63**. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **63** наблюдаются те же закономерности, что и для пирролохинолина **62**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протона Н-1 и в наличии синглета протонов группы 1-СН<sub>3</sub>. Кроме того, химические сдвиги β-Н при 6,02–6,13 м. д. в пиридиновом кольце характеризуют строение соединений **62**, **63** как хинолоновую, что согласуется с литературными данными и расчетными спектрами [79].

Таблица 12 – Спектральные параметры соединений **62-67**

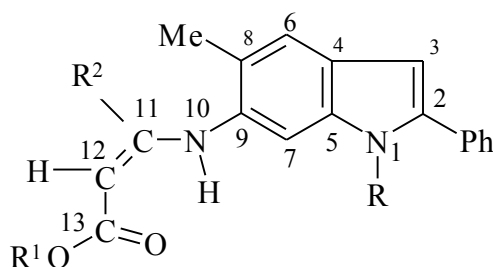
Со- еди- нение	Спектр ЯМР <sup>1</sup> H, δ, м.д., J (Гц)	Масс-спектр, m/z (Iотн., %)	Уф спектр	
			λ max нм	lg ε
1	2	3	4	5
<b>62</b>	2,43 (3H, с, 7-СН <sub>3</sub> ), 2,58 (3H, с, 5-СН <sub>3</sub> ), 6,13 (1H, с, Н-8), 6,99 (1H, с, Н-3), 7,31 (1H, т, J=8, п-Н 2-Ph), 7,47 (2H, т, J=8, м-Н 2-Ph), 7,70 (1H, с, Н-4), 7,81 (2H, д, J=8, о-Н 2-Ph), 10,61 (1H, с, Н-6), 11,47 (1H, с, Н-1)	—————	210 290 330 (пл)	4,38 4,40 4,01

1	2	3	4	5
<b>63</b>	2,47 (3H, c, 7-CH <sub>3</sub> ), 2,55 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ), 3,80 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ), 6,02 (1H, c, H-8) 6,70 (1H, c, H-3), 7,40 (1H, т, J=8, п-Н 2-Ph), 7,51 (2H, т, J=8, м-Н 2-Ph), 7,59 (2H, д, J=8, о-Н 2-Ph), 7,66 (1H, c, H-4), 10,11 (1H, c, H-6)	—————	210 290 330 (пл)	4,38 4,40 4,01
<b>64</b>	(a) 2,45 (6H, c, 2-, 7-CH <sub>3</sub> ); 2,54 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 6,03 (1H, c, H-3); 6,16 (1H, c, H-8); 7,55 (1H, c, H-4); 10,34 (1H, c, H-6); 11,20 (1H, c, H-1).	226 (90), 225 (78), 197 (12), 195 (10), 181 (12), 155 (10), 142 (22), 141 (12), 140 (12), 130 (17), 128 (24), 127 (15), 115 (25), 113 (100), 103 (13), 102 (12), 98 (68), 92 (18), 91 (48), 90 (16), 89 (21), 83 (17), 78 (15), 77 (36), 76 (15), 75 (11), 67 (11), 65 (16), 63 (28), 52 (16), 51 (21).	210 280 350	4,35 4,25 3,68
<b>65</b>	(б) 2,46 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,67 (3H, c, 7-CH <sub>3</sub> ); 2,75 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,92 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 6,49 (1H, c, H-3); 6,92 (1H, c, H-8); 7,88 (1H, c, H-4); 12,18 (1H, c, 9-OH).	240 (53), 239 (100), 225 (65), 214 (38), 114 (30), 108 (37), 84 (17), 53 (30), 48 (34), 44 (26).	210 280 350	4,39 4,28 4,72
<b>66</b>	(a) 1,39 (3H, т, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,49 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,63 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 4,42 (2H, к, J=7,0, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6,27 (1H, c, H-3); 6,78 (1H, c, H-8); 7,72 (1H, c, H-4); 9,78 (1H, c, H-6); 11,37 (1H, c, H-1). (б) 1,39 (3H, т, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,49 (3H, т, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,63 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 4,42 (2H, к, J=7,0, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6,27 (1H, c, H-3); 7,60 (1H, c, H-8); 7,72 (1H, c, H-4); 11,05 (1H, c, H-1).	284 (53), 210 (100), 181 (19), 154 (14), 75 (11).	210 230(пл) 280 320	4,31 4,26 4,16 4,15
<b>67</b>	(a) 1,38 (3H, т, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,41 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,56 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,94 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 4,43 (2H, к, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6,37 (1H, c, H-3); 6,69 (1H, c, H-8); 7,69 (1H, c, H-4); 9,46 (1H, c, H-6). (б) 1,38 (3H, т, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 2,41 (3H, c, 2-CH <sub>3</sub> ); 2,66 (3H, c, 5-CH <sub>3</sub> ); 3,94 (3H, c, 1-CH <sub>3</sub> ); 4,43 (2H, к, J=7,0, CO-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6,37 (1H, c, H-3); 7,58 (1H, c, H-8); 7,69 (1H, c, H-4); 11,63 (1H, c, 9-OH).	298 (81), 283 (11), 225 (25), 224 (60), 223 (100), 209 (49), 196 (14), 195 (29), 181 (16), 195 (29), 181 (16), 168 (12), 167 (10), 154 (15).	210 230(пл) 280 310	4,36 4,34 4,32 4,27



Сходство в строении соединений **62**, **63** подтверждается УФ-спектрами данных соединений.

Таким образом эфиры 3-амино(индолил-6-)кратоновой кислоты **38–41** легко в термических условиях превращаются в соответствующие пирролохинолины **62**, **63** с угловым сочленением колец. Следует подчеркнуть, что метиловые эфиры циклизуются активнее, чем этиловые, что, по-видимому, связано с некоторым различием положительного эффективного заряда на углеродах сложноэфирных групп как видно из таблицы 13.



**38-41**

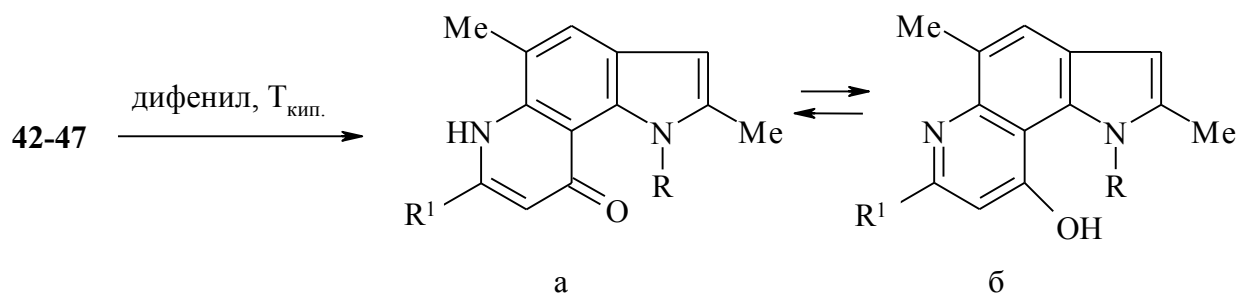
**38** R=H, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **39** R=R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=Me; **40** R=H, R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=Et;  
**41** R=R<sup>1</sup>=Me.

Таблица 13 – Величины эффективных зарядов (в ат. ед.) на углеродных атомах молекул структур **38–41**

Номер атома	Структуры			
	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>
<b>3</b>	-0,143	-0,150	-0,143	-0,141
<b>7</b>	-0,073	-0,075	-0,074	-0,076
13	0,437	0,437	0,440	0,440

Нами также прослежено влияние на ход циклизации заместителя в α-положении пиррольного кольца. Соединения **42-47** были исследованы в реакции термической циклизации (кипячение в дифениле). В отличие от енаминокетонов соединения **42–47**, в молекулах которых расчетный эффективный положительный заряд на углероде C=O сложноэфирной группы на 0,10 атомных единиц выше (таблица 14) и имеется достаточный для циклизации отрицательный заряд на атоме C(7), при кипячении в дифениле легко пре-

вращаются в соответствующие пирроло[2,3-*f*]хинолины **64-67** 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 получают довольно чистыми без примеси полимерной смолы.



**64-67**

**64** R=H, R<sup>1</sup>=Me (а); **65** R=R<sup>1</sup>=Me (б); **66** R=H, R<sup>1</sup>=COOEt (а:б, 1:1);  
**67** R=Me, R<sup>1</sup>=COOEt (а:б, 1:1).

Таблица 14 – Расчетные величины эффективных зарядов (ат. ед) на некоторых атомах углерода для структур **42-47**

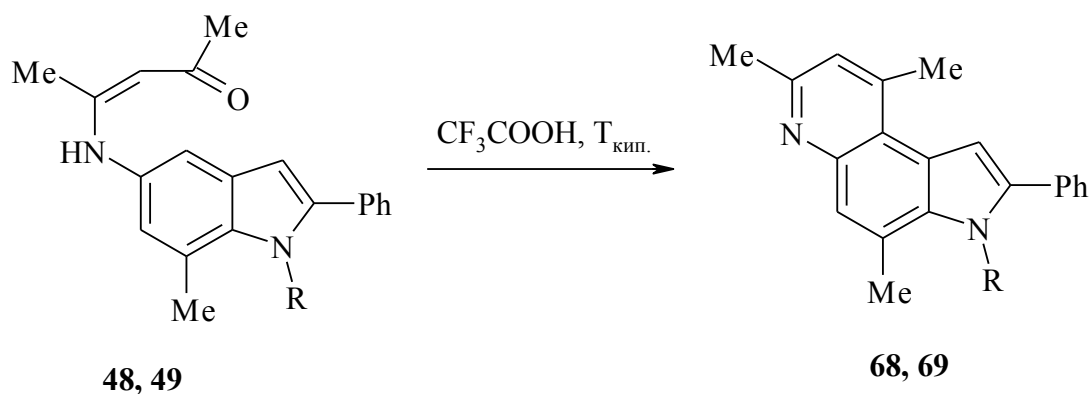
Атом углерода	Структура					
	<b>42</b>	<b>43</b>	<b>44</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>47</b>
C(3)	-0,156	-0,156	-0,163	-0,163	-0,157	-0,163
C(7)	-0,121	-0,122	-0,122	-0,123	-0,121	-0,123
C=O	0,441	0,444	0,443	0,446	0,432	0,434

Об образовании пирролохинолинов **64-67** свидетельствуют спектры ЯМР <sup>1</sup>H. Так в спектре соединения **64** обнаруживаются одиночные сигналы протонов 2-,5-,7- CH<sub>3</sub>, H-1,-3,-4,-6,-8, причем величина химического сдвига H-8 (6,16 м.д.) свидетельствует о γ-хинолоновой структуре **а**. Анализируя спектр ЯМР <sup>1</sup>H соединения **65** следует констатировать что пирролохинолин имеет исключительно гидроксихинолиновую форму **б** (химический сдвиг сигнала протона H-8 7,92 м.д.). Для пирролохинолинов же **66, 67** в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H зафиксированы смеси **а** и **б** форм примерно в одинаковом соотношении. Наши выводы строго согласуются с теоретическими спектрами и лите-

ратурными данными [79]. Строение полученных енаминов и пирролохинолинов подтверждают также данные УФ- и масс-спектров, приведенные в таблице 12.

## 2.7.2 Поведение 3-незамещенных индолил-5-енаминов в реакциях циклизации в различных условиях

Полученные енаминокетоны **48** и **51** были исследованы в реакции гетероциклизации с возможным образованием соответствующих пирролохинолинов либо с линейным, либо с угловым сочленением колец (из-за двух свободных *орто*-положений в бензольном кольце енамина). Однако установлено, что енаминокетоны **48**, **49** в условиях кислотного катализа легко превращаются только в ангулярные пирролохинолины **68**, **69**. Следов линейных изомеров не обнаруживается.



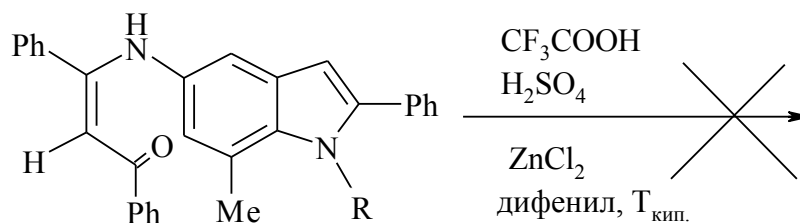
**48, 68** R=H; **49, 69** R=Me.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (таблица 15) соединения **68** характеризуется наличием синглетных сигналов метильных групп хинолинового фрагмента молекулы (2,57, 2,71 и 2,90 м. д.), сигналы протонов хинолиновых колец (два дублета H-8,-5 в области 7,33 и 8,03 м. д. соответственно, синглет H-1 в области 7,18 м. д.). Помимо этого имеют место сигналы соответствующие наличию 2-фенильной группы (7,43–7,52 м. д.) и одиночный сигнал 3-Н (11,62 м. д.). Экспериментальные спектры хорошо согласуются с теоретическими. Структуру полученного соединения подтверждают данные масс- и УФ-спектров.

Таблица 15 – Спектральные параметры соединений **68-73**

Со- еди- нение	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., J (Гц)	Масс-спектр, $m/z$ (Ютн., %)	Уф спектр	
			$\lambda$ max нм	lg $\epsilon$
1	2	3	4	5
<b>68</b>	2,57 (3H, д, 9-CH <sub>3</sub> ); 2,71 (3H, д, 7-CH <sub>3</sub> ); 2,90 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 7,18 (1H, с, H-1); 7,33 (1H, т, $J=7,5$ , H-8); 7,43 (2H, д, $J=7,5$ , <i>o</i> -H 2-Ph); 7,48 (2H, д, $J=7,5$ , <i>m</i> -H 2-Ph); 7,51 (1H, т, $J=7,5$ , <i>p</i> -H 2-Ph); 8,03 (1H, д, $J=7,5$ , H-5); 11,62 (1 H, с, H-3)	286 (M <sup>+</sup> , 50), 77 (100), 43 (25), 42 (37, 41 (29), 40 (14), 39 (84).	205 230 265 290 350	4,31 4,14 4,46 4,41 4,28
<b>70</b>	2,35 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 2,65 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 5,95 (1H, с, H-8); 7,04 (1H, с, H-1); 7,32 (1H, т, $J=8$ , <i>p</i> -H, 2-Ph); 7,42 (2H, т, $J=8$ , <i>m</i> -H, 2-Ph); 7,93 (1H, с, H-5); 7,94 (2H, д, $J=8$ , <i>o</i> -H, 2-Ph); 11,44 (2H, с, H-6, H-3)	—————	205 228 249 299 360	4,32 4,31 4,17 4,09 4,18
<b>71</b>	2,35 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2,85 (3H, с, 4-CH <sub>3</sub> ); 3,99 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ); 5,95 (1H, с, H-8); 7,04 (1H, с, H-1); 7,42 (1H, т, $J=8$ , <i>p</i> -H, 2-Ph); 7,49-7,57 (4H, м, $J=8$ , <i>m</i> -H, <i>o</i> -H, 2-Ph); 7,67 (1H, с, H-5); 11,55 (1H, с, H-6)	—————	213 223 251 290 345	4,57 4,59 4,44 4,31 4,37
<b>72</b>	2,45 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ); 2,62 (3H, с, 6-CH <sub>3</sub> ); 6,01 (1H, с, H-8); 7,29 (1H, т, $J=8$ , <i>p</i> -H, 2-Ph); 7,46 (2H, т, $J=8$ , <i>m</i> -H, 2-Ph); 7,54 (1H, с, H-1); 7,85 (2H, д, $J=8$ , <i>o</i> -H, 2-Ph); 7,91 (1H, с, H-4); 10,20 (1H, с, H-6); 11,72 (1H, с, H-3).	—————	205 229 240 пл 303 368	4,50 4,43 4,28 4,21 4,30
<b>73</b>	2,44 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ), 2,66 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 3,83 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ), 6,00 (1H, с, H-8), 7,42-7,72 (7H, м, <i>p</i> -H 2-Ph, <i>m</i> -H 2-Ph, <i>o</i> -H 2-Ph, H-1, H-4), 10,24 (1H, с, H-6).	—————	207 225 255 295 356	4,53 4,47 4,31 4,20 4,26

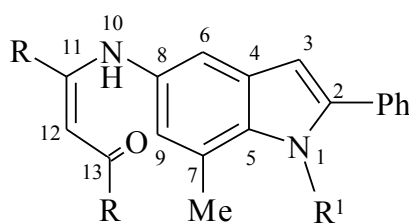
Енаминоиндолы же **50**, **51** ни под действием кислот, ни в термических условиях не дают ожидаемые пирролохинолины.



**50, 51**

**50** R=H; **51** R=Me.

Циклизация молекул **48–51** аналогично соединениям **30–37** можно рассматривать как электрофильную атаку атома C(13) по атому C(9) или C(6). Реакция протекает под зарядовым контролем и определяется величинами эффективных положительных и отрицательных зарядов взаимодействующих атомов (рисунок 2).



а

Рисунок 2.

В таблице 16 представлены результаты расчетов эффективных зарядов на атомах молекул енаминокетонов **48–51** в системе **а**, проведенные ограниченным методом Хартри-Фока в параметризации полуэмпирического метода PM3.

Таблица 16 – Значения эффективных зарядов (ат. ед.) на отдельных атомах в системе **a**

№ атома	Соединения			
	<b>48</b>	<b>49</b>	<b>50</b>	<b>51</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	-0,383
C(13)	0,345	0,345	0,393	0,393

Исходя из того что наибольшие эффективные заряды на структурах в системе **a** локализованы на атомах C(3) и C(12) в кислой среде енамины **49–51** приобретают дважды протонированную форму. Для сравнения еще раз приводятся данные по дважды протонированным формам енаминокетонов **30–37** (рисунок 3).

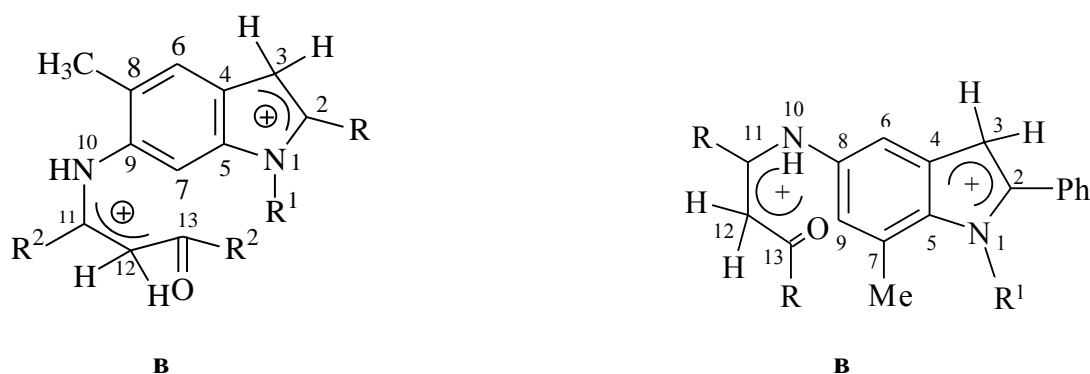


Рисунок 3.

В таблице 17 приведены расчеты эффективных зарядов на атомах молекул енаминокетонов **30–37, 48–51** в системе **в**.

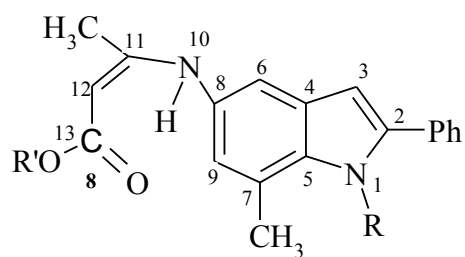
Таблица 17 - Значения эффективных зарядов (ат. ед.) на отдельных атомах в системе **в**

№ атома	Соединения											
	30	31	32	33	34	35	36	37	48	49	50	51
<b>1</b>	0,507	0,406	0,477	0,400	0,517	0,423	0,478	0,416	0,415	0,429	0,427	0,431
<b>3</b>	-0,070	-0,063	-0,067	0,072	-0,065	-0,060	-0,064	-0,068	-0,055	-0,071	-0,054	-0,065
<b>6</b>									-0,039	-0,043	-0,027	-0,031
<b>7</b>	0,014	-0,011	0,007	-0,014	0,004	-0,010	-0,002	-0,020				
<b>9</b>									-0,044	-0,052	-0,051	-0,059
<b>12</b>	-0,200	-0,198	-0,199	-0,197	-0,213	-0,209	-0,215	-0,211	-0,200	-0,200	-0,208	-0,207
<b>13</b>	0,306	0,304	0,305	0,303	0,368	0,369	0,365	0,365	0,326	0,326	0,382	0,394

Как видно из таблица 17 в системе **в** для соединений **48, 49** в результате двойного протонирования происходит не в такой сильной степени уменьшение величины эффективного заряда на атомах C(6), C(9) в отличие от соединений **50, 51**, а также в рассмотренных системе **в** для енаминокетов **30–37** на атоме C(7). Этим объясняется успешная циклизация с образованием пирролохинолинов из енаминокетонов **48, 49** и неспособность к циклообразованию для енаминов **50, 51**. Замыкание цикла с участием атома C(6), а не C(9), по-видимому, связана с пространственным влиянием метильной группы бензольного кольца.

Продуктами термической циклизации соединений **52–55** 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 (рисунок 4) представленных в таблице 18.





**52-55**

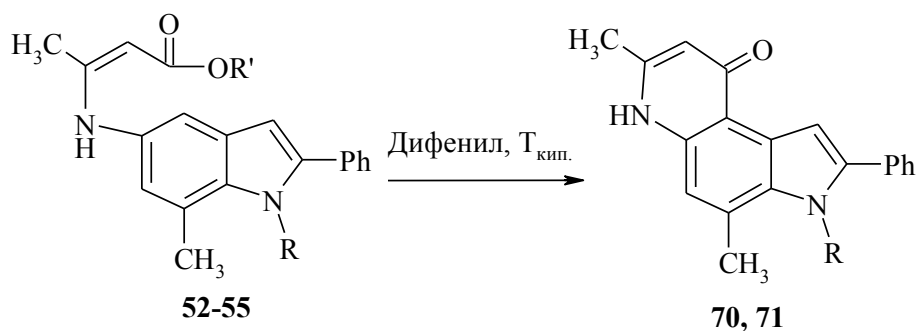
**52** R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **53** R=R'=CH<sub>3</sub>; **54** R=H, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **55** R=CH<sub>3</sub>, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

Рисунок 4

Таблица 18 – Величины эффективных зарядов (ат. ед.) на углеродных атомах молекул структур **52–55**

№ атома	Структуры			
	<b>52</b>	<b>53</b>	<b>54</b>	<b>55</b>
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 18, величины эффективных отрицательных зарядов в молекулах соединений **52–53** 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 одинаковы. Следовало бы ожидать при термической циклизации замыкание цикла с участием атомов C(13) и C(9). Однако, по-видимому, определенное влияние на направление циклообразования, как и для кислотной циклизации енаминокетов **48, 49** оказывают пространственные требования 7–CH<sub>3</sub> группы. Вследствие этого продуктами термической циклизации являются исключительно ангулярные пирроло[3,2-*f*]хинолины **70, 71** в хинолоновой форме, то есть замыкание пиридинового цикла реализуется за счет атомов C(8) и C(4).



**52** R=H, R'=CH<sub>3</sub>; **53** R=R'=CH<sub>3</sub>; **54** R=H, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **55** R=CH<sub>3</sub>, R'=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **70** R=H; **71** R=CH<sub>3</sub>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **70** (таблица 15) имеются: сигналы метильных групп, синглеты 1–, 5–, 9–, N–H, а также дублет и два триплета фенольных протонов. Аналогично енаминам **52**, **54**, превращающихся в соединение **70**, соединения **53**, **55** циклизируются в пирролохинолин **71**. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **71** наблюдаются те же закономерности, что и для пирролохинолина **70**. Различие состоит лишь в отсутствии сигнала протона Н–3 и в наличии синглета протонов группы 3–СН<sub>3</sub>. Угловое сочленение колец подтверждают слабопольные химические сдвиги Н–1 (7,04 м.д.), находящегося в *пери*-положении к γ-пиридоновому атому кислорода, а также соотношение химических сдвигов β-Н в пиридоновом кольце найденных в экспериментальных спектрах (5,94 м. д.) с теоретическими – для угловых и линейных структур (рисунок 5).

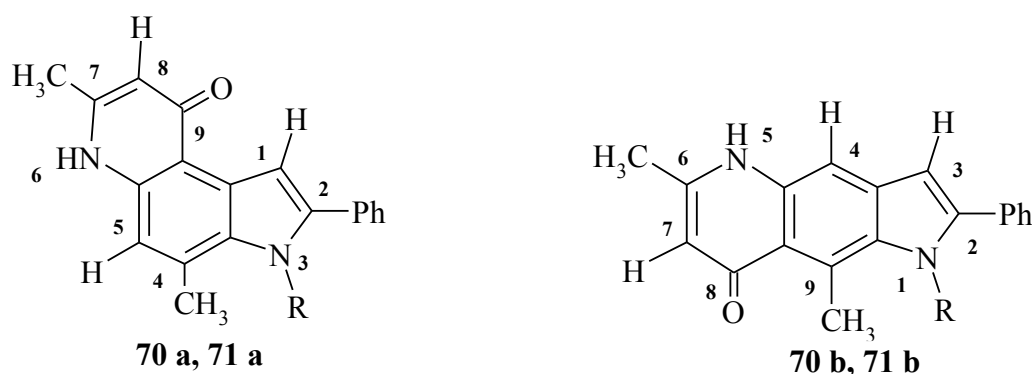


Рисунок 5.

Результаты расчетов химических сдвигов характеристических протонов в экспериментальных и расчетных спектрах ЯМР <sup>1</sup>H пирроло[3,2-*f*]- и пирроло[2,3-*g*]хинолонов **70 a,b**, **71 a,b** приведены в таблице 19.

Таблица 19 – Химические сдвиги характеристических протонов в экспериментальных и расчетных спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  пирроло[3,2-*f*]- и пирроло[2,3-*g*]хинолонов **70 a,b**, **71 a,b**

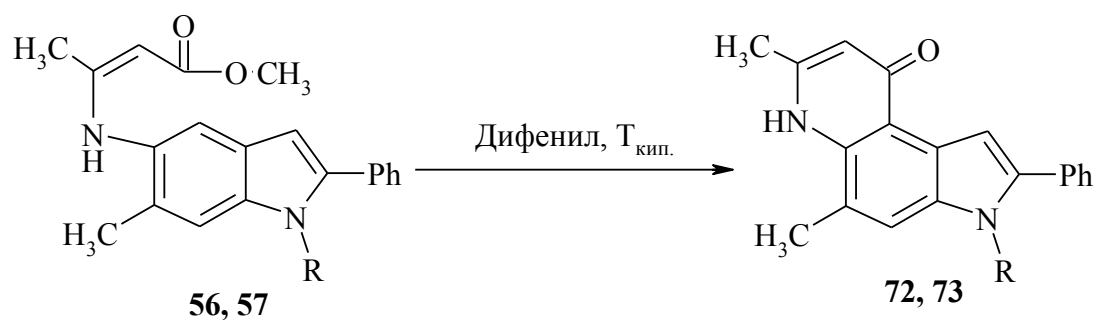
№ атома	Химические сдвиги протонов структур <b>70 a</b> , <b>71 a</b> в расчетных спектрах, м.д.		Химические сдвиги протонов структур <b>70</b> , <b>71</b> в экспериментальных спектрах, м.д.		№ атома	Химические сдвиги протонов структур <b>70 b</b> , <b>71 b</b> в расчетных спектрах, м.д.	
	<b>70 a</b>	<b>71 a</b>	<b>70</b>	<b>71</b>		<b>70 b</b>	<b>71 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 **70**, **71**, как хинолоновую, что согласуется с литературными данными [79].

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 [80] и позволяет отнести соединения **70**, **71** к угловым структурам. УФ спектры соединений **70**, **71** практически идентичны, что подтверждает однотипность их строения.

Таким образом, енамины **52–55** в условиях термической циклизации превращаются в угловые пирроло[3,2-*f*]хинолины **70**, **71**, 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- $\text{CH}_3$  группы, которая препятствует образованию линейных пирролохинолинов.

При изучении реакции циклизации енаминов **56**, **57** в термических условиях установлено, что высокотемпературная обработка полученных соединений **58**, **59** приводит к пирроло[3,2-*f*]хинолинам **72**, **73** с заданным сочленением колец.

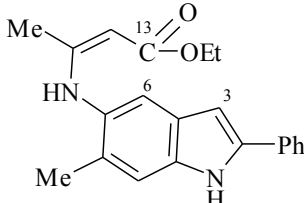
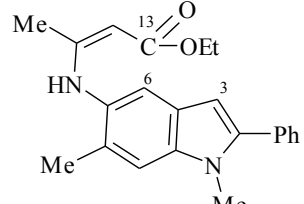
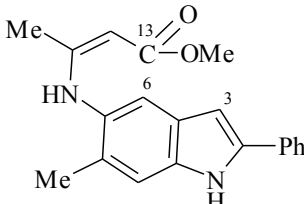
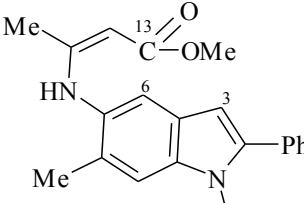


56, 72 R=H; 57, 73 R=CH<sub>3</sub>.

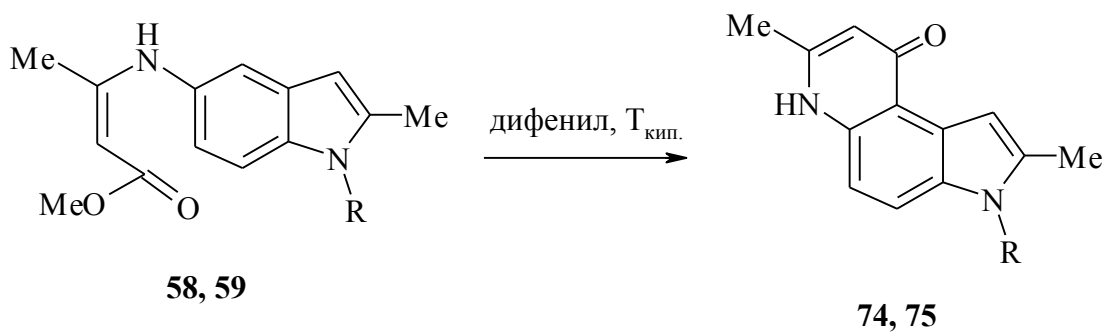
В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **72** имеются: сигналы метильных групп, синглеты Н-1, Н-3, Н-4, Н-6, Н-8, N-H, а также дублет и два триплета фенольных протонов. Угловое сочленение колец подтверждает слабополюсный химический сдвиг Н-1 (7,54 м.д.), находящегося в *peri*-положении к  $\gamma$ -пиридоновому атому кислорода, что характерно для структур подобного типа [74, 75]. Аналогично енамину **56** подвергается циклизации и соединение **57** с образованием пирролохинолона **73** с угловым сочленением колец. УФ спектры соединений **72**, **73** практически идентичны, что подтверждает сходство их структур. Кроме того, ЯМР <sup>1</sup>H и УФ-спектры соединений **72**, **73** идентичны таковым у пирролохинолинов, полученных из этил (2*Z*)-3-[(6-метил-2-фенил-1Н-индол-5-ил)амино]бут-2-еноата и этил (2*Z*)-3-[(1,6-диметил-2-фенил-1Н-индол-5-ил)амино]бут-2-еноата [75]. Величина химического сдвига Н-8 согласно литературным данным [79] и расчетным спектрам свидетельствует о хинолоновой структуре соединений **72**, **73**, что подтверждает ранее предложенную авторами [75 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 I-IV практически одинаковы. Величины эффективных атомных зарядов приведены в таблице 20.

Таблица 20 – Величины эффективных атомных зарядов в ат. ед. на атомах 3, 6, 13 для структур I-IV

№ п/п	Структурная формула	Номера атомов		
		13	6	3
I		0,307	-0,047	-0,188
II		0,307	-0,046	-0,187
III		0,304	-0,047	-0,188
IV		0,303	-0,046	-0,187

В случае свободных *o*-положений для термической циклизации исследованы енамины, полученные из аминоксидолов **21**, **25** и метилового эфира ацетоуксусной кислоты. При этом выделены пирролохинолины **74**, **75** исключительно углового строения.

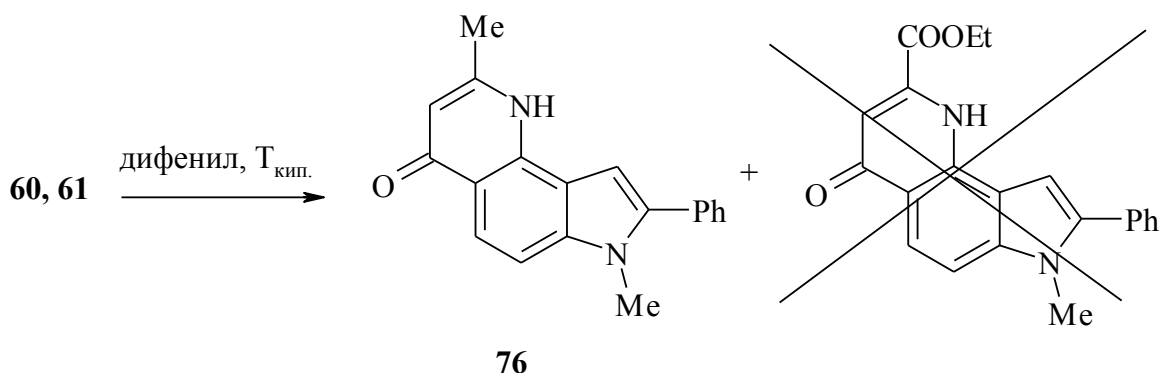


**58, 74** R=H; **59, 75** R=CH<sub>3</sub>.

Физико-химические характеристики полученных соединений **74, 75** соответствуют литературным данным [76], т.е. пирролохинолинам, полученным из енаминов **58, 59** и этилового эфира ацетоуксусной кислоты.

### 2.7.3 Поведение $\beta$ -незамещенных индолил-4-енаминов в реакциях циклизации в различных условиях

Совершенно неожиданным оказалось поведение полученных енаминов **60**, **61** в условиях термической циклизации. В то время как соединение **60** при кипячении в дифениле циклизуется с участием С(5) индола и углерода сложноэфирной группы превращаясь в пирролохинолин **76**, то енамин **61** даже при длительном нагревании в кипящем дифениле не дает даже следов продукта циклизации.



Об образовании пирролохинолина **76** свидетельствуют спектральные данные ЯМР  $^1\text{H}$  (таблица 21). Величина химического сдвига Н-3 согласно литературным данным [79] и расчетным спектрам свидетельствует об хинолоновой структуре соединения **76**.

Таблица 21 – Спектральные параметры соединения **76**

Со- еди- нение	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м.д., J (Гц)	Масс-спектр, $m/z$ (Ютн., %)	Уф спектр	
			$\lambda$ max нм	lg $\epsilon$
1	2	3	4	5
<b>76</b>	2,40 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ), 3,82 (3H, с, 7-CH <sub>3</sub> ), 5,93 (1H, с, Н-3), 7,28 (1H, с, Н-9), 7,43–7,48 (2H, м, Н-6, п-Н8-Ph), 7,55 (2H, т, J=8, м-Н8-Ph), 7,63 (2H, д, J=8, о-Н8-Ph), 7,85 (1H, д, J <sub>56</sub> =8, Н-5), 11,40 (1H, с, Н-1)	—————	206 265 328	4,44 4,53 4,15

В случае енамина **61** из реакционной смеси выделяется исходное соединение.

Возможную термическую циклизацию молекул структур **60**, **61** (рисунок б) можно рассматривать как электрофильную атаку атома C(13) на атом C(8), не исключая атаку на атом C(3). Реакция циклизации должна протекать под зарядовым контролем и определяется величинами эффективных зарядов на взаимодействующих атомах.

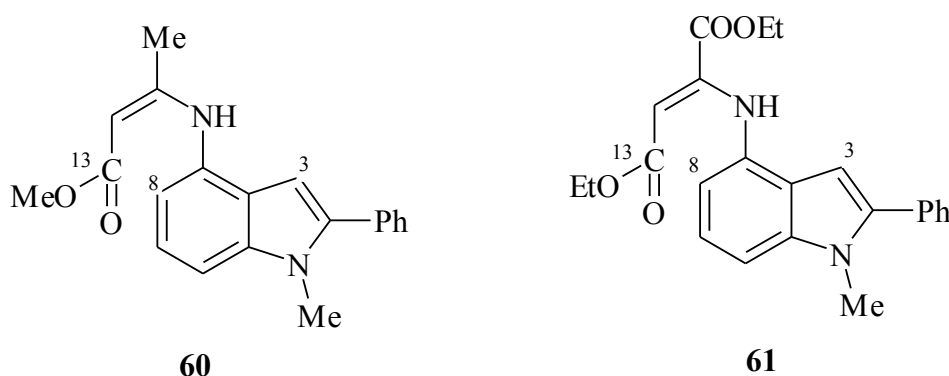


Рисунок 6

В таблице 22 приведены результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах молекул структур **60**, **61** системе а.

Таблица 22 – Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах структур **60**, **61**

Номер структуры	Номера атомов углерода		
	3	8	13
<b>60</b>	-0,159	-0,158	0,425
<b>61</b>	-0,160	-0,125	0,335

Как видно из данных таблицы 22 молекула структуры **60**, имея на атоме C(8) больший по величине отрицательный эффективный заряд по сравнению с атомом C(3), а также достаточный для электрофильной атаки эффективный положительный заряд на атоме C(13), превращается в пирролохинолиновую систему. В структуре же **61** эффективный положительный заряд на атоме



C(13) на 0,09 ат.ед. меньше, что по-видимому, недостаточно для электрофильного замыкания как пиридинового, так и азепинового цикла.

Подобное сообщалось ранее нами при изучении поведения 4-амино-1-метил-2-фенилиндола с ацетилацетоном в условиях реакции Комба [81]. При этом было обнаружено, что термоллиз первичного продукта реакции – енаминокетона приводит к осмолению. То же самое наблюдается при обработке енамина, полученного из ацетилацетона кислотными агентами. Для объяснения такой невозможности протекания реакции циклообразования нами проведены квантово-химические расчеты молекул енаминкетона и его дипротонированной формы (рисунок 7).

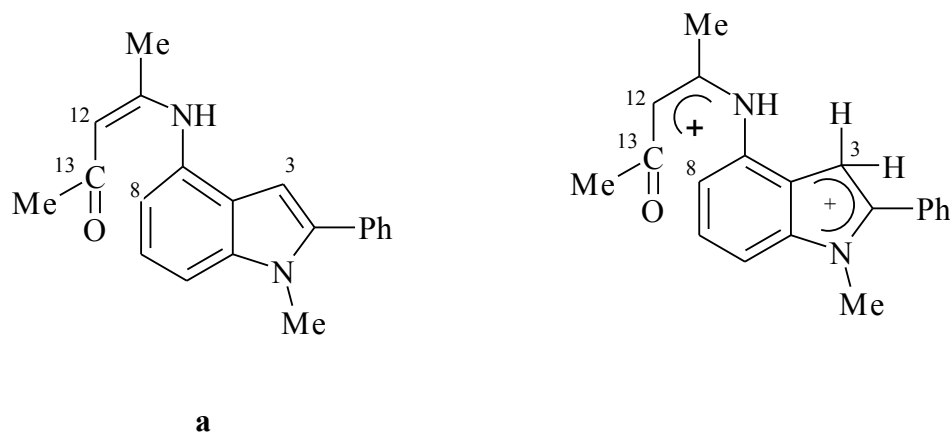


Рисунок 7.

Результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах структур **76** в системах **а** и **в** приведены в таблице 23.

Таблица 23 – Значения эффективных зарядов на отдельных атомах (в ат. ед.) для структур **76а**, **76в**.

Тип структуры	Номера атомов углерода			
	3	8	12	13
<b>76 а</b>	-0,145	-0,166	-0,391	0,347
<b>76 в</b>	-0,057	-0,036	-0,203	0,337

Как видно из таблицы 23 для структуры **76 а** положительный заряд на карбонильном атоме углерода на 0,08 ат. ед. меньше, чем на сложноэфирной

группе структуры **60**, рассмотренной на рисунке 1, что, по-видимому, исключает возможность термической циклизации. В возможных монопротонированных структурах резко уменьшается электронная плотность на С(8) атоме. При этом заряд на С(13) практически не изменяется. Полученные данные объясняют невозможность реакции циклизации, что согласуется с литературными данными [80].

### 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на мультядерном спектрометре ядерного магнитного резонанса Joel JNM-ECX400 (400 МГц) в DMSO- $d_6$ . Расчетные спектры соединений выполнены с использованием программы ACD/LABS HNMR Spectrum Generator: Chemsketch Windows. Масс-спектры получены на масс-спектрометре FINNIGAN MAT. INCOS-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. Электронные спектры сняты на приборе LEKISS2109UV в этаноле. Квантово-химические расчеты эффективных зарядов на атомах молекул систем проведены ограниченным методом Хартри-Фока в параметризации полуэмпирического метода PM3 и пакета прикладных программ GAMESS. Очистку продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии. В качестве сорбента использовали оксид алюминия (нейтральный, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакций, чистотой полученных соединений, определение  $R_f$  осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах бензол (а), бензол : этилацетат 10 : 1 (б), бензол : этилацетат 5 : 1 (в), бензол : этилацетат 3 : 1 (г), бензол : этилацетат 1 : 1 (д), бензол : гексан 3 : 1 (е), бензол + 1 капля этилацетата (ж), этилацетат : метанол 10 : 1 (з), этилацетат–метанол 3 : 1 (и), этилацетат–метанол 4 : 1 (к), этилацетат–метанол–аммиак 4 : 1: следы (л), бензол – этилацетат 1:4 (м), бензол–этилацетат 15 : 1 (н)., хлороформ (о) хлороформ – следы метанола (п).

Физико-химические характеристики, выходы соединений **5 - 76** приведены в таблице 24 на странице 106.

#### Синтез 3-незамещенных индолов

**2,5-Диметилиндол (1).** К охлажденному до  $-5^\circ\text{C}$  раствору 18,83 г (0,17 моль) *n*-толуидина в 200 мл концентрированной соляной кислоты добавляют по каплям при перемешивании охлажденный ( $0-5^\circ\text{C}$ ) раствор 20 г (0,29 моль)

нитрита натрия в 80 мл воды. Окончание реакции проверяют по йодкрахмальной бумаге. Полученный раствор отфильтровывают, фильтрат охлаждают. К фильтрату постепенно приливают охлажденный до 0°C раствор 112 г (0,59 моль) хлорида олова (II) в 95 мл концентрированной соляной кислоты и оставляют реакционную массу несколько часов на холоде. Образовавшийся хлорид *n*-толилгидразина отфильтровывают и обрабатывают 25 %-ным раствором гидроксида натрия. *n*-Толлилгидразин сушат на воздухе.

Смесь полученного *n*-толилгидразина и 19,1 мл (0,3 моль) ацетона, 25 мл насыщенного водного раствора ацетата натрия и 500 мл воды перемешивают в течение 1 ч (контроль хроматографический). Образовавшийся *n*-толилгидразон извлекают эфиром и сушат над CaCl<sub>2</sub>, растворитель упаривают. К полученному *n*-толилгидразону в высоком стакане добавляют 51 г (0,4 моль) ZnCl<sub>2</sub>, нагревают и добавляют 100 г речного песка. Затвердевшую массу гидролизуют раствором 8 мл концентрированной соляной кислоты в 200 мл воды на кипящей бане 1–1,5 ч. Сырой индол вместе с песком отфильтровывают, промывают водой до нейтральной реакции, сушат на воздухе. От песка сухой индол отделяют кипячением в бензоле. Полученный индол очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле с гептаном через слой (2,5–3 см) окиси алюминия. Выход: 6,5 г., т. пл. 112–113 °С. лит. данные т. пл. 113–114 °С [48].

**5-Метил-2-фенилиндол (2).** Смесь 7,2 г (0,06 моль) *n*-толилгидразина и 0,56 г (0,09 моль) ацетофенона с несколькими каплями концентрированной соляной кислоты нагревают при ~100°C в течение 1 ч, периодически взбалтывая. После того, как реакция прошла (хроматографический контроль), образовавшийся *n*-толилгидразон ацетофенона в ступке измельчают, смешивают с 32 г хлорида цинка и нагревают при энергичном перемешивании до начала реакции (бурное выделение паров белого цвета), после чего нагревание прекращают. Через 5 минут, чтобы предотвратить затвердевание, реакционную смесь смешивают с 100 г чистого речного песка. Для растворения хлористого цинка реакционную массу заливают разбавленной соляной кислотой (20 мл концентри-

рованной соляной кислоты в 400 мл воды) и нагревают на водяной бане 8–10 часов. Сырой индол отделяют от песка кипячением в бензоле и сушат над  $\text{CaCl}_2$ . Бензол отгоняют, жидкий остаток переносят в стакан, добавляют смесь кипящего бензола с петролейным эфиром (4 : 1), и пропускают через слой (3 см) окиси алюминия. После охлаждения раствора, выпавший осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром.

Оставшийся песок с осадком кипятят 2 раза со 150 мл спирта-ректификата. Отфильтровывают от песка. Раствор кипятят с 2–3 таблетками активированного угля с добавлением небольшого количества воды в течение 5 минут. Фильтруют через складчатый фильтр. Раствор упаривают вдвое и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывая небольшим количеством холодного этанола. Индол сушат на воздухе. Выход: 2,40 г., т. пл. 212–213°C, лит. данные т. пл. 213 – 214°C [48].

**6-Метил-2-фенилиндол (3).** К охлажденному до  $-5^{\circ}\text{C}$  раствору 17,80 г (0,17 моль) *m*-толуидина в 200 мл концентрированной соляной кислоты добавляют по каплям при перемешивании охлажденный ( $0 - 5^{\circ}\text{C}$ ) раствор 16,00 г (0,23 моль) нитрита натрия в 80 мл воды. Окончание реакции проверяют по йодкрахмальной бумаге. Затем добавляют охлажденный до  $0^{\circ}\text{C}$  раствор 120 г (0,63 моль) хлорида олова (II) в 108 мл концентрированной соляной кислоты и оставляют реакционную массу несколько часов на холоде. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, обрабатывают 25 % раствором гидроксида натрия. Образовавшийся маслянистый слой *m*-толилгидразина экстрагируют хлороформом, сушат безводным хлоридом кальция, затем растворитель отгоняют. Из полученного *m*-толилгидразина и 14,76 г (0,12 моль) ацетофенона получают 6-метил-2-фенилиндол, по аналогии с 5-метил-2-фенилиндолом. Выделенный индол очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле с гексаном, 2 : 1 через слой (3 см) оксида алюминия. Выход: 2,85 г (8 %), т. пл. 191 – 192°C, лит. данные т. пл. 192 – 193°C [16].

**2-Метилиндол (4).** Смесь 21,60 (0,20 моль) фенилгидразина, 13,20 г (0,227 моль) ацетона, 25 мл насыщенного водного раствора ацетата натрия и

в 500 мл воды перемешивают 10 минут в делительной воронке. Образовавшийся фенилгидразон извлекают эфиром и сушат над  $\text{CaCl}_2$ , растворитель упаривают. К полученному фенилгидрозону добавляют 120 г  $\text{ZnCl}_2$ , доводят до бурной реакции (выделение белого дыма) и добавляют 100 г песка. После остывания прибавляют 400 мл воды для растворения хлористого цинка. Полученный индол экстрагируют бензолом, промывают в делительной воронке водой, сушат над  $\text{CaCl}_2$ , бензольный слой отделяют, растворитель упаривают. Выход: 8,80 г, т. пл.  $59-60^\circ\text{C}$  (из петролейного эфира), лит. данные т. пл.  $59-60^\circ\text{C}$  [48].

**7-Метил-2-фенилиндол (5).** К охлажденному до  $-5^\circ\text{C}$  раствору 18,83 г (0,18 моль) *o*-толуидина в 200 мл концентрированной соляной кислоты добавляют по каплям при перемешивании охлажденный ( $0-5^\circ\text{C}$ ) раствор 20 г (0,29 моль) азотистокислого натрия в 80 мл воды. Окончание реакции проверяют по йодкрахмальной бумаге. Раствор отфильтровывают. В охлажденный фильтрат добавляют охлажденный до  $0^\circ\text{C}$  раствор 112 г (0,59 моль) двухлористого олова в 95 мл концентрированной соляной кислоты и оставляют реакционную массу на несколько часов на холоде. Образующиеся кристаллы отфильтровывают на воронке Бюхнера, обрабатывают 25%-ным раствором гидроксида натрия. Образующийся осадок отфильтровывают, сушат на воздухе.

Высушенный *o*-толилгидразин помещают в колбу с ацетофеноном 24,59 г (0,21 моль), добавляют каталитическое количество концентрированной соляной кислоты и нагревают в течение 4 ч (хроматографический контроль). Осадок после высушивания переносят в стакан, добавляют 200 мл петролейного эфира и кипятят до растворения. Затем раствор охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают.

Полученный *o*-толилгидразон ацетофенона измельчают в ступке и смешивают с 84,35 г хлорида цинка. Смесь переносят в стакан и нагревают, постоянно перемешивая. При бурном выделении белых паров прекращают нагревание и при перемешивании добавляют песок для предотвращения ком-

кования. Затем добавляют раствор соляной кислоты и кипятят на водяной бане для растворения неорганических компонентов. Горячий раствор фильтруют на воронке Бюхнера, осадок промывают несколько раз водой до нейтральной реакции, сушат на воздухе.

Далее индол отделяют от песка кипячением в бензоле. После высушивания над  $\text{CaCl}_2$ , бензол отгоняют, остаток переносят в стакан, добавляют смесь бензол-петролейный эфир (4 : 1). Кипящий раствор пропускают через слой (3 см) оксида алюминия. После охлаждения выпавший осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром.

Оставшийся песок с осадком кипятят 2 раза со 150 мл спирта-ректификата. Отфильтровывают от песка. Раствор кипятят с 2–3 таблетками активированного угля и фильтруют через складчатый фильтр. Раствор упаривают вдвое и охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством холодного этанола. Индол сушат на воздухе. Выход: 5,83 г.

### Синтез 3-незамещенных нитроиндолов

**2,5-Диметил-6-нитроиндол (6).** К охлажденному до  $-5^{\circ}\text{C}$  раствору ,20 г (8,2 ммоль) 2,5-диметилиндола (1) в 25 мл 89 % серной кислоты прибавляют при охлаждении и перемешивании охлажденный раствор 1,20 г (11,21 ммоль) нитрата калия в 25 мл серной кислоты той же концентрации с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше  $0^{\circ}\text{C}$ . Через 5 – 10 мин реакционную массу выливают на лед. В случае образования осадка с крупными частицами его отфильтровывают, промывают многократно водой, сушат на воздухе. Если же нитроиндол выпадает в виде мелкодисперсного осадка, добавляют 200 мл хлороформа. После растворения всего нитроиндола слой хлороформа отделяют, промывают 2 раза 10 – 12 % раствором аммиака, 2 – 3 раза водой, сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отгоняют хлороформ. Полученный нитроиндол очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле

через слой (1,5 – 2 см) оксида алюминия. Выход 1,30 г.

**5-Метил-6-нитро-2-фенилиндола (7).** Получают аналогично из 1,25 г (6,0 ммоль) 5-метил-2-фенилиндола (2). Выход: 1,40 г.

**6-Метил-5-нитро-2-фенилиндола (8).** Получают аналогично из 1,20 г (5,7 ммоль) 6-метил-2-фенилиндола (3), но нитрование ведут 95% серной кислоте. Очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле с активированным углем через слой (2 см) оксида алюминия. Выход: 1,39 г, т. пл. (из бензола) 206 – 208<sup>0</sup>С [16].

**2-Метил-5-нитроиндола (9).** Получают аналогично из 1,20 г (9 ммоль) 2-метилиндола (4). Очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле с активированным углем через слой (2 см) оксида алюминия. Выход: 1,29 г, т. пл. (из бензола) 171 – 172<sup>0</sup>С, лит. данные т. пл. 171,5-172,5<sup>0</sup>С [48].

**1,2,5-Триметил-6-нитроиндола (10).** Растворяют 1,19 г (6,2 ммоль) 2,5-диметил-6-нитроиндола (6) в 40 мл ацетона, добавляют 4,00 г (32 ммоль) диметилсульфата, 0,4 мл воды и 1,80 г (32 ммоль) гидроксида калия. Реакционную смесь кипятят в течение 2 – 4 часов, по окончании реакции (хроматографический контроль) выливают в 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно водой, сушат и перекристаллизовывают из бензола. Выход 1,25 г.

**1,5-Диметил-6-нитро-2-фенилиндола (11).** Получают аналогично из 1,00 г (3,9 ммоль) 5-метил-6-нитро-2-фенилиндола (7). Выход 1,02 г.

**1,6-Диметил-5-нитро-2-фенилиндола (12).** Получают аналогично из 1,25 г (4,9 ммоль) 6-метил-2-фенил-5-нитроиндола (8). Очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в петролейном эфире с бензолом через слой (1 см) оксида алюминия. Выход: 1,24 г, т. пл. (из бензола с петролейным эфиром) 145 – 146<sup>0</sup>С, лит. данные т. пл. 145 - 147<sup>0</sup>С [16].

**1,2-Диметил-5-нитроиндола (13).** Получают аналогично индолу **10** из 1,05 г (6 ммоль) 2-метил-5-нитроиндола (9). Очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле через слой (1 см) оксида алюминия. Выход: 1,10 г, т. пл. (из бензола) 128 - 130<sup>0</sup>С, лит. данные т. пл. 129 – 130<sup>0</sup>С [48].



**7-Метил-5-нитро-2-фенилиндо́л (14)** получают аналогично индолу **6** из 1 г (4,8 ммоль) 7-метил-2-фенилиндо́ла (**5**). Очищают пропусканием через слой 1,5 – 2 см оксида алюминия в кипящей смеси хлороформ : петролейный эфир (4 : 1). Выход: 1,21 г.

**1,7-Диметил-5-нитро-2-фенилиндо́л (15)** получают аналогично индолу **10** из 0,8 г (3,17 ммоль) 7-метил-5-нитро-2-фенилиндо́ла (**14**). Очищают перекристаллизацией из гептана. Выход: 0,74 г.

**4-Нитро-2-фенилиндо́л (16)**. К смеси *мета*-нитроанилина 1,38 г (0,010 моль) и ацетофенона 1,68 г (0,014 моль) в 30 мл ДМСО на водяной бане при  $t$  15-200 С добавляют одной порцией свежеприготовленный третбутилат калия 2,69 г (24 ммоль), постоянно перемешивая. Синтез проводят в открытом сосуде на воздухе. После двух часов перемешивания добавляют 120 мл насыщенного раствора хлорида аммония, выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно теплой водой и сушат на воздухе. Очищают на колонке с оксидом алюминия в системе хлороформ – петролейный эфир (3:1) и перекристаллизовывают из хлороформа для удаления примеси 6-нитро-2-фенилиндо́ла. Выход: 2,47 г [72].

**1-Метил-4-нитро-2-фенилиндо́л (17)**. Получают аналогично индолу **10** из 0,77 г (0,0032 моль) 4-нитро-2-фенилиндо́ла (**16**). Очищают перекристаллизацией из хлороформа. Выход: 0,73 г.

### Синтез 3-незамещенных аминоиндо́лов

**6-Амино-2,5-диметилиндо́л (18)**. К раствору 1,10 г (5,7 ммоль) 2,5-диметил-6-нитроиндо́ла (**6**) в 150 мл абсолютного метанола добавляют 7 мл концентрированного гидразингидрата и каталитическое количество высокоактивного никеля Ренея. Реакционную массу нагревают в течение 1 – 3 ч. По окончании реакции (контроль хроматографический) еще горячую смесь отфильтровывают от катализатора, отгоняют метанол до минимального объема и

добавляют 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно водой, сушат на воздухе. Выход: 0,88 г.

**6-Амино-5-метил-2-фенилиндол (19).** Получают аналогично из 1,40 г (5,5 ммоль) 5-метил-6-нитро-2-фенилиндола (7). Выход: 1,10 г.

**5-Амино-6-метил-2-фенилиндол (20).** Получают аналогично из 1,35 г (5,3 ммоль) 6-метил-2-фенил-5-нитроиндола (8). Выход: 1,05 г, т. пл. 243 – 245<sup>0</sup>С, лит. данные т. пл. 244 – 245<sup>0</sup>С [16].

**5-Амино-2-метилиндол (21).** Получают аналогично из 1,45 г (8,0 ммоль) 2-метил-5-нитроиндола (9). Выход: 0,97 г, т. пл. 156<sup>0</sup>С (из бензола с петролейным эфиром), лит. данные т. пл. 157 – 159<sup>0</sup>С [48].

**6-Амино-1,2,5-триметилиндол (22).** Получают аналогично из 1,00 г (4,9 ммоль) 1,2,5-триметил-6-нитроиндола (10). Выход: 0,71 г.

**6-Амино-1,5-диметил-2-фенилиндол (23).** Получают аналогично из 1,00 г (3,7 ммоль) 1,5-диметил-6-нитро-2-фенилиндола (11). Выход: 0,76 г.

**5-Амино-1,6-Диметил-2-фенилиндол (24).** Получают аналогично из 1,30 г (5,0 ммоль) 1,6-диметил-2-фенил-5-нитроиндола (12). Выход: 1,14 г, т. пл. 141 – 143<sup>0</sup>С, лит. данные т. пл. 142 – 143<sup>0</sup>С [16].

**5-Амино-1,2-диметилиндол (25).** Получают аналогично из 1,15 г (6,0 ммоль) 1,2-диметил-5-нитроиндола (13). Выход: 0,80 г, т. пл. 77-79<sup>0</sup>С, лит. данные т. пл. 78-79<sup>0</sup>С [48].

**5-Амино-7-метил-2-фенилиндол (26).** Получают аналогично из 0,93 г (3,7 ммоль) 7-метил-5-нитро-2-фенилиндола (14). Очищают перекристаллизацией из бензола. Выход: 0,64 г.

**5-Амино-1,7-диметил-2-фенилиндол (27).** Получают аналогично из 0,83 г (3,1 ммоль) 1,7-диметил-5-нитро-2-фенилиндола (15). Очищают перекристаллизацией из бензола. Выход: 0,64 г.

**4-Амино-2-фенилиндол (28).** Получают аналогично из 0,75 г (3,0 ммоль) 4-нитро-2-фенилиндола (16). Выход: 0,62 г.

**4-Амино-1-метил-2-фенилиндол (29).** Получают аналогично из 0,75 г (3,0 ммоль) 1-метил-4-нитро-2-фенилиндола (17). Выход: 0,62 г.

## Синтез 3-незамещенных енаминов

*Общая методика получения индолиленаминокетонов (А).*

Смесь аминокетона и ацетилацетона кипятят в течение нескольких часов. По окончании реакции (хроматографический контроль) избыток ацетилацетона отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в смеси бензола с петролейным эфиром и пропускают через слой (2 см) оксида алюминия.

*Общая методика получения индолиленаминокетонов (Б).*

К аминокетону прибавляют удвоенное количество дибензоилметана и выдерживают при 170-180 °С. По окончании реакции (хроматографический контроль) продукт реакции выделяют методом ТСХ на оксиде алюминия, в качестве элюента используют хлороформ.

**(3Z)-4-[(2,5-Диметил-1H-индол-6-ил)амино]пент-3-ен-2-он (30).** Получают из 0,33 г (2,0 ммоль) 6-амино-2,5-диметилиндола (**18**) по методике А (нагревают 7 ч). Выход: 0,29 г.

**(3Z)-4-[(5-Метил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]пент-3-ен-2-он (31).** Получают из 0,30 г (1,3 ммоль) 6-амино-5-метил-2-фенилиндола (**19**) по методике Б (нагревают 6 ч). Выход: 0,22 г.

**(3Z)-4-[(1,2,5-Триметил-1H-индол-6-ил)амино]пент-3-ен-2-он (32).** Получают из 0,30 г (1,7 ммоль) 6-амино-1,2,5-триметилиндола (**22**) по методике А (нагревают 3 ч). Выход: 0,22 г.

**(3Z)-4-[(1,5-Диметил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]пент-3-ен-2-он (33).** Получают из 0,31 г (1,4 ммоль) 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндола (**23**) по методике А (нагревают 3 ч). Выход: 0,12 г.

**(2Z)-3-[(2,5-Диметил-1H-индол-6-ил)амино]-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (34).** Получают из 0,32 г (1,9 ммоль) 6-амино-2,5-диметилиндола (**18**) по методике Б (нагревают 3 ч). Выход: 0,25 г.

**(3Z)-4-[(5-Метил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (35).** Получают из 0,46 г (2,0 ммоль) 6-амино-5-метил-2-фенилиндола (19) по методике А (нагревают 2,5 ч). Выход: 0,53 г.

**(2Z)-3-[(1,2,5-Триметил-1H-индол-6-ил)амино]-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (36).** Получают из 0,30 г (1,7 ммоль) 6-амино-1,2,5-триметилиндола (22) по методике Б (нагревают 3 ч). Выход: 0,13 г.

**(2Z)-3-[(1,5-Диметил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (37).** Получают из 0,30 г (1,2 ммоль) 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндола (23) по методике Б (нагревают 5 ч). Выход: 0,12 г.

**Метил (2Z)-3-[5-метил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (38).** Раствор 0,40 г (1,8 ммоль) 6-амино-5-метил-2-фенилиндола (19) и 0,21 г (1,9 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты в 200 мл абсолютного бензола, в присутствии следов ледяной уксусной кислоты нагревают 20 часов с насадкой Дина-Старка. По окончании реакции (контроль хроматографический) бензол отгоняют. Полученное вещество очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в петролейном эфире с небольшим количеством бензола через слой (2 см) оксида алюминия. Перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход: 0,58 г.

**Метил (2Z)-3-[1,5-диметил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (39)** получают аналогично из 0,30 г (1,35 ммоль) 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндола (23) и 0,18 г (1,35 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 16 ч. Выход: 0,63 г.

**Этил (2Z)-3-[5-метил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (40)** получают аналогично из 0,30 г (1,35 ммоль) 6-амино-5-метил-2-фенилиндола (19) и 0,18 г (1,35 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 22 ч. Выход: 0,36 г.

**Этил(2Z)-3-[1,5-диметил-2-фенил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (41)** получают аналогично из 0,35 г (1,49 ммоль) 6-амино-1,5-диметил-2-фенилиндола (23) и 0,18 г (1,40 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 24 ч. Выход: 0,24 г.

**Метил (2Z)-3-[(2,5-диметил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (42).**  
Получают аналогично из 0,60 г (3,7 ммоль) 2,5-диметил-6-аминоиндола (18) и 0,43 г (3,7 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, нагревают 20 ч. Перекристаллизовывают из гексана. Выход: 0,37 г.

**Этил (2Z)-3-[(2,5-диметил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (43)** получают аналогично из 0,80 г (5,0 ммоль) 2,5-диметил-6-аминоиндола (18) и 0,65 г (5,0 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 22 ч. Выход: 0,55 г.

**Метил (2Z)-3-[(1,2,5-триметил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (44)** получают аналогично из 0,7 г (4,0 ммоль) 1,2,5-триметил-6-аминоиндола (22) и 0,46 г (4,0 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, нагревают 20 ч. Выход: 0,48 г.

**Этил (2Z)-3-[(1,2,5-триметил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-еноат (45)** получают аналогично из 0,80 г (4,5 ммоль) 1,2,5-триметил-6-аминоиндола (22) и 0,61 г (4,5 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 24 ч. Выход: 0,66 г.

**Диэтил (2Z)-2-[(2,5-диметил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-енедиоат (46)** получают аналогично из 0,70 г (4,4 ммоль) 2,5-диметил-6-аминоиндола (18) и 0,83 г (4,4 ммоль) этилового эфира щавелевоуксусной кислоты, но нагревают 17 ч. Выход: 0,77 г.

**Диэтил (2Z)-2-[(1,2,5-триметил-1H-индол-6-ил)амино]бут-2-енедиоат (47)** получают аналогично из 0,70 г (4,0 ммоль) 1,2,5-триметил-6-аминоиндола (22) и 0,75 г (4,0 ммоль) этилового эфира щавелевоуксусной кислоты, но нагревают 20 ч. Выход: 0,53 г.

**(3Z)-4-[(7-метил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]пент-3-ен-2-он (48).**  
Получают из 0,32 г (1,43 ммоль) 5-амино-7-метил-2-фенилиндола (26) и 3 мл ацетилацетона по методике А. Выход: 0,37 г.

**(3Z)-4-[(1,7-диметил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]пент-3-ен-2-он (49).** Получают аналогично из 0,34 г (1,44 ммоль) 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндола (27) по методике А. Выход: 0,32 г.

**(2Z)-3-[(7-метил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (50).** Смесь 0,40 г (1,84 ммоль) 5-амино-7-метил-2-фенилиндола (26) и 0,82 г (3,68 ммоль) дибензоилметана по методике Б, но нагревают в течении 5 часов. Выход: 0,21 г.

**(2Z)-3-[(1,7-диметил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]-1,3-дифенилпроп-2-ен-1-он (51).** Получают аналогично из 0,29 г (1,21 ммоль) 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндола (27) и 0,54 г (2,42 ммоль) дибензоилметана по методике Б. Выход: 0,03 г.

**Метил (2Z)-3-[(7-метил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (52).** Получают из 0,50 г (2,25 ммоль) 5-амино-7-метил-2-фенилиндола (26) и 0,26 г (2,30 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, нагревают 20 ч. Выход: 0,71 г.

**Метил (2Z)-3-[(1,7-диметил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (53)** получают аналогично из 0,50 г (2,12 ммоль) 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндола (27) и 0,25 г (2,15 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 16 ч. Выход: 0,63 г.

**Этил (2Z)-3-[(7-метил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (54)** получают аналогично из 0,36 г (1,62 ммоль) 5-амино-7-метил-2-фенилиндола (26) и 0,22 г (1,69 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 27 ч. Выход: 0,16 г.

**Этил (2Z)-3-[(1,7-диметил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (55)** получают аналогично из 0,24 г (1,02 ммоль) 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндола (27) и 0,25 г (1,07 ммоль) этилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают 25 ч. Выход: 0,12 г.

**Метил (2Z)-3-[(6-метил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (56)** Получают из 0,50 г (2,25 ммоль) 5-амино-6-метил-2-фенилиндола (20) и 0,26 г (2,30 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, нагревают 15 ч. Выход: 0,69 г.

**Метил (2Z)-3-[(1,6-диметил-2-фенил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (57)** получают и очищают аналогично из 0,80 г (3,34 ммоль) 5-амино-

1,6-диметил-2-фенил-5-аминоиндола (**24**) и 0,40 г (3,34 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты (15 ч). Выход: 0,85 г.

**Метил (2Z)-3-[(2-метил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (58)** получают аналогично из 0,16 г (1,09 ммоль) 5-амино-2-метилиндола (**21**) и 0,12 г (1,00 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, но нагревают в течение 22 ч. Выход: 0,32 г.

**Метил (2Z)-3-[(1,2-диметил-1H-индол-5-ил)амино]бут-2-еноат (59)** получают и очищают аналогично из 0,30 г (1,87 ммоль) 5-амино-1,2-диметилиндола (**25**) и 0,22 г (1,87 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты. Перекристаллизовывают из петролейного эфира. Выход: 0,20 г.

**Метил (2Z)-3-[1-метил-2-фенил-1H-индол-4-ил)амино]бут-2-енедиоат (60)** получают из 0,35 г (1,58 ммоль) 4-амино-1-метил-2-фенилиндола (**29**) и 0,19 г (1,35 ммоль) метилового эфира ацетоуксусной кислоты, нагревают 33 ч. Выход: 0,28 г.

**Диэтил (2Z)-2-[1-метил-2-фенил-1H-индол-4-ил)амино]бут-2-енедиоат (61)** получают аналогично из 0,33 г (1,49 ммоль) 4-амино-1-метил-2-фенилиндола (**29**) и 0,28 г (1,49 ммоль) щавелевоуксусного эфира, но нагревают 41 ч. Выход: 0,28 г.

## Синтез пирролохинолинов

### *Общая методика термической циклизации (А)*

Енамин нагревают в кипящем дифениле. По окончании реакции (хроматографический контроль) еще теплую реакционную массу выливают в петролейный эфир. Выпавший осадок отфильтровывают и многократно промывают горячим петролейным эфиром от дифенила.

### *Общая методика циклизации в CF<sub>3</sub>COOH(Б)*

Аминовинилкетон нагревают в десятикратном избытке кипящей кислоты. По окончании реакции (хроматографический контроль) реакционную

смесь выливают в 12 % водный аммиак со льдом. Выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают водой. Сушат на воздухе.

*Общая методика циклизации в присутствии  $ZnCl_2$  (B)*

Смесь енамина и  $ZnCl_2$  (в десятикратном избытке) нагревают при температуре 140-145°C. По окончании реакции (хроматографический контроль) реакцию массу обрабатывают разбавленным (10-12%) водным аммиаком, выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно теплой водой, сушат на воздухе.

*Общая методика циклизации в присутствии  $H_2SO_4$  (Г)*

Смесь енамина и  $H_2SO_4$  нагревают при температуре 100 °С. По окончании реакции (хроматографический контроль) реакцию массу обрабатывают разбавленным раствором карбоната натрия, выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно теплой водой, сушат на воздухе.

Енаминокетоны **30 - 37, 50, 51, 61** ни под действием кислот, ни в термических условиях не удалось превратить в ожидаемые пирролохинолины.

**5,7-Диметил-2-фенил-1,6-дигидро-9H-пирроло[2,3-f]хинолин-9-он (62).**

**А.** Получают из 0,118 г (0,37ммоль) енамина **38** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,069 г(72,8 %). **Б.** Получают из 0,109 г (0,33 ммоль) енамина **40** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,023 г.

**1,5,7-Триметил-2-фенил-1,6-дигидро-9H-пирроло[2,3-f]хинолин-9-он (63).** **А.** Получают из 0,090 г (0,27ммоль) енамина **39** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,036 г(44,4 %). **Б.** Получают из 0,075 г (0,22 ммоль) енамина **41** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,037 г.

**2,5,7-Триметил-1,6-дигидро-9H-пирроло[2,3-f]хинолин-9-он (64).**



А. Получают из 0,23 г (0,9 ммоль) енамина **42** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,19 г.

Б. Получают из 0,22 г (0,8 ммоль) енамина **43** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,19 г.

**1,2,5,7-Тетраметил-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-9-ол (65).**

А. Получают из 0,09 г (0,33 ммоль) енамина **44** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,04 г.

Б. Получают из 0,30 г (0,11 ммоль) енамина **45** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,28 г.

**Этил 9-гидрокси-2,5-диметил-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-карбоксилат и этил 2,5-диметил-9-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-карбоксилат (66).** Получают из 0,43 г (1,3 ммоль) енамина **46** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта.

**Этил 9-гидрокси-1,2,5-триметил-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-карбоксилат и этил 1,2,5-триметил-9-оксо-6,9-дигидро-1*H*-пирроло[2,3-*f*]хинолин-7-карбоксилат (67).**

Получают из 0,23 г (0,66 ммоль) енамина **47** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,16 г.

**4,7,9-триметил-2-фенил-3*H*-пирроло[3,2-*f*]хинолин (68).** Получают из 0,31 г (1,003 ммоль) енамина **48** по методике Б. Выход: 0,155 г.

**1,4,7,9-тетраметил-2-фенил-3*H*-пирроло[3,2-*f*]хинолин (69)** получают аналогично из 0,30 г (0,943 ммоль) енамина **49**. Выход: 0,14 г.

**4,7-Диметил-2-фенил-6,9-дигидро-3*H*-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (70)** получают из 0,20 г (0,63 ммоль) енамина **52** по методике А. Выход смеси 0,14 г.

**1,4,7-Триметил-2-фенил-6,9-дигидро-3*H*-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (71)** получают аналогично из 0,114 г (0,34 ммоль) енамина **53** по методике А. Перекристаллизовывают из спирта. Выход: 0,07 г.

**5,7-Диметил-2-фенил-6,9-дигидро-3H-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (72)** получают из 0,06 г (0,19 ммоль) енамина **56** кипячением в дифениле. Перекристаллизовывают из спирта. Выход 0,035 г.

**3,5,7-Триметил-2-фенил-6,9-дигидро-3H-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (73)** получают аналогично из 0,14 г (0,47 ммоль) енамина **57** по методике А. Перекристаллизовывают из толуола. Выход: 0,11 г.

**3,7-Диметил-3,6-дигидро-9H-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (74).** Получают из 0,15 г (0,61 ммоль) енамина **58** по методике А. Выход: 0,080 г.

**2,3,7-Триметил-3,6-дигидро-9H-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (75)** Получают из 0,12 г (0,47 ммоль) енамина **59** по методике А. Выход: 0,057 г.

**2,7-Диметил-8-фенил-1,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-*h*]хинолин-4-он (76).** Получают из 0,11 г (0,34 ммоль) енамина **60** по методике А. Выход: 0,044 г.

Таблица 24 – Физико-химические характеристики соединений **5 -74.**

Соединение	Брутто-формула	Найдено % Вычислено %			$R_f$ (система)	Т. пл., °С (растворитель для кристаллизации)	Выход, %
		С	Н	М*			
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>5</b>	$C_{15}H_{13}N$	$\frac{85,86}{86,92}$	$\frac{6,37}{6,32}$	$\frac{207}{207}$	0,75 (а)	108 (этанол)	37
<b>6</b>	$C_{10}H_{10}N_2O_2$	$\frac{63,15}{63,15}$	$\frac{5,27}{5,30}$	$\frac{190}{190}$	0,38 (а)	127...128 (бензол-гексан)	82
<b>7</b>	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	$\frac{71,41}{71,42}$	$\frac{4,78}{4,79}$	$\frac{252}{252}$	0,37 (а)	209...210 (хлороформ-петрол. эфир)	93
<b>10</b>	$C_{11}H_{12}N_2O_2$	$\frac{64,64}{64,69}$	$\frac{5,99}{5,92}$	$\frac{204}{204}$	0,38 (е)	102...103 (гептан)	98
<b>11</b>	$C_{16}H_{14}N_2O_2$	$\frac{72,14}{72,16}$	$\frac{5,32}{5,30}$	$\frac{266}{266}$	0,43 (е)	162...164 (гептан)	97
<b>14</b>	$C_{15}H_{12}O_2N_2$	$\frac{71,39}{71,42}$	$\frac{4,81}{4,79}$	$\frac{252}{252}$	0,67 (б)	205–206 (хлороформ – петролейный эфир)	99
<b>15</b>	$C_{16}H_{14}O_2N_2$	$\frac{72,12}{72,16}$	$\frac{5,34}{5,30}$	$\frac{266}{266}$	0,50 (е)	111–112 (гептан)	98
<b>17</b>	$C_{15}H_{12}N_2O_2$	$\frac{71,40}{71,42}$	$\frac{4,80}{4,79}$	$\frac{252}{252}$	0,79 (о)	126–127 (хлороформ)	90
<b>18</b>	$C_{10}H_{12}N_2$	$\frac{74,95}{74,97}$	$\frac{7,56}{7,55}$	$\frac{160}{160}$	0,34 (д)	122...123 (метанол)	95

1	2	3	4	5	6	7	8
19	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	<u>81.03</u> 81.05	<u>6.37</u> 6.35	<u>222</u> 222	0.5 (м)	215...216 (метанол)	89
22	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	<u>75.58</u> 75.82	<u>8.41</u> 8.10	<u>174</u> 174	0.41 (м)	120...123 (метанол)	83
23	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	<u>81.23</u> 81.32	<u>6.94</u> 6.82	<u>236</u> 236	0.59 (д)	151...153 (метанол)	86
26	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	<u>80.79</u> 81,05	<u>5,43</u> 6,35	<u>222</u> 222	0,45 (г)	186–187 (бензол)	90
27	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub>	<u>81,28</u> 81,32	<u>6,86</u> 6,82	<u>236</u> 236	0,40 (в)	134–135 (бензол)	87
28	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	<u>80,72</u> 80,74	<u>5,83</u> 5,81	<u>208</u> 208	0,33 (о)	178–179 (метанол)	90
29	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub>	<u>81,04</u> 81,05	<u>6,36</u> 6,35	<u>222</u> 222	0,65 (п)	102 –104 (гептан)	94
30	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	<u>74.30</u> 74.35	<u>7.55</u> 7.49	<u>242</u> 242	0.44 (г)	142...143 (бензол-петрол. эфир)	58
31	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	<u>78.83</u> 78.92	<u>6.72</u> 6.62	<u>304</u> 304	0.54 (г)	191...192 (бензол-петрол. эфир)	84
32	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O	<u>74.90</u> 74.97	<u>7.95</u> 7.86	<u>256</u> 256	0.53 (г)	131...132 (бензол-петрол. эфир)	50
33	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	<u>79.12</u> 79.21	<u>7.08</u> 6.96	<u>318</u> 318	0.53 (б)	122...124 (бензол-петрол. эфир)	30
34	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O	<u>81.80</u> 81.94	<u>6.21</u> 6.05	<u>366</u> 366	0.41 (а)	170...171 (бензол-петрол. эфир)	34
35	C <sub>30</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	<u>83.94</u> 84.08	<u>5.81</u> 5.65	<u>428</u> 428	0.68 (б)	220...221 (бензол-петрол. эфир)	37
36	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O	<u>82.06</u> 82.07	<u>6.37</u> 6.36	<u>380</u> 380	0.68 (б)	146...147 (бензол-петрол. эфир)	18
37	C <sub>31</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O	<u>83.90</u> 84,13	<u>6,13</u> 5,92	<u>442</u> 442	0,47 (а)	173–174 (бензол-петрол. эфир)	22
38	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>77.90</u> 77,98	<u>6,48</u> 6,29	<u>320</u> 320	0,54 (н)	182–183 (бензол– петролейный эфир)	82
39	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>75,38</u> 75,42	<u>6,69</u> 6,63	<u>334</u> 334	0,77 (н)	183–183 (бензол– петролейный эфир)	89
40	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>75,48</u> 75,42	<u>6,75</u> 6,63	<u>334</u> 334	0,61 (н)	184–185 (бензол– петролейный эфир)	80
41	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>75,48</u> 75,83	<u>7,05</u> 6,94	<u>348</u> 348	0,54 (н)	136–137 (бензол– петролейный эфир)	68

1	2	3	4	5	6	7	8
42	$C_{15}H_{18}N_2O_2$	<u>69,74</u> 69,99	<u>7,02</u> 6,87	<u>258</u> 258	0,44 (г)	142-143 (бензол-гексан)	38
43	$C_{16}H_{20}N_2O_2$	<u>70,56</u> 70,73	<u>7,40</u> 7,28	<u>272</u> 272	0,41 (г)	170-171 (бензол-гексан)	40
44	$C_{16}H_{20}N_2O_2$	<u>70,56</u> 70,72	<u>7,40</u> 7,25	<u>272</u> 272	0,53 (г)	132-133 (бензол-гексан)	44
45	$C_{17}H_{22}N_2O_2$	<u>71,30</u> 71,51	<u>7,74</u> 7,86	<u>286</u> 286	0,47 (г)	142-143 (бензол-гексан)	50
46	$C_{18}H_{22}N_2O_4$	<u>65,44</u> 65,64	<u>6,71</u> 6,58	<u>330</u> 330	0,71 (б)	108-109 (бензол-гексан)	53
47	$C_{19}H_{24}N_2O_4$	<u>66,26</u> 66,43	<u>7,02</u> 7,22	<u>344</u> 344	0,76 (б)	78-79 (бензол-гексан)	38
48	$C_{20}H_{20}N_2O$	<u>78,72</u> 78,92	<u>6,86</u> 6,62	<u>304</u> 304	0,54 (г)	237-238 (бензол)	86
49	$C_{21}H_{22}N_2O$	<u>79,14</u> 79,21	<u>7,06</u> 6,96	<u>318</u> 318	0,53 (в)	205-206 (бензол)	70
50	$C_{30}H_{24}N_2O$	<u>84,03</u> 84,08	<u>5,71</u> 5,65	<u>428</u> 428	0,53 (ж)	205-206 (петролейный эфир)	27
51	$C_{31}H_{26}N_2O$	<u>83,92</u> 84,13	<u>6,18</u> 5,92	<u>442</u> 442		186-187 (петролейный эфир)	5
52	$C_{20}H_{20}N_2O_2$	<u>75,02</u> 74,98	<u>5,32</u> 6,29	<u>320</u> 320	0,60 (н)	182-183 (бензол- петролейный эфир)	97
53	$C_{21}H_{22}N_2O_2$	<u>75,37</u> 75,42	<u>6,60</u> 6,63	<u>334</u> 334	0,77 (н)	118-120 (бензол- петролейный эфир)	89
54	$C_{21}H_{22}N_2O_2$	<u>75,48</u> 75,45	<u>6,59</u> 6,63	<u>334</u> 334	0,56 (н)	69-70 (бензол- петролейный эфир)	28
55	$C_{22}H_{24}N_2O_2$	<u>75,78</u> 75,83	<u>6,90</u> 6,94	<u>348</u> 348	0,62 (н)	145-146 (бензол- петролейный эфир)	34
56	$C_{20}H_{20}N_2O_2$	<u>75,05</u> 74,98	<u>5,58</u> 6,29	<u>320</u> 320	0,58 (н)	159-160 (бензол- петролейный эфир)	97
57	$C_{21}H_{22}N_2O_2$	<u>75,40</u> 75,42	<u>6,59</u> 6,63	<u>334</u> 334	0,68 (н)	151-152 (бензол- петролейный эфир)	75
58	$C_{14}H_{16}N_2O_2$	<u>68,78</u> 68,83	<u>7,72</u> 6,60	<u>244</u> 244	0,71 (г)	масло	46
59	$C_{15}H_{18}N_2O_2$	<u>69,69</u> 69,74	<u>7,10</u> 7,02	<u>258</u> 258	0,78 (г)	62-63 (петролейный эфир)	40
60	$C_{20}H_{20}N_2O_2$	<u>74,88</u> 74,58	<u>6,33</u> 6,29	<u>320</u> 320	0,60 (н)	86-87 °С (бензол- петролейный эфир)	55

1	2	3	4	5	6	7	8
<b>61</b>	$C_{23}H_{24}N_2O_4$	<u>70,83</u> 70,39	<u>6,22</u> 6,16	<u>392</u> 392	086 (б)	118–119 °С (бензол–петролейный эфир)	22
<b>62</b>	$C_{19}H_{16}N_2O$	<u>79,06</u> 79,14	<u>5,65</u> 5,59	<u>288</u> 288	0,70 (к)	315–318 (этанол)	25
<b>63</b>	$C_{20}H_{18}N_2O$	<u>79,38</u> 79,44	<u>6,09</u> 6,00	<u>302</u> 302	0,68 (к)	284–286 (этанол)	57
<b>64</b>	$C_{14}H_{14}N_2O$	<u>74,31</u> 74,42	<u>6,24</u> 6,07	<u>226</u> 226	0,34 (к)	142–143 (этанол)	94
<b>65</b>	$C_{15}H_{16}N_2O$	<u>74,97</u> 75,22	<u>6,71</u> 6,68	<u>240</u> 240	0,53 (к)	232–233 (этанол)	46
<b>66</b>	$C_{16}H_{16}N_2O_3$	<u>67,59</u> 67,70	<u>5,67</u> 5,43	<u>284</u> 284	0,49 (д)	211–212 (этанол)	76
<b>67</b>	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	<u>68,44</u> 68,75	<u>6,08</u> 5,92	<u>298</u> 298	0,47 (д)	155–157 (этанол)	80
<b>68</b>	$C_{20}H_{18}N_2$	<u>83,69</u> 83,88	<u>6,56</u> 6,34	<u>286</u> 286	0,50 (д)	244–245 (петролейный эфир)	54
<b>69</b>	$C_{21}H_{20}N_2$	<u>83,48</u> 83,96	<u>6,96</u> 6,71	<u>300</u> 300	0,44 (з)	238–239 (петролейный эфир)	50
<b>70</b>	$C_{19}H_{16}N_2O$	<u>79,19</u> 79,14	<u>5,60</u> 5,59	<u>288</u> 288	0,70 (к)	192–193 (этанол)	73
<b>71</b>	$C_{20}H_{18}N_2O$	<u>79,39</u> 79,44	<u>6,05</u> 6,00	<u>302</u> 302	0,84 (к)	>276 (этанол)	70
<b>72</b>	$C_{19}H_{16}N_2O$	<u>79,15</u> 79,14	<u>5,62</u> 5,59	<u>288</u> 288	0,53 (л)	>276 (этанол)	64
<b>73</b>	$C_{20}H_{18}N_2O$	<u>79,37</u> 79,44	<u>6,09</u> 6,00	<u>302</u> 302	0,60 (и)	>276 (толуол)	75
<b>76</b>	$C_{19}H_{16}N_2O$	<u>79,08</u> 79,14	<u>5,69</u> 5,59	<u>288</u> 288	0,65 (в)	121–122 °С (этиловый спирт)	45

\*масс-спектрометрически

бензол (а), бензол : этилацетат 10 : 1 (б), бензол : этилацетат 5 : 1 (в), бензол : этилацетат 3 : 1 (г), бензол : этилацетат 1 : 1 (д), бензол : гексан 3 : 1 (е), бензол + 1 капля этилацетата (ж), этилацетат : метанол 10 : 1 (з), этилацетат–метанол 3 : 1 (и), этилацетат–метанол 4 : 1 (к), этилацетат–метанол–аммиак 4 : 1: следы (л), бензол – этилацетат 1:4 (м), бензол–этилацетат 15 : 1 (н), хлороформ (о) хлороформ – следы метанола (п).

## Выводы

1. Получена и идентифицирована серия из 24 3-незамещенных 4-,5-,6-нитро- и аминоиндолов, исходных соединений для получения 3-незамещенных в пиррольном кольце пирролохинолинов.

2. Систематически изучено поведение 3-незамещенных 4-, 5-, 6-аминоиндолов в реакциях с  $\beta$ -дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном и дибензоилметаном) и  $\beta$ -кетоксиэфирами (метилловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты, щавелевоуксусным эфиром). Установлено, что все исследуемые амины реагируют как с  $\beta$ -дикетонами, так и с  $\beta$ -кетоксиэфирами независимо от положения аминогруппы и характера  $\alpha$ -пиррольного заместителя с образованием соответствующих индолилениаминов.

3. Разработаны методы направленной гетероциклизации енаминов в соответствующие пирролохинолины с свободным положением 3 пиррольного кольца – структурных аналогов витамина PQQ.

4. На основании квантово-химических расчетов эффективных зарядов на некоторых атомах углерода в различных структурах енаминов, образованных различными аминоиндолами,  $\beta$ -дикетонами,  $\beta$ -кетоксиэфирами, дано объяснение неоднозначного поведения в реакциях циклизации при синтезе пирролохинолинов в различных условиях.

5. На основании экспериментальных и теоретических спектров ЯМР  $^1\text{H}$  изучено тонкое строение полученных индолилениаминов и пирролохинолинов.

## Список литературы

1. Ахвледиани, Р. Н. Синтез и свойства пирролохинолинов, пирролоизохинолинов, пирролофенантридинов и этилендиоксииндолов / Р. Н. Ахвледиани // Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. – Тбилиси.: 1990. – 145с.
2. Надежина, О. С. Изучение влияния новых соединений пирролохинолинового ряда на рост и развитие гриба *PANUS TIGRINUS* / О. С. Надежина, Д. А. Кадималиев, С. А. Ямашкин, И. С. Романова, М. А. Большаков, Н. Б. Бычкова // «Наука и инновации в республике Мордовия», V республиканская научно-практическая конференция, 2006 г.: [материалы]. - Саранск: Изд-во Мордов. Ун-та, 2006. – С. 700-702.
3. Ямашкин, С. А. Влияние фторсодержащих антибиотиков на рост и развитие микроскопических грибов / С. А. Ямашкин, Д. А. Кадималиев, И. С. Романова, О. С. Надежина, М. А. Большаков, Н. Б. Бычкова // «Проблемы биодеструкции техногенных загрязнителей окружающей среды», международная конференция, 2005 г. : [материалы]. – Саратов: Изд-во Сарат. Ун-та, 2005.
4. Toyama, H. PQQ-find for biosynthesis pyrroloquinoline guinone in *Methylobacterium extorquens* AM 1 / H. Toyama, M. E. Lidstrom // *Microbiology*. – 1998. – N 144. – P. 183-191.
5. Гетероциклические соединения: учебное пособие / под ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ. Н. К. Кочеткова, И. Ф. Луценко, Г. Я. Кондратьевой, - М.: Иностранная литература, - 1954. – Т. 3. – 359 С.
6. Robinson, V. The Fischer Indole Synthesis / V. Robinson // Wiley, New York. – 1982. – 923 pp.
7. Sundberg, R. J. The Chemistry of Indoles / R. J. Sundberg // New York: Acad. Press. – 1970. – 143 С.
8. Суворов, Н. Н., Мамаев В. П., Родионов В. М. Синтез производных индола из арилгидразонов (реакция Фишера). – В кн.: Реакции и методы ис-

следования органических соединений. М.: Госхимиздат. – 1959. – Т.9, с. 9-154.

9. Гетероциклические соединения: учебное пособие / под ред. Р. Эльдерфилда, пер. с англ. О. А. Реутова, – М.: Иностранная литература, - 1955. - Т. 4. – 479 С.

10. Общая органическая химия / Пер. с англ. под ред. Н. К. Кочеткова, М., – 1981. – Т.8. – 798 С.

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. Пржевальский, Н. М. Механизм реакции Фишера. Перегруппировка N-метилфенилгидразона циклогексанона и N, N'-диметил-N-фенил-N'-(1-циклогексенил)-гидразина в 9-метил-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол / Н. М. Пржевальский, М. Е. Клецкий, И. И. Грандберг, Л. Ю. Костромина // ХГС. – 1985. – №6. – С. 779-787.

13. Пржевальский, Н. М. Аза-перегруппировка Коупа в органическом синтезе / Н. М. Пржевальский, И. И. Грандберг // Успехи химии. – 1987. – Т. 56. – №5. – 835 С.

14. Высоцкий, Ю. Б. К механизму синтеза индолов по Фишеру. Квантовохимическая трактовка перегруппировки замещенных арилгидразонов циклогексанона в тетрагидрокарбазолы / Ю. Б. Высоцкий, Н. М. Пржевальский, Б. П. Земский, И. И. Грандберг, Л. Ю. Костромина // ХГС. – 1986. – №7. – С. 898-907.

15. Орешкина, Е. А. Синтез пирроло[2,3-h]-, [3,2-g]-, [2,3-f]хинолинов из замещенных 4- и 6-аминоиндолов : Дис...канд.хим.наук: Спец.02.00.03-органическая химия / Морд. гос. пед. ин-т им. М. Е. Евсевьева . – М., 2005 . – 144 с.

16. Романова, Г.А. Синтез функционально замещенных пирроло[3,2-f]-, [2,3-g]-, [3,2-h]хинолинов из 5- и 7-аминоиндолов / Г.А. Романова // Диссер-



тация на соискание ученой степени кандидата химических наук, МГУ им. М.В. Ломоносова, химический факультет. – М.: 2004. –145с.

17. 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 щавелевоуксусного эфира : Дис...канд.хим.наук: Спец.02.00.03-органическая химия / Морд. гос. пед. ин-т им. М. Е. Евсевьева . – М., 2007 . – 110 с.

18. Chapman, N. B. Synthesis of some 5-substituted-2-methyltryptamines and their N-mono- and -di-alkyl derivatives / N. B. Chapman, K. Clarke, H. Hughes // *J. Chem. Soc.* – 1965. – P. 1424-1428.

19. Грандберг, И. И., III. Синтез индолов по Фишеру под действием алкилирующих агентов / И. И. Грандберг, Д. В. Сибирякова, Л. В. Бровкин // *ХГС.* – 1969. – №1. – С. 94-96.

20. Carlin, R. B. The Fischer Indole Synthesis. IV. Halogen Interchange during the Zinc Halide Induced Fischer Reactions of Acetophenone 2,6-Dihalophenylhydrazones / R. B. Carlin, G. W. Larson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1957. – Vol. 79. – № 4. – P. 934–941.

21. Carlin, R. B. The Fischer Reaction of Cyclohexanone Mesitylhydrazone. Evidence of a 1,4-Methyl Migration / R. B. Carlin, M. S. Moores // *J. Am. Chem. Soc.* – 1962. – Vol. 84. – № 21. – P. 4107–4112.

22. Fusco, R. Fischer synthesis of indoles from 2,6-disubstituted arylhydrazones / R. Fusco, F. Sannicoló // *J. Heterocyclic Chem.* – 1978.

23. Fitzpatrick, J. Notes - Noncatalytic Fischer Indole Synthesis / J. Fitzpatrick, R. Hiser // *J. Org. Chem.* – 1957. – Vol.22. -№ 12. – P. 1703–1704.

24. Samsoniya Sh. A. Indole derivatives. Some aspects of the E. Fischer reaction / Sh. A. Samsoniya, I. Sh. Chikvaidze, D. O. Kadzhrishvili, N. N. Barbakadze, N. O. Narimanidze // *J. Heterocyclic Chem.* – 2010. – Vol. 46. – № 6.

25. Мумладзе, Э. А., Синтез 2-(п-аминофенил)индола / Э. А. Мумладзе, И. Ш. Чикваидзе, III. А. Самсония. Т. А. Козин, Н. Н. Суворов // *Сообщ. АН ГССР,* – 1985. – Т.119. – С. 313-316.

26. Каджришвили, Д. О. Синтез 5-галогенпроизводных 2-аминофенилиндолов / Д. О. Каджришвили, Н. М. Яшвили, Н. Ш. Самсония, Н. Ш. Ломадзе, И. Ш. Чикваидзе // *Georian Engineering News*, – 2000. – №2. – С. 111-113.

27. Samsoniya, Sh. Bisindol 39. Synthesis of the new derivatives of bis(1H-indolo-5-yl)methane / Sh. Samsoniya, I. Chicvaidze, N. Narimanidze, N. Tsetsadze // *Proc. Georg. Acad. Sci. Chem. Series/* – 2003. – vol. 29. – №3-4, pp. 222-224.

28. Гуревич, П. А. Фосфорсодержащие производные индола и пиррола / П. А. Гуревич, В. А. Ярошевская // *ХГС*. – 2000. – №12. – С. 1587-1633.

29. Серрей, А. Справочник по органическим реакциям : пер. с англ. : именные реакции в органической химии / А. Серрей . – М. : Госхимиздат, 1962 . – 300 с.

30. Юровская, М. А. Новая жизнь классических реакций в химии гетероциклических соединений, содержащих пиррольный фрагмент / М. А. Юровская, Р. С. Алексеев // *ХГС*. – 2013. – №10. – С. 1507-1536.

31. Mentzer C., Molho D., Berguer Y., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1950.

32. Buchman G., Lindov R., *Wissenschaftliche Z. Tech.Hochsch. Chem.* 1963.

33. Buchman G., Lindov R., *Plaste Kautsch.* 1964.

34. Fujiwara R., Nitta K., Ichikawa S., Jpn. Patent 74 133 369; *Chem. Abstr.* 1975.

35. Schmitt, J. Indoles. Preparation of substituted 2-aryl-3H-indole-3-ones II / J. Schmitt., C. Perrin, M. Langlois, M. Suquet // *Bull. Soc. Chim.* – 1969. – № 4. – P. 1227

36. Weygard F., Richter E., *Chem. Ber.* 1955.

37. Malesani, G. Synthesis of 4 7 di hydroxy and 4 7 di oxo derivatives of 2 phenyl indoles / G. Malesani, G. Chiarelotto, F. Galiano // *Eur. J. Med. Chem.* – 1976. – Vol. 11. – № 3. – P. 241–246.

38. Визер, С. А. Синтез индолсодержащих систем циклизацией ацетиленовых и алленовых соединений / С. А. Визер, В. М. Дембицкий, Е. Х. Де-

дешко, К. Б. Ержанов // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Т. 3. Химия синтетических индольных систем / под ред. В. Г. Карцева. М.: ISB PRESS, 2004. С. 104-135.

39. Fujiwara, J. Nucleophilic Aromatic Substitution by Organoaluminum Reagents. Application to the Synthesis of Indoles / J. Fujiwara, Y. Fukutani, H. Sano, K. Maruoka, H. Yamamoto // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – Vol. 105. – № 24. – P. 7177–7179.

40. Cacchi, S. Palladium-catalyzed cyclization of 2-alkynylanilines to 2-substituted indoles under an acidic two-phase system / S. Cacchi // *J. Organomet. Chem.* – 1994. – Vol. 475. – № 1-2. – P. 289–296.

41. Kamijo, S. Copper-catalyzed tandem reaction between imines and alcohols leading to indoles / S. Kamijo, Y. Sasaki, Y. Yamamoto // *Tetrahedron Lett.* 2004. – Vol. 45. – № 1. – P. 35–38.

42. Hiroya, K. Efficient construction of indole rings from 2-ethynylaniline derivatives catalyzed by copper(II) salts and its application to the tandem cyclization reactions / K. Hiroya, S. Itoh, M. Ozawa, Y. Kanamori, T. Sakamoto // *Tetrahedron Letters.* – 2002. – Vol. 43. – № 7. – P. 1277–1280.

43. Горгос, В. И. Синтез 2-ацилиндолов из  $\alpha$ -(N-изатинил)кетонсв / В. И. Горгос, Л. М. Зорин, М. А. Рехтер // *ХГС.* – 1983. – №11. – С. 1490-1492.

44. Чикваидзе, И. Ш. Деформирование некоторых 2-замещенных индол-3-альдегидов / И. Ш. Чикваидзе, Ш. А. Самсония, Т. Г. Нариндошвили, Н. В. Кобахидзе // *ХГС.* – 2000. – №11. – С. 1561.

45. Великородов, А. В. Хиноны и хиноидные соединения в синтезе и модификации индолов / А. В. Великородов // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Т. 3. Химия синтетических индольных систем / под ред. В. Г. Карцева. М.: ISB PRESS, 2004. С. 60–104.

46. Bergman, J. A new versatile synthesis of 4-nitroindoles / J. Bergman, P. Sand, U. Tilstam // *Tetrahedron Letters.* – 1983. – Vol. 24. – № 34. – P. 3660–3665.

47. Bartoli, G. A new approach to the synthesis of 2-substituted indoles: reaction of dimetallated ortho-trimethylsilylmethylanilides with esters / G. Bartoli, G. Palmieri, M. Petrini // *Tetrahedron Letters*. – 1990. – Vol. 46. – № 4. – P. 1379–1384.
48. Жунгиету, Г. И., Бутылин, В. А., Кост, А. Н. Препаративная химия индола. – Кишнев: Штиинца, 1975. – С. 34-35.
49. Зинченко, Е. А. Ориентация при нитровании производных 5-оксииндола // Е. А. Зинченко, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост // *ХГС*. – 1973. – № 12. – С. 1646-1653.
50. Юдин, Л. Г. Химия индола / Л. Г. Юдин, А. И. Павлюченко, В. А. Будылин, В. И. Мишкин, А. Н. Кост // *ХГС*. – 1971. – №11. – С. 1506-1511.
51. Будылин, В. А. Электрофильное замещение в бензольном кольце индольных соединений / В. А. Будылин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост // *ХГС*. – 1980. – №9. –С.1181–1199.
52. Noland W. E., Smith L. R., Johneon D. C. // *L. Org. Chem.* - 1963. – Vol. 28. – P. 2262.
53. Wayland, E. Nitration of Indoles. IV. The Nitration of 2-Phenylindole / E. Wayland, R. Kent, R. Smith // *J. Org. Chem.* – 1966. – Vol. 31. – № 1. – P. 65–69.
54. Gonzales A., Galvez C., *Synthesis*, 1983.
55. Чикваидзе И. Ш., Самсония Ш. А. , Нариндошвили Т. Г., *Georg. Engineering News*, 1999.
56. Юдин, Л. Г. Химия индола ХLI. Ориентирующие влияние заместителей при нитровании протонированных индолов / Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, Е. Я. Зинченко, А. Г. Жигулин // *ХГС*. – 1974. – № 8. – С.1070–1078.
57. Каменов, Л. Химия индола ХVIII. Синтез пространственно затрудненных 3-ацилиндолов / Л. Каменов, Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, А. Н. Кост // *ХГС*. – 1970. – № 7. –С.923–926.
58. Реакции и методы исследования органических соединений. М.: Госхимиздат. – 1959. – Т.6, с. 98-100.

59. Кост, А. Н. Химия индола. XXV. Бромирование бензольного кольца алкилиндолов / А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, В. А. Будылин, М. Р. Абдуллаев // ХГС. – 1971. – С.1512–1527.
60. Balogh-Hergovic, E. The Chlorination of Indoles by Copper(II) Chloride / E. Balogh-Hergovic, G. Speier // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 1986. – P. 2305-2308.
61. Zhungietu, G. I. Acetylation of methylindoles in the presence of perchloric acid / G. I. Zhungietu, B. P. Sukhanyuk, G. A. Protsap // J. Heterocyclic Chem. – 1970. – Vol. 6. – № 8. – P. 985-986.
62. Берестовицкая, В. М. Синтез  $\beta$ -нитроэтил(винил)индолов / В. М. Берестовицкая, Н. И. Абоскалова, С. В. Макаренко // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Т. 3. Химия синтетических индольных систем / под ред. В. Г. Карцева. М.: ISB PRESS, 2004. С. 34–59.
63. Русинов, В. Л. Прямое введение индолов в азины / В. Л. Русинов, Г. В. Зырянов, О. Н. Чупахин // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Т. 3. Химия синтетических индольных систем / под ред. В. Г. Карцева. М.: ISB PRESS, 2004. С. 272–305.
64. Макеев, Д. А. Реакции 2-трифторацетилхромонов с индолами и ди-аминами / Д. А. Макеев, М. А. Барабанов, Р. А. Иргашев, В. Я Сосновских //Сборник тезисов докладов Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология». – Екатеринбург: УрГУ, 2012.
65. Ямашкин, С. А. Нитроиндолы, аминокиндолы, пирролохинолины / С. А. Ямашкин // Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. В 3-х т. Т. 3. «Химия синтетических индольных систем» ; под ред. В. Г. Карцева, 2004. – С. 472 – 498.
66. Терентьев, П. Б. Масс-спектрометрия в органической химии / П. Б. Терентьев. – М. : Высш. школа, 1979. – 223 с.
67. Ямашкин, С. А. Синтез пирроло[2,3-h] из 2,3-диметил-4-амино- и 2,3-триметил-4-аминоиндолы / С. А. Ямашкин, Е. А. Орешкина, Н. В. Жукова // ХГС. – 2007. – № 8. – С. 1234–1242.

68. Makosza, M. Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen as a Tool for the Synthesis of Indole and Quinoline Derivatives / M. Makosza, K. Wojciechowski // *Heterocycles*. – 2001. – Vol. 54. – № 1. – P. 445–474.

69. Moskalev, N. A. Novel Simple Method of Synthesis of 2-Amino-4-(6-) nitroindoles via Base Promoted Condensation of m-Nitroanilines with Nitriles / N. Moskalev, M. Makosza // *Heterocycles*. – 2000. – Vol. 52. – С. 533–536.

70. Moskalev, A. Novel Method of Indole Ring System Construction: One-Pot Synthesis of 4- and 6-Nitroindole Derivatives via Base Promoted Reaction Between 3-Nitroaniline and Ketones / N. Moskalev, M. Makosza, // *Tetrahedron Lett.* – 1999. – Vol. 40. – P. 5395–5398.

71. Moskalev, N. Synthesis of 4- and 6-substituted nitroindoles / N. Moskalev, M. Barbasiewicz, M. Makosza // *Tetrahedron*. – 2004. – Vol. 60. – P. 347 – 358.

72. Ямашкин, С. А. Синтез некоторых нитро- и аминоиндолов / С. А. Ямашкин, М. А. Юровская // *ХГС*. – 1999. – № 12. – С. 1630–1636.

73. Ямашкин, С. А. Пирролохинолины / С. А. Ямашкин, М. А. Юровская // *ХГС*. – 2001. – № 12. – С. 1585 – 1610.

74. 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 // *ХГС* – 2003. – № 9. – С. 1354–1363.

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

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

77. Шарбатьян, П. А. О 3-(индолиламино)винилкетонах / П. А. Шарбатьян, С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин // ХГС. – 1977. – № 1. – С. 73 – 78.

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

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

80. Ямашкин, С. А. Синтез пирролохинолинов / С. А. Ямашкин, Н. Я. Борискина // Химия гетероцикл. соед. – 1989. – № 2. – С. 288–230.

81. Алямкина Е. А., Ямашкин С. А., Артаева Н. Н., Юровская М. А. Использование 4-амино-2-фенилиндолов в синтезе пирролохинолинов по реакции Комба // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. – 2010. – Т. 51, № 5. – С. 402 408.