

На правах рукописи

Позднякова

Позднякова Ольга Васильевна

**СИНТЕЗ ПИРРОЛОХИНОЛИНОВ НА ОСНОВЕ
3-НЕЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОИНДОЛОВ**

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата
химических наук

Саранск - 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Мордовский государственный педагогический институт имени М. Е. Евсевьева»

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Ямашкин Семен Александрович

Официальные оппоненты: **Травень Валерий Фёдорович**
доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии ФГБОУ
ВПО «Российский химико-
технологический университет имени
Д. И. Менделеева»

Пржевальский Николай Михайлович
доктор химических наук, профессор
кафедры физической и органической
химии ФГБОУ ВО «Российский
государственный аграрный университет –
МСХА имени К. А. Тимирязева»

Ведущая организация: Федеральное государственное
автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский
университет дружбы народов»

Защита состоится "19" июня 2015 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 по химическим наукам при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет, ауд. 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М. В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27.

Автореферат диссертации размещен на сайте химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (<http://www.chem.msu.ru>) и на сайте ВАК (<http://vak.ed.gov.ru>).

Автореферат разослан «___» _____

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 501.001.97,
кандидат химических наук



Синикова Н. А.

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. 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. 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.

Цель работы. Провести систематическое изучение реакций 4-,5-,6-аминоиндолов со свободным положением 3 с β -дикетонами и β -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 соответствующие аминоиндолы, в том числе неописанные в литературе.

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

3. Выявить влияние характера α -пиррольного заместителя и положения аминогруппы 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 ^1H , масс-спектральные характеристики полученных новых соединений для установления их 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 PQQ, на основе β -незамещенных 4-,5-,6-аминоиндоллов и ацетилацетона, дибензоилметана, метилового и этилового эфиров ацетоуксусной кислоты, щавелевоуксусного эфира.

Обнаружено неоднозначное поведение 3-незамещенных индолил-6-енаминокетонов и некоторых енаминов из 4-,5-аминоиндоллов в реакциях циклизации. Предложен квантово-химический подход для объяснения невозможности превращения индолил-6-енаминокетонов и некоторых индолил-4-, 5-енаминов 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 дает возможность для предварительной оценки возможного использования тех или иных 3-незамещенных 4-,5-,6-аминоиндоллов 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 техноло-

гия» (Екатеринбург, 2012 г.), Международной молодежной научно-практической конференции «Путь в науку» (г. Ярославль, 2013 г.).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 6 статей и 7 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.

Основное содержание работы

1 Синтез исходных соединений

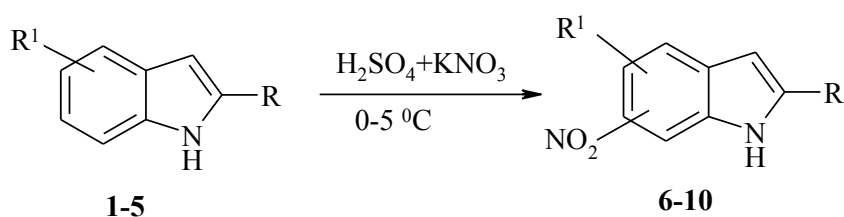
Для решения поставленных в работе задач нам необходимо было получить 3-незамещенные индолы, нитроиндолы и аминоиндолы.

1.1 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**). По такой же схеме синтезированы 6-метил-2-фенилиндол (**3**), 2-метилиндол (**4**), 7-Метил-2-фенилиндол (**5**).

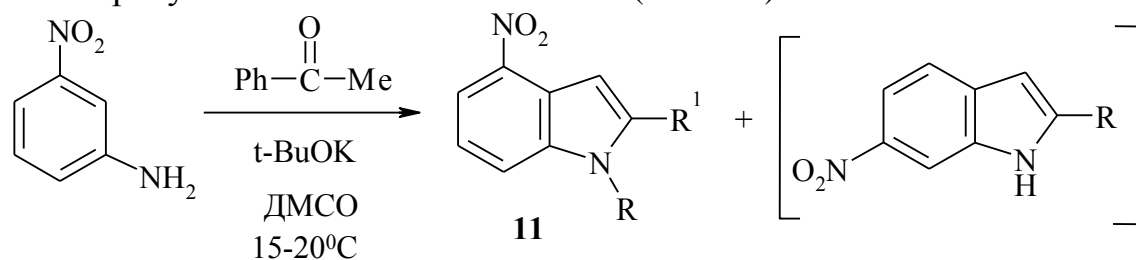
1.2 Синтез 3-незамещенных нитроиндолов

Нитроиндолы **6-9** получали прямым нитрованием нитрующей смесью соответствующих индолов (**1-4**).

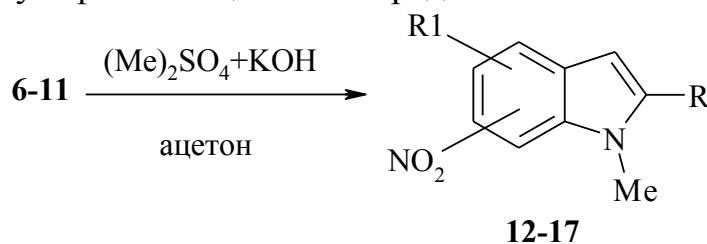


1 R=Me, R¹=5-Me; **2** R=Ph, R¹=5-Me; **3** R=Ph, R¹=6-Me; **4** R=Me, R¹=H; **5** R=Ph, R¹=7-Me, (37%);
6-NO₂: **6** R=Me, R¹=5-Me, (82%); **7** R=Ph, R¹=5-Me, (93%);
5-NO₂: **8** R=Ph, R¹=6-Me; **9** R=Me, R¹=H; **10** R=Ph, R¹=7-Me, (98%).

4-нитро-2-фенилиндол (**11**) синтезировали из мета-нитроанилина и ацетофенона в присутствии сильного основания (*t*-BuOK).



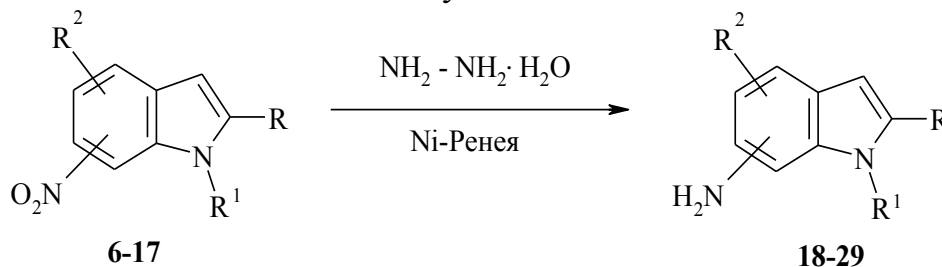
Все *N*-метилнитроиндолы получали из неметилированных путем алкилирования диметилсульфатом в щелочной среде.



6-NO₂ : **12** R=Me, R¹=5-Me; **13** R=Ph, R¹=5-Me;
 5-NO₂ : **14** R=Ph, R¹=6-Me, (99%); **15** R=Me, R¹=H, (98%); **16** R=Ph, R¹=7-Me;
 4-NO₂ : **17** R=Ph, R¹=H, (90%).

1.3 Синтез 3-незамещенных аминоиндолов

Синтезированные нитроиндолы **6-17** восстановлены гидразин гидратом в присутствии Ni-Ренея до соответствующих аминоиндолов **18-29**.



6-NH₂ : **18** R=Me, R²=5-Me, R¹=H, (95%); **19** R=Ph, R¹=H, R²=5-Me, (89%);
24 R=R¹=Me, R²=5-Me; **25** R=Ph, R¹=Me, R²=5-Me.
 5-NH₂ : **20** R=Ph, R¹=H, R²=6-Me; **21** R=Me, R¹=R²=H;
26 R=Ph, R¹=Me, R²=6-Me, (90%); **27** R=R¹=Me, R²=H, (87%); **22** R=Ph, R¹=H, R²=7-Me, (83%);
28 R=Ph, R¹=Me, R²=7-Me, (90%).
 4-NH₂ : **23** R=Ph, R¹=R²=H, (86%); **29** R=Ph, R¹=Me, R²=H, (94%).

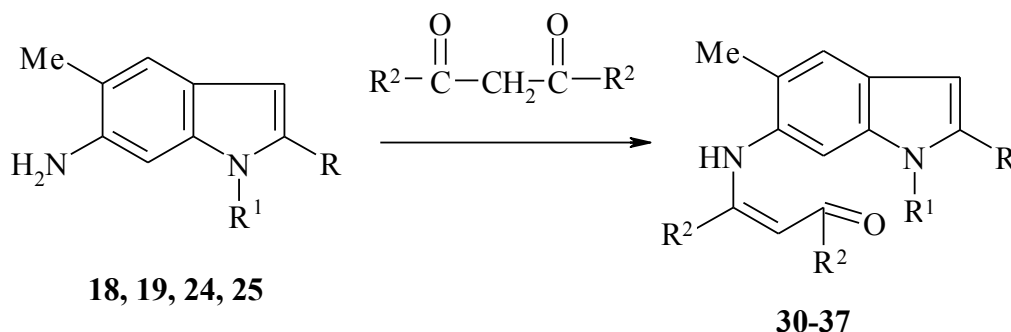
Физико-химические характеристики исходных соединений **1-29**, описанных ранее, соответствуют литературным данным. Строение синтезированных впервые – доказано комплексом физико-химических методов.

2 Первичная конденсация аминоиндолов с β -диоксосоединениями

2.1 Реакции 6-аминоиндолов с свободным положением 3 с β -диоксосоединениями (β -дикетонами и β -кетозэфирами)

Полученные нами аминоиндолы **18** – **29** далее были исследованы в реакциях с β -дикарбонильными соединениями и β -кетозэфирами.

Мы установили, что аминоиндолы **18**, **19**, **24**, **25** при кипячении в ацетилацетоне и нагревании с дибензоилметаном превращаются в соединения **30–37**, то есть реакция реализуется исключительно за счет аминогруппы.



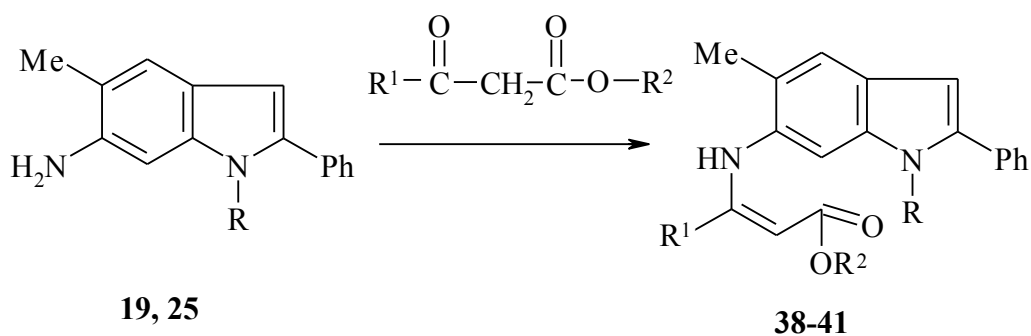
18 R=Me, R¹=H; **19** R=Ph, R¹=H; **24** R=R¹=Me; **25** R=Ph, R¹=Me;
30 R=R²=Me, R¹=H, (58%); **31** R=Ph, R¹=H, R²=Me, (84%); **32** R=R¹=R²=Me, (50%);
33 R=Ph, R¹=R²=Me, (30%); **34** R=Me; R¹=H, R²=Ph, (34%); **35** R=R²=Ph, R¹=H, (37%);
36 R=R¹=Me, R²=Ph, (18%); **37** R=R²=Ph, R¹=Me, (22%).

В спектрах ЯМР ¹H енаминкетонов **30–37** наблюдаются характеристические для енаминов сигналы протонов групп =CH, 6–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.

Енамины **30–37** довольно легко подвергаются распаду под действием электронного удара. На основании наличия фрагментных ионов [M–OH]⁺, [M–(COR²)]⁺, [M–(CH₂COR²)]⁺, [M–(R²C=CH–COR²)]⁺ можно констатировать, что в газовой фазе для исследованных соединений помимо енаминкетонной имеются енольная и иминная формы.

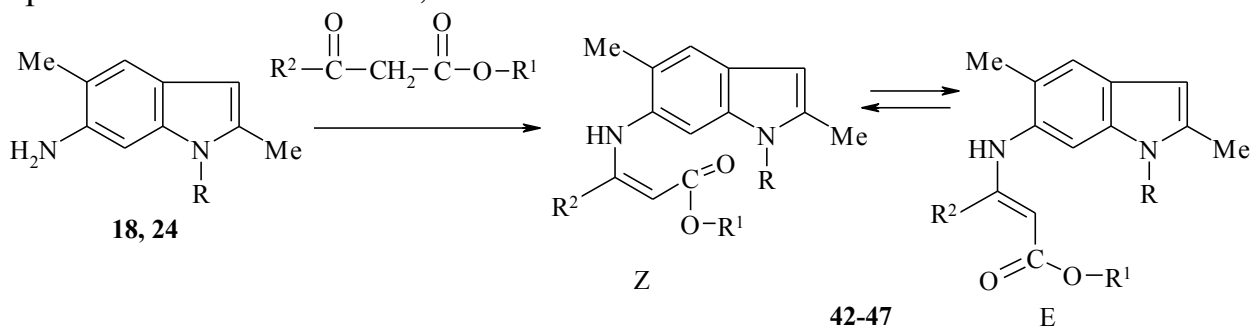
При первичном взаимодействии аминоиндолов **18,19, 24,25** с кетозэфирами можно было ожидать образования нескольких продуктов: с участием аминогруппы или третьего углеродного атома индола, с участием карбонильной группы или сложноэфирной группы кетозэфира.

Однако аминоиндолы **19, 25** в реакции с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты дают енамины **38–41**, которые в растворе ДМСО-d₆ существуют исключительно в Z-форме.



19 R=H; **25** R=Me; **38** R=H, R¹=R²=Me, (82%); **39** R=R¹=R²=Me, (89%);
40 R=H, R¹=Me, R²=Et, (80%); **41** R=R¹=Me, R²=Et, (68%).

Нами прослежено влияние на ход реакции с кетоэфирами характер заместителя в α -положении пиррольного кольца, используя α -метилиндолы. Установлено, что реакция амина **18** с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты реализуется также, как и в случае фенилзамещенных аминоксидолов, за счет аминогруппы аминоксидола и карбонильной группы кетоэфира, с образованием енаминов **42, 43**.



18 R=H; **24** R=Me; **42** R=H, R¹=R²=Me (Z:E, 4:1), (38%); **43** R=H, R¹=Et, R²=Me (Z:E, 4:1), (40%);
44 R=R¹=R²=Me (Z:E, 1,5:1), (44%); **45** R=R²=Me, R¹=Et (Z:E, 1,5:1), (50%);
46 R=H, R¹=Et, R²=COOEt (Z), (53%); **47** R=Me, R¹=Et, R²=COOEt (Z), (38%).

Однако анализируя экспериментальные и теоретические спектры ЯМР ¹H для енаминов **42, 43** в ДМСО-d₆ выявляется смесь Z, E – изомеров в соотношении 4:1 соответственно по интегральной интенсивности сигналов характеристических протонов.

N-метилованный аминоксидол **24** реагирует с эфирами ацетоуксусной кислоты аналогично амину **18** с образованием соответствующих енаминов **44, 45**. В их спектрах ЯМР ¹H в ДМСО-d₆ 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 существование Z-формы.

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 слабому 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 ^1H .

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.

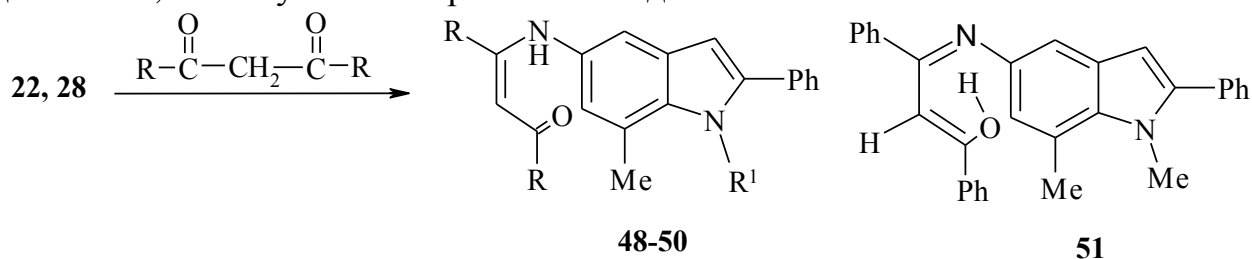
Реакция аминов **18**, **24** с щавелевоуксусным эфиром также реализуется за счет аминогруппы индола и карбонильной группы кетоэфира с образованием енаминов **46**, **47**. Судя по химическим сдвигам сигналов $=\text{CH}$ и 6-NH в DMSO-d_6 енамины **46**, **47** имеют исключительно *Z*-форму.

2.2 Реакции 5-аминоиндолов с свободным положением 3 с β -диоксосоединениями (β -дикетонами и β -кетоэфирами)

Нами также проведены исследования влияния на ход реакции с β -дикарбонильными соединениями (β -дикетонами и β -кетоэфирами) расположения аминогруппы в аминоиндоле.

С этой целью изучено поведение различно замещенных 5-аминоиндолов со свободным положением 3.

Так при использовании ацетилацетона в реакции конденсации с аминоиндолами **22**, **28** получены с хорошим выходом енаминокетоны **48** и **49**.



48 R=Me, R¹=H, (86%); **49** R=R¹=Me, (70%); **50** R=Ph, R¹=H, (27%); **51** R=Ph, R¹=Me, (5%).

В случае использования дибензоилметана в реакции с амином **27** результаты оказались аналогичными и был получен соответствующий енаминокетон **50**.

Енаминокетонная структура соединения **50** также подтверждена спектрами ЯМР ^1H .

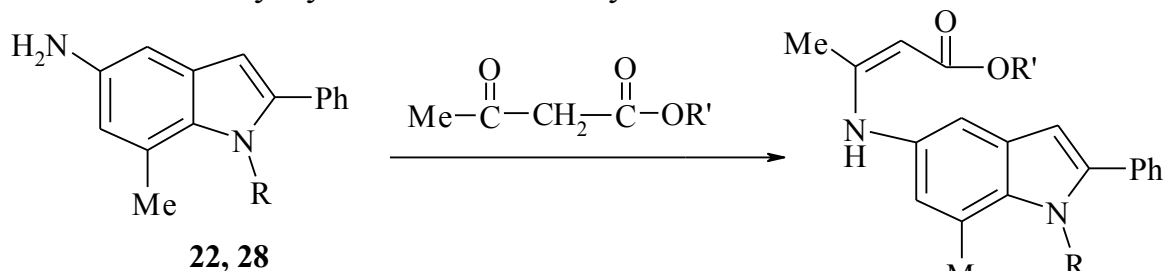
О тонком хелатированном *Z*-строении енаминкетонов судили по химическому сдвигу сигнала винильного протона.

Масс-спектральный распад соединений **48-50** осуществляется по той же схеме, что и енаминокетонов, полученных из 6-аминоиндолов.

Из реакционной массы, полученной после нагревания смеси амина **28** и дибензоилметана выделено (с небольшим выходом) соединение **51**, которому согласно спектральным данным приписана иминоенольная структура с *cis*-*S*-*cis* строением. Об этом свидетельствует отсутствие сигнала N-H в спектре ЯМР ^1H 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** характе-

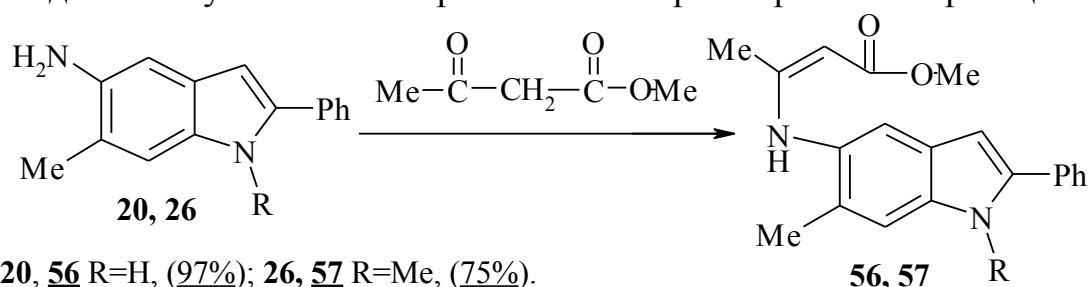
ризуется низкоинтенсивным (1 %) пиком молекулярного иона и сигналами ионов $[M - OH]^+$ (31 %), $[M - OH - H]^+$ или $[M - H_2O]^+$ (100 %). Фрагментация с элиминированием радикала OH свидетельствует о енольной форме соединения **51**, который далее с потерей водорода от иона $[M - 17]^+$, либо сразу с отщеплением воды превращается в соответствующий пирролохинолин.

При нагревании аминокиндолов **22**, **28** с метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты в абсолютном бензоле в присутствии каталитических количеств ледяной уксусной кислоты получены енамины **52–55**.



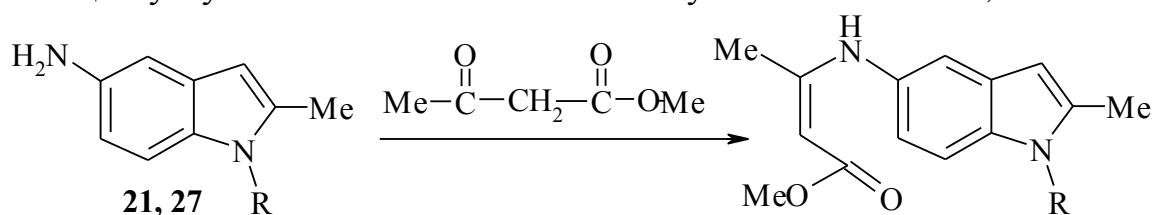
22 R=H; **28** R=Me; **52** R=H, R'=Me, (97%); **53** R=R'=Me, (89%);
54 R=H, R'=Et, (28%); **55** R=Me, R'=Et, (34%).

При нагревании аминокиндолов **20**, **26** в тех же условиях 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.



20, **56** R=H, (97%); **26**, **57** R=Me, (75%).

При нагревании аминокиндолов **21**, **27** в тех же условиях с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты нами были получены енамины **58**, **59**.



21, **58** R=H, (46%); **27**, **59** R=Me, (40%).

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 $[M - MeOH]^+$ с m/z 226 (100 %); 2) элиминирует метилформиат, превращаясь в ион пирролоиндола $[M - HCOOMe]^+$ с m/z 197 (12 %). Остальные фрагментные ионы образуются за счет элиминирования метильных и метоксильного радикалов, что согласуется с аналогичными направлениями распада

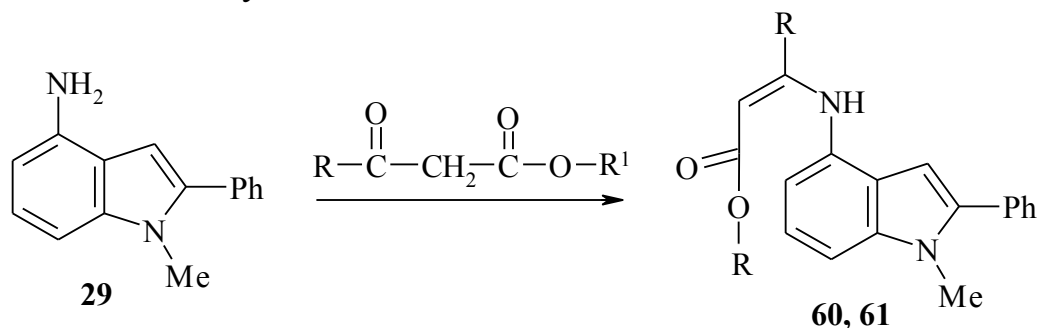
ариламинокротонатов, полученных из 6-амино-2,5-диметилиндола и ацетоуксусного эфира и наряду с данными спектров ЯМР ^1H позволяет приписать енаминое строение соединению **59**, полученного в реакции конденсации 5-амино-1,2-диметилиндола с метиловым эфиром ацетоуксусной кислоты.

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 %).

Анализируя спектры ЯМР ^1H соединений **52–55**, мы пришли к выводу о существовании их в растворе DMCO-d_6 исключительно в *Z*-форме, в отличие от соединений, полученных из 6-аминоиндолов

2.3 Реакции 4-аминоиндолов с свободным положением 3 с β -диоксосоединениями (β -дикетонами и β -кетозэфирами)

Нами изучены также реакции 4-амино-1-метил-2-фенилиндола (**29**) с β -кетозэфирами (метиловый эфир ацетоуксусной кислоты, диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты). При этом установлено, что первичное взаимодействие выше названного aminoиндола **29** и кетозэфиров осуществляется за счет аминогруппы индола и карбонильной функции кетозэфира. В результате нами выделены соответствующие енамины **60, 61**.



60 $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$, (55%); **61** $\text{R} = \text{COOEt}$, $\text{R}^1 = \text{Et}$, (22%).

На основании приведенных данных, а именно наличие в спектре сигналов $=\text{CH}$ и $4-\text{NH}$ и величин их химических сдвигов можно утверждать об тонкой *Z*-енаминной структуре соединения **60, 61**.

Итак нами установлено, что независимо от характера заместителя в α -положении (Me , Ph) реакции 3-незамещенных aminoиндолов с β -дикетонами и β -кетозэфирами протекает исключительно с образованием енаминов с участием аминогруппы. Продуктов взаимодействия диоксосоединений по положению 3 пиррольного кольца не обнаруживается. Следует также отметить, что кетозэфиры (метиловый, этиловый эфиры ацетоуксусной кислоты, щавелевоуксусный эфир) реагирует с аминами за счет карбонильной группы, но не сложноэфирной. Большинство полученных енаминов, кроме некоторых, в DMCO-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-аминоиндолы и β -кетозэфиров (метилловый и этиловый эфир ацетоксусной кислоты). Необходимо отметить также низкую реакционную способность 4-аминоиндолы 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 кетозэфирами, что выражается в временном интервале протекания первичных реакций конденсации.

3 Синтез пирролохинолинов из 3-незамещенных индолиленаминокетонлов и индолиленаминокетозэфиров

Мы провели систематическое изучение поведения 3-незамещенных индолиленаминов в реакциях циклизации с целью разработки методов синтеза различно сочлененных пирролохинолинов.

3.1 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, пиррольном кольцах и у атома азота, енамины **30–47** были подвергнуты реакции циклизации в различных условиях.

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

При проведении исследований по поведению енаминокетонлов **30–37** в реакции циклизации под действием различных кислотных агентов (CF_3COOH , H_2SO_4 , 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 С(13) по атому С(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.

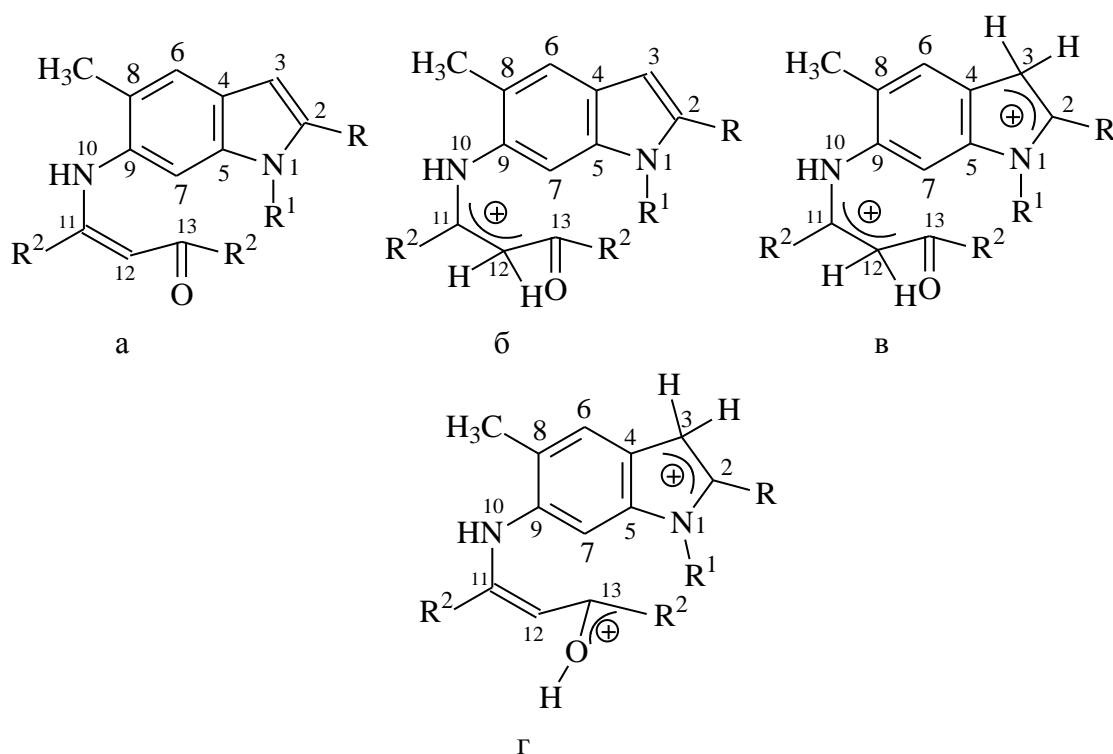


Рисунок 1.

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

Для этого были проведены квантово-химические расчеты эффективных зарядов (в ат. ед.) на атомах молекул различно протонированных соединений **30–37** (системы **а**, **б**, **в**, **г**).

По результатам расчетов атом C(7) в молекулах соединений **30–37** (система **а**) имеет отрицательный эффективный заряд, величина которого меняется в интервале 0,129–0,135 ат. ед. 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 самый значительный отрицательный эффективный заряд. На рисунке 1 также представлены рассмотренные монопротонированные формы молекул соединений **30–37** (система **б**).

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 тоже 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 С(7) и С(3) открывает возможность дополнительного протонирования пиррольного кольца по атому С(3) в кислотной среде исследуемой реакции, но не электрофильного замыкания пиридинового цикла с участием атомов С(7), С(13). Следует отметить, что величины положительного эффективного заряда на атоме С(13) молекул незначительно отличаются от аналогичных величин в соответствующих непротонированных молекулах. На рисунке 1 также представлены дважды протонированные формы молекул соединений **30–37** (система **в**).

При двойном протонировании происходит дальнейшее уменьшение величины отрицательного эффективного заряда на атоме С(7) молекул. Двойное протонирование исходных молекул незначительно изменяет величину положительного эффективного заряда на атоме С(13).

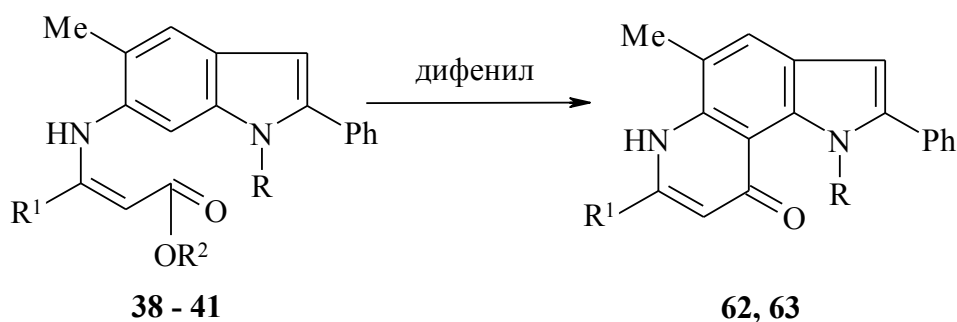
Нами также рассмотрено протонирование карбонильного кислорода в рассматриваемых молекулах. На рисунке 1 представлены такие дважды протонированные формы соединений **30–37** (система **г**).

При этом эффективные заряды на атоме С(7) молекул соединений **30–37** (система **г**) либо практически не имеют отрицательного заряда, либо приобретают небольшой положительный заряд, по аналогии с дважды С(3) и С(12) протонированными формами.

Таким образом, проведение циклизации по механизму электрофильной атаки молекул соединений **30–37** в трифторуксусной и серной кислотах приводит к протонированию атомов С(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 индолиленаминокетонов свидетельствуют и спектры ЯМР ^1H 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.

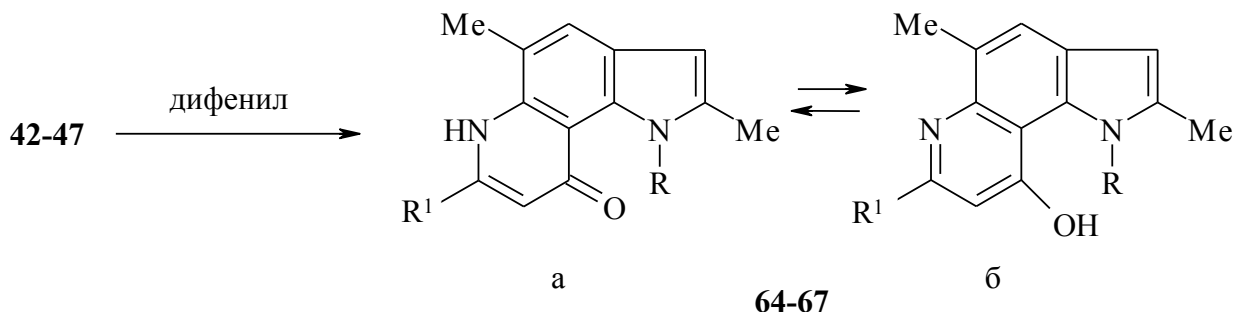
Что касается условий циклизации с использованием в качестве катализатора хлорида цинка то, по-видимому, в этом случае электрофильная атака активированного атома углерода карбонильной группы енаминокетонного фрагмента реализуется по положению с наибольшим отрицательным эффективным зарядом С(3) другой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

В отличие от енаминокетонов, индолиленимины **38–41**, полученные из аминокетонов **1–2** и β -кетозэфиров (метилового и этилового эфиров ацетоуксусной кислоты) при кипячении в дифениле (280 °С) легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-*f*]хинолины **62, 63**.



38 R=H, R¹=R²=Me; **39** R=R¹=R²=Me; **40** R=H, R¹=Me, R²=Et;
41 R=R¹=Me, R²=Et; **62** R=H, R¹=Me, (25%); **63** R=R¹=Me, (57%).

Нами также прослежено влияние на ход циклизации заместителя в α-положении пиррольного кольца. Полученные соединения **42-47** были исследованы также в реакции термической циклизации. В отличие от енаминокетонов соединения **38-47**, в молекулах которых расчетный эффективный положительный заряд на углероде С=О сложноэфирной группы на 0,10 атомных единиц выше и имеется достаточный для циклизации отрицательный заряд на атоме С(7), при кипячении в дифениле (280 °С) легко превращаются в соответствующие пирроло[2,3-*f*]хинолины **64-67** с угловым сочленением колец. Так как различие в величинах эффективных зарядов на атомах С(7), С(3) незначительно, сшивание молекул с участием третьего углеродного атома не реализуется, поэтому пирролохинолины после термолиза получают довольно чистыми без примеси полимерной смолы.

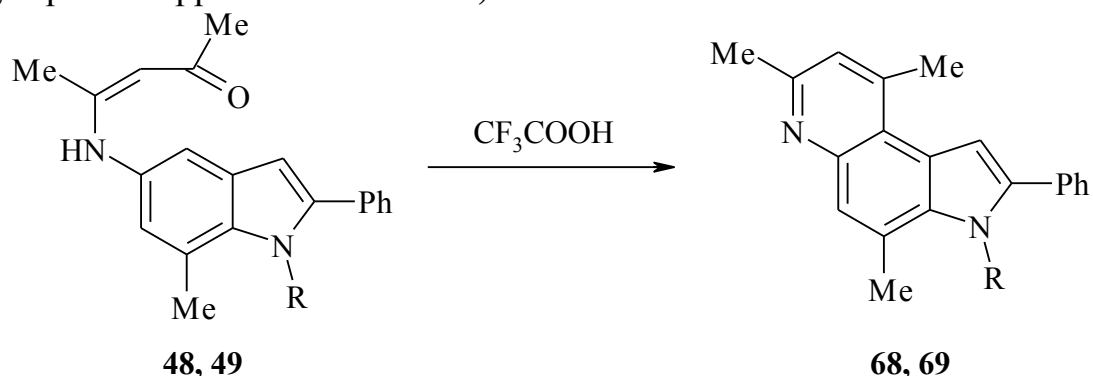


64 R=H, R¹=Me (а), (94%); **65** R=R¹=Me (б), (46%); **66** R=H, R¹=COOEt (а:б, 1:1), (76%);
67 R=Me, R¹=COOEt (а:б, 1:1), (80%).

Анализируя спектр ЯМР ¹Н соединения **64** следует констатировать, что пирролохинолин имеет исключительно γ-хинолоновую форму, а **65** – гидроксихинолиновую форму **б**. Для пирролохинолинов же **66**, **67** в спектрах ЯМР ¹Н зафиксированы смеси **а** и **б** форм примерно в одинаковом соотношении. Наши выводы строго согласуются с теоретическими спектрами и литературными данными.

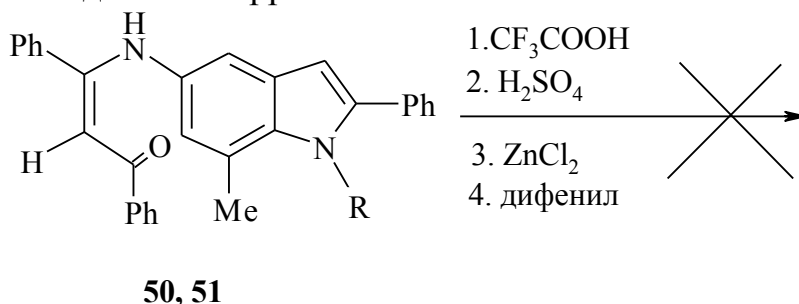
3.2 Поведение 3-незамещенных индолил-5-енаминов в реакциях циклизации в различных условиях

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**.



48, **68** R=H, (54%); **49**, **69** R=Me, (50%).

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



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).

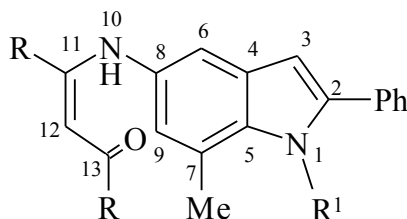


Рисунок 2.

Исходя из того что наибольшие эффективные заряды (таблица 1) 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).

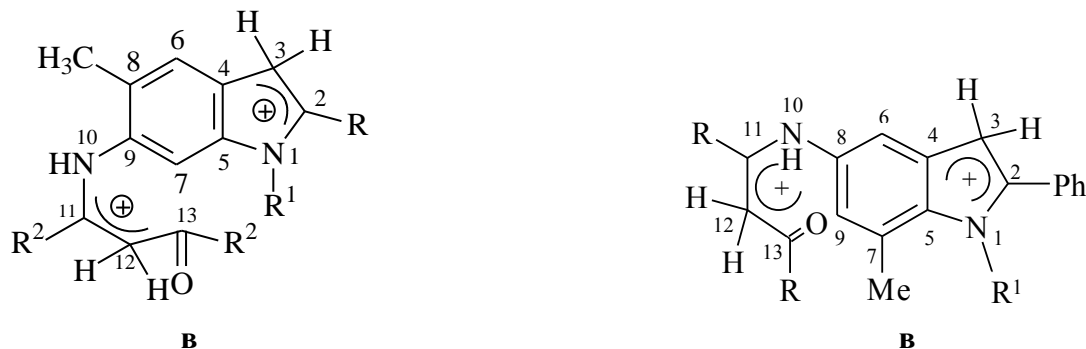


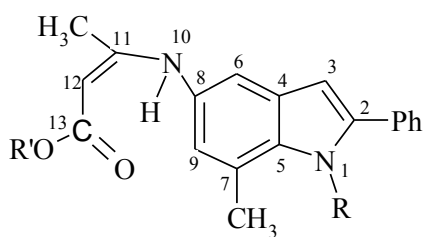
Рисунок 3.

Таблица 1 - 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
1	0,507	0,406	0,477	0,400	0,517	0,423	0,478	0,416	0,415	0,429	0,427	0,431
3	-0,070	-0,063	-0,067	0,072	-0,065	-0,060	-0,064	-0,068	-0,055	-0,071	-0,054	-0,065
6									-0,039	-0,043	-0,027	-0,031
7	0,014	-0,011	0,007	-0,014	0,004	-0,010	-0,002	-0,020				
9									-0,044	-0,052	-0,051	-0,059
12	-0,200	-0,198	-0,199	-0,197	-0,213	-0,209	-0,215	-0,211	-0,200	-0,200	-0,208	-0,207
13	0,306	0,304	0,305	0,303	0,368	0,369	0,365	0,365	0,326	0,326	0,382	0,394

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 енаминокетонов **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(6) согласно квантово-химическим расчетам величин эффективных зарядов на отдельных атомах (рисунок 4).

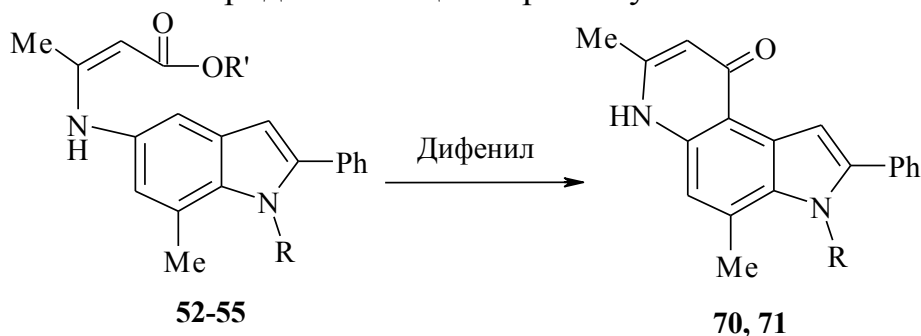


52-55

52 R=H, R'=CH₃; 53 R=R'=CH₃; 54 R=H, R'=CH₂CH₃; 55 R=CH₃, R'=CH₂CH₃

Рисунок 4

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–CH₃ группы, а также термодинамическая устойчивость ангулярно сочлененных структур. 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(13) и C(6).

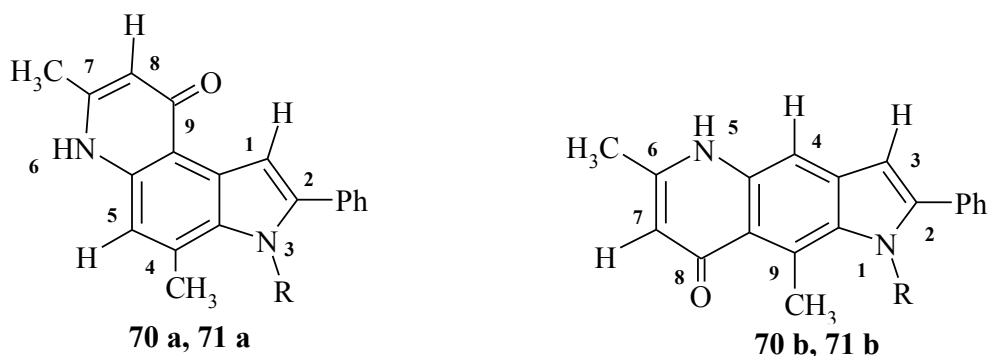


52-55

70, 71

52 R=H, R'=Me; 53 R=R'=Me; 54 R=H, R'=Et; 55 R=Me, R'=Et; 70 R=H, (73%); 71 R=Me, (70%).

Аналогично енаминам **52**, **54**, превращающихся в соединение **70**, соединения **53**, **55** циклизуются в пирролохинолин **71**. 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).



70 a, 71 a

70 b, 71 b

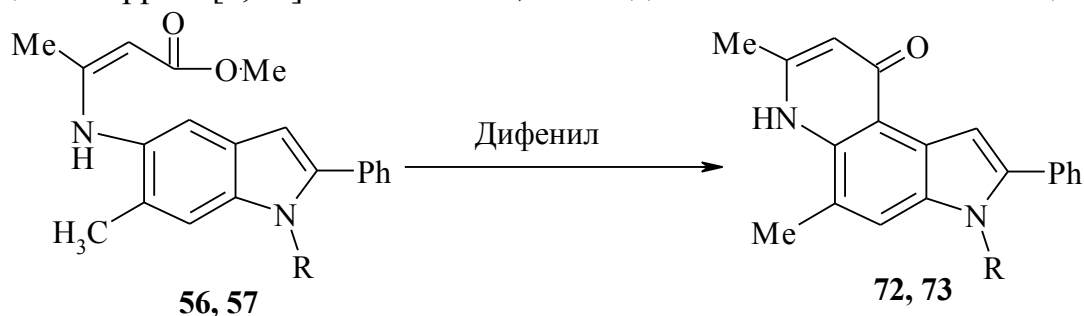
Рисунок 5.

Кроме того, химические сдвиги 8–Н при 5,95 м.д. в пиридиновом кольце характеризуют тонкое строение соединений **70**, **71**, как хинолоновую, что согласуется с литературными данными и литературными спектрами ЯМР Н¹.

Но наиболее информативным для отнесения рассматриваемых структур к угловому или линейному типу являются электронные спектры в которых для каждого из изомеров с различной интенсивностью проявляется коротковолновая полоса при 243–251 нм и более длинноволновая при 270–290 нм. Последняя менее интенсивна для углового изомера, чем для линейного, что согласуется с литературными данными и позволяет отнести соединения **70**, **71** к угловым структурам.

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–СН₃ группы, которая препятствует образованию линейных пирролохинолинов, а также термодинамической устойчивостью угловых систем.

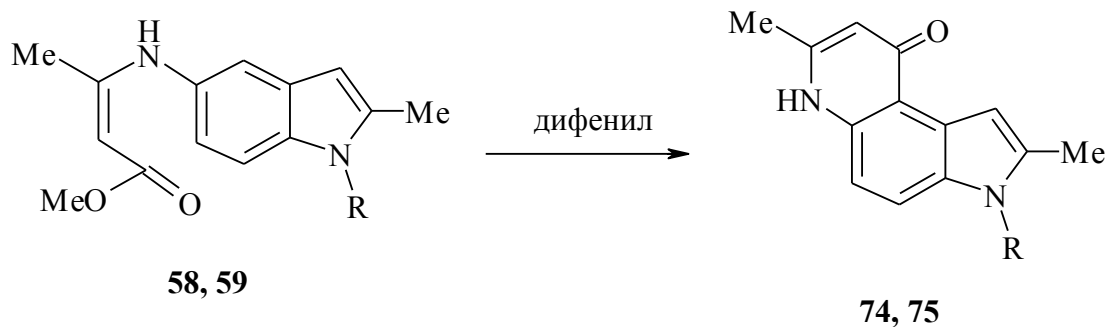
При изучении реакции циклизации енаминов **56**, **57** в термических условиях установлено, что высокотемпературная обработка полученных соединений **56**, **57** приводит к пирроло[3,2-*f*]хинолинам **72**, **73** с заданным сочленением колец.



56, **72** R=H, (64%); **57**, **73** R=Me, (75%).

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 величины которых для структур практически одинаковы.

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

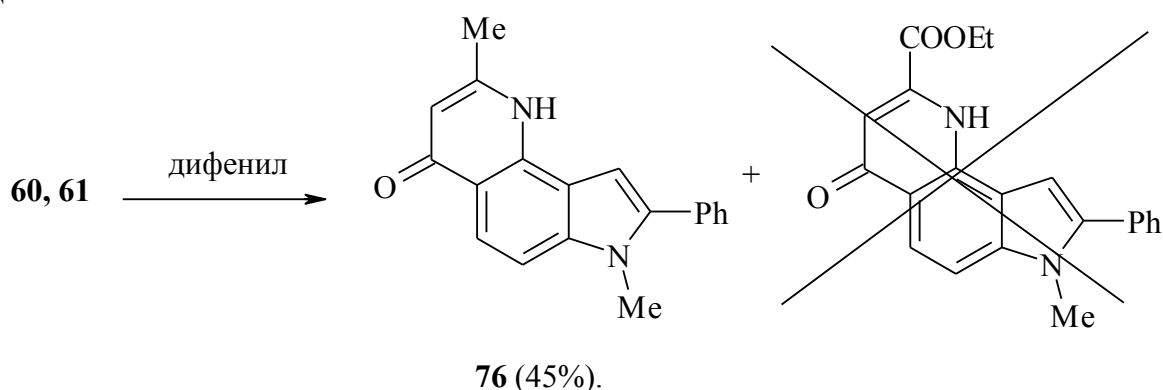


58, 74 R=H; 59, 75 R=Me.

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

2.7.3 Поведение 3-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 (280 °С) 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 следов продукта циклизации.



Об образовании пирролохинолина **76** свидетельствуют спектральные данные ЯМР ¹Н. Величина химического сдвига Н-3 (рисунок 6) согласно литературным данным и расчетным спектрам свидетельствует об хинолоновой структуре соединения **76**.

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

Возможную термическую циклизацию молекул структур **60, 61** (рисунок 6) можно рассматривать как электрофильную атаку атома С(13) на атом С(8), не исключая атаку на атом С(3). Реакция циклизации должна протекать под зарядовым контролем и определяется величинами эффективных зарядов на взаимодействующих атомах.

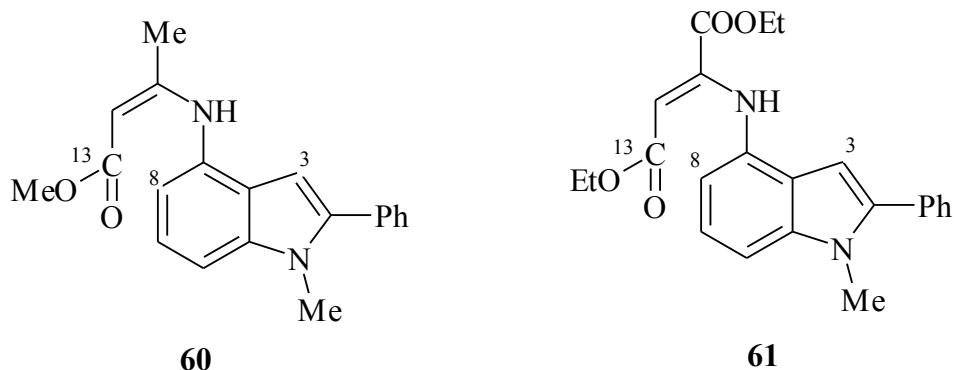


Рисунок 6

В таблице 2 приведены результаты расчета эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах молекул структур **60**, **61** системе **a**.

Таблица 2 – Значения величин эффективных зарядов (в ат. ед.) на отдельных атомах структур **60**, **61**

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

Как видно из данных таблицы 2 молекула структуры **60**, имея на атоме С(8) больший по величине отрицательный эффективный заряд по сравнению с атомом С(3), а также достаточный для электрофильной атаки эффективный положительный заряд на атоме С(13), превращается в пирролохинолиновую систему. В структуре же **61** эффективный положительный заряд на атоме С(13) на 0,09 ат.ед. меньше, что по-видимому, недостаточно для электрофильного замыкания как пиридинового, так и азепинового цикла.

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 β-дикарбонильными соединениями (ацетилацетоном и дибензоилметаном) и β-кетозэфирами (метиловым и этиловым эфирами ацетоуксусной кислоты, щавелевоуксусным эфиром). Установлено, что все исследуемые амины реагируют как с β-дикетонами, так и с β-кетозэфирами независимо от положения аминогруппы и характера α-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

аминоиндолами, β -дикетонами, β -кетозфирами, дано объяснение неоднозначного поведения в реакциях циклизации при синтезе пирролохинолинов в различных условиях.

5. На основании экспериментальных и теоретических спектров ЯМР ^1H изучено строение полученных индолиленаминов и пирролохинолинов.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Ямашкин С. А., Позднякова О. В., Алямкина Е. А. Синтез замещенных 5-нитро-, 5-аминоиндолов и исследование их свойств // Современные проблемы науки и образования. 2011. №5. URL: <http://www.science-education.ru/99-4797>.

2. Исследование (2,5-диметил-, 1,2,5-триметил-, 5-метил-2-фенил-, 1,5-диметил-2-фенилиндол-6-енаминокетонов в реакциях циклизации / О. В. Позднякова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2012. №1. URL: <http://www.science-education.ru/101-5404>.

3. Ямашкин С. А., Позднякова О. В., Алямкина Е. А. Синтез пирролохинолинов из 6-аминоиндолов с свободным β -положением и β -кетозэфиров // Современные проблемы науки и образования. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/105-7124>.

4. Алямкина Е. А., Позднякова О. В., Ямашкин С. А. Изучение возможности синтеза пирролохинолинов из 5-амино-7-метил-, 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндолов и β -кетозэфиров // Фундаментальные исследования. 2012. № 3. Ч. 2. С. 441–445.

5. Позднякова О. В., Ямашкин С. А., Алямкина Е. А. Изучение реакций 4-амино-1-метил-2-фенилиндола с β -кетозфирами // Фундаментальные исследования. 2012. № 10. Ч. 11. С. 2456–2460.

6. Ямашкин С. А., Позднякова О. В., Юровская М. А. Синтез пирроло[3,2-f]хинолинов из 2,5-диметил-, 1,2,5-триметил-6-амининдолов и β -кетозэфиров // Вестник Московского университета. Серия 2. Химия. 2014. Т. 55. №1. С. 31-36.

7. Ямашкин С. А., Позднякова О. В., Алямкина Е. А. Синтез 4-аминоиндолов со сводным β -положением // XII Всероссийская науч.-практическая конференция «Новые химические технологии : Производства и применение», Пенза, 2010, С. 81-87.

8. Ямашкин С. А., Позднякова О. В., Артаева Н. Н. Реакции 2,5- и 1,2,5-замещенных 6-аминоиндолов с β -кетозфирами // I Всероссийская науч. конференция с международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 2011, С. 88.

9. Позднякова О. В., Ямашкин С. А. Масс-спектральное исследование индолиленаминов и индолиламинов – полупродуктов синтеза пирролохинолинов // Всероссийская с международным участием очно-заочная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы химии и методики преподавания химии», Саранск, 2011, С. 66.

10. Ямашкин С. А., Позднякова О. В. О синтезе незамещенных в третьем положении пирроло[2.3-f]хинолинов // II Всероссийская науч. конференция с

международным участием «Успехи синтеза и комплексообразования», Москва, 2012, С. 181.

11. Синтез пирролохинолинов из 5-амино-7-метил-, 5-амино-1,7-диметил-2-фенилиндолов и β -кетозэфиров / О. В. Позднякова [и др.] // Всероссийская конференция с международным участием «Органический синтез: химия и технология», Екатеринбург, 2012, С. 85.

12. Позднякова О. В., Ямашкин С. А. Изучение поведения 1,5-диметил-, 5-метил-2-фенил-6-амининдолов в реакциях с β -кетозэфирами // Научная конференция «XL Огаревские чтения», Саранск, 2012, 552 с.

13. Позднякова О. В. Изучение возможности синтеза пирролохинолинов из β -незамещенных 6-аминоиндолов и β -кетозэфиров // Международная молодежная научно-практическая конференция «Путь в науку», Ярославль, 2013, 100 с.