

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

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРРОЛО[3,2-*f*]ХИНОЛИНОВ  
ИЗ 5-АМИНОИНДОЛОВ И ШАВЕЛЕВОУКСУСНОГО ЭФИРА**

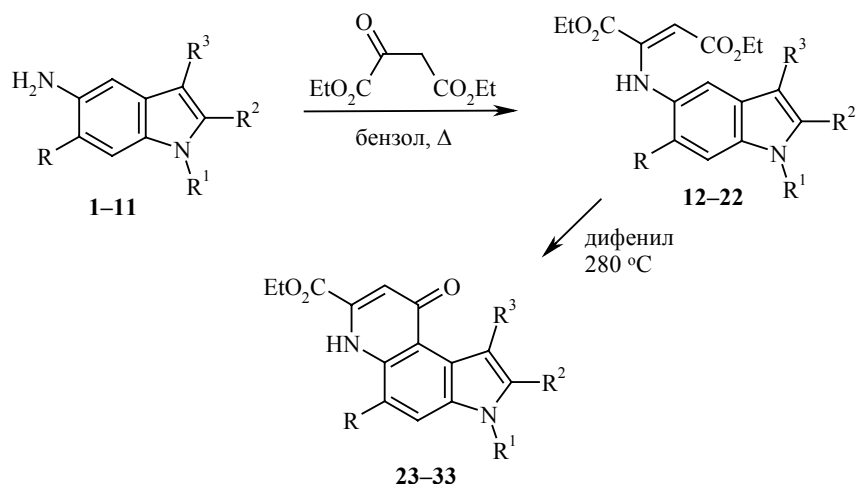
Изучены реакции ряда замещенных 5-аминоиндолов с щавелевоуксусным эфиром. Разработаны способы синтеза и получена серия индолил-5-аминопроизводных диэтилового эфира фумаровой кислоты, а также 7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]-хинолин-9-онов.

**Ключевые слова:** индолил-5-аминопроизводные диэтилового эфира фумаровой кислоты, замещенные 5-аминоиндолы, щавелевоуксусный эфир, 7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]-хинолин-9-оны.

Замещенные аминоксислоты (аминогруппа в бензольной части молекулы) служат синтонами при получении пирролохинолинов [1], соединений с потенциальной биологической активностью. Так, обнаружено природное соединение – витамин (метоксатин) группы В, имеющее пирролохинолиновую структуру (PQQ – 2,7,9-трикарбоксо-1Н-пирроло[2,3-*f*]хинолин-4,5-дион), которое в живых системах играет роль кофермента в окислительно-восстановительных ферментативных процессах [2].

В связи с этим мы продолжили поиск удобных способов получения пирролохинолинов, структурных аналогов PQQ, с  $\gamma$ -хинолоновым фрагментом, содержащим этоксикарбонильную группу. С этой целью мы изучили реакцию замещенных 5-аминоиндолов с щавелевоуксусным эфиром. На начальной стадии конденсации аминов с кетоэфиром можно было ожидать образования двух разных амидов и енамина за счет наличия в эфире трех реакционных центров. В случае аминоксислот со свободным положением 3 не исключалась также возможность атаки по  $\beta$ -положению индольного ядра. Однако мы установили, что аминоксислоты **1–11** и щавелевоуксусный эфир при кипячении в бензоле образуют соответствующие енамины **12–22** (производные диэтилового эфира 5-аминоиндолил-фумаровой кислоты, также интересные с точки зрения физиологической активности), т. е. в этих условиях взаимодействие аминов с кетоэфиром реализуется за счет карбонильной группы.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **12–22** (табл. 1) проявляются сигналы протонов двух неэквивалентных этоксикарбонильных групп, различие в химических сдвигах ( $\sim 0.2$  м. д.) сигналов протонов которых, по-видимому, связано с *Z*-конфигурацией енамина, при которой одна из этоксикарбонильных групп хелатируется с атомом водорода аминоксислоты.



**1, 12, 23**  $R = R^2 = R^3 = \text{Me}, R^1 = \text{H}$ ; **2, 13, 24**  $R = R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$ ; **3, 14, 25**  $R = \text{Me}, R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{Ph}$ ; **4, 15, 26**  $R = R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{H}$ ; **5, 16, 27**  $R = \text{OMe}, R^1 = \text{H}, R^2 = R^3 = \text{Me}$ ; **6, 17, 28**  $R = R^1 = R^3 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$ ; **7, 18, 29**  $R = R^3 = \text{H}, R^1 = R^2 = \text{Me}$ ; **8, 19, 30**  $R = R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}, R^3 = \text{H}$ ; **9, 20, 31**  $R = R^3 = \text{H}, R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Ph}$ ; **10, 21, 32**  $R = R^1 = \text{H}, R^2 = R^3 = \text{Me}$ ; **11, 22, 33**  $R = \text{H}, R^1 = R^2 = R^3 = \text{Me}$

Енаминное строение соединений **12–22** подтверждает наличие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  сигналов протонов Н вин. (5.03–5.10) и NH амин. в области 9.50–9.70 м. д.

ИК спектры всех полученных енаминов **12–22** (табл. 2) практически идентичны: содержат интенсивные полосы валентных колебаний в области 1600–1605, 1644–1668, 1712–1725  $\text{cm}^{-1}$ . Эти данные также подтверждают *Z*-конфигурацию енаминной цепи. Более длинноволновую полосу 1712–1725, по-видимому, следует отнести к валентным колебаниям свободной, сопряженной с двойной связью, этоксикарбонильной группы, а полосу в области 1644–1668  $\text{cm}^{-1}$  – к хелатированной этоксикарбонильной группе. Полоса при 1600–1605  $\text{cm}^{-1}$  отвечает валентным колебаниям енаминной двойной связи, сопряженной с ароматической системой. Об одинаковом строении соединений **12–22** свидетельствуют и УФ спектры. Масс-спектральный распад енаминов **12–22** подчиняется единой схеме:  $[\text{M}-73]^+$  ( $\Phi_1$ ) – элиминирование  $\text{CO}_2\text{Et}$ ,  $[\text{M}-74]^+$  ( $\Phi_2$ ) – элиминирование либо водорода от  $\Phi_1$ , либо  $\text{HCO}_2\text{Et}$  от молекулярного иона,  $[\text{M}-119]^+$  ( $\Phi_3$ ) – элиминирование  $\text{OEt}$  от  $\Phi_2$ ,  $[\text{M}-147]^+$  ( $\Phi_4$ ) – элиминирование  $\text{CO}$  от  $\Phi_3$ , что подтверждает наличие в исследуемых соединениях двух этоксикарбонильных групп. Ион  $\Phi_5$ , по-видимому, образуется за счет циклизации енамина в условиях регистрации масс-спектра.

Далее изучено поведение полученных производных диэтилового эфира 5-аминоиндолилфумаровой кислоты **12–22** в термических условиях. При этом из енамина **12** после 20 мин нагревания в дифениле при 280 °C получено соединение, которому, согласно спектральным данным, приписана структура **23**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **23** (табл. 1)

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 12–33

Соединение	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	2
12	0.90 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.04 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.27 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.30 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.98 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.03 (1H, с, Н вин.); 6.78 (1H, с, Н-4); 7.08 (1H, с, Н-7); 9.50 (1H, с, N–H амин.); 10.56 (1H, с, Н-1)
13	0.91 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{COO}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_3$ ); 2.09 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.28 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 2.35 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.60 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.98 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.05 (1H, с, Н вин.); 6.82 (1H, с, Н-4); 7.21 (1H, с, Н-7); 9.53 (1H, с, N–H амин.)
14	0.89 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 1.24 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.35 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.98 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.15 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.08 (1H, с, Н вин.); 6.82 (1H, с, Н-3); 6.98 (1H, с, Н-4); 7.26 (1H, с, Н-7); 7.31 (1H, т, $J = 7$ , Н- $p$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.45 (2H, т, $J = 7$ , Н- $m$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.83 (2H, д, $J = 7$ , Н- $o$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9.52 (1H, с, N–H амин.); 11.45 (1H, с, Н-1)
15	0.92 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.23 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.40 (3H, с, 6- $\text{CH}_3$ ); 3.72 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 4.00 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.10 (1H, с, Н вин.); 6.47 (1H, с, Н-3); 7.00 (1H, с, Н-4); 7.40 (1H, с, Н-7); 7.44 (1H, т, $J = 7$ , Н- $p$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.50 (2H, т, $J = 7$ , Н- $m$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.57 (2H, д, $J = 7$ , Н- $o$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9.53 (1H, с, N–H амин.)
16	1.04 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.04 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.25 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.78 (3H, с, 6- $\text{OCH}_3$ ); 4.11 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.05 (1H, с, Н вин.); 6.79 (1H, с, Н-4); 6.81 (1H, с, Н-7); 9.67 (1H, с, N–H амин.); 10.50 (1H, с, Н-1)
17	0.97 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.35 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.02 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.03 (1H, с, Н вин.); 6.07 (1H, с, Н-3); 6.69 (1H, д, $J = 8$ , Н-6); 7.00 (1H, с, Н-4); 7.20 (1H, д, $J = 8$ , Н-7); 9.68 (1H, с, N–H амин.); 10.94 (1H, с, Н-1)
18	0.96 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.23 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.47 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.64 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 4.04 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.13 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.05 (1H, с, Н вин.); 6.15 (1H, с, Н-3); 6.76 (1H, д, $J = 8$ , Н-6); 7.00 (1H, с, Н-4); 7.31 (1H, д, $J = 8$ , Н-7); 9.68 (1H, с, N–H амин.)
19	0.96 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.24 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 4.06 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.09 (1H, с, Н вин.); 6.82 (1H, д, $J = 8$ , Н-6); 6.85 (1H, с, Н-3); 7.12 (1H, с, Н-4); 7.32 (1H, т, $J = 8$ , Н- $p$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.34 (1H, д, $J = 8$ , Н-7); 7.47 (2H, т, $J = 8$ , Н- $m$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.86 (2H, д, $J = 8$ , Н- $o$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9.70 (1H, с, N–H амин.); 11.59 (1H, с, Н-1)
20	1.00 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.22 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 3.72 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 4.07 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.10 (1H, с, Н вин.); 6.52 (1H, с, Н-4); 6.89 (1H, д, $J = 7$ , Н-6); 7.15 (1H, с, Н-3); 7.44 (1H, т, $J = 7$ , Н- $p$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.45 (1H, д, $J = 7$ , Н-7); 7.52 (2H, т, $J = 7$ , Н- $m$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 7.59 (2H, д, $J = 7$ , Н- $o$ - $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 9.72 (1H, с, N–H амин.)
21	0.96 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 1.24 (3H, т, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.09 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$ ); 2.29 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 4.04 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ хелат.); 4.12 (2H, к, $J = 7$ , $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 5.04 (1H, с, Н вин.); 6.69 (1H, д, $J = 8$ , Н-6); 6.93 (1H, с, Н-4); 7.15 (1H, д, $J = 8$ , Н-7); 9.70 (1H, с, N–H амин.); 10.70 (1H, с, Н-1)

Окончание таблицы 1

1	2
22	0.98 (3H, т, $J = 7$ , CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> , хелат.); 1.23 (3H, т, $J = 7$ , CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.13 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ); 2.30 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.62 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 4.05 (2H, к, $J = 7$ , CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> , хелат.); 4.14 (2H, к, $J = 7$ , CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 5.05 (1H, с, Н вин.); 6.75 (1H, д, $J = 8.5$ , Н-6); 6.98 (1H, с, Н-4); 7.29 (1H, д, $J = 8.5$ , Н-7); 9.72 (1H, с, N–H амин.)
23	1.35 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.35 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.59 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 2.68 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 4.36 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.53 (1H, с, Н-8); 7.60 (1H, с, Н-4); 11.19 (1H, с, Н-6); 11.30 (1H, с, Н-3)
24	1.37 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.36 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.55 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 2.74 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 3.75 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ); 4.46 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.55 (1H, с, Н-8); 7.80 (1H, с, Н-4); 11.22 (1H, с, Н-6)
25	1.39 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.77 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 4.39 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.32 (1H, т, $J = 8$ , H- <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.48 (2H, т, $J = 8$ , H- <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.65 (1H, с, Н-8); 7.67 (1H, с, Н-1); 7.75 (1H, с, Н-4); 7.90 (2H, д, $J = 8$ , H- <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 11.52 (1H, с, Н-6); 12.05 (1H, с, Н-3)
26	1.38 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.80 (3H, с, 5-CH <sub>3</sub> ); 3.89 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ); 4.39 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.37 (1H, с, Н-8); 7.44 (1H, т, $J = 7$ , H- <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.54 (2H, т, H- <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.63 (1H, с, Н-1); 7.64 (2H, д, $J = 8$ , H- <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.94 (1H, с, Н-4); 11.51 (1H, с, Н-6)
27	1.30 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.37 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.55 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 4.08 (3H, с, 5-OCH <sub>3</sub> ); 4.46 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 7.04 (1H, с, Н-8); 7.40 (1H, с, Н-4); 11.41 (1H, с, Н-3)
28	1.38 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.46 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 4.41 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.66 (1H, с, Н-8); 7.25 (1H, с, Н-1); 7.60 (1H, д, $J = 8$ , Н-5); 7.68 (1H, д, $J = 8$ , Н-4); 11.44 (1H, с, Н-6); 11.90 (1H, с, Н-3)
29	1.39 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.46 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 3.76 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ); 4.40 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.67 (1H, с, Н-8); 7.35 (1H, с, Н-1); 7.67 (1H, д, $J = 8$ , Н-5); 7.85 (1H, д, $J = 8$ , Н-4); 11.90 (1H, с, Н-6)
30	1.39 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 4.42 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.72 (1H, с, Н-8); 7.34 (1H, т, $J = 7.5$ , H- <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.50 (2H, т, $J = 7.5$ , H- <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.75 (1H, д, $J = 8$ , Н-5); 7.82 (1H, д, $J = 8$ , Н-4); 7.90 (2H, д, $J = 7.5$ , H- <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.98 (1H, с, Н-1); 12.04 (1H, с, Н-6); 12.10 (1H, с, Н-3)
31	1.39 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 3.87 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 4.45 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.72 (1H, с, Н-8); 7.46 (1H, т, $J = 7.5$ , H- <i>p</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.56 (2H, т, $J = 7.5$ , H- <i>m</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.65 (2H, д, $J = 7.5$ , H- <i>o</i> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 7.70 (1H, с, Н-1); 7.80 (1H, д, $J = 8$ , Н-5); 8.00 (1H, д, $J = 8$ , Н-4); 12.05 (1H, с, Н-6)
32	1.37 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.32 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.61 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 4.40 (2H, к, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.59 (1H, с, Н-8); 7.58 (1H, д, $J = 8$ , Н-5); 7.60 (1H, д, $J = 8$ , Н-4); 11.28 (1H, с, Н-3); 11.68 (1H, с, Н-6)
33	1.38 (3H, т, $J = 7$ , 7-CO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>3</sub> ); 2.39 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ); 2.68 (3H, с, 1-CH <sub>3</sub> ); 3.73 (3H, с, 3-CH <sub>3</sub> ); 4.42 (2H, к, $J = 7$ , CO <sub>2</sub> <u>CH</u> <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 6.60 (1H, с, Н-8); 7.61 (1H, д, $J = 8$ , Н-5); 7.69 (1H, д, $J = 8$ , Н-4); 11.55 (1H, с, Н-6)

имеются сигналы протонов этоксикарбонильной группы, синглетные сигналы протонов трех метильных групп 1-, 2-, 5-Ме и четырех протонов Н-3,4,6,8. Аналогично в результате термоллиза соединений **13–16** выделены этоксикарбонилпирролохинолины **24–28**. Следует отметить, что соединение **28** образуется при более длительном нагревании (30 мин) и с

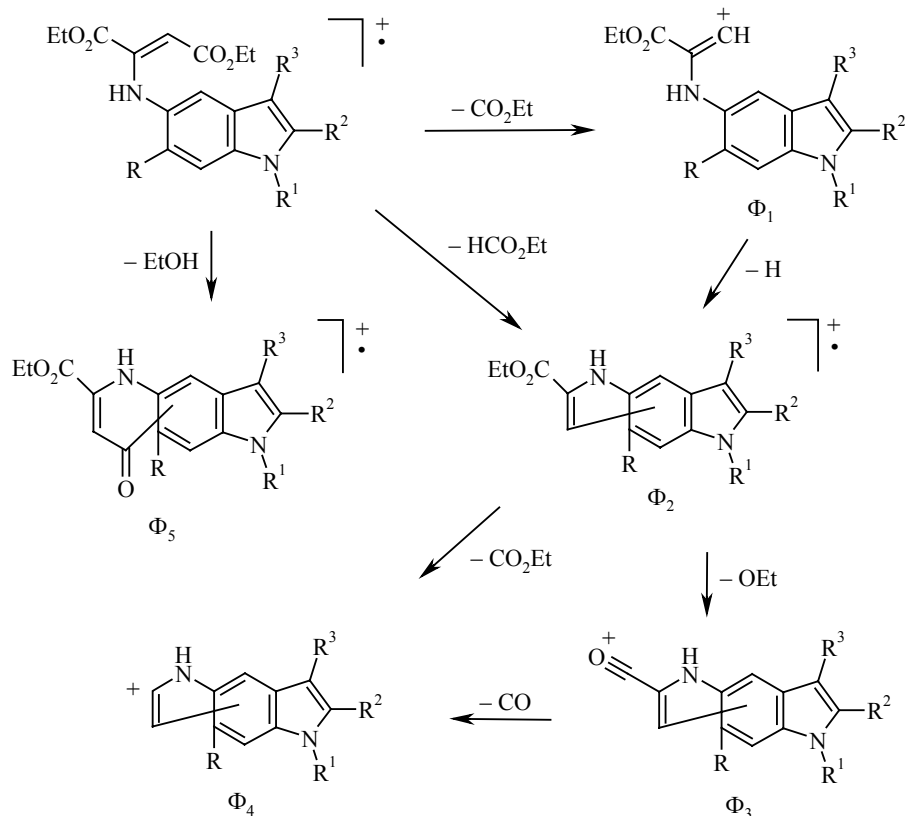
Т а б л и ц а 2

**Спектральные характеристики соединений 12–33**

Соединение	ИК спектр, см <sup>-1</sup>	УФ спектр		Масс-спектр, m/z (I <sub>отн.</sub> , %)
		λ <sub>max</sub> , нм	lg ε	
1	2	3	4	5
<b>12</b>	1605, 1661, 1713	205	4.38	344 [M] <sup>+</sup> (85), 298 (15), 272 (15), 271 (73), 270 (31), 242 (10), 225 (62), 224 (50), 198 (38), 197 (100), 196 (25), 195 (26), 182 (25), 158 (30), 115 (18)
		235	4.36	
		305	4.27	
		340 пл.	4.07	
<b>13</b>	1605, 1664, 1734	205	4.30	358 [M] <sup>+</sup> (50), 312 (11), 285 (50), 284 (22), 239 (60), 238 (46), 212 (44), 211 (100), 210 (25), 196 (35), 195 (40), 172 (50), 156 (30), 128 (30), 115 (30)
		235	4.29	
		300	4.19	
		330 пл.	4.07	
<b>14</b>	1603, 1668, 1718	210	4.39	392 [M] <sup>+</sup> (70), 346 (15), 320 (15), 319 (63), 318 (25), 290 (10), 273 (60), 272 (40), 246 (39), 245 (100), 244 (30), 206 (29)
		230	4.27	
		327	4.46	
<b>15</b>	1603, 1666, 1732	205	4.47	406 [M] <sup>+</sup> (100), 360 (13), 333 (95), 332 (25), 288 (20), 287 (74), 286 (42), 260 (40), 259 (100), 244 (24), 220 (45), 144 (47)
		225	4.46	
		310	4.49	
<b>16</b>	1605, 1654, 1713	210	4.19	360 [M] <sup>+</sup> (100), 314 (24), 287 (39), 286 (83), 271 (25), 258 (14), 241 (86), 226 (30), 224 (30), 214 (37), 199 (60), 160 (24), 143 (43), 130 (50), 113 (40), 77 (40)
		235	4.18	
		305	3.92	
		340 пл.	3.94	
<b>17</b>	1605, 1667, 1717	202	4.47	316 [M] <sup>+</sup> (24), 270 (5), 243 (14), 242 (28), 197 (100), 170 (50), 169 (60), 145 (17), 131 (32), 130 (53), 103 (35), 77 (28)
		290	4.13	
		330	4.12	
<b>18</b>	1597, 1655, 1744	215	4.29	330 [M] <sup>+</sup> (58), 284 (5), 257 (25), 256 (53), 228 (20), 212 (25), 211 (100), 200 (20), 182 (45), 183 (63), 144 (40), 115 (40), 105 (15), 91 (15), 77 (15)
		295	4.11	
		330	4.10	
<b>19</b>	1601, 1644, 1725	210	4.39	378 [M] <sup>+</sup> (95), 332 (10), 305 (50), 304 (56), 276 (21), 260 (26), 259 (100), 258 (22), 248 (18), 232 (57), 231 (57), 192 (38), 165 (30), 129 (15)
		235	4.33	
		327	4.47	
<b>20</b>	1607, 1661, 1732	205	4.42	392 [M] <sup>+</sup> (86), 346 (5), 319 (50), 318 (49), 290 (20), 274 (32), 273 (100), 262 (20), 246 (52), 245 (62), 206 (45), 204 (40), 136 (50), 77 (15)
		230	4.45	
		310	4.44	
<b>21</b>	1605, 1663, 1713	205	4.31	330 [M] <sup>+</sup> (100), 284 (10), 257 (42), 256 (60), 228 (20), 211 (85), 210 (20), 200 (20), 144 (30), 143 (29), 115 (20)
		235	4.30	
		295	4.15	
		340 пл.	4.09	
<b>22</b>	1601, 1655, 1745	205	4.30	344 [M] <sup>+</sup> (34), 298 (5), 271 (25), 270 (48), 255 (10), 242 (18), 226 (25), 225 (100), 224 (20), 214 (25), 158 (70), 115 (55), 91 (30), 77 (25)
		240	4.27	
		305	4.15	
		340 пл.	4.06	

Окончание таблицы 2

1	2	3	4	5
<b>23</b>	1552, 1587, 1628, 1726	225	4.35	298 [M] <sup>+</sup> (70), 225 (25), 224 (100), 223 (35), 209 (14), 194 (22), 195 (25)
		270	4.11	
		325	4.07	
		375	3.71	
<b>24</b>	1526, 1610, 1624, 1718	230	4.58	312 [M] <sup>+</sup> (70), 268 (25), 239 (48), 238 (100), 223 (32), 209 (15)
		275	4.29	
		325	4.25	
		370	4.01	
<b>25</b>	1544, 1610, 1621, 1718	205	4.38	346 [M] <sup>+</sup> (70), 273 (30), 272 (100), 271 (31), 245 (31), 244 (82), 243 (45), 242 (30), 154 (40)
		230	4.29	
		275	4.17	
		335	4.31	
<b>26</b>	1583, 1620, 1722	225	4.52	360 [M] <sup>+</sup> (100), 287 (25), 286 (96), 258 (30)
		275	4.36	
		325	4.40	
		360	4.13	
<b>27</b>	1592, 1627, 1729	215	4.36	314 [M] <sup>+</sup> (90), 299 (76), 239 (25), 225 (30), 64 (95), 48 (100)
		260	4.14	
		335	4.06	
		380 пл.	3.67	
<b>28</b>	1616, 1639, 1716	220	4.45	270 [M] <sup>+</sup> (35), 197 (20), 196 (100), 169 (15), 168 (30), 142 (40), 141 (45), 115 (10), 44(20)
		270	4.26	
		315	4.20	
		360	3.89	
<b>29</b>	1608, 1707, 1726	225	4.39	284 [M] <sup>+</sup> (58), 211 (20), 210 (100), 182 (15), 181 (20), 156 (20), 155 (22)
		270	4.17	
		315	4.08	
		355	3.88	
<b>30</b>	1542, 1615, 1718	210	4.30	332 [M] <sup>+</sup> (60), 259 (20), 258 (100), 230 (20), 229 (25), 205 (20), 204 (20)
		240	4.26	
		275	4.12	
		330	4.28	
<b>31</b>	1520, 1606, 1728	225	4.33	346 [M] <sup>+</sup> (100), 273 (20), 272 (80), 243 (20), 217 (20)
		275	4.14	
		320	4.17	
		360 пл.	3.92	
<b>32</b>	1589, 1614, 1715	228	4.12	284 [M] <sup>+</sup> (85), 256 (5), 211 (24), 210 (100), 194 (17), 193 (20), 181 (15), 156 (22)
		270	3.91	
		320	3.83	
		370	3.63	
<b>33</b>	1567, 1617, 1706	230	4.36	298 [M] <sup>+</sup> (100), 283 (13), 225 (25), 224 (85), 223 (39), 209 (33), 207 (30), 170 (15)
		275	4.13	
		320	4.09	
		365	3.87	



меньшим выходом из-за осмоления. В случае этого енамина, по-видимому, на процесс циклизации оказывает дезактивирующее влияние 6-метоксигруппа. Об этом сообщалось ранее при изучении реакций 5-амино-6-метоксииндолов с другими дикарбонильными соединениями [3].

При проведении циклизации енаминов **17–22** с двумя свободными *орто*-положениями (4 и 6) в бензольном кольце индола не исключалась возможность образования пирролохинолинов как с угловым, так и с линейным сочленением колец, в зависимости от наличия заместителя (Me) в положении 3 пиррольного кольца. Однако в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H всех полученных соединений **29–33** проявляются два дублета протонов H-4,5, характерных для АВ системы бензольного кольца, что подтверждает их угловое строение. Помимо этого в УФ спектрах пирролохинолинов **24–28** и **29–33** обнаруживаются одинаковые закономерности, а именно: наличие трех максимумов поглощения ~240, ~270, ~330 нм, причем коротковолновый максимум для всех пирролохинолинов интенсивнее полосы поглощения при ~270 нм, что, по данным [4], характерно для такого типа угловых пирролохинолинов.

В масс-спектрах всех полученных пирролохинолинов **23–33** максимально интенсивным является пик иона [M-74]<sup>+</sup> (100%), образующийся либо вследствие элиминирования этоксикарбонильного радикала и далее водорода, либо этилформиата. У единственного пирролохинолина **27** на направление масс-спектрального распада накладывает отпечаток наличие группы OMe.

Т а б л и ц а 3

**Физико-химические характеристики соединений 12–33**

Соединение	Брутто-формула	Найдено Вычислено			$R_f^*$	Т. пл., °C**	Выход, %
		C, %	H, %	M			
12	$C_{19}H_{24}N_2O_4$	<u>66.17</u>	<u>7.09</u>	<u>344</u>	0.61	147	62
		66.26	7.02	344			
13	$C_{20}H_{26}N_2O_4$	<u>66.90</u>	<u>7.42</u>	<u>358</u>	0.60	112	16
		67.02	7.31	358			
14	$C_{23}H_{24}N_2O_4$	<u>70.23</u>	<u>6.23</u>	<u>392</u>	0.55	144	23
		70.39	6.16	392			
15	$C_{24}H_{26}N_2O_4$	<u>70.84</u>	<u>6.42</u>	<u>406</u>	0.75	95	20
		70.92	6.40	406			
16	$C_{19}H_{24}N_2O_5$	<u>63.23</u>	<u>6.78</u>	<u>360</u>	0.42	154	27
		63.32	6.71	360			
17	$C_{17}H_{20}N_2O_4$	<u>64.42</u>	<u>6.43</u>	<u>316</u>	0.56	72	19
		64.54	6.37	316			
18	$C_{18}H_{22}N_2O_4$	<u>65.29</u>	<u>6.76</u>	<u>330</u>	0.60	78	55
		65.44	6.71	330			
19	$C_{22}H_{22}N_2O_4$	<u>69.75</u>	<u>5.84</u>	<u>378</u>	0.58	143.5	40
		69.83	5.86	378			
20	$C_{23}H_{24}N_2O_4$	<u>70.30</u>	<u>6.20</u>	<u>392</u>	0.63	76	21
		70.39	6.16	392			
21	$C_{18}H_{22}N_2O_4$	<u>65.36</u>	<u>6.80</u>	<u>330</u>	0.68	70	34
		65.44	6.71	330			
22	$C_{19}H_{24}N_2O_4$	<u>66.14</u>	<u>7.09</u>	<u>344</u>	0.45	87	40
		66.26	7.02	344			
23	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	<u>68.09</u>	<u>6.42</u>	<u>298</u>	0.45	245	81
		68.44	6.08	298			
24	$C_{18}H_{20}N_2O_3$	<u>68.70</u>	<u>6.93</u>	<u>312</u>	0.62	172	66
		69.21	6.45	312			
25	$C_{21}H_{18}N_2O_3$	<u>72.56</u>	<u>5.48</u>	<u>346</u>	0.63	258	57
		72.82	5.24	346			
26	$C_{22}H_{20}N_2O_3$	<u>73.14</u>	<u>5.71</u>	<u>360</u>	0.43	121	40
		73.32	5.59	360			
27	$C_{17}H_{18}N_2O_4$	<u>64.48</u>	<u>6.28</u>	<u>314</u>	0.54	260	69
		64.96	5.77	314			
28	$C_{15}H_{14}N_2O_3$	<u>66.35</u>	<u>5.41</u>	<u>270</u>	0.60	282	23
		66.66	5.22	270			
29	$C_{16}H_{16}N_2O_3$	<u>67.13</u>	<u>5.95</u>	<u>284</u>	0.53	232	41
		67.59	5.67	284			
30	$C_{20}H_{16}N_2O_3$	<u>72.03</u>	<u>5.09</u>	<u>332</u>	0.37	257.5	76
		72.28	4.85	332			
31	$C_{21}H_{18}N_2O_3$	<u>72.45</u>	<u>5.51</u>	<u>346</u>	0.52	176	95
		72.82	5.24	346			
32	$C_{16}H_{16}N_2O_3$	<u>67.41</u>	<u>5.79</u>	<u>284</u>	0.54	290	84
		67.59	5.67	284			
33	$C_{17}H_{18}N_2O_3$	<u>67.95</u>	<u>6.48</u>	<u>298</u>	0.43	219	54
		68.44	6.08	298			

\* Системы: бензол (12–15, 19, 20, 22), бензол–этилацетат, 5:1 (16, 21), бензол–этилацетат, 3:1 (17, 18), этилацетат (23, 24, 30, 31); этилацетат – следы метанола (25, 27, 29, 32, 33), бензол–этилацетат, 1:1 (26), этилацетат–метанол, 10:1 (28).

\*\* Растворители: бензол–петролейный эфир (12, 14–16, 19, 21), петролейный эфир (13, 17, 18, 20, 22), бензол–этилацетат (23) и спирт (24–33).

ИК спектры продуктов циклизации 23–33 несколько отличаются от спектров исходных соединений 12–22. И если область полосы поглощения свободной этоксикарбонильной группы в пирролохинолинах остается практически без изменений (1705–1728), то следующие полосы, в отличие



от енаминов, сдвигаются примерно на  $30\text{ см}^{-1}$  в область более коротких волн. В области 1614–1627 проявляются валентные колебания  $\gamma$ -хинолоновой карбонильной группы, а при 1566–1592  $\text{см}^{-1}$  – колебания ароматических двойных связей в пиридиновой и бензольной части молекул пирролохинолинов.

Таким образом, в реакциях замещенных 5-аминоиндолов с щавелевоуксусным эфиром получена серия новых соединений, представляющих фармакологический интерес – производных диэтилового эфира 5-аминоиндолилфумаровой кислоты, которые термически циклизируются по положению 4 индольной молекулы, независимо от наличия у некоторых моделей двух альтернативных *орто*-положений для циклизации и отсутствия заместителя в положении 3. На основе этих процессов разработан новый способ синтеза 7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3H-пирроло-[3,2-f]-хинолин-9-онов, ранее неизвестных аналогов витамина PQQ.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в  $\text{DMSO-d}_6$  относительно ТМС. ИК спектры зарегистрированы на приборе Unititled Spektrum в таблетках КВг. Масс-спектры получены на масс-спектрометре Finnigan MAT Incos-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации 70 эВ. УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре Spesord в этаноле. Очистку продуктов реакции проводили методом колоночной хроматографии на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (нейтральная, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакций, чистотой полученных соединений и определение  $R_f$  осуществлялись с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Выходы, константы и данные элементных анализов синтезированных соединений приведены в табл. 3.

**Диэтиловый эфир (5-амино-2,3,6-триметил-1H-индолил)фумаровой кислоты (12).** Смесь 0.4 г (2.30 ммоль) 5-амино-2,3,6-триметилиндола (1) и 0.8 г (4.26 ммоль) щавелевоуксусного эфира кипятят 25 ч в 300 мл абсолютного бензола в присутствии каталитического количества ледяной  $\text{AcOH}$  с насадкой Дина–Старка. После того, как весь аминаиндол вступил в реакцию (хроматографический контроль), бензол отгоняют. Енамин растворяют в кипящей смеси бензол–петролейный эфир, 3:1, и пропускают через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , растворитель отгоняют. Выход 0.49 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-1,2,3,6-тетраметил-1H-индолил)фумаровой кислоты (13)** получают аналогично из 0.8 г (4.26 ммоль) 5-амино-1,2,3,6-тетраметилиндола (2) и 0.8 г (4.26 ммоль) щавелевоуксусного эфира, нагревают 64 ч. Выход 0.25 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-6-метил-2-фенил-1H-индолил)фумаровой кислоты (14)** получают аналогично из 0.5 г (2.25 ммоль) 5-амино-6-метил-2-фенилиндола (3) и 1 г (5.32 ммоль) щавелевоуксусного эфира, нагревают 33 ч. Выход 0.20 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-1,6-диметил-2-фенил-1H-индолил)фумаровой кислоты (15)** получают аналогично из 0.6 г (2.54 ммоль) 5-амино-1,6-диметил-2-фенилиндола (4) и 0.8 г (4.26 ммоль) щавелевоуксусного эфира, нагревают 40 ч. Выход 0.21 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-2,3-диметил-6-метокси-1H-индолил)фумаровой кислоты (16)** получают аналогично из 0.5 г (2.63 ммоль) 5-амино-2,3-диметил-6-метоксииндола (5) и 0.9 г (4.79 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут 29 ч. Выход 0.25 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-2-метил-1H-индолил)фумаровой кислоты (17)** получают аналогично из 0.5 г (3.425 ммоль) 5-амино-2-метилиндола (6) и 0.66 г (3.51 ммоль) щавелевоуксусного эфира, но нагревают 50 ч. Соединение выпадает в осадок в гексане с добавлением диэтилового эфира. Выход 0.21 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-1,2-диметил-1H-индолил)фумаровой кислоты (18)** получают аналогично из 0.45 г (2.81 ммоль) 5-амино-1,2-диметилиндола (7) и 0.55 г (2.92 ммоль) щавелевоуксусного эфира, нагревают 53 ч. Соединение выпадает в осадок в гексане с добавлением диэтилового эфира. Выход 0.506 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-2-фенил-1H-индолил)фумаровой кислоты (19)** получают аналогично из 0.5 г (2.40 ммоль) 5-амино-2-фенилиндола (8) и 0.5 г (2.66 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут 27 ч. Выход 0.36 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-1-метил-2-фенил-1Н-индолил)фумаровой кислоты (20)** получают аналогично из 0.6 г (2.70 ммоль) 5-амино-1-метил-2-фенилиндола (9) и 1 г (5.32 ммоль) щавелевоуксусного эфира. Нагревание ведут 61 ч. Выход 0.226 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-2,3-диметил-1Н-индолил)фумаровой кислоты (21)** получают аналогично из 0.5 г (3.125 ммоль) 5-амино-2,3-диметилиндола (10) и 1 г (5.32 ммоль) щавелевоуксусного эфира, нагревают 30 ч. Выход 0.35 г.

**Диэтиловый эфир (5-амино-1,2,3-триметил-1Н-индолил)фумаровой кислоты (22)** получают аналогично из 0.45 г (2.59 ммоль) 5-амино-1,2,3-триметилиндола (11) и 0.5 г (2.66 ммоль) щавелевоуксусного эфира, нагревают 55 ч. Выход 0.36 г.

**1,2,5-Триметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (23).** В 5 мл дифенила всыпают 0.3 г (0.87 ммоль) енамина 12 и кипятят 15 мин. Еще горячую реакционную смесь выливают в петролейный эфир, выпавший осадок отфильтровывают, многократно промывают петролейным эфиром. Очищают перекристаллизацией из смеси бензол–этилацетат, 1:1. Выход 0.21 г.

**1,2,3,5-Тетраметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (24)** получают аналогично из 0.14 г (0.39 ммоль) енамина 13. Очищают перекристаллизацией из спирта. Выход 0.08 г.

**5-Метил-2-фенил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (25)** получают аналогично из 0.06 г (0.15 ммоль) енамина 14. Выход 0.03 г.

**3,5-Диметил-2-фенил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (26)** получают аналогично из 0.1 г (0.25 ммоль) енамина 15. Выход 0.036 г.

**1,2-Диметил-5-метокси-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (27)** получают аналогично из 0.15 г (0.42 ммоль) енамина 16, нагревают 30 мин. Выход 0.09 г.

**2-Метил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (28)** получают аналогично из 0.2 г (0.63 ммоль) енамина 17. Выход 0.04 г.

**2,3-Диметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (29)** получают аналогично из 0.4 г (1.21 ммоль) енамина 18. Выход 0.14 г.

**2-Фенил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (30)** получают аналогично из 0.21 г (0.55 ммоль) енамина 19. Выход 0.14 г.

**3-Метил-2-фенил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (31)** получают аналогично из 0.19 г (0.48 ммоль) енамина 20. Выход 0.16 г.

**1,2-Диметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (32)** получают аналогично из 0.29 г (0.88 ммоль) енамина 21. Выход 0.21 г.

**1,2,3-Триметил-7-этоксикарбонил-6,9-дигидро-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин-9-он (33)** получают аналогично из 0.26 г (0.76 ммоль) енамина 22. Выход 0.122 г.

*Работа выполнена при поддержке Программы Министерства образования и науки РФ "Развитие научного потенциала высшей школы (2006–2008 гг.)" (РНП 2.1.1.7708).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. А. Ямашкин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1587 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 1439 (2001)].
2. Z. Zhang, L. M. V. Tillekeratne, R. A. Hudson, *Synthesis*, 377 (1996).
3. С. А. Ямашкин, И. В. Трушков, О. Б. Томилин, И. И. Терехин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1223 (1998). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **34**, 1050 (1998)].
4. С. А. Ямашкин, О. Б. Томилин, О. В. Бояркин, *ХГС*, 1525 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 1343 (2003)].

*Мордовский государственный университет  
им. Н. П. Огарева, Саранск 430000, Россия  
e-mail: biotech@moris.ru*

*Поступило 17.02.2006*