

С. А. Ямашкин, М. А. Юровская^а

ПИРРОЛОХИНОЛИНЫ*

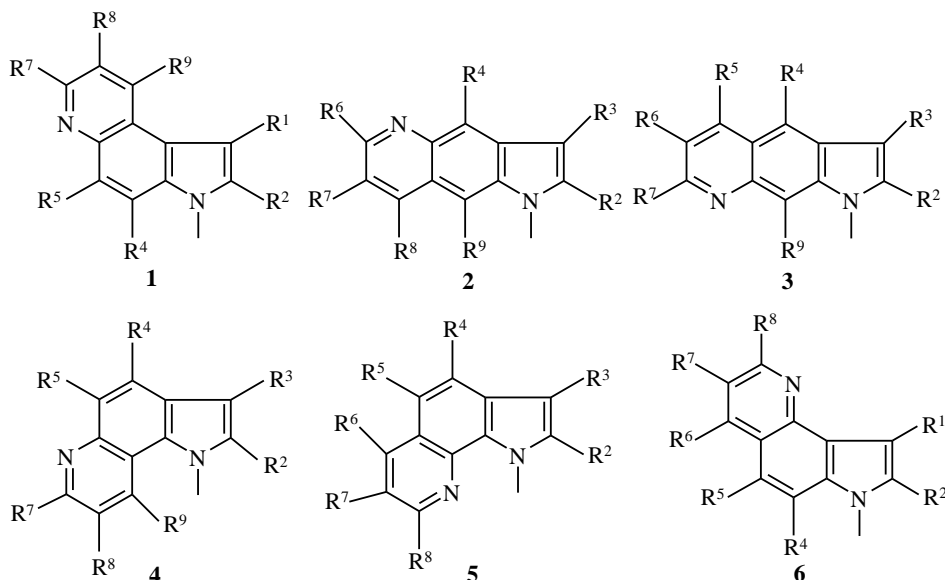
(ОБЗОР)

Обобщены методы синтеза и химические свойства шести типов пирролохинолинов с различным сочленением колец.

Ключевые слова: аминокиндолы, пирролохинолины, хинолилгидразины, синтез, химические свойства.

Современная органическая химия уделяет все большее внимание разработке путей синтеза конденсированных гетероциклических структур, содержащих фрагменты индола и пиридина (пиррола и хинолина). Интерес к таким соединениям обусловлен перспективностью поиска новых биологически активных веществ, поскольку в их молекулах содержатся два широко известных фармакофорных фрагмента. В связи с этим развивается новое направление, связанное с синтезом и изучением свойств пирролохинолинов, структурных аналогов таких известных природных соединений, как алкалоид вомипирин и кофермент некоторых бактериальных и животных дегидрогеназ – метоксантин (PQQ). Многие полученные в последнее время пирролохинолины проявляют ярко выраженную физиологическую активность [1–8].

В настоящем обзоре обобщены работы, касающиеся пирроло[3,2-*f*]- (1), [2,3-*g*]- (2), [3,2-*g*]- (3), [2,3-*f*]- (4), [3,2-*h*]- (5), [2,3-*h*]хинолинов (6), в молекулах которых пиррольное кольцо аннелировано с бензольным фрагментом хинолина.

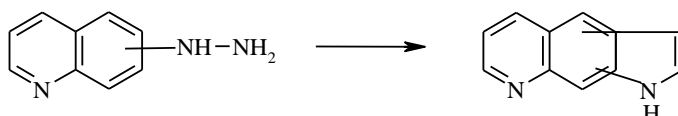


* Посвящается Э. Лукевицу, выдающемуся ученому и человеку, без которого существование нашего любимого журнала было бы невозможным, в связи с его 65-летием.

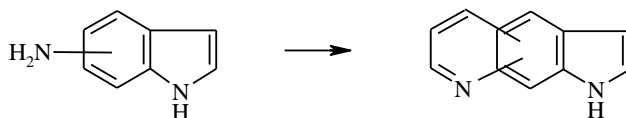
Здесь и далее индексы радикалов в молекулах пирролохинолинов соответствуют нумерации атомов этих систем по номенклатуре ИЮПАК.

1. Способы формирования пирролохинолиновой системы

Существуют два основных направления формирования трициклической системы пирролохинолинов, основанные на аннелировании пиррольного кольца к бензольной части молекулы хинолина или пиридинового – к бензольному фрагменту индольного бицикла. В качестве исходных соединений в первом подходе для наращивания пиррольного кольца используют гидразины хинолинового ряда.

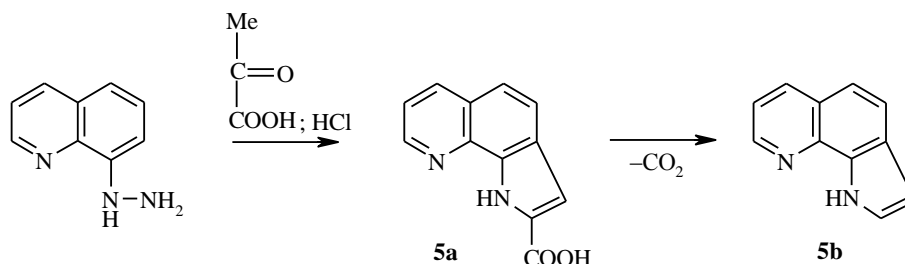


Второй метод синтеза пирролохинолинов использует аминокислоты в качестве исходных соединений для аннелирования пиридинового фрагмента к бензольному кольцу молекулы индола.



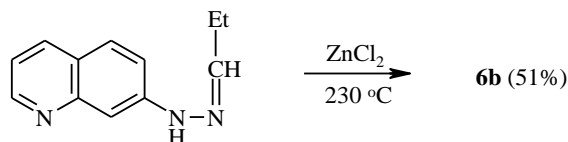
1.1. Синтез пирролохинолинов из хинолилгидразинов

Этот способ получения пирролохинолинов основан на циклизации по Фишеру различных хинолилгидразонов. Первые исследования в этой области проводились еще в конце XIX века [9, 10]. Так, пирролохинолин **5a** был впервые получен в 1891 г. из 8-хинолилгидраза и пировиноградной кислоты, правда, с небольшим выходом [9]. Позднее другим авторам удалось значительно улучшить выходы соединений **5a,b** [7, 11, 12].

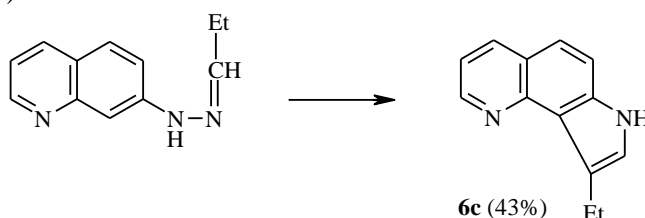


Аналогично, гидразон пировиноградной кислоты, полученный из 5-хинолилгидраза, под действием смеси ледяной уксусной и серной кислот (3:1) с количественным выходом был превращен в 1H-пирроло[2,3-*f*]хинолин-2-карбоновую кислоту (**4a**), а после декарбосилирования – в незамещенный 1H-пирроло[2,3-*f*]хинолин (**4b**) [10, 11, 13].

Как видно, в этом случае циклизация сопровождается декарбоксилированием и частичным алкилированием по α -положению пиррольного кольца с образованием пирролохинолина **6b**. Последний также был получен из соответствующего гидразона масляного альдегида.

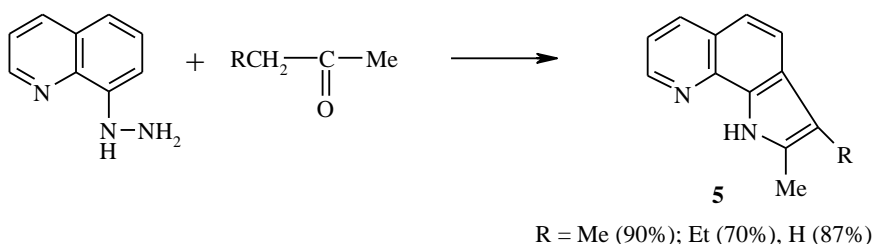


Образование соединения **6b** авторы объясняют миграцией этильной группы при высокой температуре из положения 1 в положение 2 в первоначально образующемся 1-этилпирроло[2,3-*h*]хинолине (**6c**). Действительно при использовании в этой конденсации в качестве циклизующего агента этилового эфира ПФК и проведении реакции в более мягких условиях (при 140 °С) образуется исключительно 1-этил-3Н-пирроло[2,3-*h*]хинолин (**6c**).



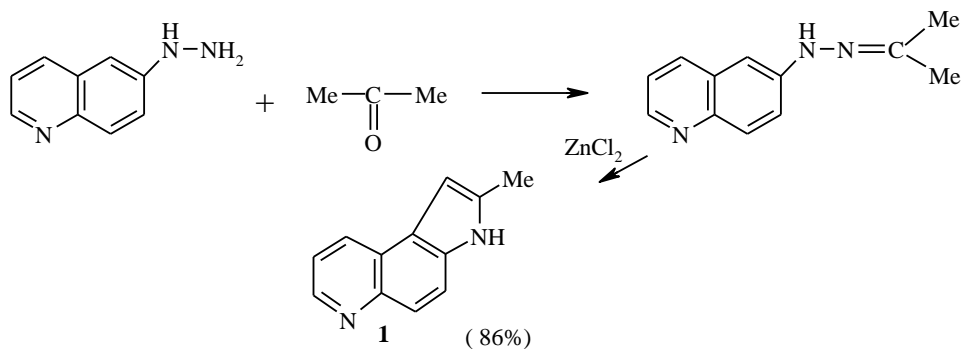
Предположение об образовании пирролохинолина **6b** из соединения **6c** подтверждается количественным превращением одного в другое при нагревании с ZnCl_2 при температуре 230 °С.

Циклизацией 8-хинолилгидразонов ацетона, бутанона, метилпропилкетона получают соответствующие метил-, диметил-, метилэтилзамещенные пирроло[3,2-*h*]хинолины **5** [15].

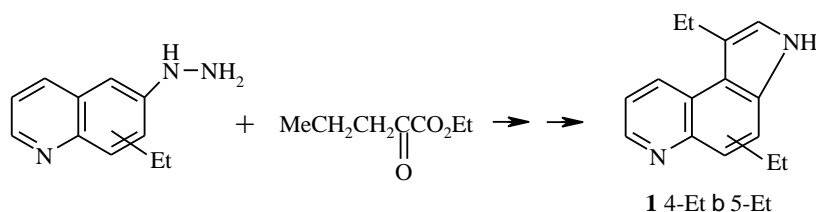


Следует отметить, что выходы пирролохинолинов при циклизации гидразонов сильно зависят от используемого катализатора. Так, 8-хинолилгидразон ацетона лучше всего циклизуется в ПФК (выход 87%), 8-хинолилгидразон бутанона и метилпропилкетона – в смеси ледяной уксусной и соляной кислот. 2,3-Диметил-1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолин (**5**, R = Me) легко получается и при кратковременном кипячении метилэтилкетона с гидратом солянокислой соли 8-хинолилгидразина в смеси спирта и соляной кислоты (выход 90%).

При циклизации гидразона 6-хинолилгидразина и ацетона получают 2-метилпирроло[3,2-*f*]хинолин (**1**, R² = Me) [5, 16].

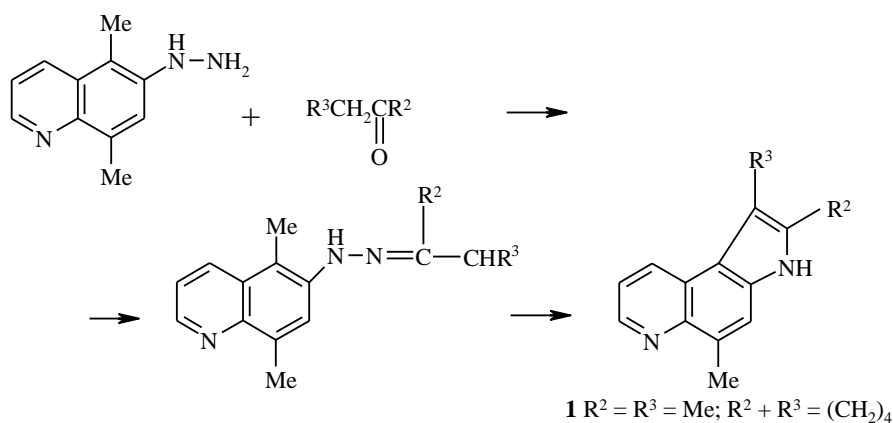


Алкилзамещенные [3,2-*f*]пирролохинолины **1** (4-Et и 5-Et) также были получены в работах, посвященных установлению строения одного из алкалоидов стрихнинового ряда — вомипирина [17].



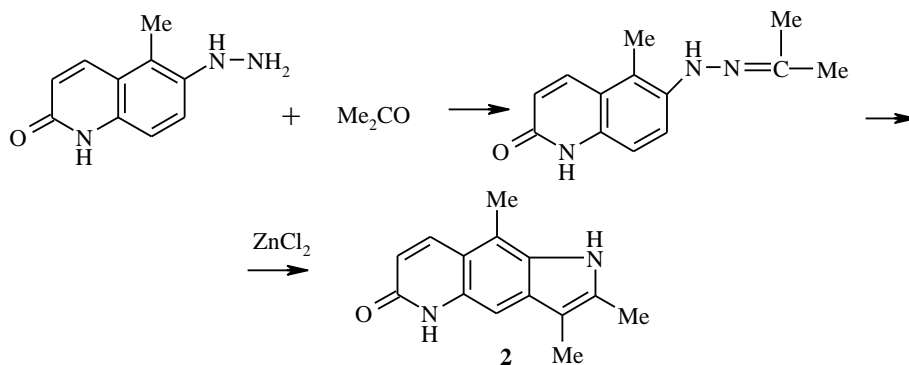
Приведенные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что циклизация 6-, 7-хинолилгидразонов с двумя свободными *орто*-положениями протекает стереоселективно с образованием только ангулярных пирролохинолинов **1**, **4–6**.

Попытки превратить 6- и 7-хинолилгидразоны в незамещенные в пиридиновом кольце пирроло[3,2-*g*]- и -[2,3-*f*]хинолины типа **3** и **4** заканчивались неудачей [18, 19]. Более того, было установлено, что даже в случае блокирования алкильным заместителем положения 5 в 6-хинолилгидразоне с целью направления циклизации в сторону образования линейного пирроло[*g*]хинолина происходит отщепление метильной группы и образуются исключительно ангулярные структуры типа **1**.

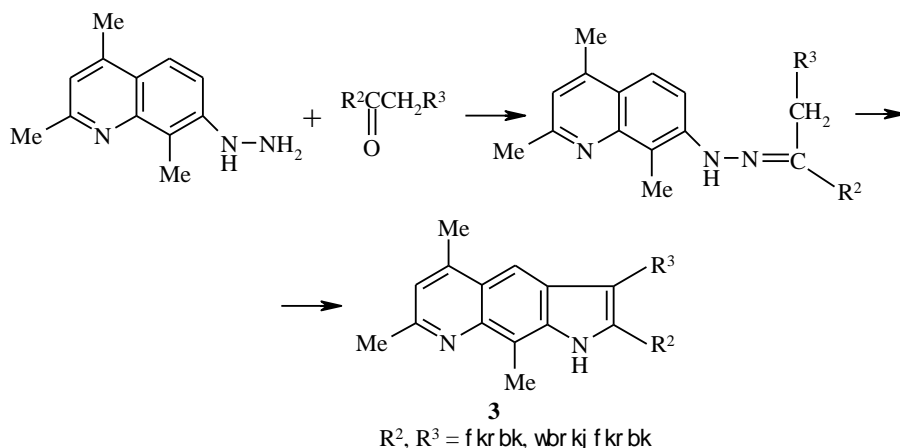


При этом для успешного проведения реакции необходимы сильная минеральная кислота и высокая температура.

Известны случаи синтеза окси- и алкилзамещенных в пиридиновом кольце линейных пирроло[*g*]хинолинов. Так, индолизация гидразона, полученного из ацетона и 6-гидразино-5-метил-1,2-дигидро-2-хинолона, приводит к соответствующему пирроло[2,3-*g*]хинолону типа **2** [20].



Аналогично, с образованием линейных пирроло[3,2-*g*]хинолинов типа **3** циклизуются 2,4,8-триметил-7-хинолилгидразоны различных алифатических кетонов [21].

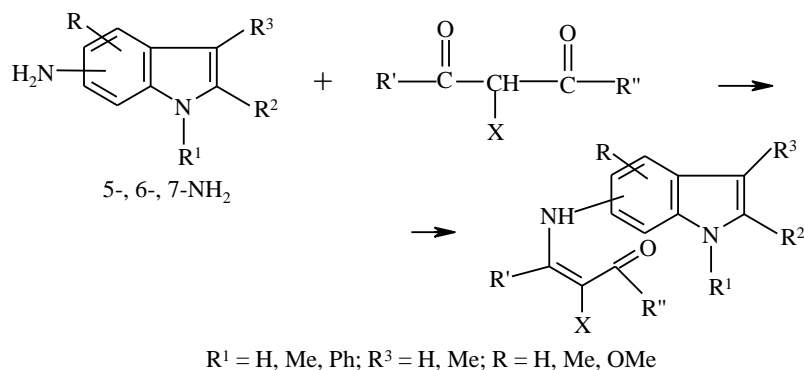


1.2. Синтез пирролохинолинов из аминоиндолов

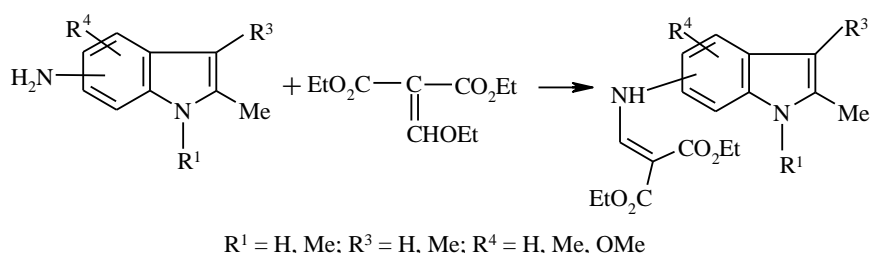
Способ заключается в аннелировании пиридинового кольца к бензольной части индольного бицикла с использованием 2- или 2,3-алкилзамещенных аминоиндолов с различным расположением аминогрупп в бензольном кольце.

Однако не все реакции, используемые при формировании самой хинолиновой системы из анилина и производных, оказались пригодными для аминоиндольных моделей, например, известные синтезы Скраупа и Дебнера–Миллера в этом случае оказались неприемлемыми. Объясняется это жесткими условиями протекания реакций, что приводит к разрушению самой индольной системы. Результативными являются реакции аминоиндолов с β -дикарбонильными соединениями. При этом начальной стадией

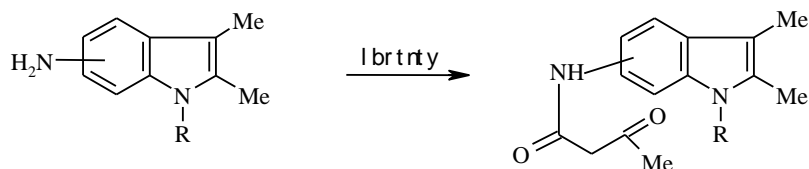
синтеза в случае дикетонов является образование β -индолилениаминокетонов ($R' = R'' = \text{Me, Ph; X = H}$) [22, 23]. В данном случае и далее для всех интермедиатов радикалы в боковой цепи обозначены со штриховыми индексами.



По той же схеме при использовании альдегидов промежуточной стадией процесса является образование β -индолилениаминоальдегидов ($R' = R'' = \text{H, X = NO}_2$) [24], в случае ацетоуксусного эфира – β -индолил-аминокротонатов ($R' = \text{Me, R}'' = \text{OEt, X = H}$) [23, 25]. Конденсация с этоксиметиленмалоновым эфиром проходит через стадию образования индолиламинометилмалоновых эфиров [6, 23, 26].



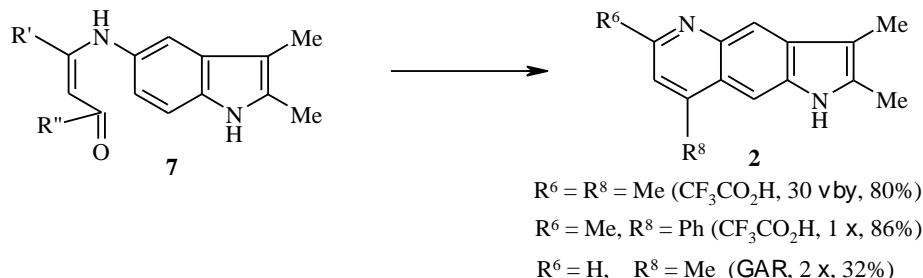
При использовании дикетена сначала образуются индолиламины ацетоуксусной кислоты [27].



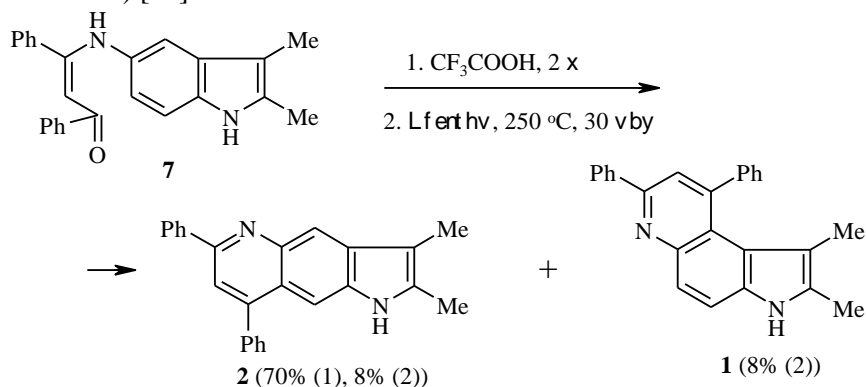
Образование пирролохинолиновой системы протекает при дальнейшей циклизации указанных интермедиатов, т. е. циклизации енаминокетонов и альдегидов, амидов, аминокротонатов, аминометилмалоновых эфиров с аннелированием пиридинового ядра к бензольному кольцу индола.

1.2.1. Циклизация енаминокетонов

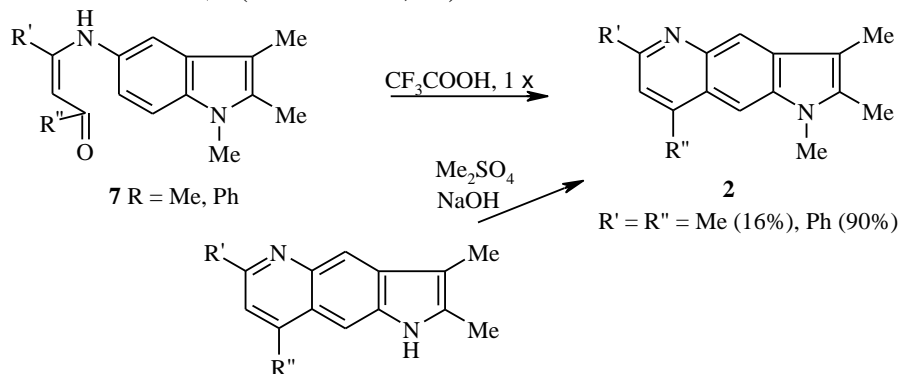
Енаминокетоны **7** под действием кислотных агентов (трифторуксусной кислоты, ПФК) дают только линейные пирролохинолины типа **2**, т. е. циклизация идет в положение 6 [28–35].



Енаминокетон **7** ($R' = R'' = \text{Ph}$) в условиях кислотной циклизации также образует линейный пирролохинолин типа **2** ($R^6 = R^8 = \text{Ph}$), однако, если вести реакцию в дагерме при 250 °С (термический процесс), то с небольшим выходом удастся выделить и ангулярный пирролохинолин типа **1** ($R^7 = R^9 = \text{Ph}$) [30].

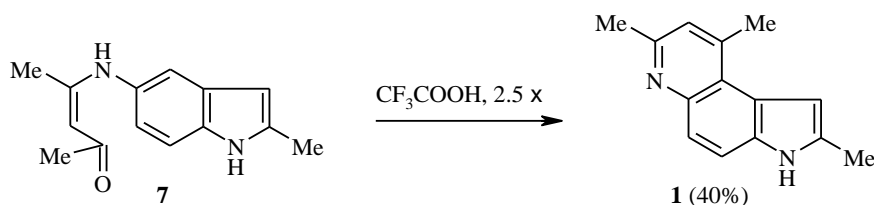


Наличие метильной группы при пиррольном атоме азота исходного енаминокетона не вносит изменений в направление циклизации [36]. Так, N-метилированные енамины **7** ($R' = R'' = \text{Me}$, Ph), как и енамины, незамещенные по пиррольному атому азота, в трифторуксусной кислоте с хорошими выходами превращаются в пирролохинолины с линейным сочленением колец **2** ($R^6 = R^8 = \text{Me}$, Ph).

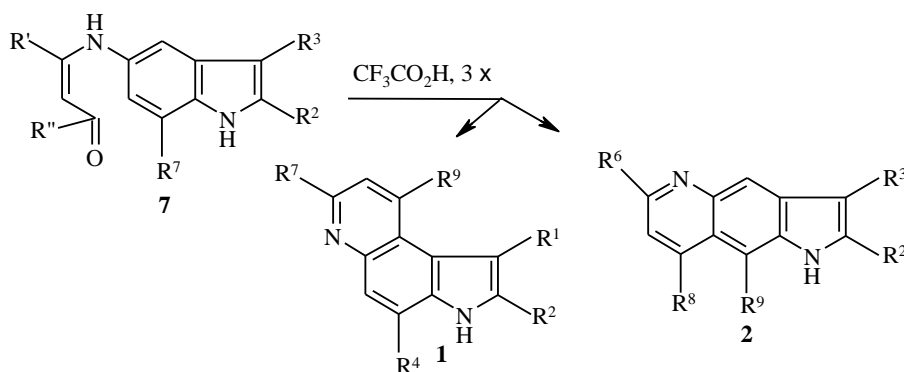


Встречный синтез N-метилированных пирролохинолинов осуществлен метилированием соответствующих 1Н-пирролохинолинов диметилсульфатом в ацетоне в присутствии КОН.

При циклизации енаминокетона **7**, не имеющего заместителя в β-положении индола, получен только ангулярный пирролохинолин **1** ($R^3 = H$) [30].



В то же время циклизация 3-незамещенного по пиррольному кольцу енамина **7**, имеющего в енаминокетонной функции фенильные заместители, вместо метильных ($R^3 = H$, $R^1 = R'' = Ph$), в трифторуксусной кислоте приводит к образованию смеси ангулярного **1** ($R^1 = H$, $R^9 = R^7 = Ph$) и линейного **2** ($R^3 = H$, $R^6 = R^8 = Ph$) изомеров в соотношении 5:1 (суммарный выход 49%), т.е. идет преимущественная циклизация по положению 4 [30].



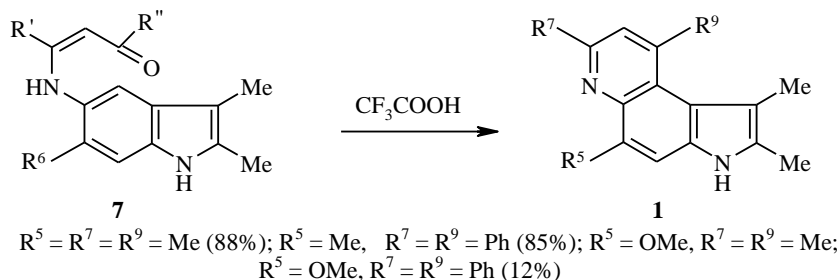
Изменение характера замещения в пиррольном кольце (замена α-Me на Ph) не оказывает существенного влияния на направление циклообразования. Енаминокетоны **7** ($R^2 = Ph$, $R^7 = H$, $R^1 = R'' = Me, Ph$) под действием трифторуксусной кислоты также превращаются в смесь пирролохинолинов с ангулярным и линейным сочленением колец в соотношении **1** ($R^7 = R^9 = Me$, $R^2 = Ph$, $R^1 = H$): **2** ($R^6 = R^8 = Me$, $R^2 = Ph$, $R^3 = H$), 4:1, **1** ($R^7 = R^9 = R^2 = Ph$, $R^1 = H$) : **2** ($R^6 = R^8 = R^2 = Ph$, $R^3 = H$), 7:1 [36].

В реакционной смеси, полученной при кипячении соединения **7** ($R^1 = R'' = R^2 = R^3 = R^7 = Me$) в трифторуксусной кислоте, также обнаруживается смесь ангулярного **1** ($R^1 = R^2 = R^4 = R^7 = R^9 = Me$, 8%) и линейного **2** ($R^2 = R^3 = R^6 = R^8 = R^9 = Me$, 30%) пирролохинолинов в соотношении 4:1 [37].

Аналогичные результаты получены и при циклизации енаминокетона **7** ($R^1 = R'' = Ph$), суммарный выход пирролохинолинов составляет в этом случае 52%, а соотношение линейного и углового изомеров и в этом случае составляет 4:1 (по интегральной интенсивности сигналов протонов в спектре ЯМР 1H реакционной смеси).

Таким образом, на основании данных по соотношению образующихся ангулярного и линейного пирролохинолинов можно сделать вывод, что во всех случаях в условиях реакции Комба *peri*-эффект β -метильной группы несколько превалирует над *ortho*-эффектом группы 7-Me при аннелировании γ -метил- или γ -фенилзамещенного пиридинового фрагмента.

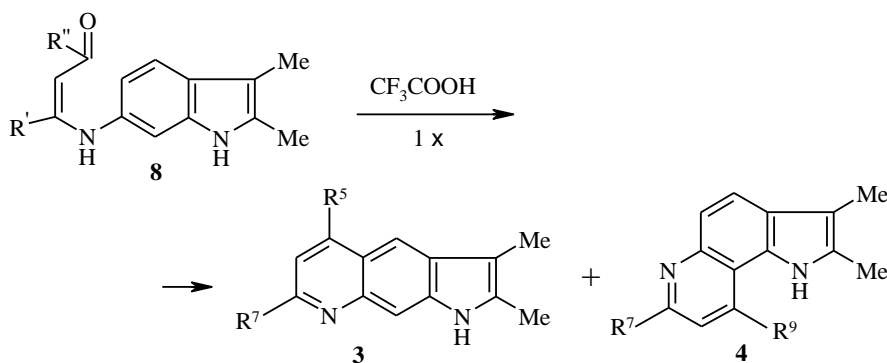
Ангулярные пирролохинолины с двумя метильными или метильной и фенильной группами в *peri*-положении все-таки образуются, если использовать для циклизации енамиин с замещенным положением 6. Так енаминокетон **7** ($R' = R'' = R^6 = \text{Me}$) при нагревании в CF_3COOH (6 ч) с хорошим выходом превращается в пирролохинолин **1** ($R^1 = R^2 = R^5 = R^7 = R^9 = \text{Me}$) [30].



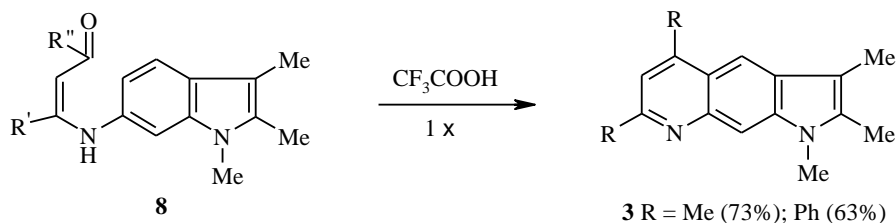
Более длительное нагревание (8 ч) требуется для окончания аналогичной реакции в случае дифенилзамещенного енамиина **7** ($R' = R'' = \text{Ph}$, 85%).

Енамины **7** ($R' = R'' = \text{Me}, \text{Ph}, R^6 = \text{OMe}$), имеющие метоксигруппу в *meta*-положении к месту замыкания цикла труднее превращаются в пирролохинолины [38]. Для полного превращения исходного енамиина **7** ($R = \text{Me}$) требуется 10 ч нагревание, а енамин **7** ($R' = R'' = \text{Ph}$) необходимо кипятить в течение 15 ч.

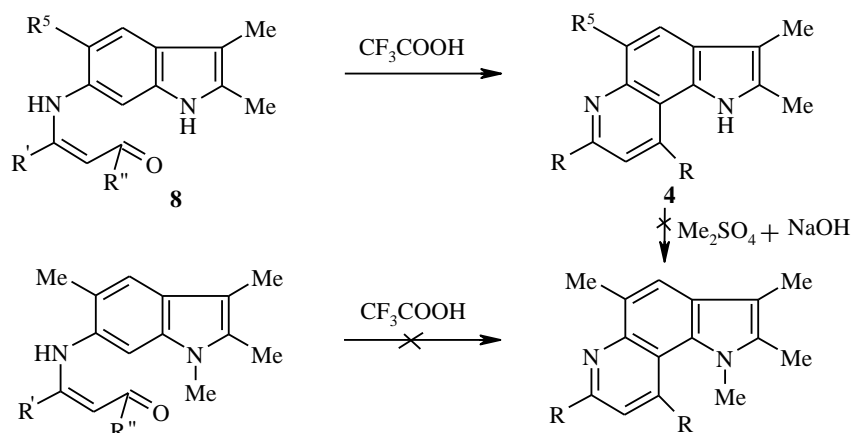
Аналогичные результаты в реакции Комба получены и с 6-аминоиндолами. А именно, 3-(индолил-6-амино)винилкетон **8** ($R' = R'' = R^2 = R^3 = \text{Me}$) превращается под действием трифторуксусной кислоты в смесь двух соответствующих изомерных пирролохинолинов (линейный типа **3** и ангулярного типа **4**), которые выделены в соотношении 4:1 (общий выход 87%) [30].



Предпочтительное образование линейного пирролохинолина и здесь, по-видимому, связано с пространственными препятствиями, возникающими за счет сближения протона N–H индола с метильной группой в положении 9. При замене протона N–H на метильную группу происходит полное блокирование положения 7 для циклизации, т. е. енаминокетоны **8** ($R' = R'' = \text{Me}, \text{Ph}$) образуют только линейные пирролохинолины типа **3** [30].



Целенаправленное получение ангулярно сочлененных пирролохинолинов типа **4** можно осуществить используя в качестве исходных соединений замещенные 5-метил- и 5-метокси-6-аминоиндолы, которые в условиях реакции Комба должны образовывать только пирроло[2,3-*f*]-хинолины. Действительно, при кипячении соединений **8** ($R^5 = \text{Me}$, OMe , $R' = R'' = \text{Me}$, Ph) в трифторуксусной кислоте были выделены соответствующие ангулярные пирролохинолины **4** [39–41].



R' = R''	R ⁵	Время реакции, ч	Выход 4 , %
Me	Me	1	93
Ph	Me	1	88
Me	OMe	14	52
Ph	OMe	20	25

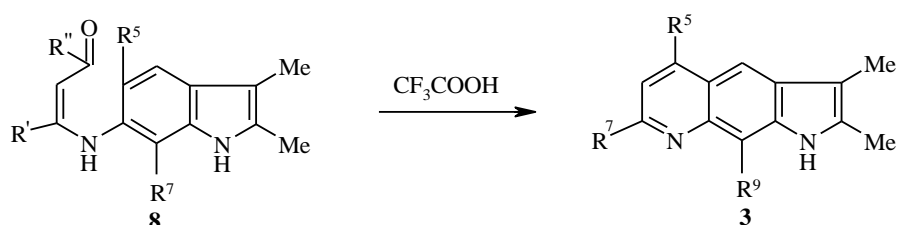
Результаты эксперимента подтверждают высказанное предположение относительно стерических требований заместителя у пиррольного атома азота при замыкании пиридинового цикла по положению 7 индола.

Енаминокетоны **8**, содержащие метильный заместитель у пиррольного атома азота, даже при длительном нагревании в трифторуксусной кислоте не циклизуются и возвращаются в неизменном виде.

Пространственное блокирование пиррольного атома азота γ -заместителем пиридинового кольца в ангулярных пирролохинолинах **4** подтверждается невозможностью метилирования индольного атома азота диметилсульфатом.

Введение группы OMe в положение 5 енаминокетонов **8** ($R^5 = \text{OMe}$) оказывает, по аналогии с енаминами на основе 5-аминоиндолов **7** ($R^6 = \text{OMe}$), дополнительное дезактивирующее влияние. Для превращения таких метоксизамещенных енаминов **8** в соответствующие ангулярные пирролохинолины **4** требуется более длительное кипячение в трифторуксусной кислоте.

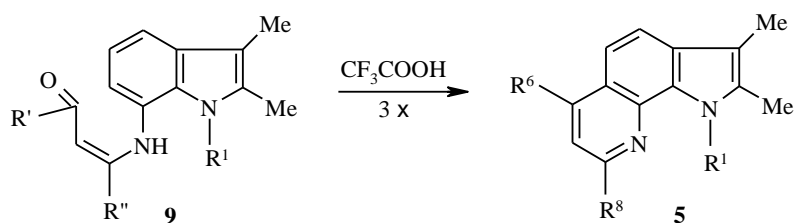
Енаминокетоны 7-замещенных 6-аминоиндолов были использованы при получении пирролохинолинов типа **3** с заведомо линейным сочленением колец [37, 42]. Енамины **8** ($R' = R'' = R^7 = \text{Me}$; $R' = R'' = \text{Ph}$, $R^7 = \text{Me}$) в течение 1–2 ч (CF_3COOH , нагревание) с хорошим выходом дают соединения **3** ($R^9 = \text{Me}$, $R' = R'' = \text{Me}$, Ph).



$R' = R'' = R^5 = R^7$	R^9	Время реакции, ч	Выход 3 , %
Me	Me	1	55
Ph	Me	2	50
Me	OMe	0.5	60
Ph	OMe	2	40

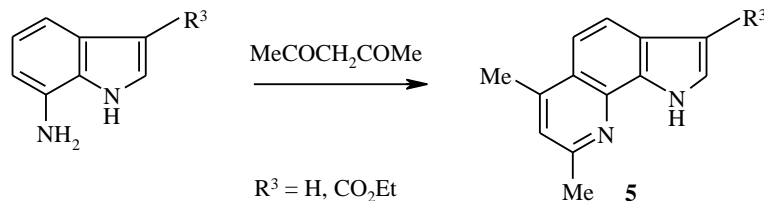
Совершенно неожиданно так же гладко в тех же условиях циклизуются 7-метоксизамещенные 6-(ацилвинил)индолы **8** ($R' = R'' = \text{Me}$, Ph , $R^7 = \text{OMe}$) с образованием соответствующих пирролохинолинов **3**. Такое неоднозначное влияние метоксигруппы, расположенной в *мета*-положении к месту циклизации в 5-, 6- и 7-метоксииндолах, на ход реакции Комба еще раз говорит о своеобразном распределении электронной плотности в индольной структуре.

При циклизации енаминов **9** ($R^1 = \text{Me}$, R' , $R'' = \text{Me}$, Ph), полученных на основе 7-аминоиндолов, можно было ожидать образования только соответствующих пирроло[3,2-*h*]хинолинов **5**, тогда как для енаминов **9** ($R^1 = \text{H}$), не имеющих заместителя у индольного атома азота, не исключалась альтернативная возможность замыкания цикла на пиррольный фрагмент с образованием трициклических структур с узловым атомом азота – 1,7-дизепиноиндолов [43]. Однако ни в одном случае подобное направление процесса обнаружено не было. Все использованные в реакциях енаминокетоны **9** под действием трифторуксусной кислоты превращаются в замещенные пирроло[3,2-*h*]хинолины **5**, т. е. гетероциклизация идет только по положению 6 бензольного кольца индола.



R^1	R^6	R^8	Выход 5 , %	R^1	R^6	R^8	Выход 5 , %
H	Me	Me	69	Me	Me	Me	65
H	Me	Ph	70	Me	Me	Ph	67
H	Ph	Ph	60	Me	Ph	Ph	54

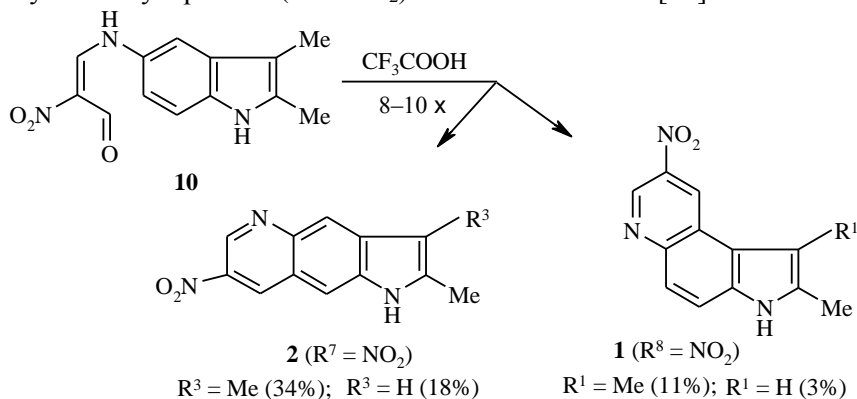
Не обнаруживается следов 1,7-дiazепиноиндола и при циклизации енаминов 7-аминоиндола со свободным положением 2 [44].



1.2.2. Циклизация енаминоальдегидов

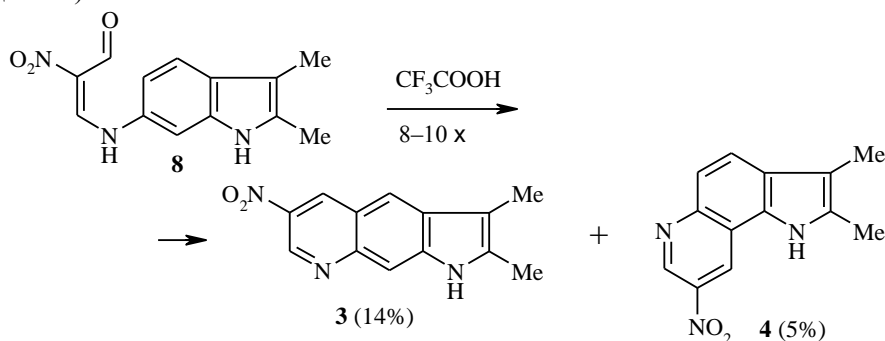
Уменьшение пространственных затруднений в процессе циклизации с образованием ангулярных пирролохинолинов возможно и со стороны енаминной цепи.

Действительно, продукт **10** конденсации 2,3-диметил-5-аминоиндола с нитромалоновым диальдегидом наряду с линейным изомером **2** ($R^7 = NO_2$) образует и ангулярный **1** ($R^8 = NO_2$) в соотношении 3:1 [24].



Нитропирролохинолины образуются из енаминоальдегида со свободным β -положением индольного ядра, с меньшими выходами.

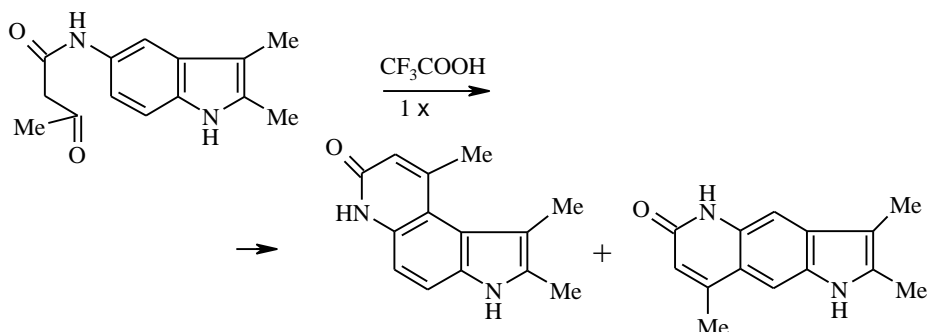
Для енаминоальдегида **8**, полученного из 2,3-диметил-6-аминоиндола, эта реакция идет также с образованием как линейного **3**, так и ангулярного **4** пирролохинолинов, которые были выделены в соотношении 3:1 (примерно такой же результат получен при использовании ацетил-аcetона).



Таким образом, приведенные данные подтверждают влияние стерических факторов в остатке енамина на региоориентацию циклизации.

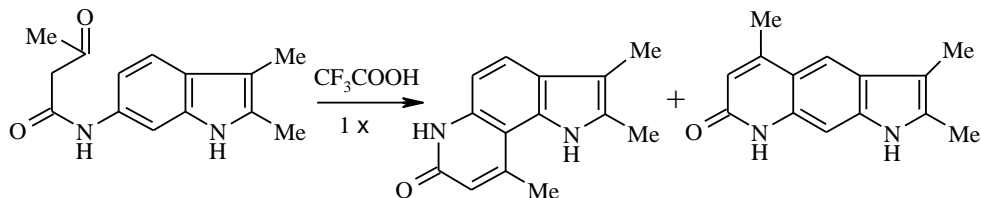
1.2.3. Кислотная циклизация индолиламида ацетоуксусной кислоты

В этой реакции были исследованы индолиламида ацетоуксусной кислоты. В качестве циклизующего агента, как и в случае енамино-кетонов, использована трифторуксусная кислота при кипячении. Установлено, что в этих условиях 5-индолиламид ацетоуксусной кислоты образует два изомерных пирролохинолона с общим выходом 62% и соотношением линейного и ангулярного изомеров 2.5:1 [27].



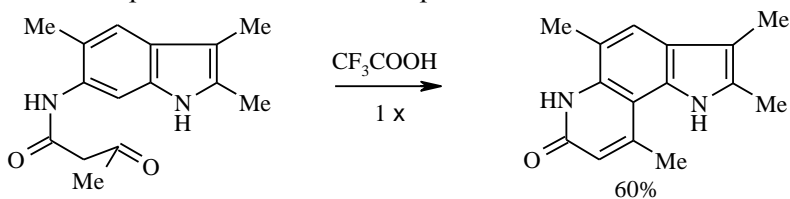
Таким образом, формирование системы с двумя метильными группами в *peri*-положениях затруднено и в этом случае, хотя в меньшей степени, чем при образовании пирролохинолина подобного строения из енамино-кетона, циклизация которого в тех же условиях вообще не приводит к образованию пирролохинолина с ангулярным сочленением колец.

Кислотная циклизация 6-индолиламида ацетоуксусной кислоты также приводит к образованию смеси двух изомерных пирролохинолонов с небольшим преобладанием ангулярного изомера (1.2:1; общий выход 56%).



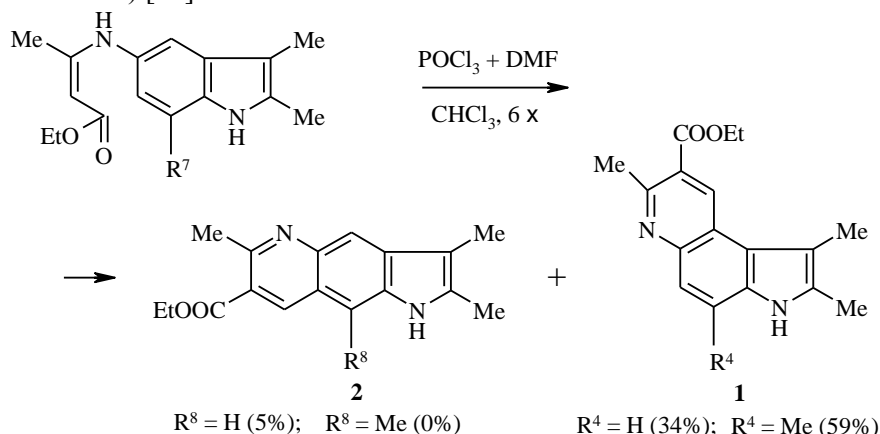
Из-за низкой растворимости и малой подвижности на сорбентах эти изомеры в индивидуальном виде выделены не были и их соотношение оценивали по спектру ЯМР ^1H реакционной смеси.

Ангулярный пирролохинолон типа **4** легко образуется при циклизации (6-амино-5-метилиндолил)амида ацетоуксусной кислоты, у которого положение для альтернативной атаки заблокировано метильным заместителем.

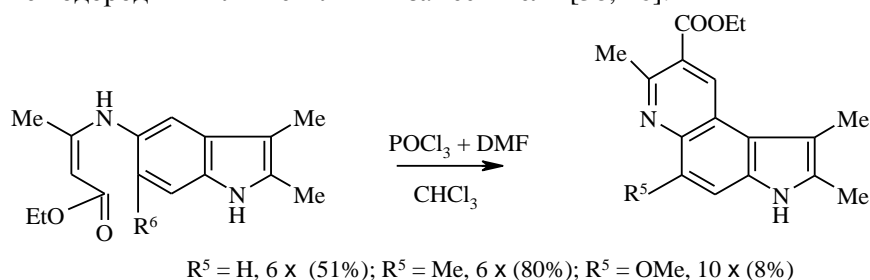


1.2.4. Циклизация аминокротонатов и енаминокетонов в условиях реакции Вильсмайера

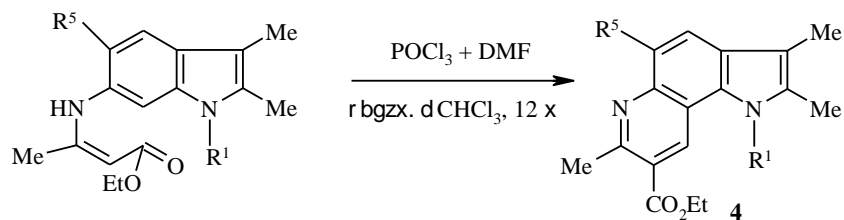
Кипячение эквимолекулярных количеств β -(2,3-диметилиндолил-5)-аминокротоната и реактива Вильсмайера в хлороформе в течение 6 ч приводит к образованию двух легко разделяемых изомерных пирролохинолинов с преимущественным образованием ангулярного изомера (соотношение 1:7) [45].



Еще более предпочтительным оказалось образование ангулярносочлененного пирролохинолина из аминокротоната, имеющего в положении 7 молекулы индола метильную группу [37]. При этом образование линейного изомера хроматографически не обнаружено, несмотря на свободное для альтернативного замыкания пиридинового цикла положение 6. Аналогично, с образованием только ангулярных пирролохинолинов в тех же условиях происходит аннелирование пиридинового цикла при циклизации β -(триметилиндолил-5)аминокротонатов, имеющих в положении 6 водородный или метильный заместители [38, 46].



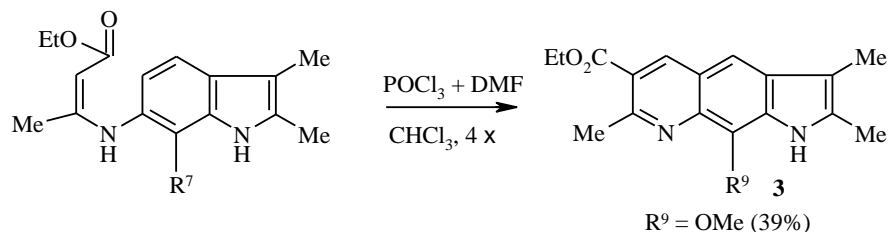
Дезактивирующее влияние метоксильной группы в *meta*-положении к месту замыкания цикла ощущается и в этой реакции. Так, образование ангулярного пирролохинолина из β -(2,3-диметил-6-метоксииндолил-5)-аминокротоната в условиях реакции Вильсмайера требует более длительного нагревания и идет со значительно меньшим выходом, чем в случае соответствующего 6-метильного аналога. Аналогичное влияние метоксигруппы наблюдается и при циклизации β -2,3-диметил-5-метоксииндолил-6)-аминокротоната ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^5 = \text{OMe}$, 36%) [39]. В этом случае также требуется увеличение продолжительности реакции, в связи с этим происходит снижение выхода целевого пирролохинолина.



$R^1 = H, R^5 = OMe$ (36%); $R^1 = H, R^5 = Me$ (60%); $R^1 = R^5 = Me$ (51%)

Как уже отмечалось, удается синтезировать пирролохинолин типа **4** с *peri*-заместителями N–H и γ -Me. Аналогично этому оказался возможным синтез углового пирролохинолина из β -(1,2,3,5-тетраметилиндолил-6)-аминокротоната ($R^1 = R^5 = Me$, 51%) [27]. Еще легче образуется пирролохинолин типа **4** из аминокротоната со свободным положением 1 ($R = H$), где *peri*-эффект заместителей сведен до минимума (N–H, γ -H).

Линейные пирролохинолины типа **3** с теми же заместителями в пиридиновом кольце ($R^9 = Me, OMe$) легко образуются из 7-замещенных аминокротонатов [37, 42].

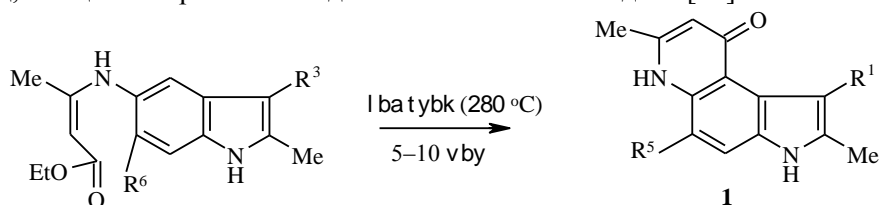


$R^9 = OMe$ (39%)

Следует отметить, что пирролохинолин **3** ($R^9 = OMe$) образуется так же легко и с хорошим выходом, как и соединение **3** ($R^9 = Me$). Таким образом, влияние метоксигруппы в *ortho*-положении к енаминной цепи, но в разных положениях бензольного кольца (5, 6, 7) на ход циклизации аминокротонатов в условиях реакции Вильсмайера согласуется с превращением в пирролохинолины аналогичных енаминокетонов по реакции Комба.

1.2.5. Термическая циклизация аминокротонатов

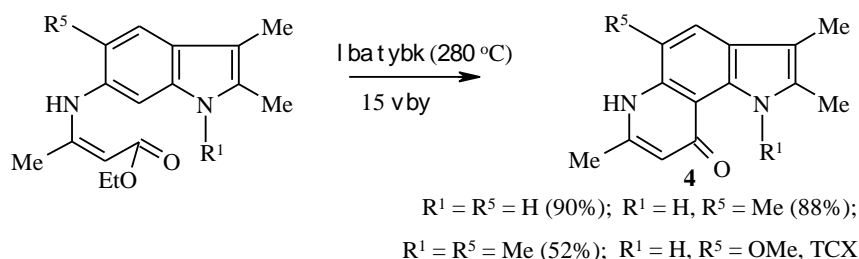
В случае кротонатов 5-аминоиндолов возможно образование пиридинового цикла как по положению 4, так и по положению 6. Однако, независимо от наличия или отсутствия заместителя в положении 3 индольного ядра ($R^3 = H, Me$) кипячение в дифениле с хорошими выходами приводит к образованию пирролохинолонов типа **1** с ангулярным сочленением колец, т.е. циклообразование идет по положению 4 индола [26].



$R^1 = R^5 = H$ (95%); $R^1 = Me, R^5 = H$ (89%);
 $R^1 = R^5 = Me$ (59%); $R^1 = Me, R^5 = OMe$, ckt l s

Метильная группа в положении 6 β -(индолил-5)аминокротоната не оказывает существенного влияния на процесс циклизации. Соответствующий ангулярный пирролохинолон ($R^1 = R^5 = \text{Me}$) образуется с достаточно высоким выходом (59%) [38]. Однако введение в это положение метоксигруппы настолько дезактивирует положение 4 к электрофильной атаке, что 6-метокси-5-индолиламинокротонат не удается термически превратить в соответствующий пирролохинолон. После 30 мин кипячения в дифениле происходит осмоление, хроматографически обнаруживаются лишь следовые количества пирролохинолина и остается исходный енамин.

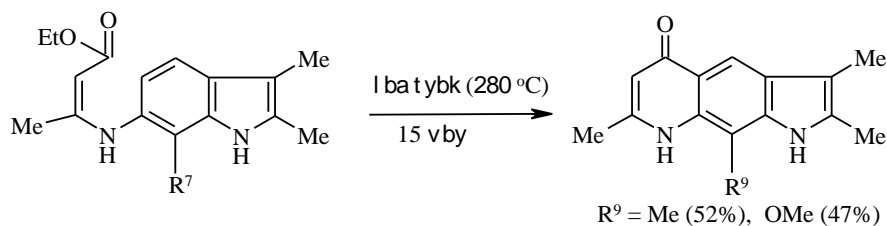
Аминокротонаты, полученные из различных замещенных 6-амино-2,3-диметилиндолов, при кипячении в дифениле с хорошими выходами дают только ангулярные пирролохинолоны типа 4, независимо от наличия или отсутствия заместителей у пиррольного атома азота и в положении 5 [26, 27].



Таким образом, образование ангулярных пирролохинолинов из 6-аминоиндолов так же, как и в случае 5-аналогов, предпочтительно даже при наличии свободного положения для альтернативного формирования линейных систем.

Высокотемпературная циклизация аминокротоната, полученного на основе 6-амино-2,3-диметил-5-метоксииндола ($R^5 = \text{OMe}$), даже при отсутствии пространственных препятствий для замыкания пиридинового цикла требует увеличения (в силу дезактивирующего влияния метоксильного заместителя, расположенного в *meta*-положении к месту атаки) продолжительности реакции, что приводит к сильному осмолению. Это затрудняет выделение образующегося пирролохинолона в чистом виде, и его образование можно констатировать лишь качественно по данным ТСХ.

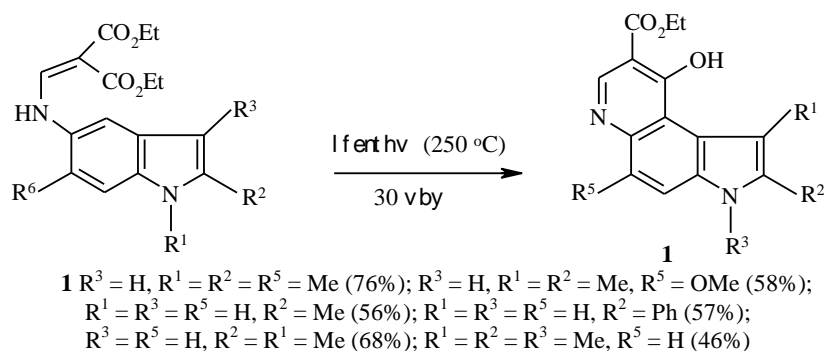
Показано, что при кипячении в дифениле 7-замещенных 6-аминоиндолилкротонатов, для которых ангулярная циклизация невозможна из-за наличия заместителя в положении 7, легко и с хорошим выходом образуются линейные пирролохинолоны типа 3 [37, 42]. При этом, как и в предыдущих случаях, не наблюдалось какого-либо дезактивирующего влияния метоксильной группы в положении 7, в отличие от влияния 5-метоксизаместителя



1.2.6. Термическая циклизация N-(индолил)аминометиленмалонатов

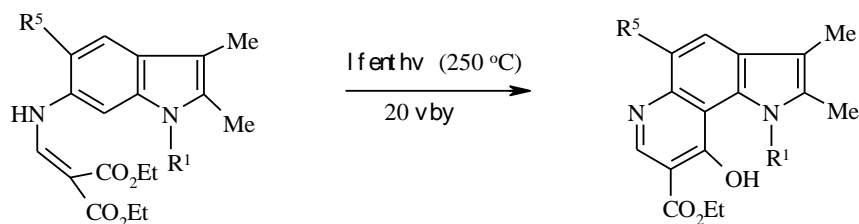
Пирролохинолины с заведомо ангулярным сочленением колец образуются при нагревании в даутерме (индолил-5)аминометиленмалонатов с замещенным положением 6, имеющих только одно свободное положение для замыкания пиридинового кольца [38]. В этом случае дезактивирующее влияние метоксигруппы в положении 6 также требует увеличения продолжительности реакции.

N-(Индолил-5)аминометиленмалонаты со свободным положением 6 ($R^6 = H$) при нагревании в даутерме также образуют ангулярные пирроло[3,2-*f*]хинолины типа **1**, содержащие две (гидроксильную и этокси-карбонильную) функциональные группы в пиридиновом кольце, для всех исходных соединений, имеющих различные заместители в положениях 1, 2 и 3 пиррольного фрагмента [6, 36, 46].



Таким образом, термическая циклизация N-(индолил-5)аминометиленмалонатов, как и соответствующих кротонатов, идет регионаправленно.

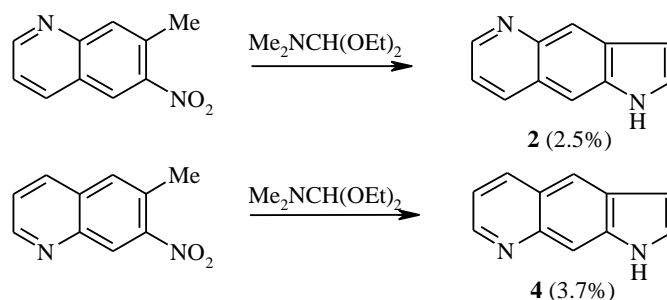
Основными продуктами высокотемпературной циклизации различных замещенных производных N-(2,3-диметилиндолил-6)аминометиленмалонатов оказываются пирролохинолины ангулярного строения за счет внутримолекулярного ацилирования с атакой по атому $C_{(7)}$ [6].



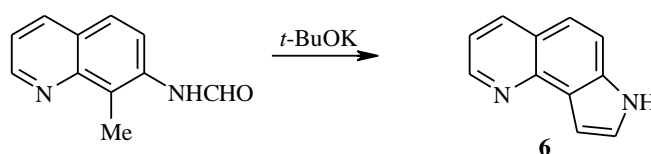
$R^1 = R^5 = H$ (70%); $R^1 = H, R^5 = Me$ (92%), $R^1 = R^5 = Me$ (23%); $R^5 = OMe, R^1 = H$ (30%)

Следует отметить, что метильная группа у пиррольного атома азота не препятствует циклизации [27], удается выделить пирролохинолин и с метоксигруппой в положении 5 [39]. Таким образом, продукты конденсации аминокротонатов и этоксиметиленмалонатов с группой OCH_3 в положении 5 и 6 в отличие от аналогичных аминокротонатов превращаются в соответствующие пирролохинолины, это объясняется, вероятно, их большей реакционной способностью и требует менее высокой температуры при проведении реакции.

Использование аминоксидолинов для получения пирролохинолинов в условиях реакций Дебнера–Миллера и Скраупа, как и в случае аминоксидолов, оказалось неприемлемым. Выход 2,3-гидрированных пирролохинолинов составлял 2–4%, а в ряде случаев целевое соединение вообще не было обнаружено в реакционной смеси [8, 47]. Незамещенные пирроло[2,3-*g*]- (2) и пирроло[3,2-*g*]хинолины (4) были получены из соответствующих нитрометилзамещенных хинолинов, правда также с небольшими выходами (2–4%) [8]. В этом случае для аннелирования пиррольного ядра к безольному кольцу хинолина был использован широко известный в химии индола метод Леймгрубера–Бачо.



Были попытки использования и метода Маделунга. Так, для получения 3H-пирроло[2,3-*h*]хинолина (6) подвергали циклизации 8-метил-7-формил-аминохиолин, однако выход его и в этом случае оказался незначительным [1].



2. Химические свойства пирролохинолинов

Наличие в молекулах пирролохинолинов индольного и хинолинового фрагментов дает возможность ожидать для них реакций, характерных для индола и хинолина.

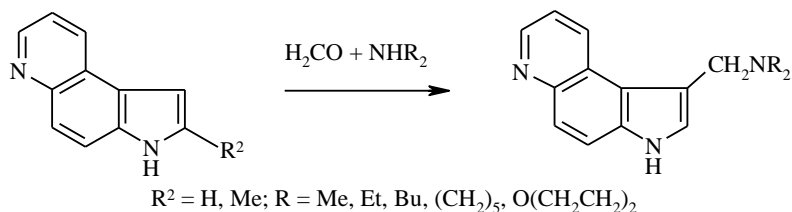
2.1. Реакции электрофильного замещения

По результатам квантовохимических расчетов в молекулах пирролохинолинов положением с наибольшей электронной плотностью является β -атом углерода пиррольного кольца [48]. Это подтверждается и кинетическими исследованиями по протонированию изомерных пирролохинолинов [49], дейтерирование которых идет исключительно по β -положению пиррольного фрагмента.

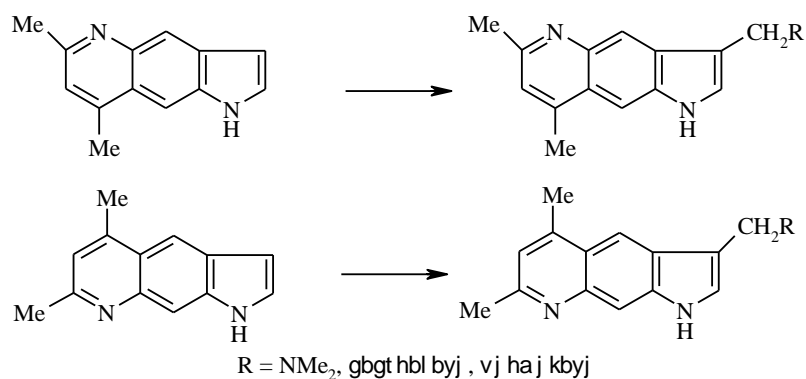
Влияние пиридинового кольца заключается в некотором снижении электронной плотности в β -положении пиррольного фрагмента, а следовательно, в уменьшении его реакционной способности по сравнению с таковым в индоле и бензиндолах.

2.1.1. Реакция Манниха

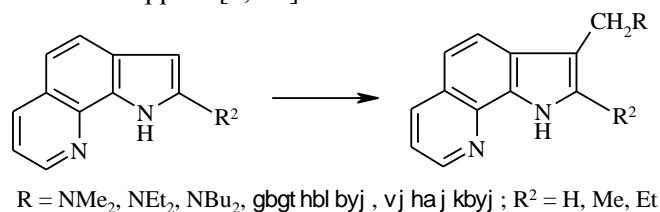
Пирролохинолины с различным сочленением колец и со свободным β -положением пиррольного кольца в условиях реакции Манниха дают соответствующие замещенные диалкиламинометильные производные. Так, 3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолин взаимодействует со смесью диметиламина и формальдегида с образованием 1-(*N,N*-диметиламинометил)-3Н-пирроло[3,2-*f*]хинолина [50, 51].



Аналогично ведут себя в реакции Манниха и линейные пирроло[2,3-*g*]- и -[3,2-*g*]хинолины [8].

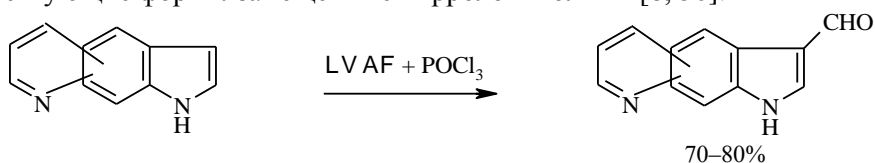


Более высокую реакционную способность в реакции Манниха, как отмечают авторы работ [50, 51], проявляют пирроло[2,3-*h*]хинолины, и особенно 2-этил-3Н-пирроло[2,3-*h*]хинолин.



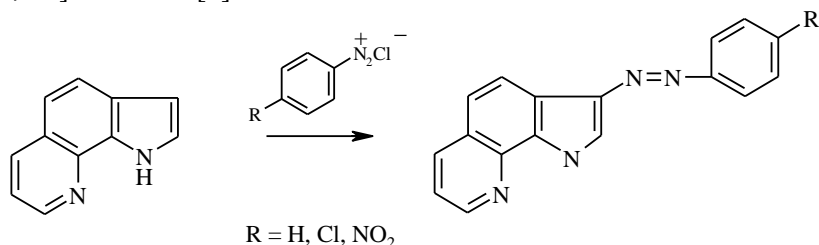
2.1.2. Реакция Вильсмайера

Нагреванием 1Н-пирроло[2,3-*f*]-, 3Н-пирроло[3,2-*f*]-, 1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолинов с реактивом Вильсмайера с хорошим выходом выделяют соответствующие формилзамещенные пирролохинолины [8, 50].



2.1.3. Реакция азосочетания

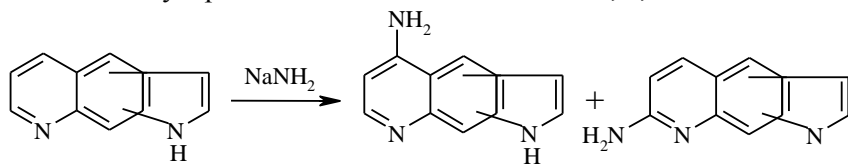
Реакция азосочетания представляет собой процесс с участием слабых электрофилов, поэтому замещение β -Н пиррольного кольца с участием солей диазония реализуется лишь в случае реакционноспособного 1Н-пирроло[3,2-*h*]хинолина [8].



Неспособность 1Н-пирроло[2,3-*h*]хинолина вступать в реакцию азосочетания авторы объясняют более низкой нуклеофильностью, а также стерическими факторами.

2.2.1. Реакции нуклеофильного замещения

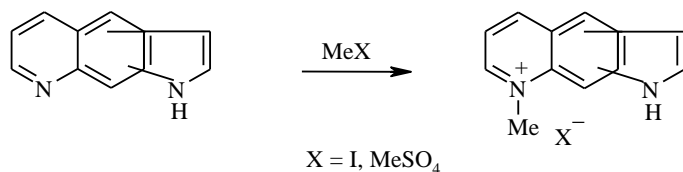
Исследована реакция аминирования для всех незамещенных пирролохинолинов с угловым сочленением колец типа 1, 4, 5 и 6.



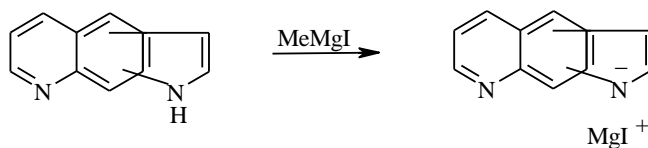
При этом было установлено, что аминогруппа в условиях реакции Чичибабина вступает в пиридиновое кольцо с образованием смеси α - и γ -аминозамещенных пирролохинолинов примерно в одинаковом соотношении [8].

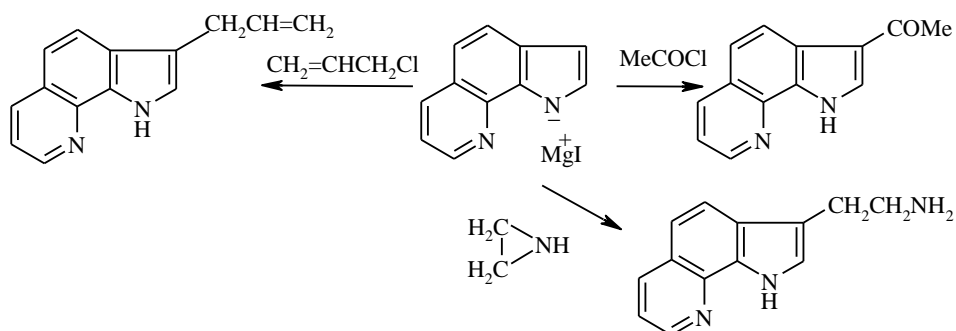
2.3.1. Прочие реакции

Пирролохинолины, как и хинолины, при взаимодействии с иодистым метилом и диметилсульфатом превращаются в четвертичные метилаты [5, 8, 51].

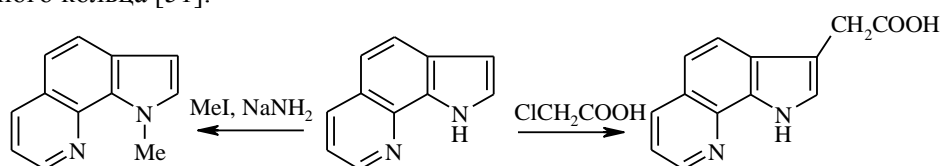


Подобно индолам, пирролохинолины с метилмагниййодидом дают соответствующие реактивы Гриньяра, которые в случае пирроло[3,2-*h*]хинолина, алкилируются и ацилируются по положению 3 [51].





1H-Пирроло[3,2-*h*]хинолины в щелочной среде при повышенном давлении реагируют с монохлоруксусной кислотой с образованием 1H-пирроло[3,2-*h*]хинолил-3-уксусной кислоты, а с иодистым метилом в присутствии амида натрия в жидком аммиаке метилируются по азоту пиррольного кольца [51].



В случае линейных пирроло[2,3-*g*]хинолинов, как было сказано выше (раздел 1.2.1), введение метильной группы по пиррольному азоту легко осуществляется под действием диметилсульфата в присутствии гидроксида натрия в ацетоне.

Из представленного в обзоре материала следует, что существует целый ряд методов направленного синтеза пирролохинолинов с определенным сочленением колец, что не только существенно расширяет возможности поиска среди соединений этого класса биологически активных веществ, но и позволяет выявить закономерности взаимосвязи структура – активность. Кроме того, ассортимент синтезируемых моделей можно существенно расширить с использованием процессов функционализации незамещенных пирролохинолинов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Robinson, A. M. Stephen, *Nature*, **162**, 177 (1948).
2. J. D. Winduss, M. J. Worsey, E. M. Pioli, D. Picli, P. T. Bartch, K. T. Aterton, E. C. Dart, D. Byrom, K. Powell, P. J. Senior, *Nature*, **287**, 396 (1980).
3. G. Burch, J. H. Botkin, G. C. M. Lee, A. Jakkshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 5555 (1985).
4. H. Erlenmeyer, J. Baumler, W. Roth, *Helv. Chem. Acta.*, **36**, 941 (1953).
5. M. Dewar, *J. Chem. Soc.*, 615 (1944).
6. В. П. Четвериков, С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, *ХГС*, 1084 (1979).
7. Ж. Ф. Сергеева, Р. Н. Ахвледиани, В. П. Шабунова, Б. А. Королев, А. М. Васильев, Т. Н. Бабушкина, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1656 (1975).
8. Р. Н. Ахвледиани, Дис. докт. хим. наук. Тбилиси, 1990, 403 с.
9. S. F. Dufton, *J. Chem. Soc.*, **59**, 756 (1891).
10. S. F. Dufton, *J. Chem. Soc.*, **61**, 782 (1892).
11. Н. Н. Суворов, Ж. Ф. Сергеева, А. П. Грязнов, В. П. Шабунова, Л. Г. Третьякова, Т. К. Ефимова, Т. А. Володина, И. А. Морозова, Р. Н. Ахвледиани, А. М. Васильев, Т. К. Трубицина, В кн. *Физиологически активные соединения*, МХТИ им. Д. И. Менделеева, Москва, **94**, 23 (1977).

12. M. G. Ferlin, G. Chiarello, F. Baccichetti, F. Carlossare, L. Toniolo, F. Bordin, *Farmaco*, **47**, 1513 (1992); *Chem. Abstr.*, **118**, 182875 (1993).
13. А. П. Грязнов, Р. Н. Ахвледзиани, Т. А. Володина, А. М. Васильев, Т. Н. Бабушкина, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 369 (1977).
14. H. Wieland, L. Horner, *Ann.*, **536**, 89 (1938).
15. D. W. Ockenden, K. Sohofield, *J. Chem. Soc.*, 3440 (1953).
16. T. Yoshikawa, *Yakugaki Zasshi*, **81**, 1317 (1961); *Chem. Abstr.*, **56**, 7266 (1962).
17. L. Horner, *Ann.*, **540**, 73 (1939).
18. R. Huisgen, *Ann.*, **559**, 101 (1948).
19. R. Huisgen, *Ann.*, **559**, 174 (1948).
20. T. Yoshikawa, *Yakugaki Zasshi*, **81**, 1601 (1961); *Chem. Abstr.*, **56**, 11568 (1962).
21. G. A. Romeiro, M. A. Khan, V. F. Ferreira, *J. Braz. Chem. Soc.*, **2**, 1 (1991). *Chem. Abstr.*, **116**, 835668 (1992).
22. П. А. Шарбатян, С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, *ХГС*, 73 (1977).
23. С. А. Ямашкин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1336 (1999).
24. Л. Г. Юдин, С. А. Ямашкин, П. Б. Терентьев, О. А. Соловьев, *ХГС*, 1382 (1979).
25. С. А. Ямашкин, Дис. д-ра хим. наук, Москва, 1998.
26. С. А. Ямашкин, Н. А. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 69 (1997).
27. С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, *ХГС*, 1011 (1992).
28. А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, С. А. Ямашкин, А. с. СССР 548608, *Б. И.*, № 8 (1977).
29. С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, Л. Г. Юдин, *ХГС*, 1428 (1976).
30. А. Н. Кост, С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, *ХГС*, 770 (1977).
31. А. Муминов, А. Н. Кост, С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, *Тез. Всесоюзной конф. памяти акад. А. Е. Фаворского "Химия дикарбонильных соединений"*, Ленинград, 1980, 57.
32. Л. Г. Юдин, С. А. Ямашкин, П. А. Шарбатян, А. Н. Кост, *Тез. V Всесоюзного коллоквиума "Химия, биохимия и фармакология производных индола"*, Тбилиси, 1981, 134.
33. С. А. Ямашкин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, *Тез. V Всесоюзного коллоквиума "Химия, биохимия и фармакология производных индола"*, Тбилиси, 1981, 138.
34. Л. Г. Юдин, С. А. Ямашкин, А. Н. Кост, *Тез. III Московской конф. по органической химии и технологии*, Москва, 1982, 80.
35. С. А. Ямашкин, И. С. Ямашкина, *Тез. XIII Международной научно-технической конф. "Реактив-2000"*, Тула, 2000, 86.
36. С. А. Ямашкин, *ХГС*, 1520 (1992).
37. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 673 (1998).
38. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 1080 (1997).
39. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 941 (1997).
40. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, Е. Б. Пазина, М. А. Юровская, *Тез. Межинститутского коллоквиума по химии азотистых гетероциклов*, Черноголовка, 1995, 22.
41. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 1499 (1995).
42. С. А. Ямашкин, Н. Я. Кучеренко, М. А. Юровская, *ХГС*, 75 (1997).
43. С. А. Ямашкин, И. А. Батанов, *ХГС*, 58 (1995).
44. M. Elouar, N. Kouzi, A. El Kihel, E. M. Essassi, *Synth. Commun.* **25**, 1601 (1995); *РЖХим.*, **19Ж**, 201 (1995).
45. С. А. Ямашкин, Н. Я. Борискина, *ХГС*, 228 (1989).
46. С. А. Ямашкин, М. А. Юровская, *ХГС*, 1386 (1997).
47. Р. Н. Ахвледзиани, М. М. Хачидзе, С. К. Сазонов, *Тез. V Всесоюзного коллоквиума "Химия, биология и фармакология производных индола"*, Тбилиси, 1981, 117.
48. А. М. Васильев, Т. А. Бабушкина, *ХГС*, 1508 (1979).
49. Л. Н. Курковская, В. П. Шабунова, Р. Н. Ахвледзиани, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1643 (1983).
50. А. П. Грязнов, *Изв. ТСХА*, № 3, 185 (1988).
51. В. П. Шабунова, Ж. Ф. Сергеева, Р. Н. Ахвледзиани, А. М. Васильев, Н. В. Горелова, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, № 6, 53 (1978).

Мордовский государственный педагогический институт, Саранск 430007, Россия
e-mail: mgpi@si.moris.ru

Поступило в редакцию 21.09.2000

^aМосковский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва 117234, Россия
e-mail: jumar@org.chem.msu.su

