

Химия пирролоиндолов

Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамадзе, Н.Н.Суворов

Тбилисский государственный университет им. И.Джавახишвили

380028 Тбилиси, просп. И.Чавчавадзе, 3, Республика Грузия, факс (8832) 22 – 1103

Российский химико-технологический университет им. Д.И.Менделеева

125820 Москва, Миусская пл., 9, факс (095) 200 – 4204

Обобщены методы синтеза изомерных пирролоиндолов. Обсуждены особенности реакций электрофильного замещения в ядро пирролоиндола и некоторых превращений в боковых цепях.
Библиография — 60 ссылок.

Оглавление

I. Введение	866
II. Методы синтеза пирролоиндолов	866
III. Исследование реакций электрофильного замещения в ряду пирролоиндолов	875
IV. Превращения в боковых цепях производных 1 <i>H</i> ,6 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>e</i>]индола	880

I. Введение

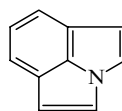
Пирролоиндолы — яркие представители индолосодержащих конденсированных систем. В химическом отношении они являются ближайшими аналогами индола. На основе пирролоиндолов получены разнообразные бифункциональные аналоги биологически активных индольных соединений.

Среди производных пирролоиндолов найдены вещества, имеющие высокую бактерицидную, антимикробную, противоопухолевую активности и другие ценные для медицины и народного хозяйства свойства.^{1–3} В 1987 г. из *Streptomyces zebensis* выделен высокоактивный противоопухолевый антибиотик СС-1065, основным структурным фрагментом которого является система пирролоиндола. По противоопухолевому действию *in vitro* он во много раз превышает другие известные препараты.⁴ Это послужило толчком для дальнейшего развития синтетических методов получения пирролоиндолов. Поиски в этом направлении продолжаются.

Пирролоиндол — типичный представитель гетероароматических систем. Его молекула состоит из трех сопряженных ядер с 14 π -электронами, которые удовлетворяют правилу ароматичности ($4n + 2$) в трактовке Дьюара. Пирролоин-

долы **1–4**, как и сам индол, принадлежат к π -избыточным системам, так как общее число π -электронов ароматической системы превышает число атомов в цикле.^{3,5} В отличие от индола, в молекулах пирролоиндолов **1–4** имеются два атома азота, приносящие в ароматическую систему четыре π -электрона. Как показывают простые расчеты в пирролоиндолах **1–4** на каждый из атомов кольца приходится 1.17, а в индоле — 1.11 π -электронов. Таким образом, π -избыточность у пирролоиндолов больше, чем у индола. Приблизительно такое же соответствие можно ожидать от их реакционной способности по отношению к слабым электрофилам.

Описанные в литературе пирролоиндолы можно разделить на три группы. Пирролоиндолы, в молекулах которых пиррол сочленен с индолом посредством бензольного ядра (тип I), или углеродных атомов пиррольного ядра (тип II), а также пирролоиндолы, в молекулах которых имеется один общий атом азота и все три ядра непосредственно связаны друг с другом (тип III), как например, в



Пирролоиндолы типа I по своим свойствам отличаются от соединений II и III типов, которые в данном обзоре не рассматриваются.

Пирролоиндолы I типа особенно интересны тем, что они содержат два реакционноспособных центра в β -положениях пиррольных колец. Это позволяет получать бифункциональные аналоги известных физиологически активных индольных соединений.

II. Методы синтеза пирролоиндолов

В настоящее время известны следующие пирролоиндольные системы:

Ш.А.Самсония. Доктор химических наук, профессор, академик Академии естественных наук Республики Грузия, заведующий кафедрой органической химии и химии природных соединений, научный руководитель лаборатории органического синтеза ТГУ.

Круг научных интересов: химия индола, мономеры и высокомолекулярные соединения на их основе.

Н.Л.Таргамадзе. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза ТГУ.

Круг научных интересов: химия индола, некоторые би- и полифункциональные производные индола.

Н.Н.Суворов. Доктор химических наук, профессор кафедры органической химии РХТУ. Круг научных интересов: производные индола, стероиды, бензофенантрдиноиды алкалоиды.

Дата поступления 1 июля 1994 г.

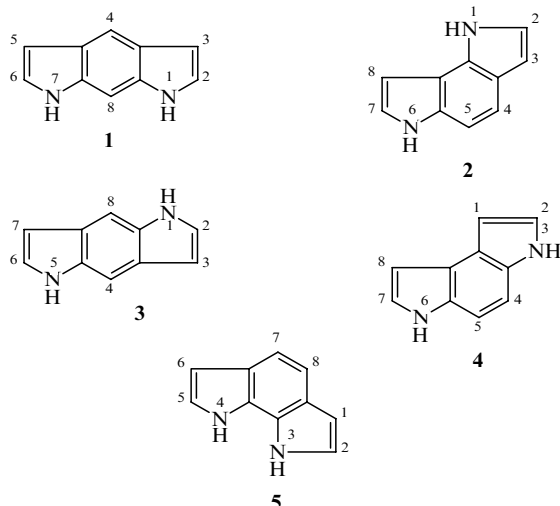
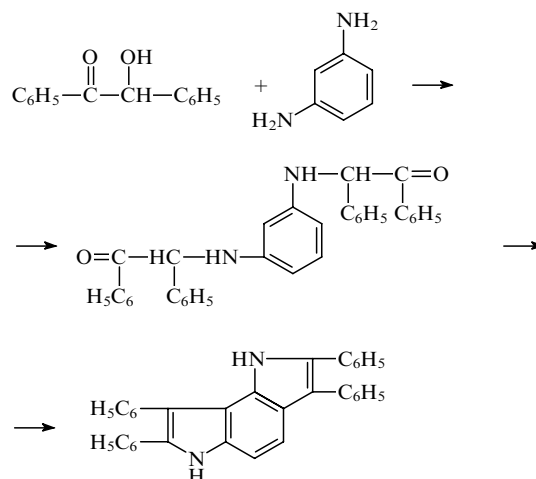


Схема 1



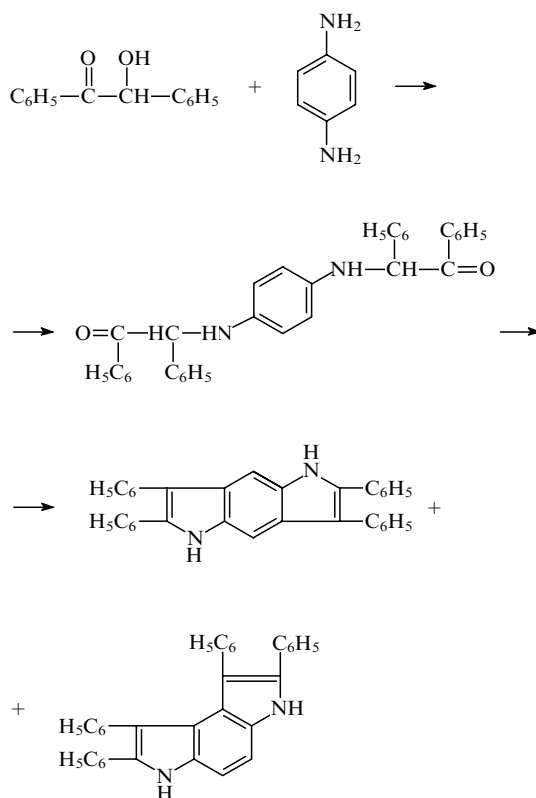
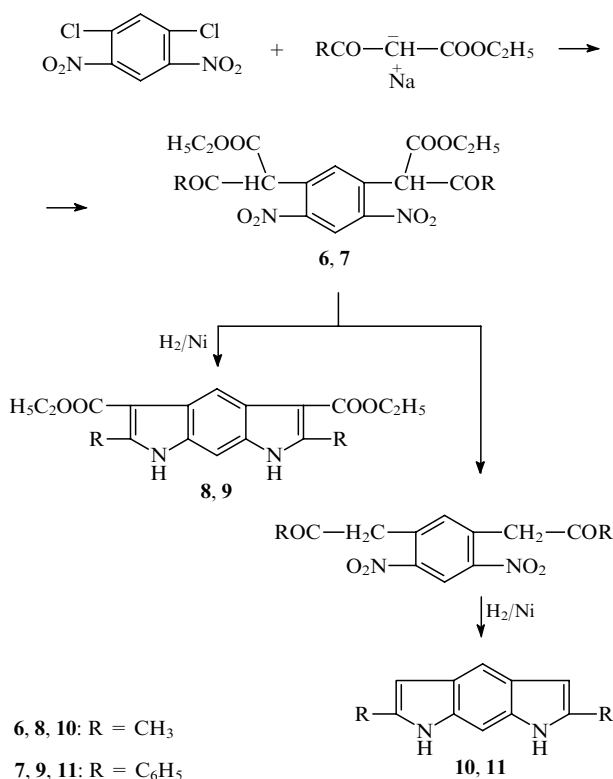
Синтез пирролоиндолов можно осуществить двумя способами: первый путь — это одновременное замыкание обоих пиррольных колец, второй — пристраивание пиррольного кольца к бензольному ядру индолина или индола.

Первые пирролоиндолы были получены еще в прошлом веке. Так, Джэпп и Мелдрум⁵ из *m*- и *n*-фенилендиамин и бензоина по реакции Бишлера синтезировали тетрафенилпирролоиндолы (выходы не указаны) (схема 1).

Другая схема синтеза пирролоиндолов с использованием метода Бишлера состоит в конденсации 4-, 5-, 6- и 7-аминоиндолов с бензоином и последующей циклизации. Полученные по этой схеме разные изомерные пирролоиндолы приведены в табл. 1.

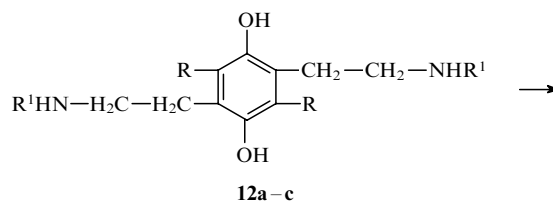
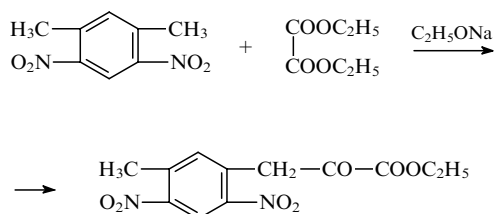
Однако эти реакции имеют лишь историческое значение: они ограничиваются возможностью получения только арил- или арилалкилзамещенных производных, при этом выходы продуктов циклизации невелики.

Немецкий ученый Ругли и его ученики^{7,8} с целью синтеза пирролоиндолов применяли другой метод, в основе которого лежит модифицированная реакция Рейсслера.

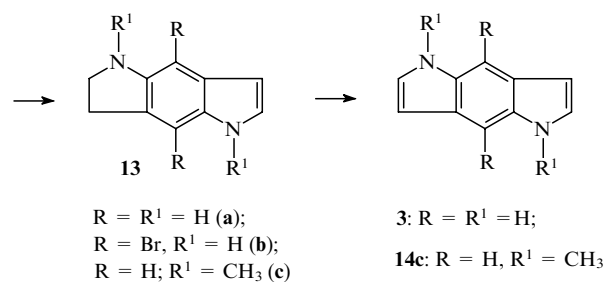


Конденсация 1,5-динитро-2,4-дихлорбензола с енолятами эфиров некоторых кетокислот идет ступенчато; замещение второго атома хлора затруднено. Восстановительная циклизация дикетонов 6 и 7 в присутствии «Ni Rure» (смесь сырого катализатора с глиняным порошком) в атмосфере водорода приводит к пирролоиндолам 8 и 9. Кетонное расщепление соединений 6 и 7 и последующее восстановление дает пирролоиндолы 10 и 11. Следует отметить, что целевые продукты получены с низкими выходами, что связано с большими потерями их при выделении и очистке.

Недостатком метода синтеза пирролоиндолов по Рейсслеру является также то, что с его помощью нельзя получить незамещенный пирролоиндол линейной структуры, так как было установлено, что при конденсации диэтилоксалата с 4,6-динитро-*m*-ксилолом в реакцию вступает только одна метильная группа.



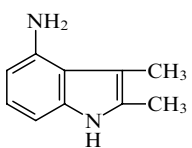
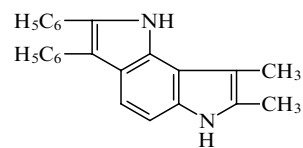
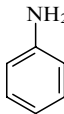
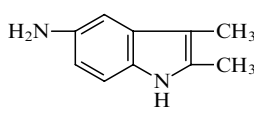
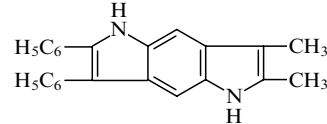
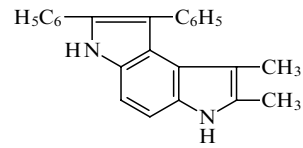
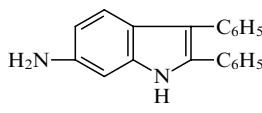
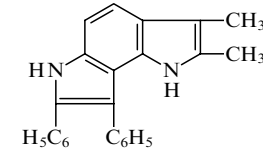
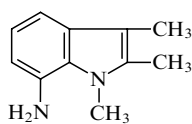
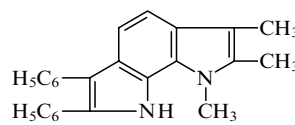
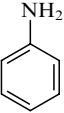
$\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$ (a);
 $\text{R} = \text{Br}, \text{R}^1 = \text{H}$ (b);
 $\text{R} = \text{H}, \text{R}^1 = \text{CH}_3$ (c)



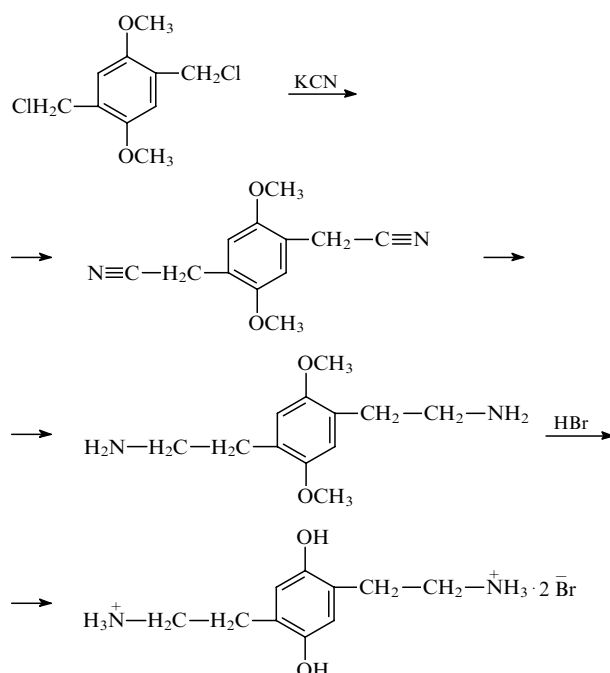
В 1973 г. Берд, Бекстер и др.⁹ открыли новый способ синтеза пирролоиндолов. Оказалось, что дигидробромид 2,5-бис-(β-аминоэтил)гидрохинона (**12a**) в водном растворе на воздухе самопроизвольно превращается в дигидропирролоиндол (**13a**). Авторы не ставили перед собой цель синтезировать соединение **13a**, тем не менее они изучили этот процесс и высказали предположение о механизме реакции. Ими было также осуществлено дегидрирование соединения **13a** до полностью ароматизированного пирролоиндола **3**.

В дальнейшем было установлено,⁹ что в аналогичных условиях претерпевают бициклизацию также гидрохиноны **12b** и **12c**, образуя соответственно дигидропирролоиндолы **13b** и **13c**. Соединение **13c** было дегидрировано в **14c**.

Таблица 1. Пирролоиндолы, полученные из продуктов конденсации аминоиндолов с бензоином⁶

Исходный аминоиндол	Пирролоиндол	Циклизующий агент	Выход, %
		$\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ 	4
		$\text{HCl}, \text{H}_2\text{SO}_4$	6
		$\text{HCl}, \text{H}_2\text{SO}_4$	3
		HCl	7
		$\text{NH}_2 \cdot \text{HCl}$ 	8

Исходный гидрохинон **12a** синтезировали из 2,5-диметокси-1,4-ди(хлорметил)бензола.



Соединение **12b** получали бромированием гидрохинона **12a**; а соединение **12c** — его метилированием.⁹

Однако малая доступность и неустойчивость исходного соединения и большое число стадий не позволяют рассматривать этот метод в качестве препаративного для синтеза и дальнейшего изучения незамещенных пирролоиндолов.³

В синтезах пирролоиндолов также была применена реакция Фишера. Пирролоиндолы, полученные циклизацией некоторых *m*- и *n*-фенилендигидразонов по реакции Фишера приведены в табл. 2.

Как оказалось впоследствии,¹¹ первые синтезы^{10, 14} имели существенные недостатки: не были подобраны оптимальные условия реакции (некоторые дигидразоны не вступали в реакцию даже при длительном кипячении, что указывало на низкую эффективность применяемого катализатора); процесс циклизации сопровождается значительным осмолением и продукты реакции с трудом поддаются очистке; выход продуктов реакций очень низкий. Кроме того, продукты циклизации не были охарактеризованы ни дальнейшими превращениями, ни спектральными методами

и без доказательств им было приписано линейное строение. Так, например, при воспроизведении реакции циклизации дигидразона **15** в условиях, описанных в работе¹⁰, и при изучении спектральных данных продукта реакции, оказалось, что он имеет ангулярное строение.¹¹

По этим причинам потребовалось детальное исследование реакции Фишера применительно к фенилендигидразонам, так как эта реакция была и остается самым удобным методом синтеза индола и его аналогов.

Были проведены исследования по циклизации этилпироватов и *n*-фенилендигидразонов и подобраны оптимальные условия реакций.^{11–13, 15}

При бициклизации *m*-фенилендигидразонов теоретически возможно образование пирролоиндолов двух типов, отличающихся сочленением колец. Продукты описанной выше циклизации состоят из смеси пирролоиндолов ангулярного и линейного строения **16** и **18** с преобладанием ангулярного изомера **16** (выход 65%).^{12, 13} Это объясняется тем, что ангулярное строение при образовании многоядерных конденсированных ароматических систем энергетически более выгодно, чем линейное.¹⁶ Из продуктов циклизации с выходами менее 1% выделены также *N*-этилпроизводные **17** и **19**.¹³

Индолизация различных стереоизомеров *m*-фенилендигидразона этилового эфира пировиноградной кислоты проходит почти с одинаковыми выходами.

Следует отметить, что разработка удобных методов синтеза 2,7-диэтоксикарбонил-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола (**16**) с высокими выходами — очень важная задача, так как это соединение открывает путь к дальнейшему получению незамещенного гетероцикла.

Для индолизации *n*-фенилендигидразона этилового эфира пировиноградной кислоты **20** наиболее эффективным циклизующим агентом оказался этиловый эфир полифосфорной кислоты (ЭЭПФК). Однако и в этом случае выход 2,7-диэтоксикарбонил-3*H*,6*H*-пирроло[3,2-*e*]индола (**21**) составлял лишь 6–9%. В остальных случаях наблюдалось осмоление реакционной массы.¹⁵ Низкий выход продуктов в реакции циклизации, вероятно, объясняется тем, что был использован сырой дигидразон **20**, очистка которого связана с большими трудностями.¹⁵

Омылением диэфиров **16**, **18** и **21** с высокими выходами получены соответствующие дикарбоновые кислоты **22–24** (схема 2).^{11, 12, 15}

Однако описанные в литературе методы бисдекарбоксилирования для дикислот (нагревание в хинолине или в диметилацетамиде в присутствии порошкообразной меди¹⁷ или ее солей¹⁸) оказались непродуктивными. Желаемые результаты были достигнуты только при термическом декарбоксилировании дикислот **22–24** в токе инертного газа. При этом

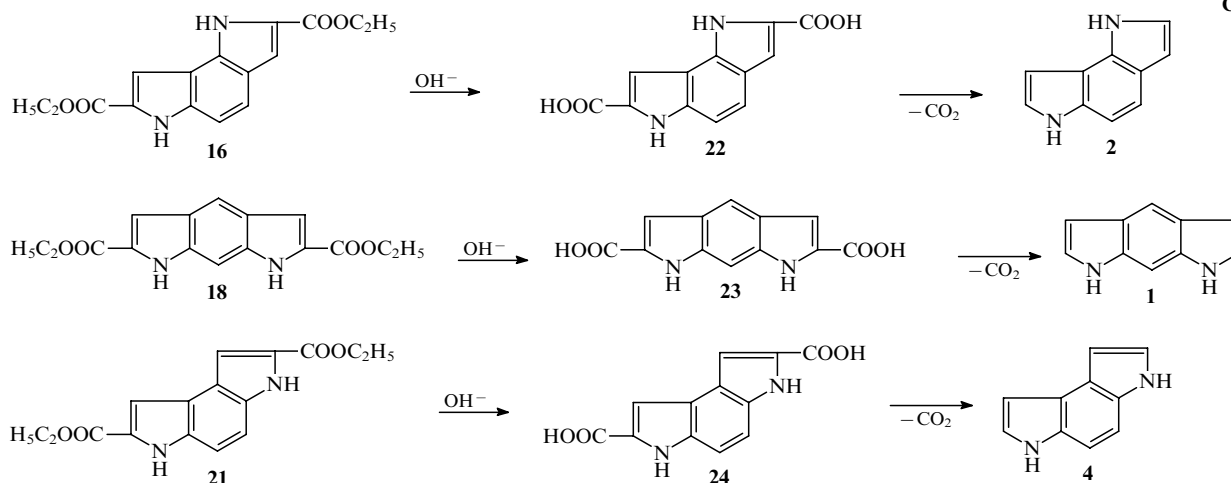
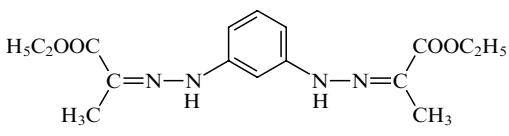
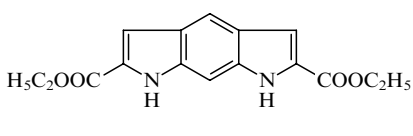
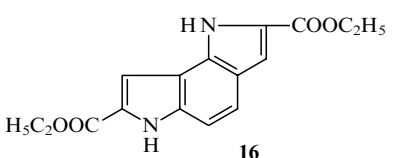
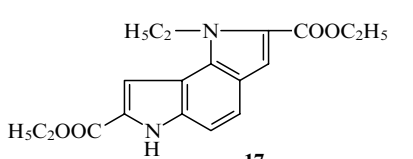
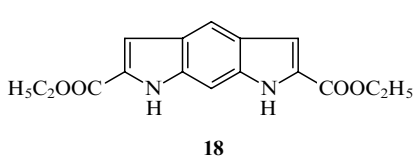
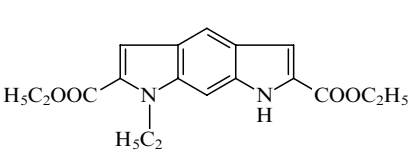
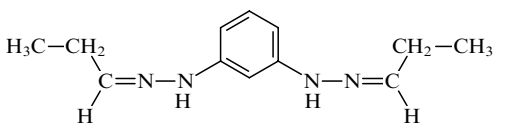
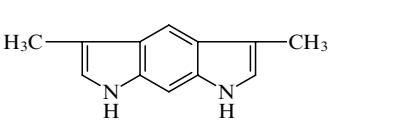
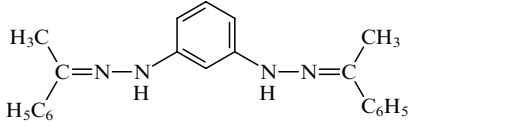
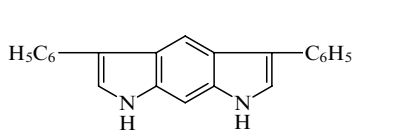
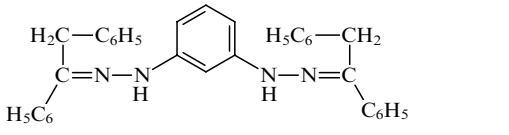
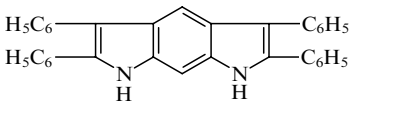
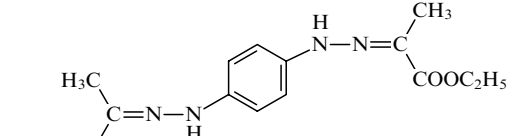
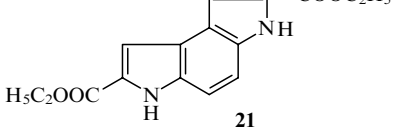


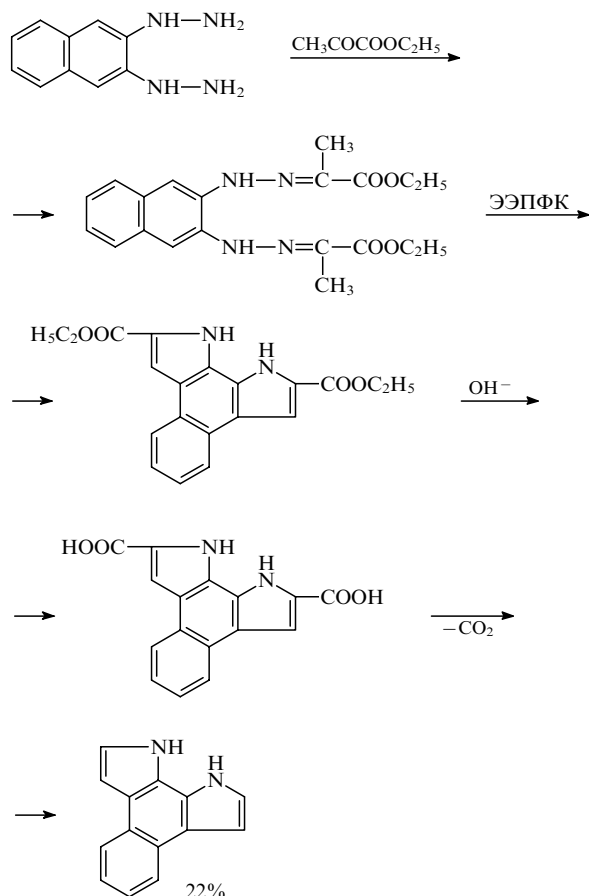
Схема 2

Таблица 2. Пирролоиндолы, полученные циклизацией некоторых *m*- и *p*-фенилгидразонов

Гидразон	Пирролоиндол	Циклизу- ющий агент	Выход, %	Ссылка
 15	 16	12%-ная H ₂ SO ₄ /C ₂ H ₅ OH	—	10
	 17	—	65	11–13
	 18	—	1	11–13
	 19	—	8	11–13
	 20	—	1	11–13
 21		5%-ная H ₂ SO ₄ /C ₂ H ₅ OH	—	10
 23		12%-ная H ₂ SO ₄ /C ₂ H ₅ OH	3	14
 25		H ₂ SO ₄ / C ₂ H ₅ OH	50	14
 27	 28	ЭЭПФК	6–9	15

соответствующие **22–24** незамещенные пирролоиндолы **1**, **2** и **4** были получены с выходами 20, 30 и 25% соответственно.^{11, 12, 15}

Циклизация 2,3-нафтилендигидразона в 2,9-диэтоксикарбонил-1*H*,10*H*-бензо[*e*]пирроло[3,2-*g*]индол была осуществлена в 1984 г. Омылением и последующим декарбоксилированием дикислоты был получен незамещенный 1*H*,10*H*-бензо[*e*]пирроло[3,2-*g*]индол.¹⁹ Выходы продуктов на всех стадиях синтеза, кроме последней, высокие.



Таким образом, из изложенного выше материала видно, что с помощью реакций Фишера, Берда и Бекстера можно получать незамещенные пирролоиндолы **1–4**. Однако эти методы позволяют синтезировать в достаточном для дальнейшего изучения количестве только 1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индол (**2**). Остальные три гетероцикла **1**, **3** и **4** получают с очень низкими общими выходами. Кроме этого, синтез пирролоиндола **3** осложняется малой доступностью и неустойчивостью исходного соединения.

Продолжая поиск удобных методов получения пирролоиндолов Самсония, Суворов, Каджришвили и др.²⁰ применили новый путь построения пирролоиндольной системы — присоединение пиррольного кольца к бензольному ядру индолиновой системы.

В качестве исходных соединений были выбраны 5- и 6-аминоиндолины. Первый из них был получен из индолина по методу Терентьева–Преображенской²¹ в уксусном ангидриде при использовании в качестве нитрующего агента азотной кислоты (выход 70%), а второй — при нитровании смесью азотной и серной кислот (выход — количественный). Нитроиндолины ацетилировали уксусным ангидридом и восстанавливали гидразингидратом в присутствии Ni-Ренея (выход 95%) по общей методике, рекомендованной для ароматических нитросоединений.

Синтезы 1*H*,5*H*-пирроло[2,3-*e*]индола (**3**), 3*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола (**4**) и 1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола (**2**) приведены на схемах 3–5.²⁰

При индолизации гидразонов **28** (схема 3) и **40** (схема 5) в качестве циклизующих агентов были испытаны различные соединения. Из них лучшие результаты получены в случае использования ЭЭПФК.

Схема 3

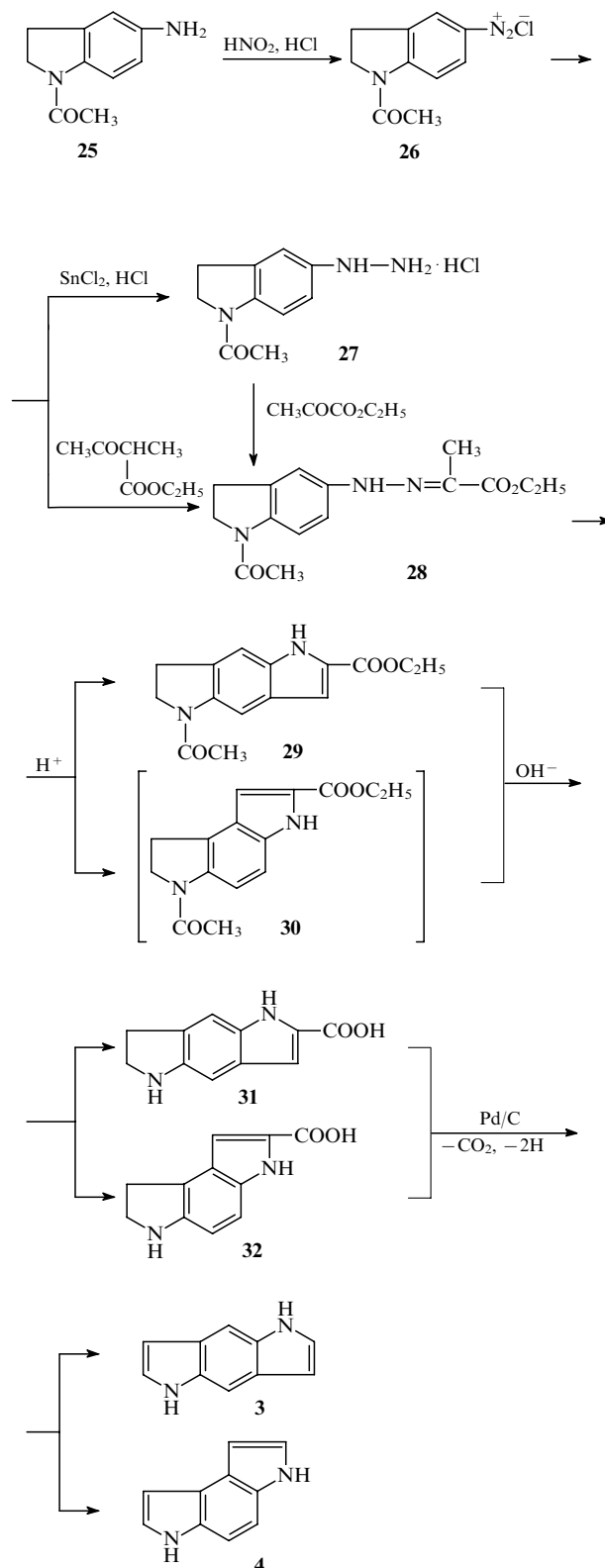
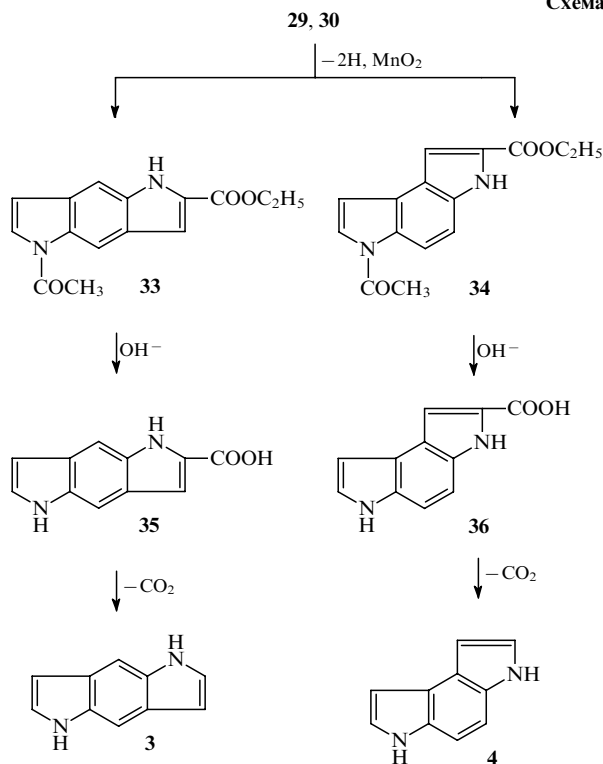


Схема 4



В результате циклизации гидразона **28** образуется смесь пирролоиндолинов линейного **29** и ангулярного **30** строения (выход 74%). Основным продуктом реакции является линейный изомер. Попытки разделить смесь изомеров **29** и **30** оказались безуспешными. Однако методом колоночной хроматографии удастся выделить и охарактеризовать соединение **29**.

Гидролиз смеси эфиров **29** и **30** водной щелочью протекает очень быстро и приводит к смеси кислот **31** и **32** с выходом 93%. Декарбоксилирование и одновременное дегидрирование кислот в присутствии 10%-ного Pd/C дает смесь изомерных пирролоиндолов **3** и **4** (выход 20%). Последние были разделены методом колоночной хроматографии.

Осуществлено также дегидрирование смеси изомерных эфиров **29** и **30** (схема 4) диоксидом марганца в кипящем ксилоле; соединения **33** и **34** получены с выходом 75%. Разделение этой смеси колоночной хроматографией дает ангулярный **34** и линейный **33** эфиры в отношении 1 : 6.

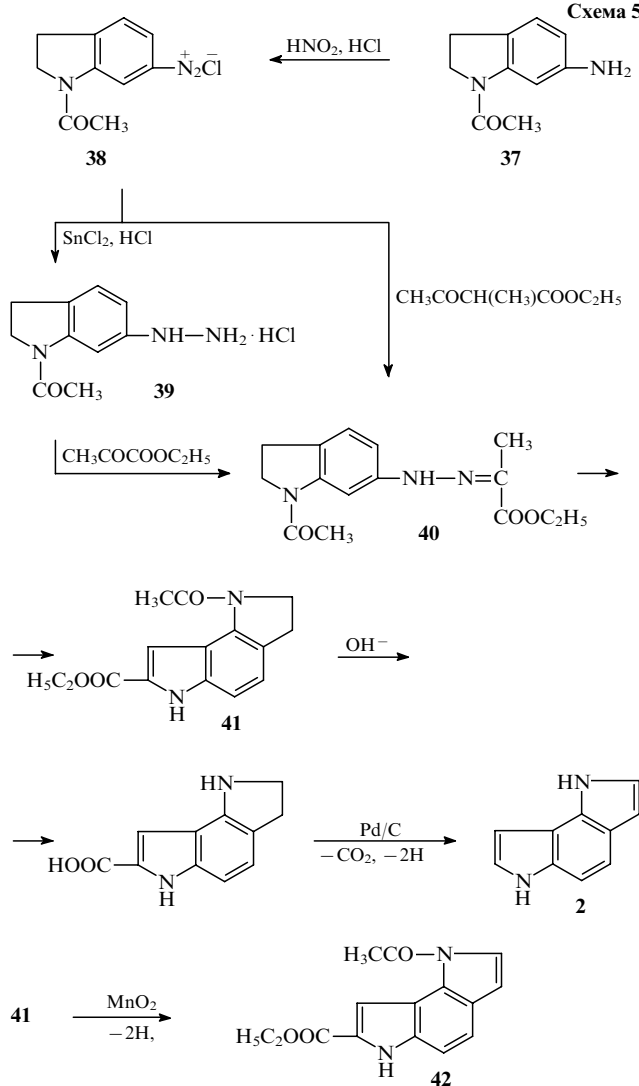
Омыление эфиров **33** и **34** водной щелочью с высокими выходами приводит к соответствующим кислотам **35** и **36**, термическим декарбоксилированием которых получены незамещенные пирролоиндолы **3** и **4** с выходами 20 и 26% соответственно.²⁰

Аналогично, из гидразона **40** (схема 5) после соответствующих превращений получен незамещенный пирролоиндол **2**. Дегидрирование эфира **41** дает пирролоиндол **42**. Выходы продуктов этих превращений приблизительно такие же, как и в предыдущих синтезах.

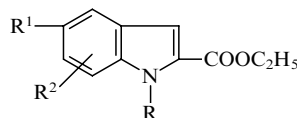
Позже (1983 г.) Катти и Сиддапа²² осуществили синтез различных пирролоиндольных систем, исходя из *o*-, *m*- и *p*-нитроанилинов ступенчатым замыканием сначала одного, потом второго пиррольных ядер по известной схеме Фишера.

Полученные таким образом 4-, 5-, 6- и 7-нитроиндолы восстанавливают Ni-Реня, диазотируют в мягких условиях и сочетают с метилацетоуксусным эфиром. Циклизацией соответствующих гидразонов получают дизфиры изомерных

Схема 5

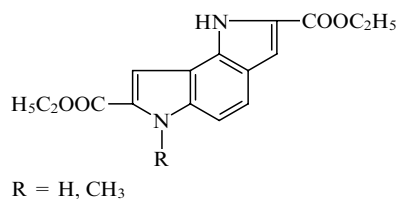


пирролоиндолов. Суммарные выходы пирролоиндолов низкие. Дальнейшие превращения гетероциклов авторами не описаны.

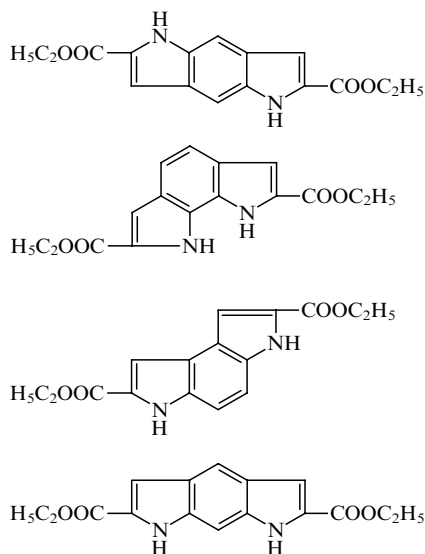


$R = H, CH_3; R^1 = H, CH_3;$

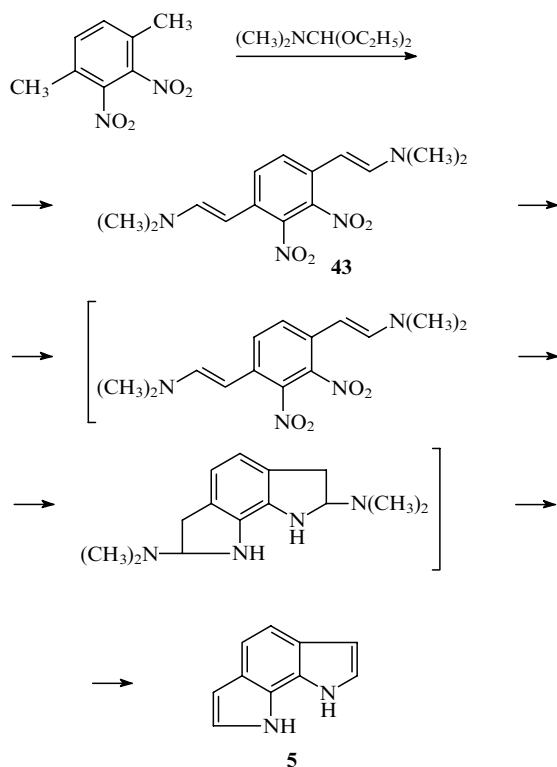
$R^2 = NO_2, NH_2, -NH-N=C(CH_3)COOC_2H_5$



$R = H, CH_3$



Удобный метод получения некоторых пирролоиндолов предложили Берлин с соавт.²³



Синтез осуществлен по реакции Леймгрубера – Баччо и включает следующие превращения: конденсация динитро-*n*-ксилола с диэтилацеталем диметилформамида и последующая восстановительная циклизация образующегося при конденсации динитроэнамина **43** (выход 75%) до незамещенного пирролоиндола **5** (выход 70%).

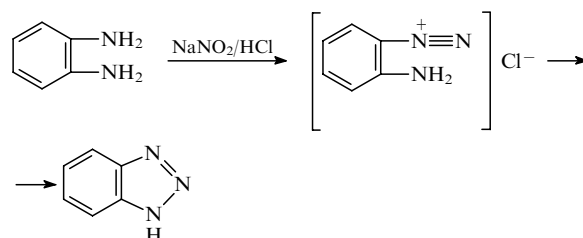
Аналогично, из 4,6-динитро-*m*-ксилола получен линейный пирролоиндол **1** (выход 55%), а из 2,5-динитро-*n*-ксилола — изомер **3** (выход 39%).

Этим методом можно получать только незамещенные в пиррольных кольцах пирролоиндолы, что ограничивает возможности его применения.

1. Синтез исходных гидразонов

Исходные соединения для проведения реакции Фишера — арилгидразоны — получают конденсацией арилгидразинов с соответствующими карбонильными соединениями; иногда с этой целью применяют реакцию Джэппа–Клингемана. В обоих случаях необходимо иметь достаточно чистые арил-дiazосоединения.

Известно, что получение солей фениленбисдiazония обычным diaзотированием фенилендиаминов связано со значительными осложнениями. Так, при diaзотировании *o*-фенилендиамина вначале образуется *o*-аминофенил-дiazониевая соль, которая превращается в циклический азимин (бензтриазол).



Diazotирование *n*-фенилендиамина сопровождается его значительным окислением в хинон или хинонимин, а *m*-фенилендиамин в процессе diaзотирования легко сочетается с образовавшимися моно- и бисдiazонием, давая соответствующие азокрасители.^{24–26}

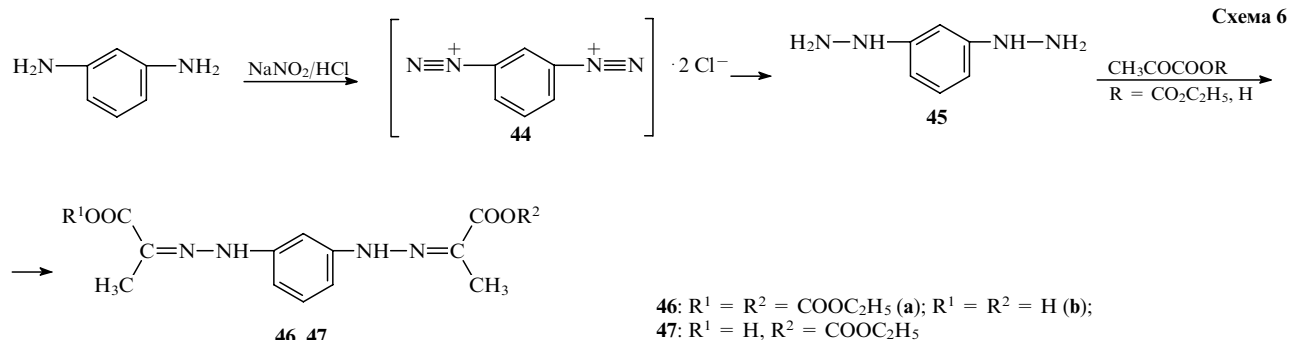
При получении соли фениленбисдiazония применяют особые методы diaзотирования. Так, сравнительно чистые *o*- и *n*-фениленбисдiazонийхлориды синтезируют diaзотированием соответствующих диаминов нитрозилсерной кислотой в присутствии концентрированной фосфорной кислоты.^{26,27} Так как получение чистого *n*-фениленбисдiazония сопряжено со значительными трудностями, в синтезе красителей, как правило, используют двухстадийный процесс — diaзотирование и сочетание аминогрупп *n*-фенилендиамина.²⁴

При diaзотировании *m*-фенилендиамина избыток HCl и кратковременный контакт реагентов подавляют указанную выше реакцию сочетания. При этом выход *m*-фениленбисдiazонийхлорида увеличивается.^{24,28} Тот же результат достигается введением в реакцию многоатомных спиртов или углеводов.²⁹

Таким образом, из всех изомерных фениленбисдiazонийхлоридов с высоким выходом получается только мета-изомер, что делает его применение удобным в синтезе фенилендигидразонов.

Восстановление *m*-фениленбисдiazония (**44**) двуххлористым оловом в избытке HCl приводит к соответствующему дигидразину **45**. Однако полученный продукт сильно загрязнен солями олова, что создает неудобства для последующих превращений. Затруднена также очистка дигидразина **45**, которую проводят, пропуская газообразный H₂S через его водный раствор.¹⁰ Однако нам удалось решить эту задачу простой перекристаллизацией **45** из воды.¹¹ Очищенный таким образом дигидрохлорид *m*-фенилендигидразина вполне пригоден для дальнейших превращений (схема 6).

Конденсация *m*-фенилендигидразина **45** с этиловым эфиром пировиноградной кислоты в слабокислой среде с высоким выходом приводит к *m*-фенилендигидразону этилового эфира пировиноградной кислоты (**46a**). В этой реакции в виде побочного продукта образуется смешанный гидразон **47**, имеющий как эфирную, так и кислотную группы. Он получен, по-видимому, в результате гидролиза карбоэтоксигруппы исходного этилового эфира пировиноградной кислоты или образовавшегося дигидразона **46b**.



Пригодный для синтеза *p*-фенилендигидразона *p*-фенилендигидразин получить в чистом виде не удастся. Последний содержит значительное количество *p*-фенилендиамин.¹⁵ Из-за трудности разделения этой смеси, а также из-за неустойчивости *p*-фенилендигидразина его не удалось идентифицировать ни в форме основания, ни в форме дигидрохлорида.

m-Фенилендигидразон этилового эфира пировиноградной кислоты образуется в виде смеси геометрических изомеров, имеющих *син,син*-, *син,анти*- и *анти,анти*-конфигурации. Эти изомеры были разделены методом колоночной хроматографии и на основе спектральных данных было

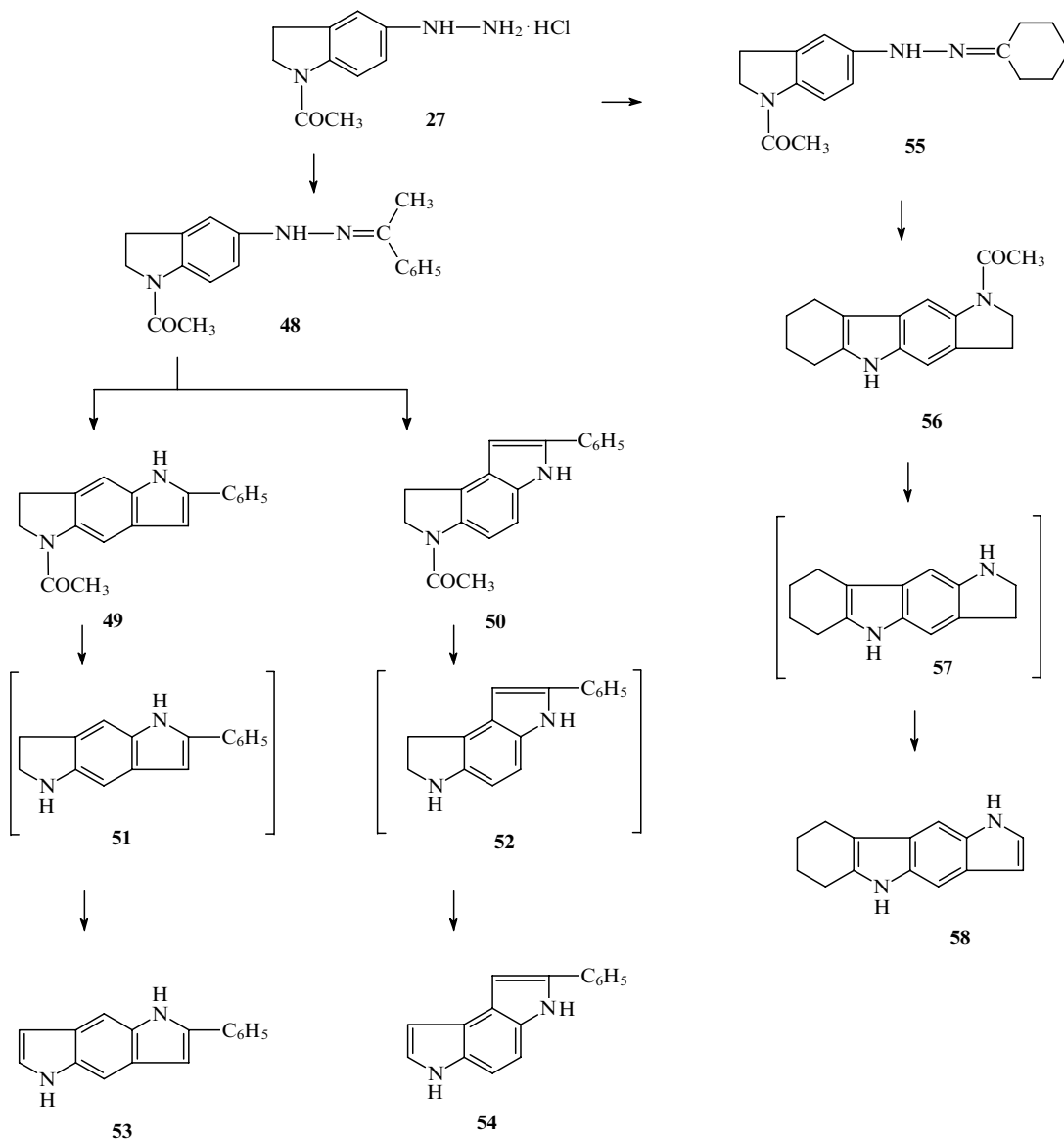
установлено их строение.¹¹

Обычное диазотирование 5- и 6-амино-1-ацетилиндолинов **25**, **37** и последующее восстановление солей диазония **26**, **38** хлоридом олова(II) приводит к гидрохлоридам 5- и 6-гидразино-1-ацетилиндолинов **27**, **39**.

Конденсацией гидразинов **27** и **39** с этиловым эфиром пировиноградной кислоты с высокими выходами получены гидразоны **28** и **40**.²⁰

Сочетание солей диазония **26** и **38** с метилацетоуксусным эфиром по реакции Джемпа–Клингемана также дает гидразоны **28** и **40**.

Схема 7



2. Синтез замещенных пирролоиндолов с использованием ацетофенона и циклогексанона

Помимо циклизации гидразонов этилового эфира пировиноградной кислоты для получения пирролоиндольных структур была использована индолизация гидразонов ацетофенона и циклогексанона (схемы 7 и 8).³⁰

Конденсацией соединений **27** и **39** с ацетофеноном и циклогексанонам получены соответствующие гидразоны **48**, **55**, **59**, **66**.

При индолизации указанных гидразонов самые лучшие результаты были достигнуты при использовании в качестве циклизующего агента ЭЭПФК.

На основе спектральных данных продуктов циклизации установлено, что при индолизации гидразонов ацетофенона **48**, **59** наблюдается образование смеси пирролоиндольных линейной и ангулярных структур **49**, **50** и **60**, **61**, а при индолизации гидразонов циклогексанона **55**, **66** получены лишь линейные изомеры (соединения **56** и **67**). Авторы работы³⁰ объясняют это стерическими факторами. Гидролиз пирролоиндольных **49**, **50**, **55**, **60**, **61** и **66** приводит к соединениям **51**, **52**, **57**, **62**, **63**, **68**, а их последующее дегидрирование — к пирролоиндолам **53**, **54**, **58**, **64**, **65**, **69** соответственно.

III. Исследование реакций электрофильного замещения в ряду пирролоиндолов

С помощью описанных выше препаративных методов удалось получить пирролоиндолы **1–4** в количествах, достаточных для проведения различных реакций электрофильного замещения в этом ряду. Были изучены классические реакции электрофильного замещения, характерные для индола: реакции Манниха, Вильсмайера, азосочетания и ацетилирования.^{13, 31–34}

Представляло определенный интерес выяснение характера влияния разного сочленения пиррольного ядра с индольным на специфику протекания электрофильного замещения. Кроме того, изучение данных реакций имело и практическое значение, так как некоторые из производных пирролоиндолов сами обладают физиологической активностью или могут быть применены в синтезах других физиологически активных веществ.

Известно, что в реакциях электрофильного замещения распределение электронных плотностей в субстрате определяет направление атаки электрофильных агентов, хотя место преимущественного замещения сильно зависит и от других факторов, способствующих стабилизации соответствующего переходного состояния.

С целью предсказания наиболее выгодных направлений электрофильной атаки в молекулах пирролоиндолов были

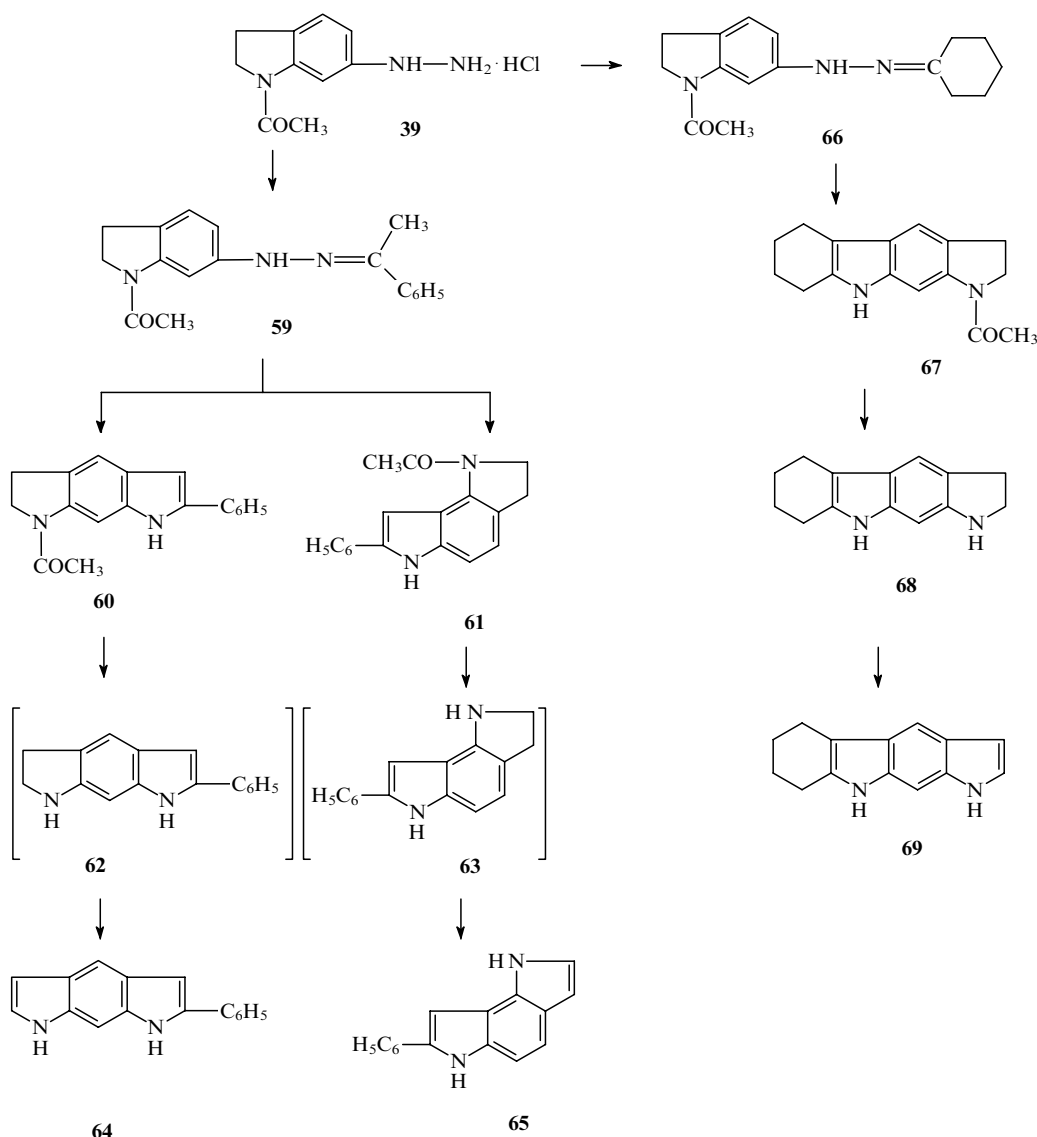
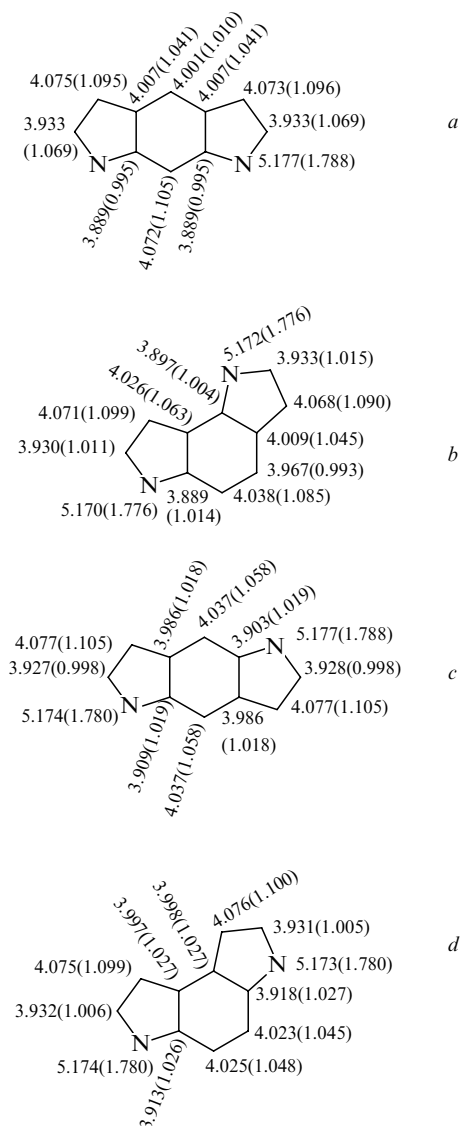


Схема 8



Молекулярные диаграммы пирролоиндолов **1–4** (*a–d*); представлены суммарные ($\sigma + \pi$)-заряды, в скобках даны ($\sigma^{**} - \pi$)-электронные плотности

проведены квантовохимические расчеты для соединений **1–4** по программе Маслова³⁶ на БЭСМ-6 методом ССП МО в приближении ППДП/2 (рисунок).³⁷

Из молекулярных диаграмм видно, что наибольшие суммарные ($\sigma + \pi$)- и π -электронные плотности наблюдаются у атомов в β -положениях пиррольных ядер. Предполагалось, что именно по этим направлениям должна осуществляться первоначальная атака электрофильных агентов. В молекулах пирролоиндолов **1–4** имеются и другие реакционные центры, характеризующиеся достаточно высокими электронными плотностями. Не исключено также влияние других факторов, особенно стерических, на направление первоначальной атаки электрофильных агентов в молекулах пирролоиндолов **1–4**.

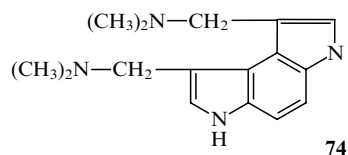
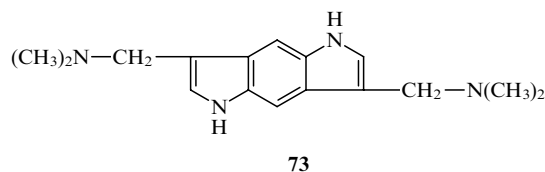
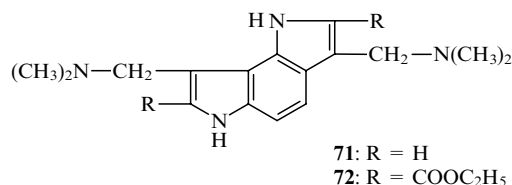
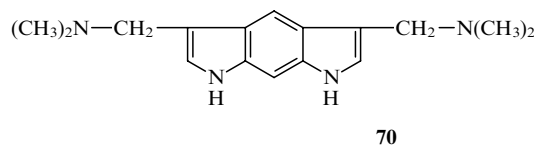
1. Реакция Манниха

Большое значение реакции Манниха для соединений ряда индола определяется возможностью использования продуктов этой реакции в синтезах разнообразных биологически

важных соединений (триптофана, гетероауксина, ряда триптаминов и др.).

Из индольных оснований Манниха самое широкое применение находит алкалоид грамин (3-диметиламинометил-индол) и его замещенные. Поэтому изучение реакции Манниха для пирролоиндолов **1–4** представляет интерес как с точки зрения возможности получения бифункциональных аналогов грамина, так и для исследования их биологической активности.

При аминотилировании незамещенных пирролоиндолов **1–4** свежеприготовленными основаниями Манниха (диметиламин, формалин, уксусная кислота) кроме аналогов бисграмина **70**, **71**, **73**, **74**, получают также соединения, нерастворимые в большинстве органических растворителей, что очень снижает выход целевого продукта.^{31–33}



Образование побочных продуктов, вероятно, объясняется взаимодействием гетероциклов с формальдегидом, аналогично тому, как это происходит при конденсации индола и его производных с формальдегидом в кислой среде с образованием бис(индолил-3)метанов.^{38,39}

Этот нежелательный процесс затруднен в случае 2,7-ди-(этоксикарбонил)-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола, по-видимому, из-за наличия электроакцепторных α -этоксикарбонильных групп и их пространственного влияния. Бисграмин **72** образуется с высоким выходом.

В синтезах незамещенных бисграминов **70**, **71**, **73**, **74** желаемый результат был достигнут при использовании в качестве электрофила *N,N*-диметилметиленаммоний-хлорида ($\text{CH}_2 = \text{N}^+(\text{CH}_3)_2 \text{Cl}^-$), синтезированного из $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_2\text{CH}_2$ и CH_3COCl (см.⁴⁰). Лучшие результаты получены при применении в качестве растворителя ацетонитрила. В этом случае побочные продукты не образуются и бисграмины **70**, **71**, **73**, **74** выделены с высокими выходами.^{31–33}

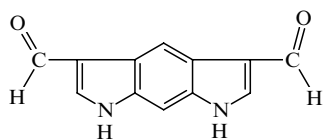
Для изучения физиологической активности синтезированные бифункциональные аналоги грамина переведены в соответствующие дигидрохлориды.¹

С целью исследования блокирующего действия бисграминов на нервно-мышечную передачу осуществлена кватер-

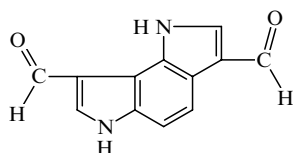
низация третичных атомов азота в их молекулах путем перевода в соответствующие диметосульфаты.^{1,2} Синтез диметосульфатов сопровождается образованием полиаддуктов за счет взаимодействия четвертичных солей с граминами. Для подавления побочных реакций процесс проводят в кислой среде. При получении диметосульфатов диаминометильных производных пирролоиндолов, содержащих этокси-карбонильные группы в α -положениях пиррольных ядер, из-за наличия акцепторных групп, даже в отсутствие уксусной кислоты, образования побочных продуктов не наблюдалось.

2. Реакция Вильсмейера

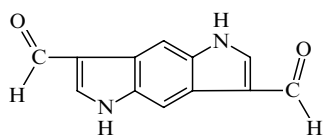
Формилирование пирролоиндолов **1–4** комплексом диметилформамида с POCl_3 протекает легко при комнатной температуре. При проведении реакции в условиях трехкратного избытка реагента Вильсмейера замещаются, как и ожидалось, атомы водорода в β -положениях пиррольных ядер, и диальдегиды **75–78** образуются с высокими выходами.^{31–33,41}



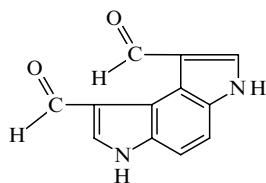
75



76

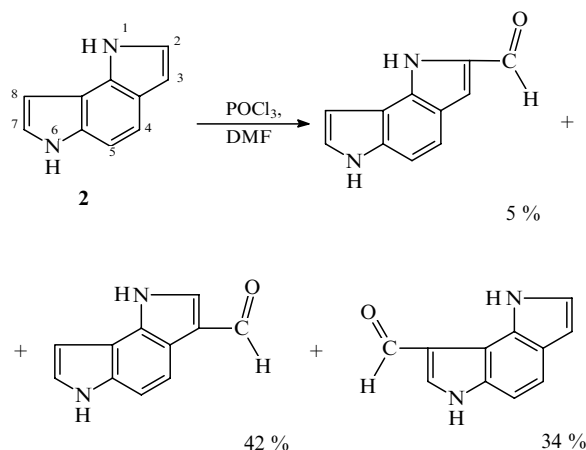


77



78

В пирролоиндоле **2** реакционная способность β -положения двух различных пиррольных ядер не одинакова. Как следует из модели молекулы этого соединения замещение в положение 8 затруднено из-за экранирования со стороны соседнего пиррольного кольца. Было интересно выяснить, как влияют данные обстоятельства на протекание реакции электрофильного замещения при эквимольном соотношении реагентов. Установлено, что образуются три монозамещенных продукта: 2-, 3- и 8-формилпирролоиндолы.⁴²

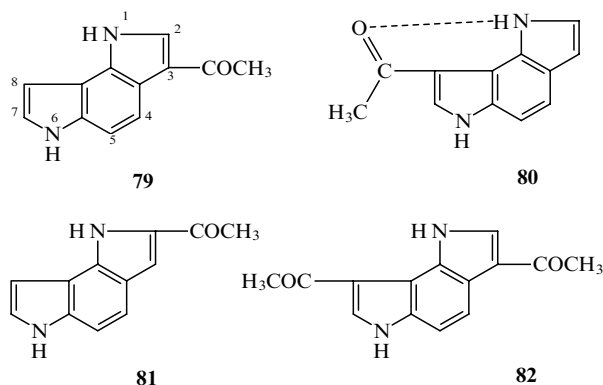


Этоксикарбонильные группы в α -положениях пиррольных ядер пирролоиндола **2**, как и ожидалось, снижают его реакционную способность. В этом случае образуется только 3-замещенный продукт (выход 41%) и то при 5-кратном избытке комплекса Вильсмейера.⁴²

Формилирование в этих условиях 2,6-диэтоксикарбонил-1*H*,7*H*-пирроло[3,2-*f*]индола протекает аномально. Замещаются в основном атомы водорода бензольного ядра (схема 9).⁴³

С целью сравнения реакционной способности β -положений 1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола в реакции Вильсмейера был применен более селективный электрофильный реагент — комплекс на основе диметилацетамида и POCl_3 . Известно, что этот комплекс реагирует только с достаточно высоконуклеофильными субстратами. Некоторые индолсодержащие многоядерные гетероциклы вообще не вступают с ним в реакцию,⁴⁴ а сам индол реагирует, давая 3-ацетилиндол лишь с выходом 22%.⁴⁵

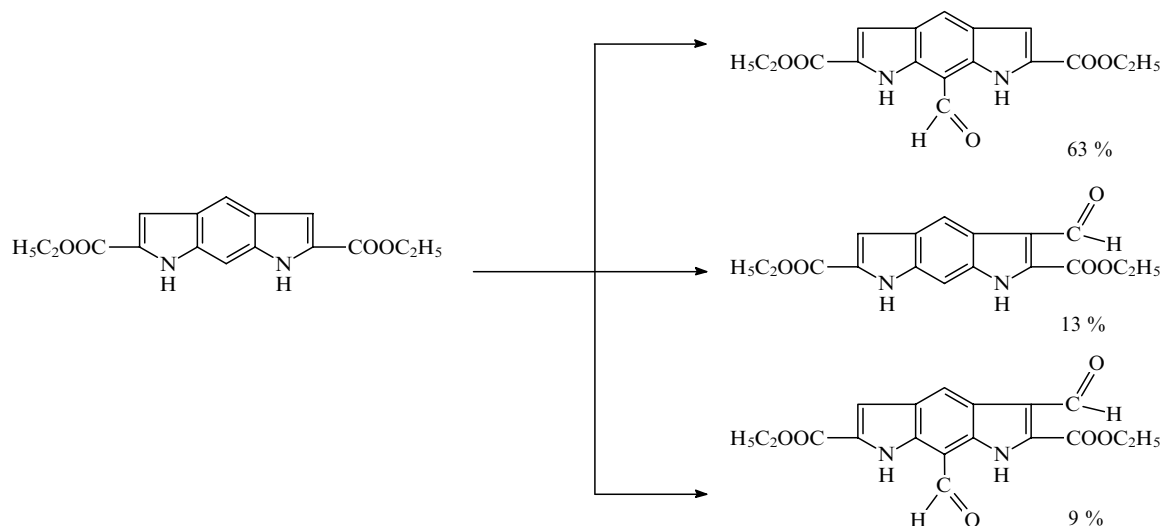
Ацилирование пирролоиндола **2** проведено в тех же условиях, что и ацетилирование индола. Выделены четыре продукта реакции.³⁴ Основным является 3-ацетилпирролоиндол **79**, который образуется при комнатной температуре сразу после смешивания исходных соединений. При нагревании реакционной смеси получены также 8- и 2-ацетилзамещенные производные **80**, **81**, а через некоторое время — 3,8-диацетилпирролоиндол **82**. Общий выход продуктов составляет ~40%.



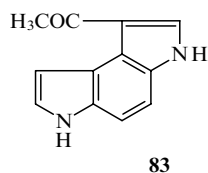
Что касается остальных изомерных пирролоиндолов (**1**, **3**, **4**), то реакцию Вильсмейера удалось провести только в случае соединения **4**. 1-Ацетил-3*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индол (**83**) образуется с 60%-ным выходом. В остальных случаях (соединения **1** и **3**) реакция идет с осмолением.⁴¹

Таким образом, ацетилирование пирролоиндолов комплексом Вильсмейера показало, что ангулярные структуры стабильнее, чем линейные изомеры.

Схема 9



Пониженная электрофильность комплекса на основе *N,N*-диметилацетамида и POCl₃ по сравнению с комплексом



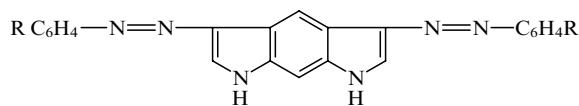
диметилформамида с POCl₃ вызывает необходимость проведения реакции при повышенных температурах, что приводит к осмолению продуктов реакции линейных пирролоиндолов.

3. Реакция азосочетания

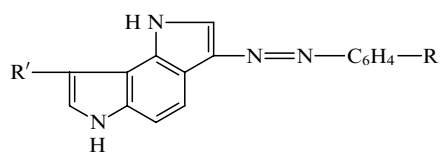
Соли арилдiazония — типичные слабые электрофильные реагенты. Они чувствительны к небольшим различиям в реакционной способности субстратов.

При азосочетании пирролоиндолов в качестве диазосоставляющих компонентов были применены хлориды фенил-дiazония, *n*-хлор- и *n*-нитрофенил-дiazония. Во всех случаях образуются сложные смеси, из которых с помощью препаративной колоночной хроматографии удалось выделить по одному (вероятно, основному) продукту.

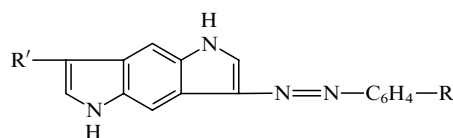
Азопирролоиндолы **83–93** являются малоустойчивыми соединениями, которые при очистке на хроматографической колонке и при перекристаллизации легко разлагаются, что сильно затрудняет их выделение.



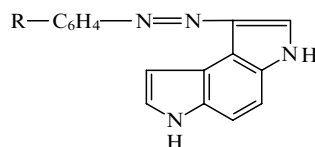
83: R = H; **84:** R = Cl; **85:** R = NO₂



86: R = R' = H; **87:** R = Cl, R' = H;
88: R = Cl, R' = N=N-C₆H₄-Cl



89: R = NO₂, R' = H;
90: R = H, R' = N=N-C₆H₅;
91: R = Cl, R' = N=N-C₆H₄-Cl



92: R = Cl;
93: R = NO₂

В случае азосочетания линейных соединений **1** и **3** наблюдается образование в основном продуктов дизамещения.^{32, 33}

При азосочетании ангулярных пирролоиндолов **2** и **4** выделены в основном монозамещенные продукты. В этом случае, вероятно, сказывается пространственное влияние соседнего пиррольного кольца.^{31, 32}

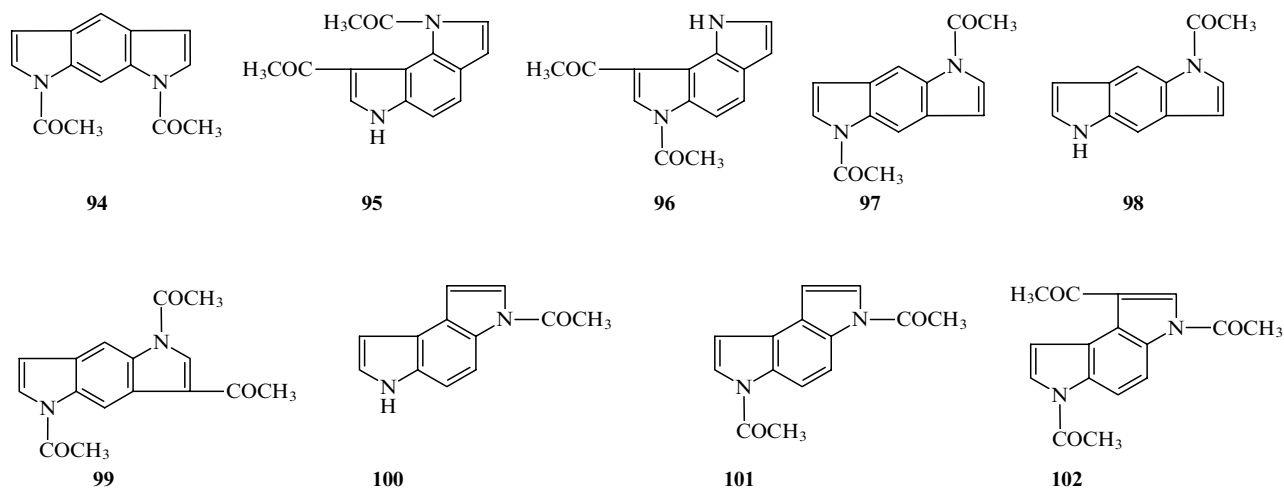
4. Реакция ацетилирования

Ацетилирование пирролоиндолов **1–4** проведено без участия обычных катализаторов Фриделя–Крафтса. Вследствие ацидофобности этих гетероциклов применение сильных катализаторов вызывает осмоление реакционной смеси и снижает выход продуктов.

При ацетилировании пирролоиндолов **1–4** в условиях, предложенных для самого индола,⁴⁶ образуются смеси *N*- и *C,N*-ацетилированных производных **94–102**. Низкий выход продуктов реакции (не выше 40%) объясняется частичным осмолением реакционной смеси.^{31–33}

Таким образом, реакции электрофильного замещения в ряду пирролоиндолов **1–4** в основном протекают по β-положениям пиррольных колец, что согласуется с данными квантовохимических расчетов. В случае ацетилирования пирролоиндола **2** по реакции Вильсмайера образование 2-замещенных продуктов, не имеющее аналогии с индолом, обусловлено повышенной π-избыточностью, и, следовательно, повышенной реакционной способностью молекулы пирролоиндола по сравнению с индолом.

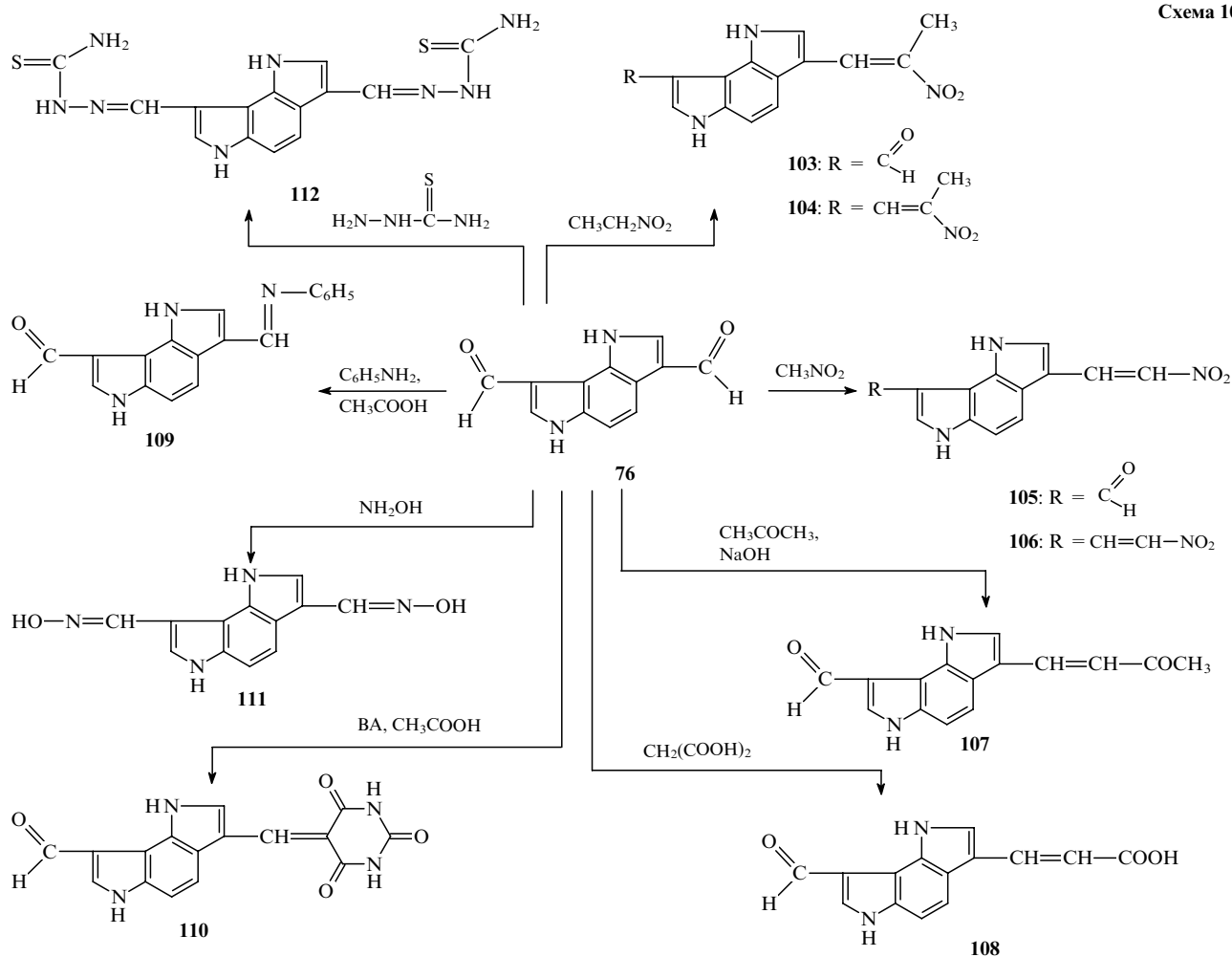
Установлено, что β-положения обоих пиррольных ядер линейных пирролоиндолов одинаково реакционноспособны,



что нельзя сказать об ангулярных изомерах. При взаимодействии последних с более слабыми электрофилами (реакция азосочетания и ацилирование по Вильсмайеру) в основном образуются монозамещенные продукты, что, вероятно,

является следствием влияния стерических факторов и понижения реакционной способности системы за счет введения электроноакцепторного заместителя.

Схема 10



IV. Превращения в боковых цепях производных 1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола

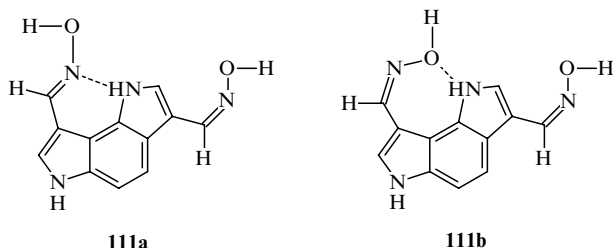
1. Реакции конденсации 3,8-диформил- и 3-формил-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола

Из реакций нуклеофильного присоединения – отщепления (на примере 3,8-диформил-1*H*,6*H*-пирролоиндола) изучены реакции конденсации с нитрометаном, нитроэтаном, ацетоном, малоновой и барбитуровой кислотами, анилином, тиосемикарбазидом (схема 10).^{47–49}

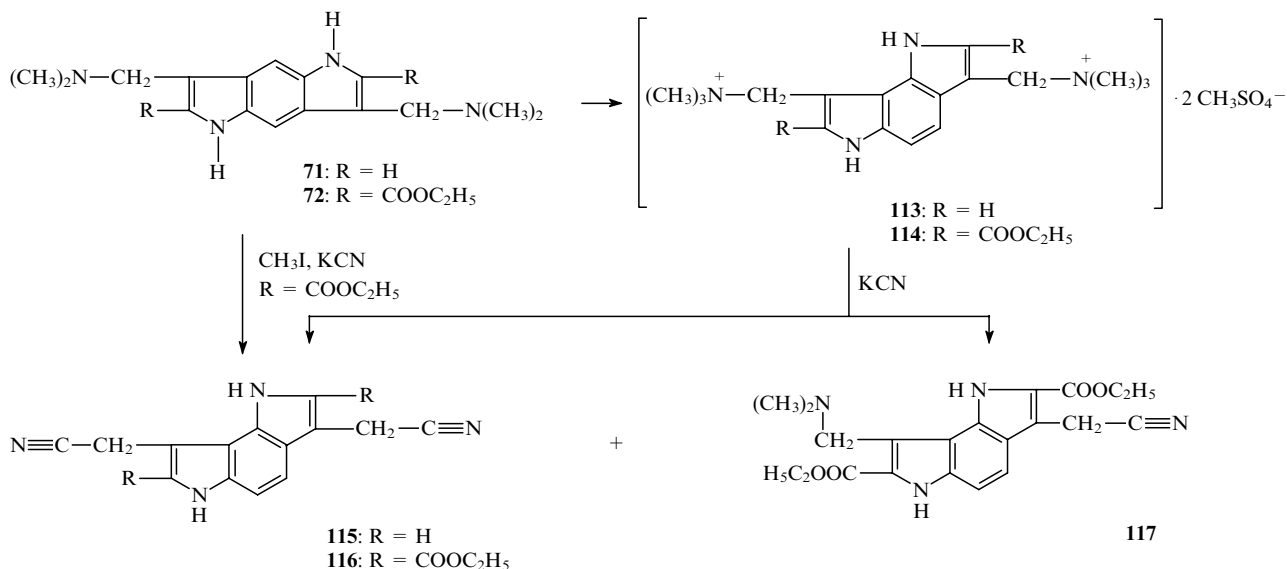
В описанных в работах^{47,48} условиях диальдегид **76** вступает в реакцию с СН-кислотами в основном по одной формильной группе. Продукты моноконденсации **103**, **105**, **107–110** образуются с высокими выходами. Понижение реакционной способности формильной группы в положении 8, по-видимому, объясняется наличием внутримолекулярной водородной связи, а также стерическими факторами.

С целью разработки удобного метода получения динитровинилпирролоиндолов **104**, **106** были использованы разные катализаторы (ацетат аммония, жидкий аммиак, 50%-ный раствор NaOH, пиридин, KHSO₄). Желаемый результат был достигнут лишь при использовании в качестве растворителя диметилформамида, в котором диальдегид **76** хорошо растворяется.

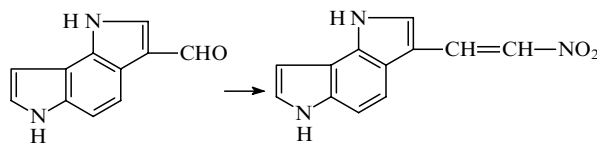
Дизамещенные продукты **111** и **112** получают при конденсации диальдегида **76** с гидроксиламином и тиосемикарбазидом в слабокислой среде. Диоксим **111** образуется в виде смеси геометрических изомеров, которые были разделены с помощью колоночной хроматографии. Методом спектроскопии ПМР установлено, что эти изомеры имеют *анти,син*- (**111a**) и *син,син*-конфигурации (**111b**) при цисоидно-трансoidной конформации боковых цепей.⁴⁹



В реакции монозамещенного 3-формил-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола с нитрометаном в присутствии ацетата



аммония с высоким выходом образуется 3-нитровинил-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индол.



2. Некоторые синтезы на основе 3,8-бис(диметиламинометил)-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола и его диэтоксикарбонильного производного

Индолил-3-ацетонитрил — вещество природного происхождения — является эффективным стимулятором роста растений.⁵⁰ Оно успешно применяется в синтезах некоторых физиологически активных индольных соединений.

Индолил-3-ацетонитрил удобно получать из четвертичных солей грамина и цианидов щелочных металлов. Применение кватернизированной аминогруппы вместо свободной облегчает протекание реакции и увеличивает выход целевого продукта.⁵¹

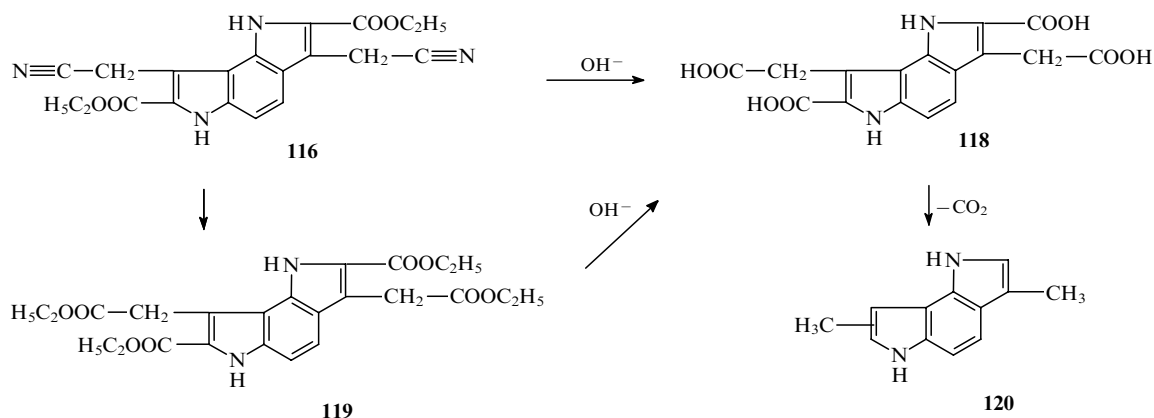
Бисграммины **71** и **72** были переведены в соответствующие четвертичные соли **113**, **114**. Дальнейшее взаимодействие этих солей с KCN при температуре 40°C приводит к соответствующим динитрилам **115**, **116**.⁵² В случае соли **114** с низким выходом также образуется монозамещенный продукт **117**. Выход последнего заметно увеличивается при высоких температурах, что, вероятно, можно объяснить увеличением скорости гидролиза KCN (см.⁵²).

Как показали дальнейшие исследования, синтез динитрила **116** удобнее проводить без предварительного выделения четвертичной соли, добавлением к реакционной смеси, содержащей основание Манниха **72**, растворов KCN и CH₃I. Применение этой методики при получении динитрила **115** не дало положительных результатов.⁵²

Тетракарбоновая кислота **118** легко образуется при щелочном гидролизе динитрила **116**. Его строение было установлено спектральными методами и встречным синтезом из соответствующего тетраэфира **119**.

Аналог скатола **120** синтезирован декарбоксилированием кислоты **118**; кислым алкоголизом динитрила **116** в 33%-ном спиртовом HCl был получен тетраэфир **119** (схема 11).⁵²

Схема 11



3. Синтез аналога триптамина на основе 1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индола

Авторы работы⁴⁸ показали, что бистриптамин **121** не может быть получен прямым взаимодействием соответствующего реактива Гриньяра, 1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индолбисмагний-галогенида и этиленimina.⁴⁸

Бистриптамин **121** с высоким выходом получен восстановлением 3,8-ди(цианометил)- (**115**) и 3,8-ди(нитровинил)-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индолов (**106**). С целью очистки продукт был переведен в диацетильное производное **122**, в виде которого и был охарактеризован.⁴⁸

Для получения *N*-незамещенного триптамина в чистом виде в качестве исходного соединения был взят 3-нитровинил-8-формил-1*H*,6*H*-пирроло[2,3-*e*]индол (**105**). Однако реакция пошла совершенно другим путем. Оказалось, что восстановление соединения **105** диимидом (гидразингидрат и Ni-Ренея) и последующее ацетилирование образующегося продукта дает лишь 3-*N*-ацетилгидразон-3,8-диформил-1*H*,6-*H*-пирроло[2,3-*e*]индола (**123**).⁴⁸

Восстановление пирролоиндола **105** алюмогидридом лития и последующее ацетилирование приводит к формированию желеобразной массы, компоненты которой трудно выделить и идентифицировать. Это, по-видимому, связано с образованием после восстановления альдегидной группы

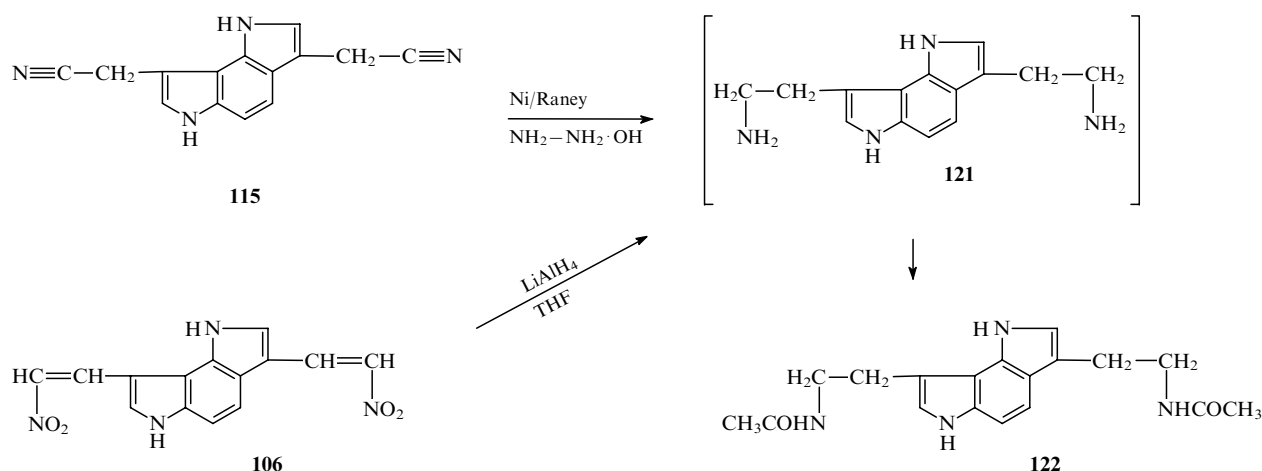
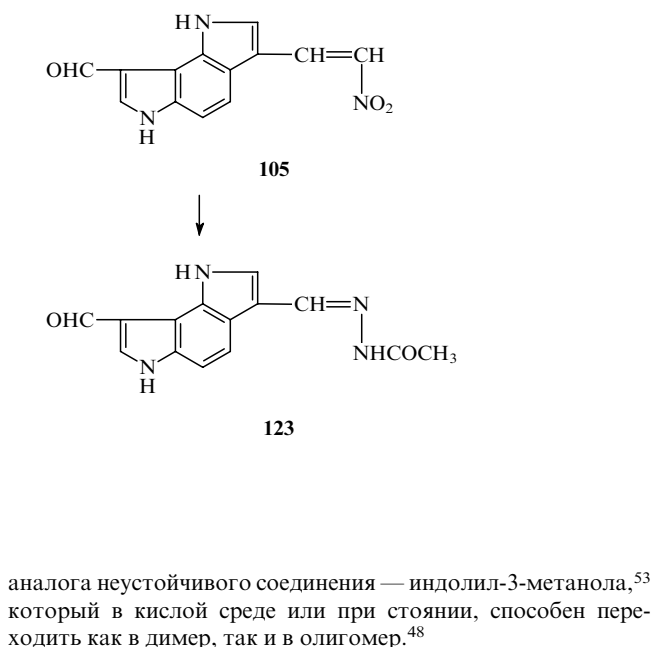
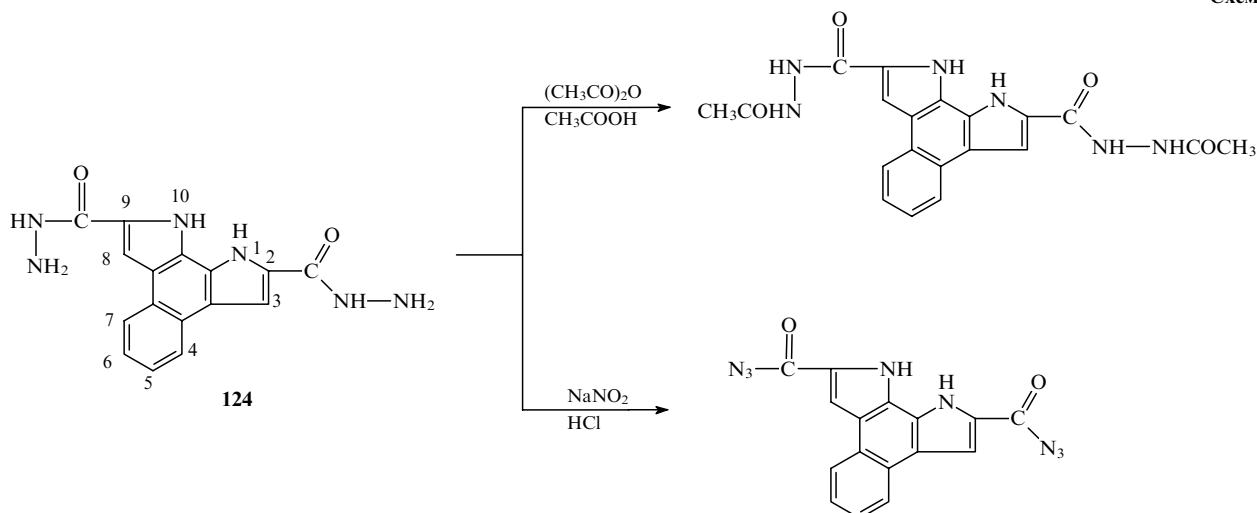


Схема 12



4. Некоторые синтезы на основе 1*H*,10*H*-бензо[*e*]пирроло[3,2-*g*]индола

Как и ожидалось, в реакциях Вильсмайера и Манниха 1*H*,10*H*-бензо[*e*]пирроло[3,2-*g*]индол образует дизамещенные продукты по β-положениям пиррольных ядер. В реакциях с более слабыми электрофилами (реакция азосочетания) они дают только монозамещенные продукты.⁵⁴

Описаны некоторые превращения 2,9-ди(карбогидразид)-1*H*,10*H*-бензо[*e*]пирроло[3,2-*g*]индола (**124**) (схема 12).⁵⁵

Заслуживают внимания превращения дихлорангидрида 2,9-дикарбокси-1*H*,10*H*-бензо[*e*]пирроло[3,2-*g*]индола (**125**). Он с количественным выходом получен кипячением соответствующей дикислоты с хлористым тионилем. Конденсация дихлорангидрида **125** с аминами и фенолами приводит к разнообразным диамидам и диэфирам.⁵⁶ Кроме того, на основе пирролоиндола **125** получены высокомолекулярные соединения, содержащие бензопирролоиндолные фрагменты.⁵⁷

5. Антибиотик CC-1065 и его аналоги

Во введении мы уже отмечали, что молекулы сильного противоопухолевого антибиотика CC-1065 содержат пирролоиндоловые фрагменты **B** и **C**.⁴

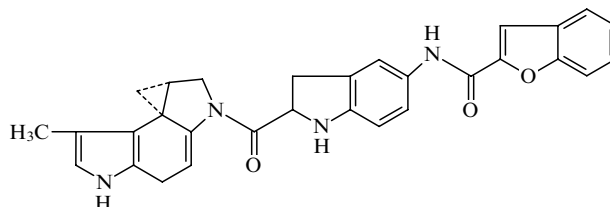
Было показано, что это соединение за счет циклопропанового кольца ковалентно связывается с *N*(3)-аденином в определенной последовательности нуклеотидов и располагается в пределах малой борозды ДНК, избирательно подавляя ее синтез. В то же время антибиотик не является интеркалятором; цитотоксичность CC-1065 в ~400 раз выше, чем у адриамицина, с успехом применяемого при лечении онкологических заболеваний.⁴ К сожалению, CC-1065 обладает и высокой токсичностью, что препятствует его применению в клинике.⁵⁸

Приведенные в работе⁴ данные инициировали исследования, направленные на синтез отдельных частей (**A**, **B** и **C**) соединения CC-1065. Эти работы подробно изложены в обзорной статье американских ученых Равала, Жонеза и Гава.⁴

Стратегия синтеза пирролоиндолных фрагментов **B** и **C** молекулы CC-1065 носила классический характер. Из замещенного бензола получали индолин, а затем по Фишеру — соответствующий пирролоиндолин, или к бензольному кольцу ступенчато пристраивали пиррольные кольца и полученный пирролоиндол гидрировали до соответствующего пирролоиндолина.

Эти искусно выполненные сложные синтезы содержат по 14 стадий, а выходы целевых продуктов составляют < 7%.

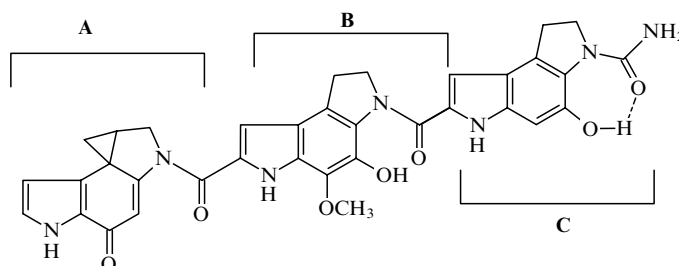
Была проведена огромная работа по синтезу аналогов антибиотика CC-1065. Перспективным представляется его бензофурановый аналог И-73975.

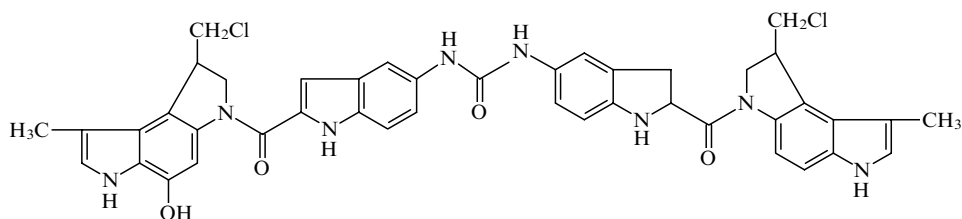


Это соединение также является моноалкилирующим агентом, имеющим в своей структуре циклопропановое кольцо. Был синтезирован и высокоактивный бисалкилирующий агент, имеющий строение **126** (см.⁵⁹).

Однако не совсем ясно, тождествен ли механизм его действия механизму действия природного антибиотика.⁵⁹

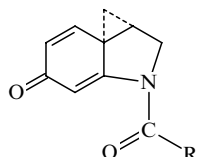
Позднее было обнаружено,⁶⁰ что существует целый класс





126

антибиотиков — дуокармицинов — структурно и химиотерапевтически близких к СС-1065, все они характеризуются общим фармакофором⁶⁰



Из приведенных данных очевидно, что пирролоиндолы представляют собой соединения, чрезвычайно перспективные в плане поиска новых противоопухолевых препаратов и заслуживают дальнейшего изучения.

Литература

1. Ш.А.Самсония, М.В.Трапаидзе, Н.Л.Таргамадзе, И.Ш.Чикваидзе, Р.Р.Суворов, Н.Н.Ершова, В.А.Чернов. *Сообщ. АН ГССР*, **100**, 337 (1980)
2. Ш.А.Самсония, Б.А.Медведев, Д.О.Каджришвили, Д.М.Табидзе, М.Д.Машковский, Н.Н.Суворов. *Хим.-фармацевт. журн.*, 1335 (1982)
3. Ш.А.Самсония, З.Ш.Ломтатидзе, С.В.Долидзе, Н.Н.Суворов. *Хим.-фармацевт. журн.*, 1452 (1984)
4. V.H.Rawal, R.J.Jones, M.P.Gava. *Heterocycles*, **25**, 701 (1987)
5. F.R.Japp, A.N.Meldrum. *J. Chem. Soc.*, **75**, 1043 (1899)
6. D.A.Kinsley, S.G.P.Plant. *J. Chem. Soc.*, 1 (1958)
7. P.Ruggli, O.Straub. *Helv. Chim. Acta*, **19**, 326 (1936)
8. P.Ruggli, O.Straub. *Helv. Chim. Acta*, **21**, 1084 (1938)
9. D.B.Baird, V.Baxter, D.W.Cameron, W.R.Phillips. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 832 (1973)
10. R.Giuliano, G.Leonardi. *Ric. Sci.*, **27**, 1843 (1957)
11. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамадзе, Л.Г.Третьякова, Т.К.Ефимова, К.Ф.Турчин, И.М.Гвердцители, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 938 (1977)
12. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамадзе, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 849 (1980)
13. Ш.А.Самсония. Дис. д-ра хим. наук, МХТИ им. Д.И.Менделеева, Москва, 1984
14. P.Ruggli, C.Petitjean. *Helv. Chim. Acta*, **19**, 928 (1936)
15. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 268 (1981)
16. Н.Н.Суворов, Т.К.Сергеева, А.Н.Грязнов, В.П.Шабунова, Л.Г.Третьякова, Т.А.Ефимова, И.А.Морозова, Р.И.Ахведиани, А.М.Васильев, Т.К.Трубицина. *Тр. МХТИ им. Д.И.Менделеева*, **94**, 23 (1977)
17. В кн. *Синтезы органических препаратов. Т.2*. Мир, Москва, 1961. С.76
18. Л.Физер, М.Физер. *Реагенты для органического синтеза. Т.1*. Мир, Москва, 1970. С.305
19. Ш.А.Самсония, М.В.Трапаидзе, Н.А.Купрашвили, А.М.Колесникова, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1222 (1984)
20. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Е.Н.Гордеев, В.Е.Жигачев, Л.Н.Курковская, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 504 (1982)
21. А.П.Терентьев, М.Н.Преображенская, А.С.Бобков, Г.М.Сорокина. *Журн. общ. химии*, **29**, 2541 (1959)
22. H.A.Katti, S.Siddappa. *Ind. J. Chem.*, **228**, 1205 (1983)
23. A.Berlin, S.Bradamante, R.Ferraccioli, G.A.Pagani, F. Sanniccolo. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1176 (1987)
24. И.М.Коган. В кн. *Химия красителей*. Госхимиздат, Москва, 1956. С.696
25. Г.Цоллингер. В кн. *Химия азокрасителей*. Госхимиздат, Ленинград, 1960. С.332
26. Н.Н.Ворожцов. В кн. *Основы синтеза промежуточных продуктов и красителей*. Госхимиздат, Москва, 1955. С.839
27. H.A.Schoutissen. *J. Rec. Trav. Chim.*, **57**, 710 (1938)
28. H.A.Schoutissen. *J. Rec. Trav. Chim.*, **54**, 253 (1935)
29. В.В.Козлов, Б.И.Степанов. *Журн. общ. химии*, **10**, 1510 (1940)
30. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Е.Н.Гордеев, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 470 (1984)
31. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамадзе, Л.Н.Курковская, Дж. А. Кереселидзе, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 639 (1980)
32. Д.О.Каджришвили, Ш.А.Самсония, Е.Н.Гордеев, Л.Н.Курковская, В.Е.Жигачев, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1086 (1983)
33. Ш.А.Самсония, Д.О.Каджришвили, Е.В.Гордеев, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 1219 (1984)
34. Ш.А.Самсония, Н.Л.Таргамадзе, Т.А.Козик, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 206 (1982)
35. А.Ф.Пожарский. *Химия гетероцикл. соединений*, 723 (1977)
36. В.Г.Маслов. *Журн. структ. химии*, **18**, 414 (1977)
37. J.A.Pople, D.L.Reveridge. In *Advanced Chemistry*. McGraw-Hill, New York, 1970. P.214
38. V.Volter, J.Clemen. *J. Prakt. Chem.*, **61**, 249 (1900)
39. J.Thesing. *Chem. Ber.*, **87**, 692 (1954)
40. G.Kinast, L.-F.Tietze. *Angew. Chem.*, **88**, 261 (1976)
41. Д.О.Каджришвили. Дис. канд. хим. наук, ТГУ им. Джавахишвили, Тбилиси, 1983
42. С.В.Долидзе, Ш.А.Самсония. *Тез. докл. V Всесоюз. коллоквиума «Химия, биохимия и фармакология производных индола»*. ТГУ им. Джавахишвили, Тбилиси, 1981. С.54
43. С.В.Долидзе. Дис. канд. хим. наук, ТГУ им. Джавахишвили, Тбилиси, 1985. С.64
44. Л.Б.Шагалов, Т.А.Ткаченко, В.Н.Ераскина, Н.Н.Суворов. *Тр. МХТИ им. Д.И.Менделеева*, **80** (1974)
45. W.C.Anthony. *J. Org. Chem.*, **25**, 2049 (1960)
46. J.E.Saxton. *J. Chem. Soc.*, 3592 (1952)
47. С.В.Долидзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 608 (1983)
48. С.В.Долидзе, Н.Л.Таргамадзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Журн. орг. химии*, 326 (1983)
49. Л.Н.Курковская, Н.Л.Таргамадзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 646 (1981)
50. H.V.Henbest, E.H.Jones, G.F.Smith. *J. Chem. Soc.*, 3796 (1953)
51. Д.Х.Брестер, Э.А.Элиель. В кн. *Органические реакции. Т.7*. Москва, 1956. С.146
52. Н.Л.Таргамадзе, Ш.А.Самсония, Н.Н.Суворов. *Сообщ. АН ГССР*, **96**, 89 (1979)
53. E.Leete, L.Marion. *Can. J. Chem.*, **31**, 775 (1953)
54. М.В.Трапаидзе, Ш.А.Самсония, Н.А.Купрашвили, Л.М.Мамаладзе, Н.Н.Суворов. *Химия гетероцикл. соединений*, 603 (1988)
55. Ш.А.Самсония, М.Н.Басиладзе, Дж.Зерхуг. В кн. *Тез. докл. IV Всесоюз. науч. конф. по химии азотсодержащих гетероциклических соединений*. НИОХ, Новосибирск, 1987. С.100

56. Н.А.Купрашвили, М.В.Трапаидзе, Ш.А.Самсония.
В кн. *Тез. докл. II Всесоюз. науч. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола»*. ТГУ им. Джавахишвили, Тбилиси, 1991. С.142
57. Н.А.Купрашвили. Автореф. дис. канд. хим. наук, ТГУ им. Джавахишвили, Тбилиси, 1991
58. Г.Ф.Гаузе, Ю.В.Дудник. В кн. *Противоопухолевые антибиотики*. Медицина, Москва, 1987. С. 92
59. W.Wierenga. *Drugs Future*, **16**, 745 (1991)
60. D.Boger, T.Ishizaki, H.Zarrinmayeh, S.A.Munk, P.A.Kitos, O.Suntornwat. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 8961 (1990)

CHEMISTRY OF PYRROLOINDOLES

Sh.A.Samsonia, N.L.Targamadze, N.N.Suvorov

Dzhavahishvili Tbilisi State University

3, Prosp. Chavchavadze, 380028 Tbilisi, Georgia, Fax +7(8832)22-1103

Mendeleev Russian Chemical-Technology University

9, Miusskaya pl., 125820 Moscow, Russian Federation, Fax (095)200-4204

The methods of isomeric pyrroloindoles synthesis are generalised. The peculiarities of electrophilic substitution in the pyrroloindole ring and some transformations in side chains are discussed.

Bibliography — 60 references.

Received 1st July 1994