

DOI: 10.6060/ivkkt.20196212.6052

УДК: 547.752

РЕАКЦИЯ ДИЭТИЛОКСАЛАТА И АЦЕТОНА С ПОСЛЕДУЮЩИМ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕМ С ЗАМЕЩЕННЫМИ 7-АМИНОИНДОЛАМИ

Н.В. Жукова, А.А. Енцова

Наталья Вячеславовна Жукова*, Алена Александровна Енцова

Кафедра химии, технологии и методик обучения, Мордовский государственный педагогический институт им. М. Е. Евсевьева, Студенческая, 11а, Саранск, Российская Федерация, 430007

E-mail: chemihka@mail.ru*, alena.entsova@yandex.ru

Исследование, описанное в статье, является продолжением научных изысканий по проблеме поиска удобных методов синтеза азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих биологической активностью. В данной статье описывается опыт синтеза трициклических азотсодержащих веществ на основе взаимодействия диэтилового эфира щавелевой кислоты, ацетона и натрия с последующим введением в реакционную систему с 2,3-диметил- или 1,2,3-триметил-7-аминоиндолами в присутствии уксусной кислоты. Синтез осуществляется в два этапа. Оба этапа проводятся в условиях однореакторного синтеза, где в качестве растворителя используется толуол. Так, при конденсации ацетона с диэтилоксалатом в присутствии натрия с последующим действием 1,2,3-триметил-7-аминоиндола в среде уксусной кислоты был синтезирован ранее неизвестный этиловый эфир (2Z)-4-оксо-2-[(1,2,3-триметил-1H-индол-7-ил) амино]-2-пентановой кислоты с выходом 28%. В дальнейшем синтезированное соединение подвергалось кислотной циклизации (кипячение в трифторуксусной кислоте, 72 °С), в результате чего был получен этиловый эфир 1,2,3,6-тетраметил-1H-пирроло [3,2-h] хинолин-8-карбоновой кислоты с выходом 36%. В случае же использования в тех же условиях 2,3-диметил-7-аминоиндола, незамещенного по первому положению, был получен (2Z)-5,6-диметил-2-(2-оксопропилиден)-1,2-дигидро-3H-пирроло [1,2,3-de] хиноксалин-3-он с выходом 37%. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся хроматографически. Структурные особенности синтезированных соединений установлены с помощью УФ спектроскопии и ¹H ЯМР спектроскопии. В экспериментальных ¹H ЯМР спектрах сигналы протонсодержащих групп этиловых эфиров индолил карбоновой и пирролохинолин карбоновой кислот, а также пирроло [1,2,3-de] хиноксалина, с сопоставимыми значениями интегральной интенсивности обнаруживаются в ожидаемой области.

Ключевые слова: аминоиндол, диэтилоксалат, пирролохинолин, пирролохиноксалин, конденсация

Для цитирования:

Жукова Н.В., Енцова А.А. Реакция диэтилоксалата и ацетона с последующим взаимодействием с замещенными 7-аминоиндолами. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2019. Т. 62. Вып. 12. С. 4–8

For citation:

Zhukova N.V., Entsova A.A. Diethyl oxalate and acetone reaction with subsequent interaction with substituted 7-aminoindoles. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 12. P. 4–8

DIETHYL OXALATE AND ACETONE REACTION WITH SUBSEQUENT INTERACTION WITH SUBSTITUTED 7-AMINOINDOLES

N.V. Zhukova, A.A. Entsova

Natalya V. Zhukova*, Alena A. Entsova

Department of Chemistry, Technology and Teaching methods, Mordovia State Pedagogical Institute, Studentskaya, 11a, Saransk, 430007, Russia

E-mail: chemihka@mail.ru*, alena.entsova@yandex.ru

The study described in the article is a continuation of scientific research on the problem of finding convenient methods for the synthesis of nitrogen-containing heterocyclic compounds with biological activity. This article describes the synthesis of tricyclic nitrogen-containing substances based on the interaction of oxalic acid, acetone and sodium diethyl ether with subsequent introduction of 2,3-dimethyl- or 1,2,3-trimethyl-7-aminoindoles into the reaction system in the presence of acetic acid. The synthesis is carried out in two stages. Both stages are carried out under one-reactor synthesis conditions, where toluene is used as a solvent. So by condensation of acetone with diethyl oxalate in the presence of sodium, followed by the action of 1,2,3-trimethyl-7-aminoindole in acetic acid, previously unknown ethyl ester (2Z)-4-oxo-2-[(1,2), 3-trimethyl-1H-indole-7-yl]amino]-2-pentanoic acid with a yield of 28%. Subsequently, the synthesized compound was subjected to acid cyclization (boiling in trifluoroacetic acid, 72 °C), as a result of which 1,2,3,6-tetramethyl-1H-pyrrolo[3,2-h]quinoline-8-carboxylic acid ethyl ester was obtained with a yield of 36%. In the case of the use of 2,3-dimethyl-7-aminoindole, unsubstituted in the first position, (2Z)-5,6-dimethyl-2-(2-oxopropylidene)-1,2-dihydro-3-pyrrolo[1,2,3-de]quinoxalin-3-one with a yield of 37%. Monitoring the progress of the reaction and the purity of the obtained compounds was carried out chromatographically. The structural features of the synthesized compounds were established using UV spectroscopy and ¹H NMR spectrometry. In the experimental ¹H NMR spectra, the signals of the proton-containing groups of ethyl esters of indolyl carboxylic and pyrroloquinoline of carboxylic acids, as well as pyr-rolo[1,2,3-de]quinoxaline, with comparable integral intensity values are found in the expected region.

Key words: aminoindole, diethyl oxalate, pyrroloquinoline, pyrroloquinoxaline, condensation

ВВЕДЕНИЕ

В медицине используются разнообразные лекарственные препараты, в молекулах которых присутствует гетероциклическая система хинолина, индола или пирролохинолина. В последние годы наблюдается интерес к витамину PQQ, который имеет пирролохинолиновую структуру [1-5]. Проводятся исследования по изучению свойств и методов синтеза данного соединения и его аналогов [6-12].

Удобным способом получения пирролохинонов является синтез на основе аминокислот. Ранее было проведено систематическое изучение синтеза пирролохинолинов на основе замещенных аминокислот и шавелевоуксусного эфира [13-15]. Но в случае использования в реакции конденсации шавелевоуксусного эфира с 2,3-диметил-6-метокси-7-аминоиндолом и 2,3-диметил-7-аминоиндолом, вместо ожидаемых енаминов, как это наблюдалось в случае 4-, 5-, 6-аминоиндолов, были получены соединения, которым приписано хиноксалиновое строение [16].

В литературе описано получение хиноксалина в реакции гетероциклизации алкил(арил)метилкетонов, диэтилоксалата и *орто*-замещенных ароматических аминов [17]. Авторами предлагается простой и удобный способ синтеза 3-ацилметилиденхиноксалин-2-онов путем трехкомпонентной двустадийной конденсации 1,2-диаминобензола, ацетона и диэтилоксалата [18, 19].

Цель нашего исследования – разработка нового метода синтеза трициклических азотсодержащих соединений на основе реакции взаимодействия 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов с диэтилоксалатом и ацетоном.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

¹H ЯМР спектры записаны на приборе Bruker DRX-500 в хлороформе. Электронные спектры сняты на спектрофотометре Specord в этаноле. Очистку продуктов реакции проводили методом колонной хроматографии. В качестве сорбента использовали Al₂O₃ (нейтральная, I и II ст. акт. по Брокману). Контроль за ходом реакции, чистотой полученных соединений, определение R_f осуществляли с помощью ТСХ на пластинках Silufol UV-254

в системах бензол-этилацетат 5:1(А), бензол-этилацетат, 10:1(Б). Данные спектров ^1H ЯМР и УФ-спектров полученных енаминов и пирролохинолинов приведены в табл. 1. Физико-химические характеристики соединений **5-6** приведены в табл. 2. Расчетные спектры ^1H ЯМР получены в программе ACD/LABS HNMR Spectrum Generator: Chemskech Window.

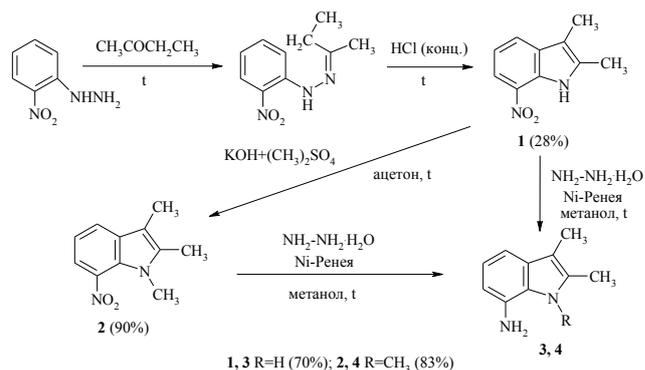
Этиловый эфир (2Z)-4-оксо-2-[(1,2,3-триметил-1H-индол-7-ил)амино]-2-пентановой кислоты (5). Смесь 0,145 (2,58 ммоль) ацетона, 0,37 г (2,58 ммоль) диэтилоксалата и 0,06 г (2,58 ммоль) натрия в 50 мл толуола кипятят 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 0,30 г (1,72 ммоль) 1,2,3-триметил-7-нитроиндола и 2 мл уксусной кислоты, нагревают 1 ч (хроматографический контроль). Растворитель отгоняют. Полученный этиловый эфир (2Z)-4-оксо-2-[(1,2,3-триметил-1H-индол-7-ил)амино]-2-пентановой кислоты очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле с петролейным эфиром через слой (2-3 см) оксида алюминия. Выход: 0,15 г (28%), т. пл. (из бензола с петролейным эфиром) 59 °С.

Этиловый эфир 1,2,3,6-тетраметил-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-8-карбоновой кислоты (6). Этиловый эфир (2Z)-4-оксо-2-[(1,2,3-триметил-1H-индол-7-ил)амино]-2-пентановой кислоты растворяют в трифторуксусной кислоте и кипятят 30 мин. После этого выливают раствор на лед. Выпавший осадок фильтруют. Очищают перекристаллизацией из спирта. Выход: 0,05 г (36%), т. пл. (из бензола с петролейным эфиром) 179 °С.

(2Z)-5,6-диметил-2-(2-оксопропилиден)-1,2-дигидро-3H-пирроло[1,2,3-de]хиноксалин-3-он (6). Смесь 0,19 г (3,28 ммоль) ацетона, 0,48 г (3,28 ммоль) диэтилоксалата и 0,075 г (3,28 ммоль) натрия в 50 мл толуола кипятят 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляют 0,35 г (2,19 ммоль) 2,3-триметил-7-нитроиндола и 2 мл уксусной кислоты, нагревают 1,5 ч (хроматографический контроль). Растворитель отгоняют. Полученный этиловый эфир (2Z)-5,6-диметил-2-(2-оксопропилиден)-1,2-дигидро-3H-пирроло[1,2,3-de]хиноксалин-3-он очищают пропусканием нагретого до кипения раствора в бензоле с петролейным эфиром через слой (2-3 см) оксида алюминия. Выход: 0,21 г (37%), т. пл. (из бензола с петролейным эфиром) 136 °С.

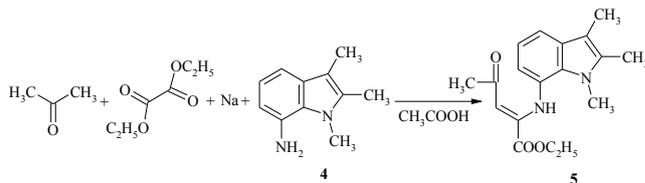
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для решения поставленных задач необходимо было получить 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолы, в качестве исходных соединений для которых послужили соответствующие нитроиндолы [20]. Синтез осуществлялся согласно описанным в литературе методам [21, 22] по следующей схеме:



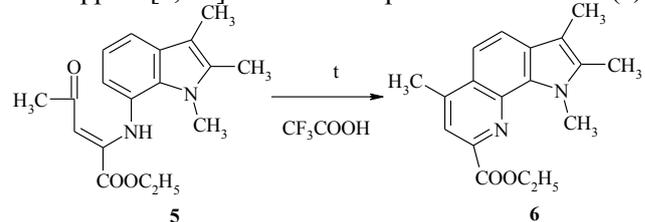
Физико-химические характеристики полученных нами аминоксалинов хорошо согласуются с данными, описанными в научной литературе [22].

Далее нами было изучено взаимодействие 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолы с диэтилоксалатом и ацетоном. Конденсацией ацетона с диэтилоксалатом в присутствии натрия с последующим действием 1,2,3-триметил-7-аминоиндола в среде уксусной кислоты был синтезирован этиловый эфир (2Z)-4-оксо-2-[(1,2,3-триметил-1H-индол-7-ил)амино]-2-пентановой кислоты (**5**).



В ^1H ЯМР-спектре енамина **5** имеются триплет и квадруплет протонов этоксикарбонильной группы, синглеты 1-, 2-, 3- CH_3 , - CH_3 ацильной группы, $\text{N}_{\text{вин}}$, $\text{N}_{\text{амин}}$, а также триплет и два дублетных сигнала АВС системы протонов бензольного кольца. УФ спектр также подтверждает предложенную для полученного соединения структуру: имеется две области поглощения – 230 и 305 нм (табл. 1).

В дальнейшем полученное соединение подвергалось кислотной циклизации, в результате чего был получен этиловый эфир 1,2,3,6-тетраметил-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-8-карбоновой кислоты (**6**).



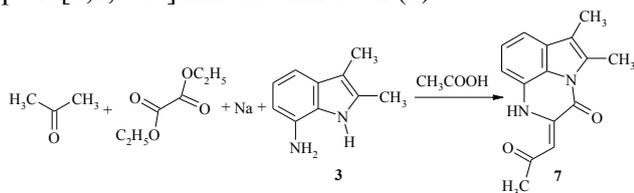
В ^1H ЯМР-спектре соединения **6** наблюдаются триплет и квадруплет протонов этоксикарбонильной группы, одиночные сигналы протонов 1-, 2-, 3- CH_3 , 6- CH_3 , Н-7. АВ система водородов (4, 5) бензольного кольца проявляется синглетом и двумя дублетами. УФ спектр также подтверждает предложенную для полученного соединения структуру: имеется три области поглощения – 207, 235 и 290 нм.

Таблица 1

Спектральные параметры соединений 5-7
Table 1. Spectral parameters of compounds 5-7

Соединение	¹ H ЯМР спектры, δ, м.д., J (Гц)	УФ-спектр	
		λ _{max} (нм)	lg ε
5	0,75 (3H, т, J = 7, COO-CH ₂ -CH ₃); 1,79 (3H, с, J = 7, CO-CH ₃); 2,14 (3H, с, 2-CH ₃); 2,27 (3H, с, 3-CH ₃); 3,28 (3H, т, 1-CH ₃); 3,91 (2H, κ, J = 7, COO-CH ₂ -CH ₃); 6,55 (1H, с, Н _{винн.}); 6,34 (1H, д, J _{4,5} = 8, 4-Н); 6,84 (1H, т, J _{5,4,6} = 8, 5-Н); 7,28 (1H, д, J _{6,5} = 8, 6-Н); 11,56 (1H, с, N-H _{амин.}).	230	4,46
		305	3,90
6	1,51 (3H, т, J = 7, COO-CH ₂ -CH ₃); 2,14 (3H, с, 3-CH ₃); 2,36 (3H, с, 2-CH ₃); 3,43 (3H, с, 1-CH ₃); 2,77 (3H, с, 7-CH ₃); 3,55 (3H, с, 1-CH ₃); 4,49 (2H, κ, J = 7, COO-CH ₂ -CH ₃); 7,91 (1H, с, Н _{винн.}); 7,57 (2H, κ, 4-,5-Н).	207	4,21
		235	4,46
		290	4,41
7	2,24 (3H, т, J = 7, CO-CH ₃); 2,32 (3H, с, 6-CH ₃); 2,70 (3H, с, 5-CH ₃); 6,43 (1H, с, 2-НС=); 7,19 (1H, д, J _{7,8} = 8, 7-Н); 7,27 (1H, т, J _{8,9,7} = 8, 8-Н); 7,62 (1H, д, J _{9,8} = 8, 9-Н); 13,02 (1H, с, 1-Н).	205	4,14
		230 пл.	3,90
		280	3,60
		425	4,07
		450	3,85

В случае же использования в тех же условиях 2,3-диметил-7-аминоиндола, незамещенного по первому положению, был получен (2Z)-5,6-диметил-2-(2-оксопропилиден)-1,2-дигидро-3H-пирроло[1,2,3-de]хиноксалин-3-он (3).



Строение полученного соединения подтверждено методами УФ спектроскопии и ¹H ЯМР спектроскопии. Так в ¹H ЯМР-спектре имеются сигналы протонов CH₃ ацильной группы (2,24 м.д.), сигналы 6-, 5-CH₃, 2-НС=, 1-NH (2,32; 2,70; 6,43; 13,02 м.д. соответственно), а также два дублета и триплет ABC системы бензольных протонов 8-, 7-, 9-Н (6,94-7,62 м.д.).

Таблица 2

Физико-химические характеристики соединений 5-7
Table 2. Physico-chemical characteristics of compounds 5-7

Соединение	Брутто-формула (мол. масса)	R _f (система)	Т. пл., °С	Выход, %
5	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ (314)	0,59 (А)	59	28
6	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ (296)	0,65 (А)	179	36
7	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂ (254)	0,59 (Б)	136	37

ЛИТЕРАТУРА

- Rucker R., Storms D., Sheets A. Biochemistry: is pyrroloquinolinequinone a vitamin? *Nature*. 2005. N 433. P. 10-11. DOI: 10.1038/nature03323.
- Kasahara T., Kato T. Nutritional biochemistry: a new redox-cofactor vitamin for mammal. *Nature*. 2003. N 422. P. 832. DOI: 10.1038/422832a.

УФ спектр соединения 7 содержит пять максимумов в области 205, 230, 280, 425, 450 нм, что согласуется с таковым пирролохиноксалинов, полученных при взаимодействии того же аминокислоты с щавелевоуксусным эфиром [16].

Системы растворителей бензол-этилацетат, 5:1(А), бензол-этилацетат, 10:1(Б).

ВЫВОДЫ

Таким образом, нами был изучен характер взаимодействия 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-7-аминоиндолов с диэтилосалатом и ацетоном в условиях одnoreакторного синтеза. Доказано, что при конденсации ацетона с диэтилосалатом в присутствии натрия с последующим действием 1,2,3-триметил-7-аминоиндола в среде уксусной кислоты получается этиловый эфир (2Z)-4-оксо-2-[(1,2,3-триметил-1H-индол-7-ил)амино]-2-пентановой кислоты, который может быть использован для синтеза этилового эфира 1,2,3,6-тетраметил-1H-пирроло[3,2-h]хинолин-8-карбоновой кислоты (в условиях кислотной циклизации). В случае использования в тех же условиях 2,3-диметил-7-аминоиндола, незамещенного по первому положению, взаимодействие идет не только за счет нуклеофильных свойств 7-аминогруппы, но и с участием пиррольного азота, в результате чего образуется (2Z)-5,6-диметил-2-(2-оксопропилиден)-1,2-дигидро-3H-пирроло[1,2,3-de]хиноксалин-3-он. Строение синтезированных соединений подтверждается методами УФ-спектроскопии и ¹H ЯМР-спектроскопии.

REFERENCES

- Rucker R., Storms D., Sheets A. Biochemistry: is pyrroloquinolinequinone a vitamin? *Nature*. 2005. N 433. P. 10-11. DOI: 10.1038/nature03323.
- Kasahara T., Kato T. Nutritional biochemistry: a new redox-cofactor vitamin for mammal. *Nature*. 2003. N 422. P. 832. DOI: 10.1038/422832a.

3. Adachi O., Okamoto K., Shinagawa E. Adduct formation of pyrroloquinolinequinone and amino acid. *Biofactors*. 1988. V. 1(3). P. 251-254.
4. Stites T.E., Sih T.R., Rucker R.B. Synthesis of [14C]pyrroloquinoline quinone (PQQ) in *E. coli* using genes for PQQ synthesis from *K. pneumonia*. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2000. V. 1524. N 2-3. P. 247-252. DOI: 10.1016/S0304-4165(00)00166-5.
5. Puehringer S., Metlitzky M., Schwarzenbacher R. The pyrroloquinoline quinone biosynthesis pathway revisited: A structural approach. *BMC Biochem.* 2008. N 9. P. 8. DOI: 10.1186/1471-2091-9-8.
6. Nunome K., Miyazaki S., Nakano M. Pyrroloquinolinequinone prevents oxidative stress-induced neuronal death probably through changes in oxidative status of DJ-1. *Biol. Pharm. Bull.* 2008. N 31(7). P. 1321-1326.
7. Felton L. M., Anthony. C. Biochemistry: role of P.Q.Q. as a mammalian enzyme cofactor. *Nature*. 2005. V. 433(7025). P. 2166-2174. DOI: 10.1038/nature03322.
8. Kim J., Kobayashi M., Fukuda M. Pyrroloquinolinequinone inhibits the fibrillation of amyloid proteins. *Prion*. 2010. N 4(1). P. 26-31.
9. Nakano M., Ubukata K., Yamamoto T. Effect of pyrroloquinolinequinone (PQQ) on mental status of middle-aged and elderly persons. *FOOD Style*. 2009. N 13(7). P. 50-53.
10. Kim J., Harada R., Kobayashi M. The inhibitory effect of pyrroloquinolinequinone on the amyloid formation and cytotoxicity of truncated alpha-synuclein. *MolNeurodegener.* 2010. N 5. P. 20. DOI: 10.1186/1750-1326-5-20.
11. Bauerly K.A., Storms D.H., Harris C.B. Pyrroloquinolinequinone nutritional status alters lysine metabolism and modulates mitochondrial DNA content in the mouse and rat. *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. V. 1760(11). P. 1741-1748.
12. Steinberg F., Syites T. E., Anderson P. Pyrroloquinolinequinone improves growth and reproductive performance in mice fed chemically defined diets. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2003. N 228(2). P. 160-166. DOI: 10.1016/j.bbagen.2006.07.009.
13. Ямашкин С.А., Жукова Н.В., Романова И.С. Синтез замещенных пирроло[3,2-f]хинолинов из 5-аминоиндолов и щавелевоуксусного эфира. *Химия гетероцикл. соед.* 2007. № 1. С. 80-89.
14. Ямашкин С.А., Жукова Н.В. Синтез гетероциклических соединений с использованием щавелевоуксусного. *Химия гетероцикл. соед.* 2008. № 2. С. 163-187.
15. Ямашкин С.А., Жукова Н.В., Орешкина Е.А. Синтез пирроло[2,3-h]хинолинов из 2,3-диметил- и 1,2,3-триметил-4-аминоиндолов. *Химия гетероцикл. соед.* 2007. № 8. С. 1234-1242.
16. Ямашкин С.А., Жукова Н.В., Юровская М.А. О реакции замещенных 7-аминоиндолов с щавелевоуксусным эфиром. *Вестн. Москов. Ун-та. Сер. 2. Химия*. 2006. Т. 47. № 6. С. 398-401.
17. Виноградов А.Н., Кириллова Е.А., Кузьмина К.М., Левенец Т.В., Кузьминых В.О. Простой способ синтеза 3-ацетилметилденбензоазин-2-онов. *Вестн. Оренбург. Ун-та*. 2011. Т. 131. № 12. С. 380-382.
18. Кунавина Е.А., Дюсенов А.И., Жданов А.В., Кузьминых В.О. Простой способ синтеза 3-ацетилметилденбензоазин-2-онов. *Вестн. Оренбург. Ун-та*. 2017. Т. 212. № 12. С. 98-101.
19. Кунавина Е.А., Козьминых О.В. Синтез и особенности строения 7-гидрокси-4-фенилхинолин-2-карбоновой кислоты. *Вестн. ВГУ. Сер.: Химия, Биология, Фармация*. 2017. № 2. С. 22-24.
20. Bauer H., Strauss E. Uber Nitro-indole. *Ber.* 1932. V. 65. P. 308-315.
21. Kinsley D.A., Plant S.P.G. The Synthesis and Structure of Some Pyrroloindoles. *J. Chem. Soc.* 1958. N 1. P. 1-7.
22. Ямашкин С.А., Юровская М.А. Синтез некоторых нитро- и аминоиндолов. *Химия гетероцикл. соед.* 1999. № 12. С. 1630-1636.
3. Adachi O., Okamoto K., Shinagawa E. Adduct formation of pyrroloquinolinequinone and amino acid. *Biofactors*. 1988. V. 1(3). P. 251-254.
4. Stites T.E., Sih T.R., Rucker R.B. Synthesis of [14C]pyrroloquinoline quinone (PQQ) in *E. coli* using genes for PQQ synthesis from *K. pneumonia*. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2000. V. 1524. N 2-3. P. 247-252. DOI: 10.1016/S0304-4165(00)00166-5.
5. Puehringer S., Metlitzky M., Schwarzenbacher R. The pyrroloquinoline quinone biosynthesis pathway revisited: A structural approach. *BMC Biochem.* 2008. N 9. P. 8. DOI: 10.1186/1471-2091-9-8.
6. Nunome K., Miyazaki S., Nakano M. Pyrroloquinolinequinone prevents oxidative stress-induced neuronal death probably through changes in oxidative status of DJ-1. *Biol. Pharm. Bull.* 2008. N 31(7). P. 1321-1326.
7. Felton L. M., Anthony. C. Biochemistry: role of P.Q.Q. as a mammalian enzyme cofactor. *Nature*. 2005. V. 433(7025). P. 2166-2174. DOI: 10.1038/nature03322.
8. Kim J., Kobayashi M., Fukuda M. Pyrroloquinolinequinone inhibits the fibrillation of amyloid proteins. *Prion*. 2010. N 4(1). P. 26-31.
9. Nakano M., Ubukata K., Yamamoto T. Effect of pyrroloquinolinequinone (PQQ) on mental status of middle-aged and elderly persons. *FOOD Style*. 2009. N 13(7). P. 50-53.
10. Kim J., Harada R., Kobayashi M. The inhibitory effect of pyrroloquinolinequinone on the amyloid formation and cytotoxicity of truncated alpha-synuclein. *MolNeurodegener.* 2010. N 5. P. 20. DOI: 10.1186/1750-1326-5-20.
11. Bauerly K.A., Storms D.H., Harris C.B. Pyrroloquinolinequinone nutritional status alters lysine metabolism and modulates mitochondrial DNA content in the mouse and rat. *Biochim. Biophys. Acta*. 2006. V. 1760(11). P. 1741-1748.
12. Steinberg F., Syites T. E., Anderson P. Pyrroloquinolinequinone improves growth and reproductive performance in mice fed chemically defined diets. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. 2003. N 228(2). P. 160-166. DOI: 10.1016/j.bbagen.2006.07.009.
13. Yamashkin S.A., Zhukova N.V., Romanova I.S. Synthesis of substituted pyrrolo [3,2-f] quinolines from 5-aminoindoles and oxaloacetic ester. *Khim. Geterotsikl. Soed.* 2007. N 1. P. 80-89 (in Russian).
14. Yamashkin S.A., Zhukova N.V. Synthesis of heterocyclic compounds using oxaloacetic acid. *Khim. Geterotsikl. Soed.* 2008. N 2. P. 163-187 (in Russian).
15. Yamashkin S.A., Zhukova N.V., Oreshkina E.A. Synthesis of pyrrolo [2,3-h] quinolines from 2,3-dimethyl- and 1,2,3-trimethyl-4-aminoindoles. *Khimiya Geterotsikl. Soed.* 2007. N 8. P. 1234-1242 (in Russian).
16. Yamashkin S.A., Zhukova N.V., Yurovskaya M.A. About the reaction of substituted 7-aminoindoles with oxaloacetic ester. *Vestn. Moskov. Un-ta. Ser. 2. Khimiya*. 2006. V. 47. N 6. P. 398-401 (in Russian).
17. Vinogradov A.N., Kirillova E.A., Kuzmina K.M., Levenets T.V., Kuzminykh V.O. A simple method for the synthesis of 3-acetylmethylidenbenzoazin-2-ones. *Vestn. Orenburg. Un-ta*. 2011. V. 131. N 12. P. 380-382 (in Russian).
18. Kunavina E.A., Dyusenov A.I., Zhdanov A.V., Kuz'minykh V.O. A simple method for the synthesis of 3-acetylmethylidenbenzoazin-2-ones. *Vestn. Orenburg. Un-ta*. 2017. V. 212. N 12. P. 98-101 (in Russian).
19. Kunavina E. A., Kozminykh. O.V. Synthesis and structural features of 7-hydroxy-4-phenylquinoline-2-carboxylic acid. *Vestn. VGU. Ser.: Khimiya, Biologiya, Fararmatsiya*. 2017. N 2. P. 22-24 (in Russian).
20. Bauer H., Strauss E. Uber Nitro-indole. *Ber.* 1932. V. 65. P. 308-315.
21. Kinsley D.A., Plant S.P.G. The Synthesis and Structure of Some Pyrroloindoles. *J. Chem. Soc.* 1958. N 1. P. 1-7.
22. Yamashkin S.A., Yurovskaya M.A. Synthesis of some nitro and amino indols. *Khim. Geterotsikl. Soed.* 1999. N 12. P. 1630-1636 (in Russian).

Поступила в редакцию (Received) 25.04.2019

Принята к опубликованию (Accepted) 06.11.2019