



003494 192

На правах рукописи

Смирнова Ольга Борисовна

**Новые подходы к синтезу конденсированных
пиридо[4,3-*b*]индолов и бензо[*b*][1,6]нафтиридинов**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

25 МАР 2010

Москва – 2010 год



На правах рукописи

Смирнова Ольга Борисовна

**Новые подходы к синтезу конденсированных
пиридо[4,3-*b*]индолов и бензо[*b*][1,6]нафтиридинов**

Специальность 02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2010 год

Работа выполнена в отделе медицинской химии
ОАО «Центр по химии лекарственных средств «ВНИХФИ»

Научный руководитель

доктор химических наук, профессор
Граник Владимир Григорьевич

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Дорохов Владимир Алексеевич

доктор химических наук, доцент
Воскресенский Леонид Геннадьевич

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Российский химико-
технологический университет имени Д.И. Менделеева»

Защита диссертации состоится «8» апреля 2010 г. в 10 часов на заседании дис-
сертационного совета Д 212.139.01 при Московском государственном тек-
стильном университете имени А.Н. Косыгина по адресу: 119071, г. Москва, ул.
Малая Калужская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного образова-
тельного учреждения высшего профессионального образования «Московский
государственный текстильный университет имени А.Н. Косыгина»

Автореферат диссертации разослан «6» марта 2010 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор химических наук, профессор

Кильдеева Н.Р.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В настоящее время одной из наиболее устойчивых тенденций развития органической и медицинской химии является интенсификация исследований, направленных на создание новых оригинальных и препаративно удобных подходов к синтезу гетероциклических соединений, в том числе и конденсированных гетероциклов. Такие подходы должны обеспечивать получение неизвестных ранее типов соединений, представляющих интерес для поиска новых биологически активных веществ. В этом плане продолжают привлекать внимание исследования в области поликонденсированных азаетероциклов, в частности, пиридо[4,3-*b*]индолов (γ -карболинов) и бензо[*b*][1,6]нафтиридинов, среди которых найдено значительное количество биологически активных соединений и эффективных лекарственных препаратов. Это активно стимулирует исследования, направленные на синтез соединений, содержащих пиридо[4,3-*b*]индольный и бензо[*b*][1,6]нафтиридиновый фрагменты. В связи с этим изучение путей синтеза и свойств соединений, содержащих фрагмент пиридо[4,3-*b*]индола и бензо[*b*][1,6]нафтиридина, является актуальным направлением поиска новых медицинских препаратов.

Цель работы - разработка новых препаративно доступных подходов к синтезу конденсированных азаетероциклов.

Достижение поставленной цели включало решение ряда задач:

- 1) Получение новых 3-аминометилиденовых производных оксиндола.
- 2) Изучение реакций лактимных эфиров оксиндола и 3,4-дигидрокарбостирила с СН-кислотами, синтез 2-дицианометилиденпроизводных.
- 3) Исследование взаимодействия 2-дицианометилиденпроизводных с ацеталами амидов и ортомуравьиным эфиром. Изучение взаимодействия 2-дицианометилиден-3-этоксиметилиден-2,3-дигидроиндола с аминами и гидроксидами, синтез производных пиридо[4,3-*b*]индолов. Исследование возможностей использования 3-диметиламинометилиденамино-4-циано-, 3-амино-4-циано- и 2,3-диамино-4-цианопиридо[4,3-*b*]индолов в синтезе новых тетра- и пентациклических систем.
- 4) Разработка метода синтеза производных бензо[*b*][1,6]нафтиридинов на основе 3-диметиламинометилиден-2-дицианометилиден-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.
- 5) Изучение биологической активности ряда синтезированных новых соединений.

Научная новизна

Разработан новый подход к синтезу производных пиридо[4,3-*b*]индола и бензо[*b*][1,6]нафтиридина на основе лактимных эфиров оксиндола (индолинона-2) и 3,4-дигидрокарбостирила (1,2,3,4-тетрагидрохинолона-2).

Впервые синтезированы представители новых гетероциклических систем: пиримидо[5',4':5,6]пиридо[4,3-*b*]индола, бензо[*b*]индоло[2,3-*f*]-1,8-нафтиридина, [1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[4,3-*b*]индола, пиразоло[1',5':1,2]пиридо [4,3-*b*]индола.

Научная и практическая значимость

Разработан ряд новых оригинальных методов синтеза конденсированных гетероциклов, таких как производные пиридо[4,3-*b*]индола, бензо[*b*][1,6]нафтиридина и пиримидо[5',4':5,6]пиридо[4,3-*b*]индола.

Среди синтезированных в настоящей работе соединений найдены вещества, обладающие способностью активировать когнитивные функции.

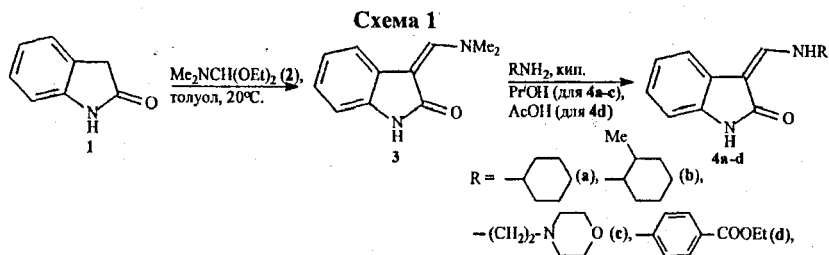
Публикации: По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа содержит 166 страниц основного текста, 136 схем, 8 таблиц, 19 рисунков и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения экспериментальных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиография насчитывает 247 литературных источников.

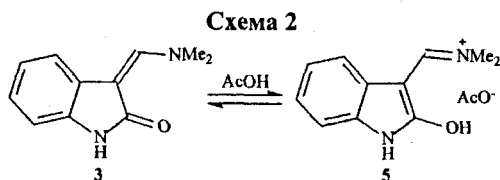
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез енаминов оксиндольного ряда

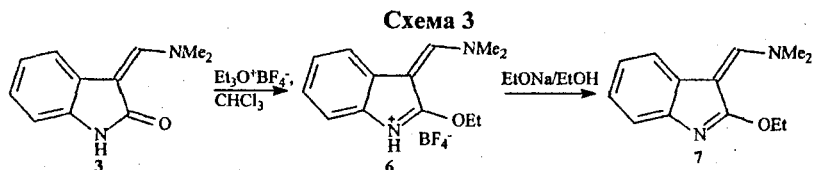
На первом этапе работы изучены реакции переаминирования 3-диметиламинометилидениндолинона-2 различными аминами с целью дальнейшего изучения их биологической активности. 3-Диметиламинометилидениндолинон-2 (3) получен при реакции оксиндола (1) с диэтилацеталем диметилформамида (2). Кипячением 3-диметиламинометилиденосиндола (3) с циклогексиламином, 2-метилциклогексиламином и 2-морфолиноэтиламинном в изопропиловом спирте получены соответствующие енамины (4а-с) с хорошими выходами (схема 1).



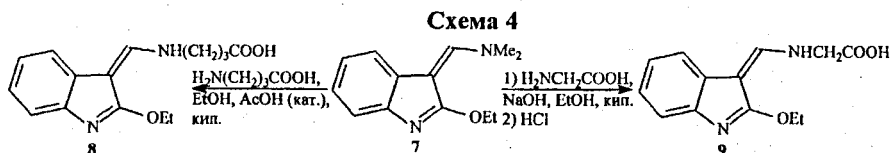
Снижение основности аминогруппы в аминной компоненте при переходе к ароматическому амину (этиловый эфир *n*-аминобензойной кислоты) снижает скорость реакции переаминирования. Однако при проведении реакции в уксусной кислоте процесс протекает быстро, и енамины **4d** получен с хорошим выходом. Роль кислоты сводится к образованию иммоний-катиона **5**, который существенно более реакционноспособен по отношению к нуклеофильным реагентам (схема 2):



Далее была проведена реакция алкилирования 3-диметиламинометилидениндолинона-2 (**3**) борфторидом триэтилоксония с образованием борфторида 2-этоксис-3-диметиламинометилидениндолиния (**6**), последующая обработка которого EtONa в абсолютном этаноле приводит к образованию **7** (схема 3).



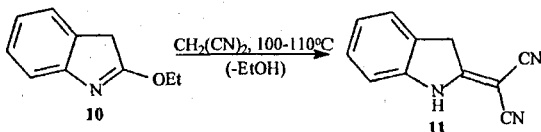
Реакция соединения **7** с γ -аминоасляной кислотой и глицином приводит к образованию соответствующих енаминов **8** и **9** (схема 4).



2. Получение 2-дицианометилиден-3-этоксиметилиден- и 3-диметиламинометилиден-2-дицианометилиден-2,3-дигидроиндолов

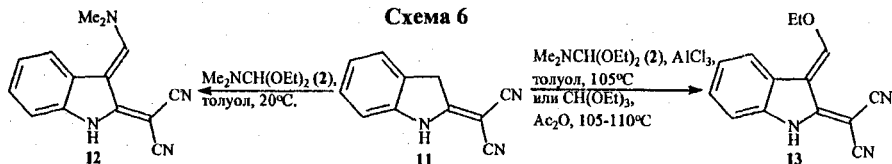
Известно, что лактимный эфир **10** существует в равновесии с 2-этоксииндолом. Тем не менее, при конденсации **10** с малондинитрилом гладко образуется 2-дицианометилиден-2,3-дигидроиндол (**11**) (схема 5).

Схема 5



Взаимодействие енаминодинитрила **11** с диэтилацеталем диметилформамида (**2**) в толуоле при комнатной температуре приводит к диендиамину **12**. При реакции енаминодинитрила **11** с диэтилацеталем диметилформамида (**2**) в присутствии катализатора (AlCl_3) процесс протекал по-иному, и в качестве продукта реакции с невысоким выходом (26%) было выделено 3-этоксиметилиденпроизводное **13**, которое получено также с выходом 87% встречным синтезом – реакцией соединения **11** с ортоуравновешенным эфиром (схема 6).

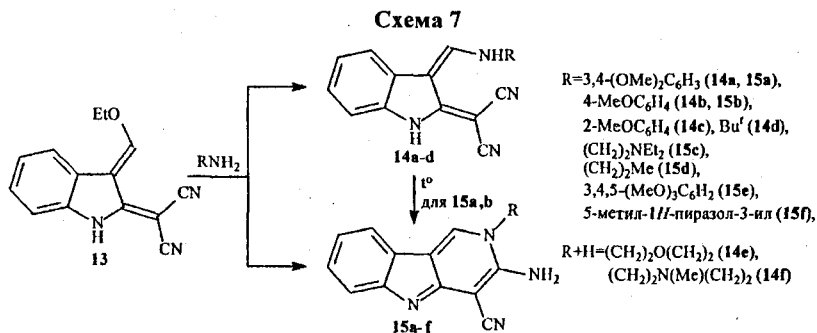
Схема 6



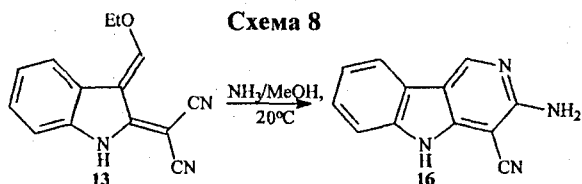
3. Синтез производных пиридо[4,3-*b*]индолов (γ -карболинов)

2-Дицианометилиден-3-этоксиметилиден-2,3-дигидроиндол (**13**) гладко реагирует как с первичными аминами - 3,4-диметоксианилином, *n*- и *o*-анизидином и с *tert*-бутиламином, так и со вторичными аминами – морфолином и *N*-метилпиперазином с образованием енаминодинитрилов **14a-f**, соответственно. При кратковременном нагревании соединений **14a** (50% водн. ДМФА) и **14b** (ацетонитрил) протекает пиридиновая циклизация и в результате были выделены соответствующие пиридо[4,3-*b*]индолы **15a** и **15b** с хорошими выходами (схема 7).

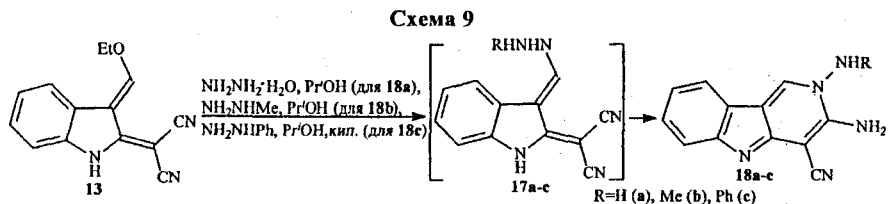
При реакции этоксиметилидендинитрила **13** с 2-диэтиламиноэтиламином, пропиламином, 3,4,5-триметоксифениламином и 3-амино-5-метилпиразолом соответствующие енаминодинитрилы выделить не удалось, поскольку вслед за их образованием протекает быстрая и необратимая циклизация в соответствующие γ -карболины **15c-f** (схема 7).



Аналогично, реакция соединения 13 с метанольным раствором аммиака приводит к образованию 3-амино-4-циано-5H-пиридо[4,3-*b*]индола (16) (схема 8).

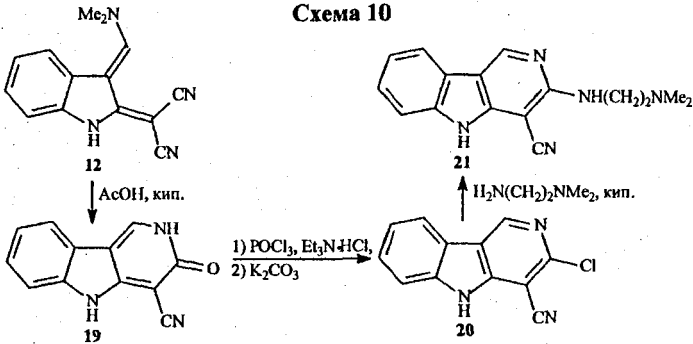


Реакция соединения 13 с гидразинами не останавливается на стадии образования бициклических производных 17а-с, а имеет место замыкание пиридинового цикла с образованием замещенных γ -карболинов 18а-с. Так, реакция 13 с гидразингидратом и с метилгидразином в изопропиловом спирте протекает при комнатной температуре с образованием пиридо[4,3-*b*]индолов 18а,б. При кипячении 13 в изопропанолe с фенилгидразином был выделен 3-амино-2-фениламино-4-циано-пиридо[4,3-*b*]индол (18с) (схема 9).



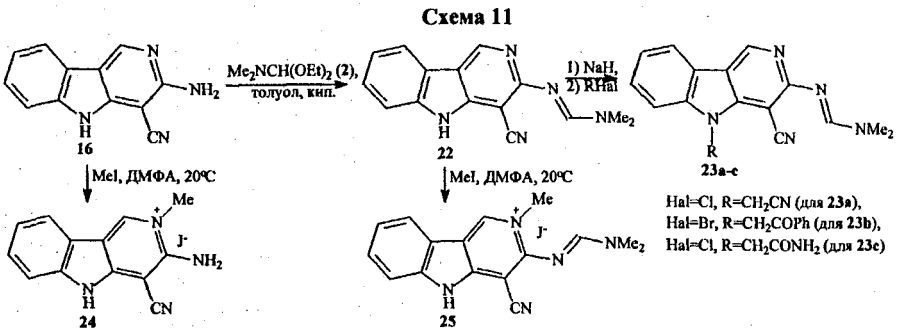
При нагревании диендиаминодинитрила (12) в уксусной кислоте протекает циклизация с образованием 4-циано-5H-2,3-дигидропиридо[4,3-*b*]индол-3-она (19). Реакция соединения 19 с хлорокисью фосфора в присутствии гидрохлорида триэтиламина приводит к соответствующему хлорпроизводному 20 с выходом 79%. Нуклеофильное замещение атома хлора в положении 3 хлорпроизводного 20 протекает гладко, и кипячение последнего с избытком *N,N*-диметил-

этилендиамина приводит к соответствующему аминопроизводному **21** с 78% выходом (схема 10).



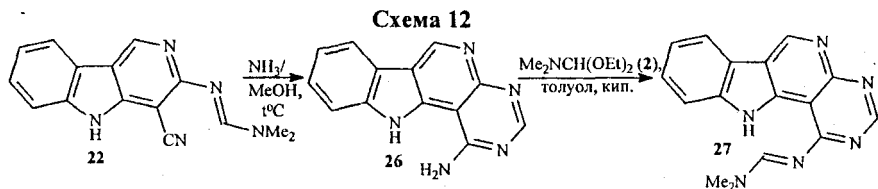
Для введения заместителей в положение 5 пиридо[4,3-*b*]индола, первоначально была проведена защита первичной амино-группы в положении 3 реакцией аминопроизводного **16** с ацеталем диметилформаида (**2**) с образованием амидина **22** (схема 11).

Алкилирование соединения **22** хлорацетонитрилом, 2-бромацетофеноном и хлорацетамидом в сухом ДМФА в присутствии гидрида натрия протекает по индольной NH-группе с образованием соответствующих производных **23а-с**. Алкилирование трициклического соединения **16** йодистым метилом в ДМФА при комнатной температуре протекает с образованием монометилпроизводного **24**, структура которого установлена на основании спектра NOEDIFF. Аналогично, алкилированием трициклического соединения **22** йодистым метилом в ДМФА при комнатной температуре получено монометилпроизводное **25** (схема 11).

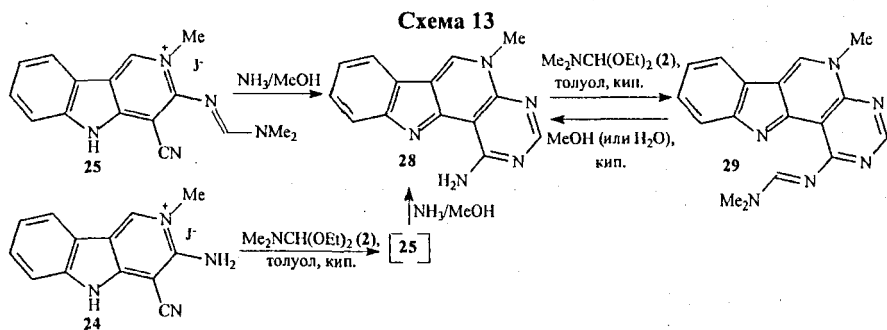


4. Синтез тетра- и пентациклических систем на основе производных пиридо[4,3-*b*]индола

Нагревание амидина **22** с метанольным раствором аммиака привело к тетрациклическому соединению **26**, который также способен реагировать с ацеталем **2** с образованием нового амидина **27** (схема 12).



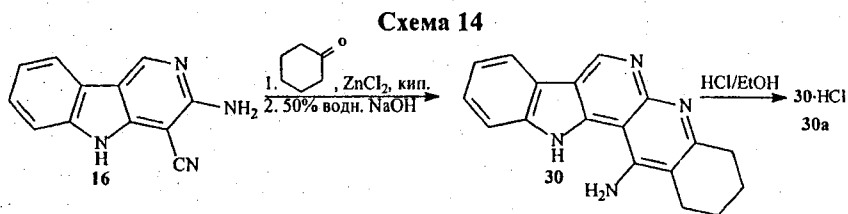
При обработке монометилпроизводного **25** насыщенным метанольным раствором аммиака синтезирован тетрацикл **28**. Последний также был получен из соединения **24** при его кипячении с диэтилацеталем ДМФА (**2**) в толуоле и последующей обработкой выделившегося осадка насыщенным метанольным раствором аммиака. Реакция соединения **28** с ацеталем ДМФА (**2**) приводит к образованию соответствующего амидина **29**. При кипячении последнего в метаноле или воде происходит гидролиз амидинового фрагмента с регенерацией производного **28** (схема 13).



Синтезированные соединения **26-29** являются первыми представителями новой гетеротетрациклической системы – пиримидо[5',4':5,6]пиридо[4,3-*b*]индола.

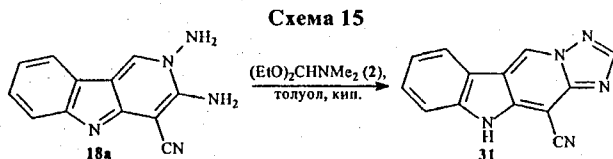
При реакции 3-амино-4-циано-5*H*-пиридо[4,3-*b*]индола (**16**) с циклогексаноном в присутствии $ZnCl_2$ с последующей обработкой выделенного осадка 50% водным раствором $NaOH$ получено соединение **30**, которое является пер-

вым представителем новой гетероциклической системы - бензо[*b*]индоло[2,3-*f*]-1,8-нафтиридина. (схема 14).

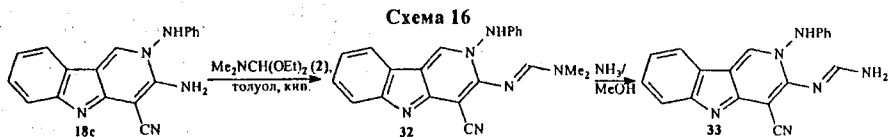


Наличие двух аминогрупп в молекулах соединений **18a** и **18c**, находящихся в соседних 2 и 3 положениях пиридо[4,3-*b*]индола открывает широкие возможности использования этих соединений в качестве исходных субстратов для получения гетеротри- и тетрациклических систем, имеющих в своем составе пиридо[4,3-*b*]индолный фрагмент.

Нами были изучены реакции диаминов **18a,c** с диэтилацеталем ДМФА (2). При кипячении **18a** в сухом толуоле с избытком ацетала (2) происходит замыкание триазольного кольца с образованием триазолопиридоиндола **31**, являющегося представителем новой гетероциклической системы – [1,2,4]триазоло-[1',5':1,6]пиридо[4,3-*b*]индола (схема 15).

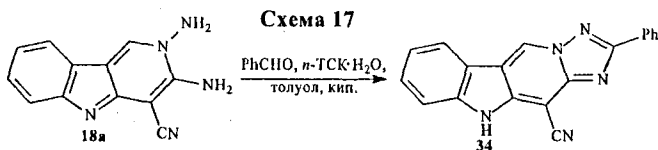


Кипячение соединения **18c** с избытком ацетала **2** в сухом толуоле приводит не к замыканию триазольного кольца, а к образованию амидина **32** с выходом 54%. При выдерживании соединения **32** в насыщенном метанольном растворе аммиака при комнатной температуре протекает переаминирование с образованием соединения **33** (схема 16).



Далее нами была изучена конденсация диамина **18a** с карбонильными соединениями, такими как бензальдегид, ацетоуксусный эфир и ацетилацетон.

При кипячении диамина **18a** с бензальдегидом в сухом толуоле в присутствии каталитического количества моногидрата *n*-толуолсульфокислоты был выделен триазолопиридоиндол **34** с хорошим выходом (73%) (схема 17).



По-иному протекает реакция диамина **18a** с ацетоуксусным эфиром (АУЭ) при кипячении в изопропиловом спирте. В результате было выделено соединение **35**, являющееся первым представителем новой гетероциклической системы – пиразоло[1',5':1,2]пиридо[4,3-*b*]индола. Для подтверждения наличия первичной аминогруппы в соединении **35** была проведена реакция с ацеталем **2** с образованием соответствующего амидина **36** (схема 18). Строение полученных соединений доказано ЯМР-спектрами, а для **36** и РСА (рисунок 1).

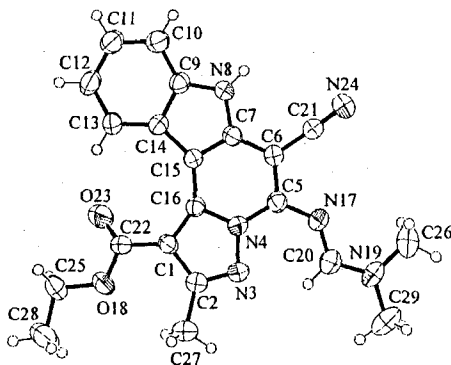
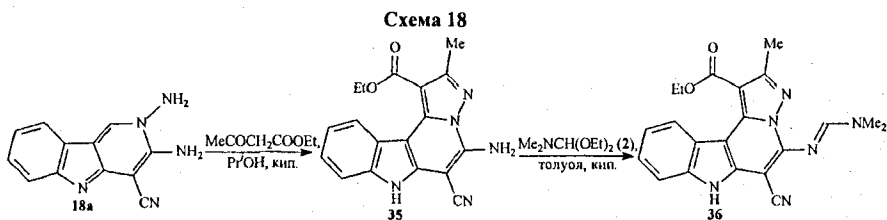
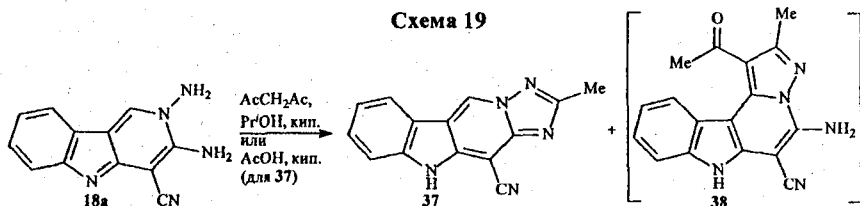


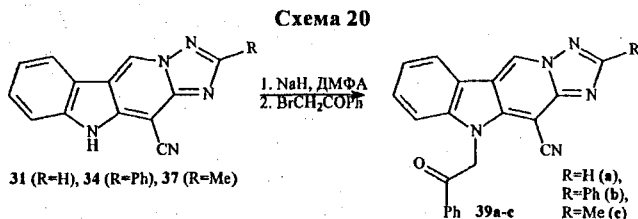
Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **36**.

В связи с неожиданным образованием тетрацикла **35** при реакции **18a** с АУЭ казалось интересным изучить аналогичный процесс с участием другого дикарбонильного соединения – ацетилаcetона. При взаимодействии соединения **18a** с ацетилаcetоном в сухом толуоле по данным ТСХ образуется смесь

двух веществ, но в индивидуальном виде был выделен только продукт **37** (перекристаллизация смеси из 67% водного ДМФА). Однако в масс-спектре технического продукта наряду с пиком молекулярного иона основного вещества ($248 [247+H]^+$, $270 [247+Na]^+$, $495 [2\cdot 247+H]^+$), наблюдается пик молекулярного иона $304 [303+H]^+$, который можно отнести к продукту **38**, образующемуся аналогично соединению **35**. В ЯМР 1H - спектре технического продукта помимо сигналов протонов соединения **37**, также присутствуют сигналы, которые можно отнести к протонам соединения **38**. Соединение **37** также было получено и в других условиях – при кипячении **18a** в уксусной кислоте (схема 19).



Алкилирование тетрациклов **31**, **34**, **37** 2-бромацетофеноном в сухом ДМФА в атмосфере аргона в присутствии гидрида натрия гладко приводит к образованию соответствующих производных **39a-c** с хорошими выходами (схема 20). Структуры полученных *N*-замещенных тетрациклов доказаны на основании спектра NOEDIFF для соединения **39a**.

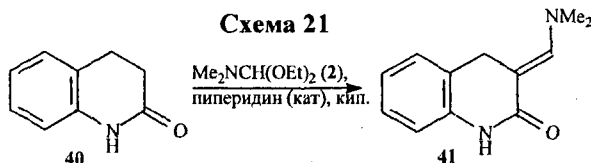


5. Синтез производных бензо[*b*][1,6]нафтиридинов

На следующем этапе работы в качестве исходного соединения был использован гомологичный оксидолу бензолактам – 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-2-он (3,4-дигидрокарбостирил).

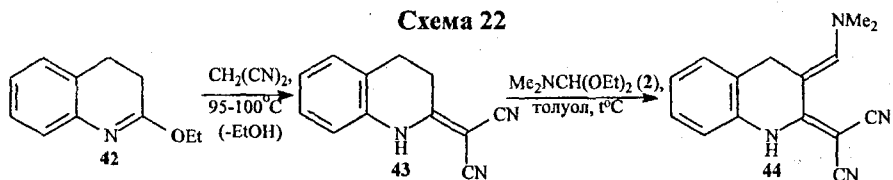
В отличие от оксидола, в котором 3-метиленовое звено активировано не только карбонильной группой, но и аннелированным бензольным циклом, в 3,4-дигидрокарбостириле (**40**) эта активация реализуется только за счет лактамного карбонила. Показано, что соединение **40** не реагирует с диэтилацеталем ДМФА (**2**) даже при использовании в качестве катализатора хлористого алюми-

ия. Лишь при кипячении лактама **40** в избытке ацетала **2** в течение 5 ч в присутствии каталитических количеств пиперидина удалось с небольшим выходом (22%) получить 3-диметиламинометиленовое производное **41** (схема 21).

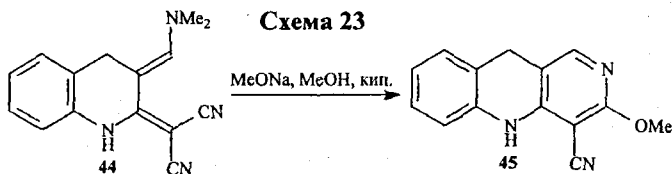


Для введения диметиламинометиленовой группы в 3-положение 3,4-игидрокарбостирила был избран путь, базирующийся на конденсации лактимного эфира 3,4-дигидрокарбостирила с СН-кислотой, в качестве которой был выбран малондинитрил.

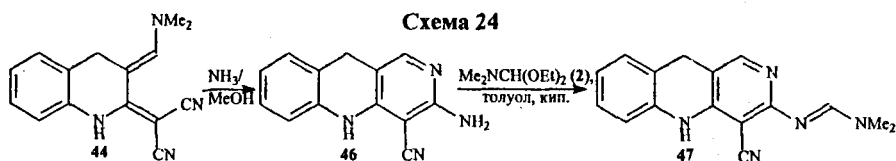
Реакция лактимного эфира **42** с малондинитрилом с отгонкой спирта в процессе конденсации привела к 2-дицианометилен-1,2,3,4-тетрагидрохиноину **43** с выходом 82.2%. Конденсация соединения **43** с диэтилацеталем диметилформамида (**2**), как и ожидалось, протекает достаточно гладко и приводит к олучению диендиамина **44** с хорошим выходом (76.2%) (схема 22).



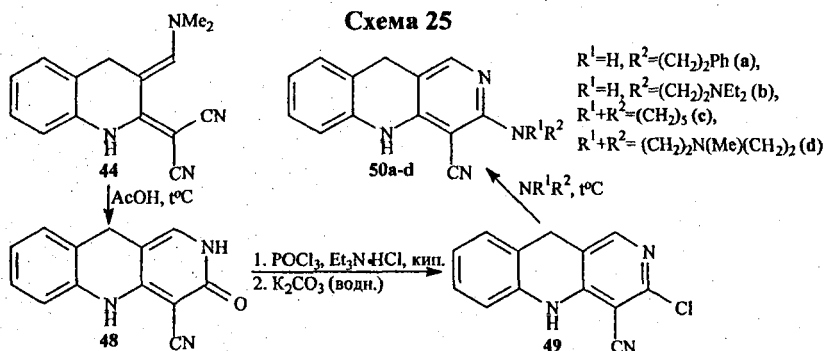
На следующем этапе работы изучены реакции гетероциклизации диендиамина **44**. При нагревании последнего с метилатом натрия в метаноле образуется метоксипроизводное **45** (схема 23).



Обработкой соединения **44** спиртовым раствором аммиака синтезирован цикл **46**, реакцией которого с диэтилацеталем ДМФА (**2**) получен амидин **47** хорошим выходом (79.5%) (схема 24).



Нагреванием соединения **44** в уксусной кислоте синтезировано соединение **48**, при кипячении последнего с хлорокисью фосфора в присутствии гидрохлорида триэтиламина получено хлорпроизводное **49**, реакцией которого с различными аминами синтезирован ряд аминопроизводных **50a-d** (схема 25).



Строение синтезированных соединений подтверждено ИК-, ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией. Найденные величины элементного анализа соединений соответствуют вычисленным.

6. Краткая характеристика биологической активности синтезированных соединений

Изучено влияние соединений **16**, **30a**, **46**, **47**, **50a-d** на процессы обучения и памяти, а также некоторые показатели общепармакологической активности. Наибольшую активность проявило соединение **30a** (дозы 0.1 и 1 мг/кг), которое активирует выработку УРПИ (условный рефлекс пассивного избегания) у 90 и 84% животных. Среди остальных соединений обнаружена умеренная активность по влиянию на мнестические функции животных. Так, в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг соединения **16**, **46**, **47** и **50a,d** проявляют активирующее влияние на выработку УРПИ у 30-50% животных с нарушением обучения и памяти, вызванного введением скополамина. Соединение **46** в дозе 10 мг/кг также проявляет стимулирующий эффект по влиянию на долговременную память в тесте УРПИ, увеличивая на 50% количество животных в группах с выработанным навыком через 24 ч после обучения.

Основные выводы

1. Получен ряд новых 3-аминометилиденовых производных оксиндола.
2. Изучены реакции конденсации лактимных эфиров оксиндола и 3,4-дигидрокарбостирила с СН-кислотами, синтезированы соответствующие 2-дицианометилиденпроизводные.
3. Осуществлен синтез 2-дицианометилиден-3-этоксиметилиден-2,3-дигидроиндола, 3-диметиламинометилиден-2-дицианометилиден-2,3-дигидроиндола, 3-диметиламинометилден-2-дицианометилиден-1,2,3,4-тетрагидрохинолина.
4. Разработан новый метод синтеза замещенных пиридо[4,3-*b*]индолов, основанный на гетероциклизации 2-дицианометилиден-3-этоксиметилиден- и 3-диметиламинометилиден-2-дицианометилиден-2,3-дигидроиндолов под действием различных реагентов (амины, гидразины, уксусная кислота).
5. На основе 3-диметиламино-4-циано-5*H*-пиридо[4,3-*b*]индола получены первые представители новой гетероциклической системы – пиримидо[5',4':5,6]-пиридо[4,3-*b*]индола.
6. Впервые синтезирован представитель новой гетероциклической системы – бензо[*b*]индоло[2,3-*f*]-1,8-нафтиридина взаимодействием 3-амино-4-цианопиридо[4,3-*b*]индола с циклогексаноном.
7. Впервые синтезированы представители новых гетероциклических систем: [1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиридо[4,3-*b*]индола и пиразоло[1',5':1,2]пиридо[4,3-*b*]индола взаимодействием 2,3-диамино-4-цианопиридо[4,3-*b*]индола с диэтиловым ацеталем ДМФА, бензальдегидом, ацетоуксусным эфиром, ацетил-ацетоном и уксусной кислотой.
8. Разработан новый метод синтеза замещенных бензо[*b*][1,6]нафтиридинов путем гетероциклизации 3-диметиламинометилиден-2-дицианометилиден-1,2,3,4-тетрагидрохинолина в различных условиях.
9. Установлено, что некоторые синтезированные в настоящей работе соединения обладают способностью вызывать активацию когнитивных функций у экспериментальных животных.

Основное содержание работы изложено в публикациях:

1. Головки Т.В., Смирнова О.Б., Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Граник В.Г. Новый синтез бензо[*b*][1,6]нафтиридинов и пиридо[4,3-*b*]бенз[*f*]азепинов на основе лактимных эфиров 3,4-дигидрокарбостирила и 1*H*-2,3,4,5-тетрагидробенз[*b*]азепинона // Известия АН. Серия химическая. 2007. №5. С. 995-1002.

2. Головки Т.В., Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Смирнова О.Б., Евстратова М.И., Киселев С.С., Граник В.Г. Новый синтез пиридо[4,3-*b*]индолов (γ -карболинов) на основе лактимного эфира индолинона-2 // Известия АН. Серия химическая. 2008. №1. С. 171-179.
3. Смирнова О.Б., Головки Т.В., Алексеева Л.М., Шашков А.С., Граник В.Г. Новый подход к синтезу производных пиридо[4,3-*b*]индолов (γ -карболинов) циклизацией енаминодинитрилов // Известия АН. Серия химическая. 2008. №11. С. 2361-2368.
4. Смирнова О.Б., Головки Т.В., Алексеева Л.М., Чернышев В.В., Граник В.Г. 2-Дицианометилден-3-этоксиметилден-2,3-дигидроиндол в синтезе конденсированных три- и тетрациклических систем // Известия АН. Серия химическая. 2010. №1. С. 174-181.
5. Смирнова О.Б., Головки Т.В., Граник В.Г., Селезнева Л.Н. New synthesis of substituted pyrido[4,3-*b*]indoles // Тезисы докладов научно-практической конференции аспирантов университета на иностранных языках. М.: ГОУ ВПО «МГТУ им. А. Н. Косыгина», 2009. С. 13-14.