



На правах рукописи

Монахова

Монахова Наталья Сергеевна

**Нитрил α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил-2)]акриловой
кислоты в синтезе конденсированных гетероциклов**

*1
2*

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук**

10 МАЯ 2012

Москва – 2012 год

20

На правах рукописи



Монахова Наталья Сергеевна

**Нитрил α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил-2)]акриловой
кислоты в синтезе конденсированных гетероциклов**

02.00.03-Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2012 год

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
научного обслуживания Инновационно-технологическом центре «Биологически
активные соединения и их применение» Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук
Рябова Светлана Юрьевна

Официальные оппоненты: **Юровская Марина Абрамовна**
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Московский
государственный университет имени М.В.
Ломоносова», ведущий научный сотрудник кафедры
органической химии

Авраменко Григорий Владимирович
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Российский
химико-технологический университет имени Д.И.
Менделеева», заведующий кафедрой технологии
химико-фармацевтических и косметических средств


Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение
науки Институт органического синтеза имени И.Я.
Постовского Уральского отделения Российской
академии наук

Защита диссертации состоится «29» мая 2012 года в 10.00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.139.01 при Московском государственном
текстильном университете имени А.Н. Косыгина по адресу: 119071, Москва, ул.
Малая Калужская, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО МГТУ имени А.Н.
Косыгина

Автореферат разослан «26» апреля 2012 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук

 — **Алексанян Карине Гришаи**

Общая характеристика работы

Актуальность темы и цель работы

Одним из наиболее перспективных направлений развития органической и медицинской химии является разработка новых эффективных методов синтеза функционально замещенных конденсированных гетероциклических соединений, которые могут быть использованы для получения новых биологически активных веществ. Широко известна большая роль, которую природные индолсодержащие аннелированные гетероциклические соединения играют в процессах растений и животных. Среди синтетических индолсодержащих производных известны разнообразные высокоэффективные лекарственные средства. Поэтому изучение новых подходов к синтезу гетероциклов, содержащих индольный фрагмент является актуальной проблемой, и синтез таких соединений представляет интерес для медицинской химии. В соответствии со сказанным выше, целью настоящей диссертационной работы явилось изыскание новых, нетривиальных и в то же время препаративных подходов к синтезу конденсированных гетероциклов, включающих в свой состав индольный фрагмент.

Цель и задачи исследования

- 1) Изучение взаимодействия 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолинонов-3 с ацетальными амидами. Синтез соответствующих амидинов.
- 2) Разработка метода синтеза новых производных пирроло[1,2-а]индолов.
- 3) Изучение взаимодействия нитрила α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил-2)]акриловой кислоты с гидразинами.
- 4) Разработка метода синтеза новых производных пирано[3,2-*b*]индола путем циклизации нитрила и эфира α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил-2)]акриловой кислоты в кислых условиях.
- 5) Изучение биологической активности представителей пиримидо[5',4':5,6]-пиридо[3,2-*b*]индол-4-она и пиазол-4-ил-метилениндолинона-3.

Научная новизна

Впервые исследованы реакции ацеталей амидов с 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолинонами-3.

Впервые синтезированы представители новых гетероциклических систем: пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-она, пиазоло[4',3':5,6]-пиридо[3,2-*b*]индола.

Для пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-онов были исследованы реакции алкилирования различными реагентами и показана возможность получения как моноалкилпродуктов, так и диалкилзамещенных производных.

Установлено, что процесс ацетилирования производных пиразол-4-ил-метилениндолинона-3 происходит селективно и ацетилированию подвергается только одна аминогруппа, находящаяся в положении 3 пиразольного цикла.

Научная и практическая значимость

Разработан ряд новых оригинальных методов синтеза конденсированных гетероциклов, таких как производные пирроло[1,2-а]индола, пиримидо[5',4':5,6]-пиридо[3,2-*b*]индол-4-она, основанный на конденсации 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолинонов-3 с ацетальными амидами.

Разработан новый препаративно удобный способ синтеза пиразол-4-ил-метилениндолинонов-3 и пирано[3,2-*b*]индола на основе производных α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксиндолил-2)]акриловой кислоты.

Установлено, что производные пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-она оказывают влияние на когнитивные функции мозга и производные пиразол-4-ил-метилениндолинона-3 обладают противовос-палительным и анальгетическим действием.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ.

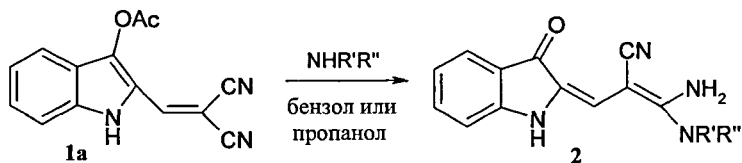
Структура и объем работы.

Диссертационная работа содержит 174 страниц текста, 8 таблиц, 2 рисунка и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения экспериментальных результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Библиография насчитывает 175 литературных источников на 9 страницах.

Основные результаты работы.

I. Взаимодействие нитрила α -циано- $[\beta$ - $(3$ -ацетоксииндолил-2)]акриловой кислоты **1a** с аминами. Синтез диендиаминов.

При взаимодействии нитрила α -циано- $[\beta$ - $(3$ -ацетоксииндолил-2)]акриловой кислоты **1a** с первичными и вторичными алифатическими и ароматическими аминами были синтезированы производные индолинона-3 – 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолиноны-3 **2** (далее – диендиамины) с различными заместителями в положении 3 боковой цепи.



$\text{R}'=\text{R}''=\text{H}$ (a), Me (b); $\text{R}'\text{R}''=-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ (c); $(\text{CH}_2)_5$ (d);

$\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{Me}$ (e)

$\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{CH}_2\text{Ph}$ (f)

$\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$ -(g)

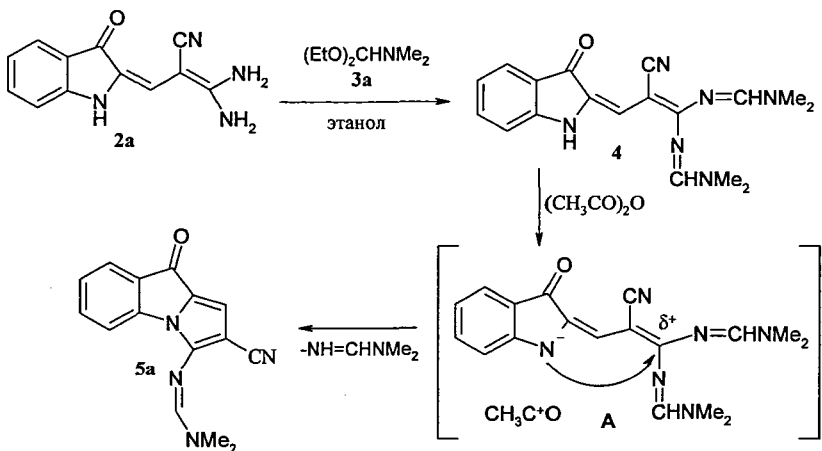
II. 2-(3,3-Диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолиноны-3 в реакциях с ацеталами амидов.

II.1. Реакции 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолинонов-3, содержащих в положении 3 боковой цепи две первичные аминогруппы с диэтилацеталем диметилформамида.

На первом этапе диссертационной работы была исследована возможность взаимодействия различных диендиаминов **2** с ацеталем ДМФА.

Так, мы обнаружили, что реакция диендиамина **2a**, содержащего две первичные аминогруппы с шестикратным избытком диэтилового ацетала ДМФА **3a** в этиловом спирте приводит к образованию соответствующего диамида **4** (выход 73%).

Показано, что реакция циклизации **4** проходит в уксусном ангидриде и приводит к замыканию пиррольного кольца с отщеплением диметилформамина. В результате образуется трициклический продукт - 3-диметиламинометиленамино-9-оксо-9H-2-цианопирроло[1,2-a]индол **5a** с выходом 26%.

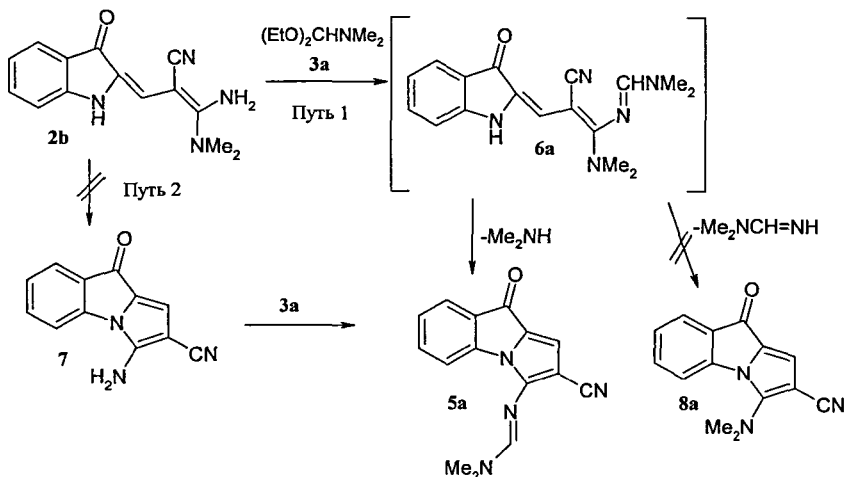


II.2. Реакции 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолинонов-3, содержащих в положении 3 боковой цепи первичную и третичные аминогруппы с ацетальми амидов.

Изучена возможность синтеза соответствующих пирролоиндольных амидинов **5a-c** исходя из диендиаминов, которые содержат первичную аминогруппу и третичные, такие как, диметиламино-(**2b**), морфолино-(**2c**) и пиперидино-(**2d**) группы, с ацетальми амидов **3a,b** (EtO)₂CHNR₂ (R=Me **3a**; R₂=(CH₂)₅ **3b**).

Кипячение 2-(3-амино-3-диметиламинопроп-2-енилиден-2-циано)индолинона-3 (**2b**) в спирте с избытком диэтилацетала диметилформамида (**3a**) приводит к образованию только одного соединения – 3-диметиламинотиленамино-9-оксо-9H-2-цианопирроло[1,2-*a*]индола (**5a**) (выход 83%), идентичного соединению **5a**, описанному выше.

Образование пирролоиндольного амидина **5a** может осуществляться по двум направлениям. Первое направление (путь 1) приводит к циклизации промежуточного соединения **6a** по индольному атому азота с выделением диметиламина. Второе направление (путь 2) связано с первоначальным замыканием пиррольного цикла и образованием описанного ранее 3-аминопирролоиндола **7**, который затем при реакции с ацеталем по 3-NH₂ группе может привести к амидину **5a**.

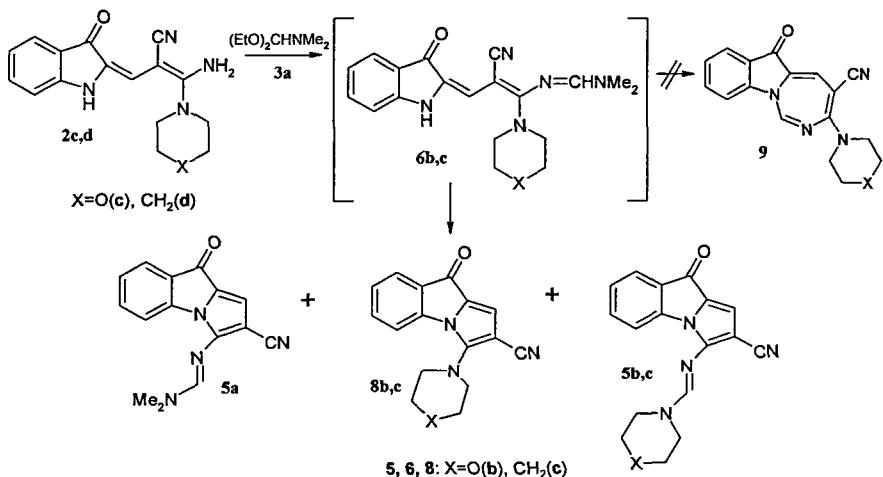


Для установления истинного пути образования амидаина **5a**, мы попытались получить его встречным синтезом – взаимодействием пирролоиндола **7** с ацеталем **3a**. Оказалось, что при кипячении смеси соединений **7** и **3a** в спирте, то есть в условиях реакции диендиамина **2b** с ацеталем **3a**, амидаин **5a** не образуется, а для его получения требуются значительно более жесткие условия – кипячение пирролоиндола **7** с ацеталем **3a** в ДМФА или в самом ацетале. Отсюда следует, что при образовании амидаина **5a** из диендиамина **2b**, по-видимому, реализуется путь 1. Следует отметить, что замыкание пиррольного цикла с отщеплением диметилформамида и образованием диметил-аминопирролоиндола **8a** не наблюдается.

Реакция взаимодействия диендиамина **2a** с ацеталем **3a** была изучена при 80°C в разных растворителях, таких как бензол, этиловый спирт и диметилформамид. При этом было показано, что процесс идет быстрее всего в диметилформамиде, а медленнее – в спирте.

Показано, что при взаимодействии 3-морфолинодиенамина **2c** с избытком ацетала **3a** в спирте была получена смесь двух соединений – амидаина **5a** и 3-морфолино-9-оксо-9H-2-циано-1H-индола (**8b**) (30% и 22% соответственно).

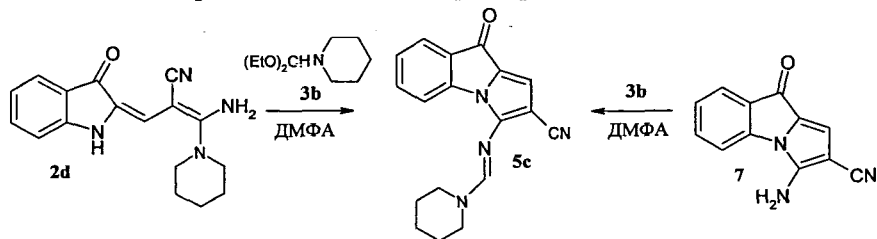
При проведении аналогичной реакции конденсации морфолинодиенамина **2c** с ацеталем **3a**, но с использованием ДМФА в качестве растворителя наряду с соединениями **5a** и **8b** неожиданно наблюдалось образование и третьего соединения – амидаина **5b** (выход 26%).



Аналогичным образом протекала реакция 3-пиперидинодиенамина **2d** с избытком ацетала **3a** в спирте. При этом в реакционной массе обнаруживалась смесь трех соединений – амидинов **5a** и **5c** и 3-пиперидино-9-оксо-9H-2-цианопирроло[1,2-*a*]индола (**8c**), но основным продуктом в этой реакции являлся амидин **5a**.

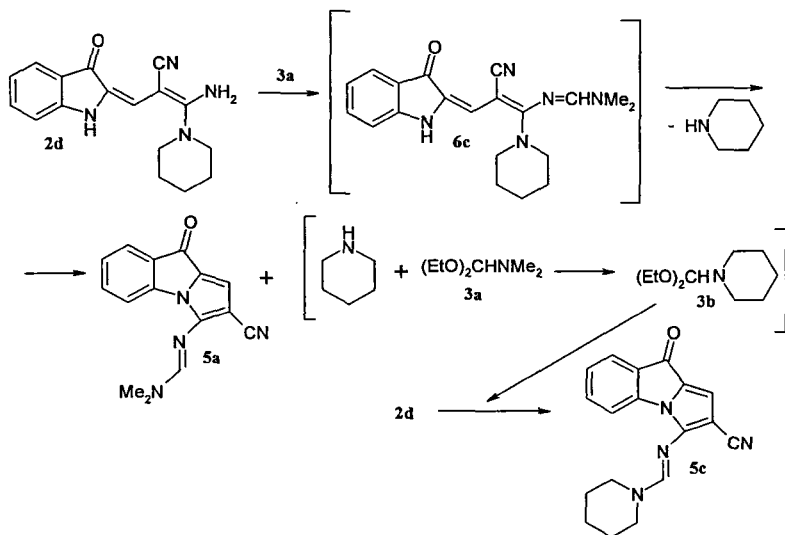
Дальнейшее исследование взаимодействия диендиенамина **2d** с ацеталем **3a** в ДМФА показало, что 3-пиперидинопирролоиндол **8c** образовывается только в следовых количествах, а доля амидина **5c** по сравнению с амидином **5a** существенно возросла. Амидин **5c** в этом случае удалось выделить с большим выходом 39% (против 7.7% в спирте).

Следует отметить, что структура амидинов **5b,c** не являлась очевидной, поскольку казалось возможным протекание альтернативной циклизации с выходом к производному 6-оксо-6H-4-циано[1,3]дiazепино[1,7-*a*]индола (**9**). Для доказательства структур соединений **5b,c** был проведен встречный синтез – конденсация пирролоиндола **7** с диэтилацеталем N-формилпиперидина (**3b**), а также реакция пиперидинодиенамина **2d** с двукратным избытком этого же ацетала в ДМФА. В результате этих реакций было получено одно и то же соединение, идентичное по всем физико-химическим параметрам амидину **5c**.



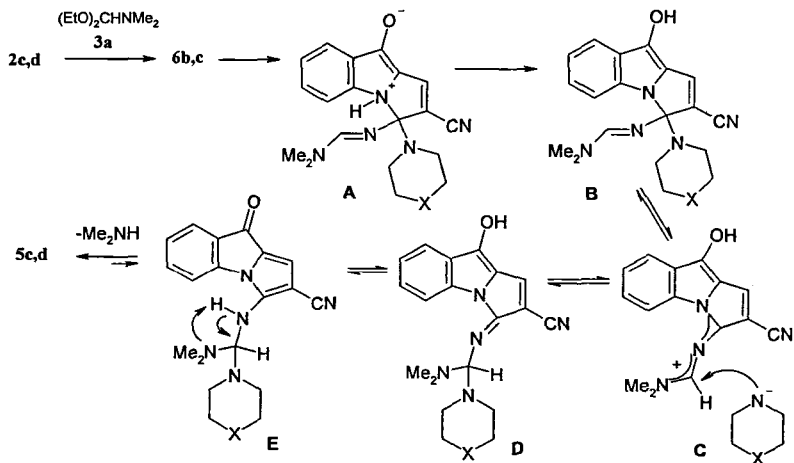
Образование амидинов **5b,c** при взаимодействии диендиаминов **2c,d** с ацеталем **3a** может происходить тремя путями. Первый путь – это переаминирование амидина **5a** морфолином (или пиперидином) выделяющимся в процессе циклизации промежуточного соединения **6b** (или **6c**). Для проверки такой возможности раствор амидина **5a** и пиперидина (морфолина) в диметилформамиде кипятили в течение 7 часов. Показано, что такая реакция не реализуется так как исходный амидин **5a** был возвращен с выходом 98-99%.

Второй путь – переаминированию подвергается ацеталь **3a** (например, пиперидином, выделяющимся в процессе циклизации промежуточного соединения **6c**). При этом образуется ацеталь (например, N-формилпиперидина **3b**), который при взаимодействии с диендиамином **2d** дает амидин структуры **5c**. Для проверки этого предположения пирролоиндол **7** и ацеталь **3a** кипятили в ДМФА в присутствии пиперидина и было установлено, что соотношение амидинов **5a** и **5c** в реакционной массе составляет 87.5 : 12.5, что указывает на возможность реализации такой схемы образования амидинов **5b,c**. Однако сопоставление этих данных с результатами, полученными при реакции диендиамина **2d** с ацеталем **3a**, согласно которым выход **5c** составил 39%, предполагает наличие еще одного альтернативного пути образования амидинов **5b,c**.



Представляется, что третий путь переаминирования – это перемещение аминного остатка в ситуации, когда вторичная амино-компонента и формамидиновый фрагмент занимают геминальное положение в уже циклической молекуле (A→B). Такая структура подобна трисаминметанам, для которых, также как для ацеталей амидов, характерна диссоциация с отщеплением амид-аниона и амбидентного

катиона (С). В последнем катионе С происходит перенос аминного фрагмента к амидиновому мезо-положению (D, E), с образованием новой амидиновой группировки.



Можно предположить, что если схема образования амидинов 5b,c верна, то при добавлении в реакцию соответствующего амина доля переаминированного амидина должна возрасти. Действительно, при кипячении морфолинодиенамина 2c с ацеталем 3a в ДМФА в присутствии морфолина, амидин 5b был выделен с большим выходом (39%). При этом соотношение компонентов 5a и 5b в реакционной смеси заметно изменяется в сторону повышения (~ в 2 раза) содержания морфолинового амидина 5b. Аналогичный опыт показал, что при добавлении пиперидина к смеси диметиламинодиенамина 2b и диэтилацетала диметилформаида 3a в ДМФА образуется смесь двух амидинов 5a и 5c, в которой преобладает переаминированный продукт 5c.

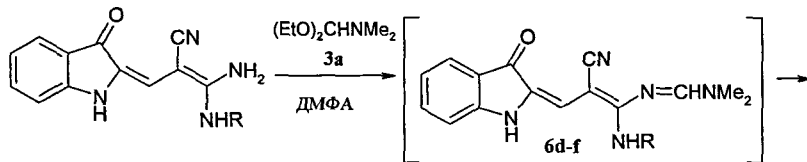
Таким образом, наиболее вероятным вариантом образования амидинов 5b,c представляется третий путь внутримолекулярного переаминирования, хотя, возможно ему сопутствует и второй путь, связанный с образованием в реакционной среде еще одного амид-ацетала, такого как, например, ацеталь 3b.

П.3. Реакции 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолинонов-3, содержащих в положении 3 боковой цепи первичную и вторичную аминогруппы с диэтилацеталем диметилформаида.

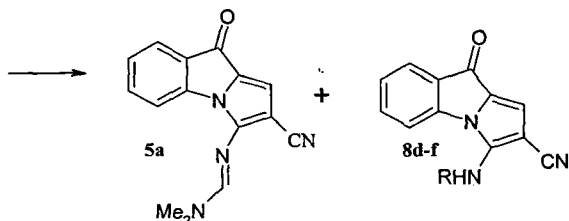
Исследовано взаимодействие диендиаминов, содержащих метиламино- (2e), бензиламино- (2f) и анизидино- (2g) группы с ацеталем ДМФА. Так, при взаимодействии диендиаминов 2e-g, с двукратным избытком диэтилового ацетала ДМФА 3a в диметилформаиде мы ожидали получить амидин 5a и

соответствующие пирроло[1,2-а]индолы **8d-f**. Однако оказалось, что данные соединения в этих реакциях образуются только как побочные продукты.

Спектральное изучение основных продуктов, полученных в этой реакции, показало, что в данном случае циклизация промежуточных амидинов **6d-f** неожиданно идет с участием цианогруппы, так как в ИК спектрах этих соединений отсутствуют характерные полосы поглощения при 2220 см^{-1} .

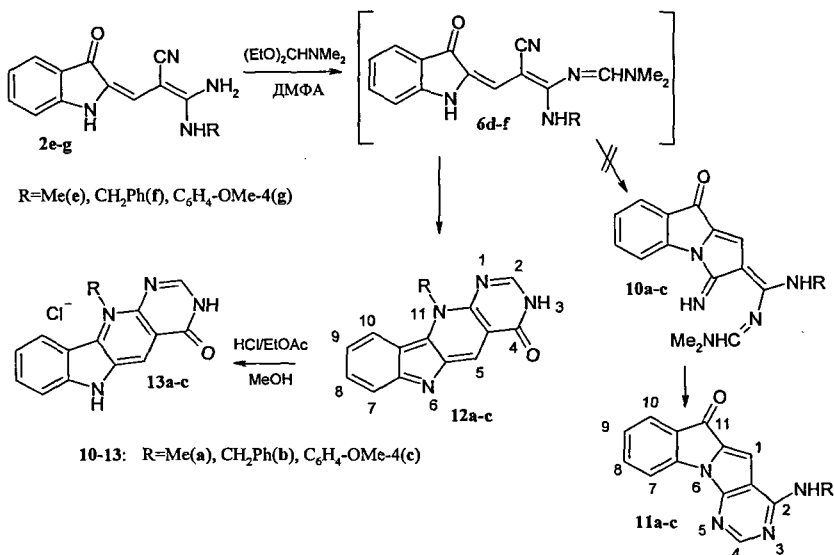


2 R=Me(**e**), CH₂Ph(**f**), C₆H₄-OMe-4(**g**)



6, 8: R=Me(**d**), CH₂Ph(**e**), C₆H₄-OMe-4(**f**)

Логично было предположить, что образуются производные пиримидопирролоиндола **11a-c** через промежуточные **10a-c**. Данные масс-спектров не противоречили структурам **11**.



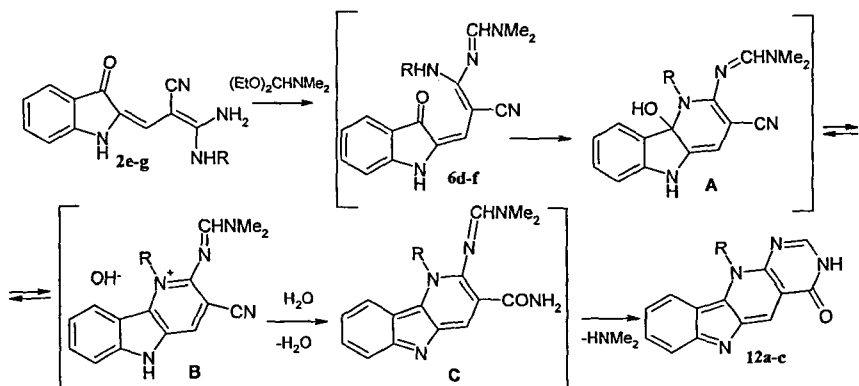
10-13: R=Me(**a**), CH₂Ph(**b**), C₆H₄-OMe-4(**c**)

Однако в спектрах ЯМР ^1H полученных соединений величины химических сдвигов протонов бензольных фрагментов молекул, существенно зависели от заместителя R, что довольно затруднительно согласовывалось с предложенной структурой **11**. Например, для соединения **11a** с R=Me эти сигналы находились в интервале 7.43-8.56 м.д., а для соединения **11c** с R=C₆H₄OMe – 6.32-7.74 м.д. В то же время, в рассматриваемых структурах **11**, химические сдвиги слабополюсного синглетного сигнала Н(1), расположенного в непосредственной близости к заместителю NHR(2), изменялись мало: 8.97 - 9.10 м.д. В связи с обнаруженными противоречиями между структурой **11** и данными спектров ЯМР ^1H было выдвинуто предположение, что в процессе реакций образовывались соединения, имеющие альтернативную пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индольную структуру **12**, синтез которых протекал по иной схеме. Для подтверждения строения соединений **12a-c** были получены их хлориды **13a-c** и записаны спектры NOEDIFF соединений **12b** и **13a,b**. В спектре хлорида **13a** при насыщении сигнала метильной группы (4.92 м.д.) наблюдался отклик мультиплетного* сигнала (8.66 м.д.), принадлежащего, по-видимому, протону в положении 10 и отсутствовал отклик синглетного сигнала Н(2) (9.19 м.д.), что подтверждало пространственную сближенность метильной группы с бензольной частью молекулы (увеличение интенсивности сигнала Н(10) за счет NOE составил 14%). В спектрах соединений **12b** и **13b** при насыщении сигналов метиленовых протонов при 6.60 и 6.74 м.д. наблюдался такого же порядка отклик мультиплетов при 8.09 и 8.20 м.д. соответственно. Так же строение синтезированных соединений однозначно было подтверждено РСА на примере соединения **13b**.

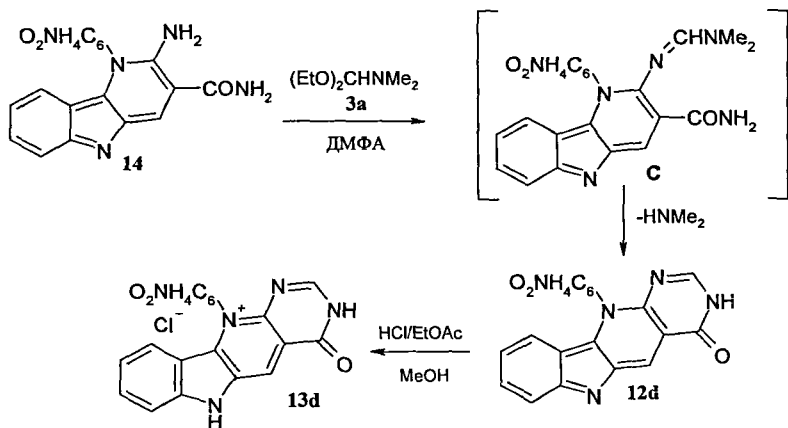
Мы предполагаем, что схема образования 3,11-дигидро-4*H*-пиримидо-[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-онов **12a-c** включает несколько этапов. Так, в начале, происходит присоединение ацетала по первичной аминогруппе с образованием промежуточных амидинов **6d-f**, далее вторичная аминогруппа присоединяется по третьему положению индола и образуется гидрокси- производное δ -карболиновой структуры **A**[†], которое обратимо диссоциирует до катиона **B**, затем цианогруппа гидролизует выделяющейся в процессе реакции водой до карбамоильной группы с образованием интермедиата **C** и дальнейшее отщепление диметиламина приводит к 3,11-дигидро-4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-ону **12a-c**.

* дублет – $J_0=8.4$ Гц, каждая компонента которого дополнительно подращеплена

† Следует отметить, что 2-(3,3-диаминопроп-2-енилден-2-циано)индолиноны-3, содержащие в положении 3 боковой цепи первичную и третичные аминогруппы не способны образовывать промежуточных соединений типа **A**.



Для подтверждения предложенной схемы была проведена реакция 1-(4-нитрофенил)-2-амино-3-карбамоил-1,2-дигидропиридо[3,2-*b*]индола **14** с ацеталем ДМФА **3a** и было получено 11-(4-нитрофенильное) производное пиримидопиридоиндол-4-она **12d** и далее его хлорид **13d**. Показано, что спектральные характеристики **13d** подобны характеристикам соединения **13c**, что позволяет с уверенностью утверждать пиримидопиридоиндольное строение соединений **12a-c**.

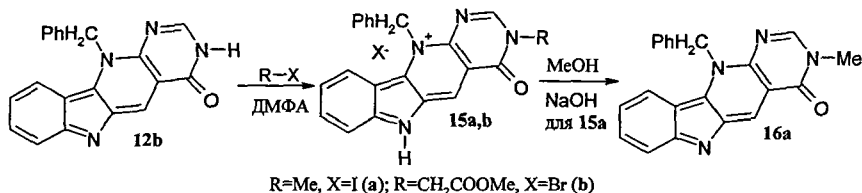


III. Алкилирование производных пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-она.

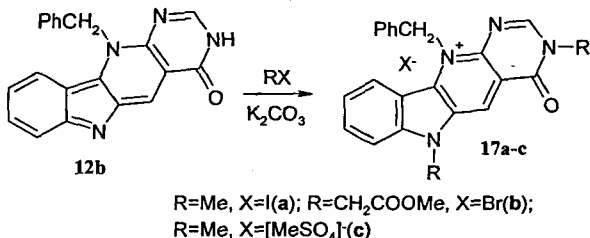
На следующем этапе настоящей работы мы изучили алкилирование соединений **12** различными алкилирующими агентами на примере 11-бензил-3,11-дигидро-4*H*-пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-она (**12b**).

Так, алкилирование тетрацикла **12b** йодистым метилом и метилбромацетатом проводили в различных условиях. При умеренном нагревании (при 40-50°C) тетрацикла **12b** с йодистым метилом или метилбромацетатом в ДМФА при отсутствии основания были выделены продукты алкилирования только по

пиримидиновой NH-группе – 11-бензил-3-метил- и 11-бензил-3-метоксикарбонил метил-3,11-дигидро-4H-пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-b]индол-4-оны (йодид **15a** и бромид **15b**, соответственно). При обработке йодида **15a** щелочью в водно-метанольном растворе было получено основание **16a**.



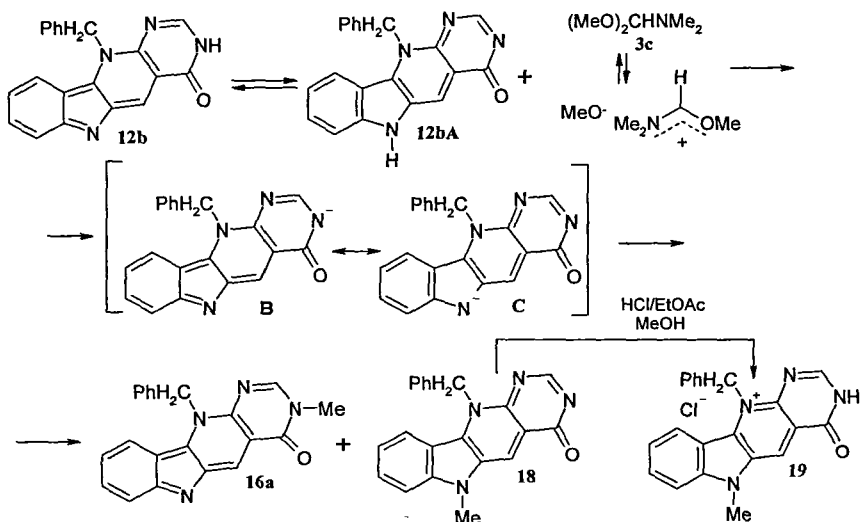
Алкилирование тетрацикла **12b** йодистым метилом, метилбромацетатом или диметилсульфатом в ацетоне в присутствии поташа, проходит уже по двум атомам азота: по пиримидиновому и по индольному, в результате чего выделены диалкилпроизводные **17a-c** в виде соответствующих солей.



Метилирование соединения **12b** в ацетоне в присутствии щелочи не оказывает влияния на конечный результат реакции. Был выделен йодид 3,6-диметильного производного **17a** с выходом 18 %. Интересно, что при алкилировании метилбромацетатом в аналогичных условиях конечным продуктом являлся бромид 3-моноалкильного производного **15b**.

Алкилирование **12b** диметилловым ацеталем ДМФА **3c** приводит к смеси двух монометильных производных (по N(3) и N(6) атомам азота) – 11-бензил-3-метил-3,11-дигидро-4H-пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-b]индол-4-она (**16a**) и 11-бензил-6-метил-6,11-дигидро-4H-пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-b]индол-4-она (**18**), которые были выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии. Образование смеси монометильных продуктов можно объяснить существованием таутомерной структуры **A** исходного соединения **12b**. В качестве алкилирующего агента в данном случае выступает амбидентный катион, который находится в равновесии с амидацеталем вместе с алкокси-анионом. Алкилирование протекает через анионы **B** и **C**, образующиеся за счет отрыва NH-протонов алкокси-анионом. Следует отметить, что соединение **18** под действием HCl в метанольном растворе

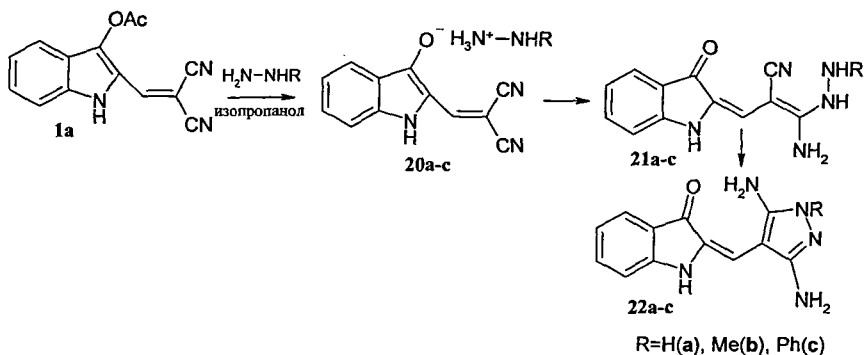
дает хлорид **19**, что объясняется образованием энергетически выгодной ароматической индольной системы.



IV. Синтез и некоторые свойства производных 2-[(3,5-диамино-1*H*-пиразол-4-ил)метиле]-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она.

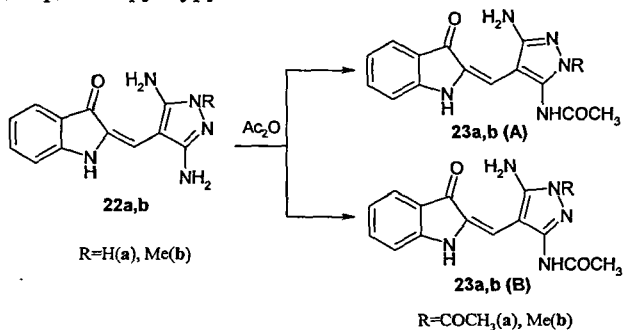
В данном разделе представлены результаты изучения реакции нитрила α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил)-2]акриловой кислоты **1a** с гидразинами - гидразингидратом, метил- и фенилгидразинами.

Взаимодействие дициановинилиндола **1a** с гидразингидратом в изопропиловом спирте протекает уже при комнатной температуре с образованием гидразиниевой соли **20a**, которую удалось выделить, ее дальнейшее кипячение в том же спирте не останавливается на стадии образования 2-(3-амино-3-гидразино-проп-2-енилиден-2-циано)индолин-3-она **21a**, а приводит к 2-[(3,5-диамино-1*H*-пиразол-4-ил)метиле]-1,2-дигидро-3*H*-индолинону-3 **22a**.



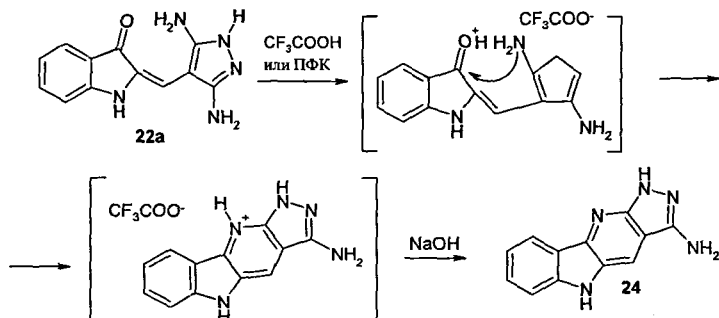
В случае взаимодействия дициановинилиндолола **1a** с метилгидразином при комнатной температуре в изопропиловом спирте 1-метил-(пиразол-4-ил)метилениндолинон-3 **22b** образуется с выходом 58%.

Реакция дициановинилиндолола **1a** с фенилгидразином в изопропиловом спирте приводит к образованию сложной смеси веществ, из которой не удалось выделить индивидуальных соединений. Однако, проведение этой реакции в бензоле приводит к образованию диендиамина **21c**, и при его дальнейшем кипячении в изопропанолe происходит замыкание пиразольного цикла с выходом к производному **20c**. Исходя из структуры пиразолметилениндололинонов **22a-c**, казалось возможным осуществить замыкание пиридинового цикла с участием индоксильного карбонила и пиразольной аминогруппы. С этой целью соединения **22a,b** кипятили в уксусном ангидриде. Однако оказалось, что в этих условиях происходит только ацетилирование с образованием соответственно ди- **23a** и моноацетильных **23b** производных. Следует отметить, что соединения **22a,b** могут иметь структуру либо **A**, либо **B**. РСА однозначно подтвердил структуру **B**.

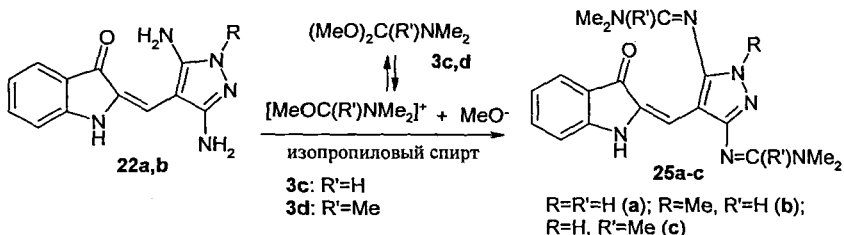


Осуществить циклизацию **22a** удалось при использовании сильных кислотных агентов, активирующих С=О группу индоксильного фрагмента. Так при действии трифторуксусной и полифосфорной кислот произошло замыкание пиридинового

кольца с образованием представителя новой гетероциклической системы – 1,5-дигидропиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-3-амин **24**.



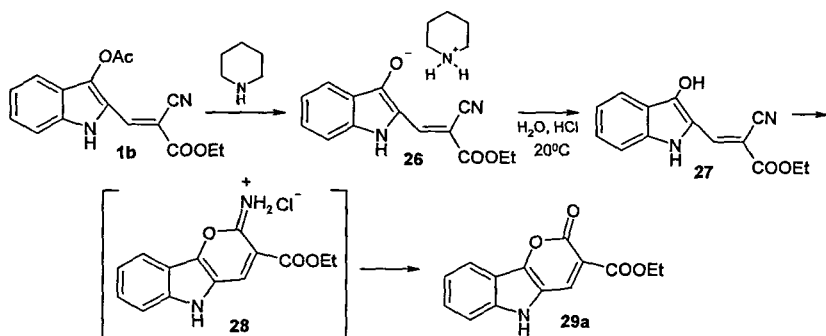
Показано, что в отличие от реакции с уксусным ангидридом, взаимодействие диаминопиразолилиндолинонов **22a,b** с диметилowymi ацетальями ДМФА **3c** и ДМАА **3d** идет по обеим аминогруппам с образованием соответствующих бисамидинов **25a-c**.



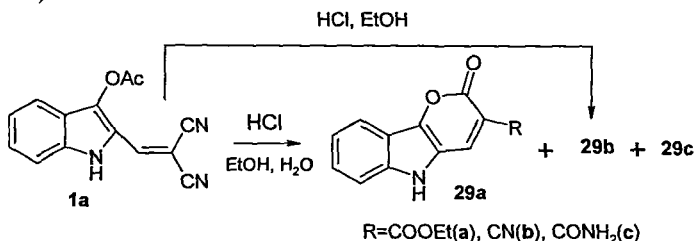
V. Синтез и некоторые свойства новых производных пирано[3,2-*b*]индола.

Целью данного раздела работы является изучение превращений нитрила **1a** и эфира α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил-2)]акриловой кислоты **1b** в кислых условиях.

Нами установлено, что этиловый эфир 3-ацетоксииндолилакриловой кислоты **1b**, через стадию образования пиперидиновой соли **26** с последующей обработкой соляной кислотой в воде, превращается в этиловый эфир α -циано- $[\beta$ -(3-гидроксииндолил-2)]акриловой кислоты **27**. Нагревание последнего в этиловом спирте в присутствии разбавленной соляной кислоты произошло ожидаемое замыкание пиранового цикла с участием циано- и гидроксигрупп с образованием гидрохлорида иминопроизводного **28**, который в условиях реакции подвергается гидролизу до этилового эфира 2-оксо-2,5-дигидропирано[3,2-*b*]индол-3-карбоновой кислоты **29a** (выход 43 %).



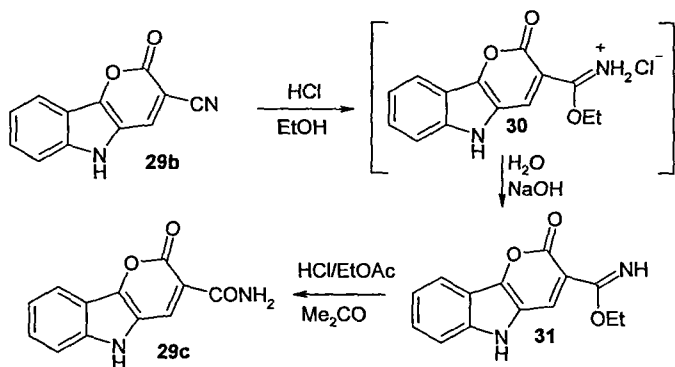
Реакция нитрила **1a** в аналогичных условиях приводит к смеси соединений состоящей из трех веществ – этилового эфира пирано[3,2-*b*]индол-3-карбоновой кислоты **29a**, 2-оксо-2,5-дигидропирано[3,2-*b*]индол-3-карбонитрила **29b**, и 2-оксо-2,5-дигидропирано[3,2-*b*]индол-3-карбоксамид **29c** (в % соотношении 38 : 52 : 1 соответственно).



При пропускании газообразного хлористого водорода через суспензию **1a** в абсолютном этиловом спирте и дальнейшей обработки реакционной смеси водой был выделен карбонитрил **29b**.

Гидрохлорид иминоэфира **30** был получен при пропускании хлористого водорода через суспензию смеси соединений **29a-c** в этиловом спирте и дальнейшей обработке реакционной смеси водой.

При подщелачивании водного раствора полученного гидрохлорида выделен индивидуальный иминоэфир **31**. При этом соединения **29a,c** были возвращены в неизменном виде.



С целью получения чистого гидрохлорида 30 раствор иминоэфира 31 в сухом ацетоне был обработан раствором HCl в этилацетате. Однако оказалось, что вместо ожидаемого гидрохлорида 30 в этих условиях образуется карбоксамид 29с (выход 86%).

Основные выводы

1. Впервые установлено, что направление конденсации производных 2-(3,3-диаминопроп-2-енилиден-2-циано)индолинона-3 (диендиаминов) с ацетальдами амидов зависит от характера аминного заместителя в боковой цепи и в случае первичной аминогруппы приводит к образованию бисамидиновых производных, в случае вторичной аминогруппы – производных новой гетероциклической системы – пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4-она, в случае третичной аминогруппы – производных 3-аминопирроло[1,2-*a*]индола.
2. Установлено, что взаимодействие нитрила α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил-2)]акриловой кислоты с гидразинами приводит к не доступным ранее производным диамино(пиразол-4-ил)метилениндолинона-3.
3. Разработан метод синтеза производных новой гетероциклической системы – пиразоло[4',3':5,6]пиридо[3,2-*b*]индола циклизацией 2-[(3,5-диамино-1*H*-пиразол-4-ил)метил]-1,2-дигидро-3*H*-индолинона-3 в трифторуксусной кислоте.
4. Показано, что трансформация нитрила и эфира α -циано- $[\beta$ -(3-ацетоксииндолил-2)]акриловой кислоты в кислых условиях проходит исключительно с участием цианогруппы с выходом к оригинальным производным пирано[3,2-*b*]индола.
5. Среди синтезированных соединений обнаружены вещества, оказывающие влияние на процессы обучения и памяти у экспериментальных животных, проявляющие противовоспалительную активность и обладающие анальгетическим действием, что указывает на перспективность поиска новых

биологически активных соединений среди индолсодержащих гетероцикло: синтезированных в данной работе.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Лисица Е. А., Мастерова Н. С., Киселев С. С. Евстратова М. И., Граник В. Г. Новый подход к синтезу производных пирроло[1,2-а]индола. // Изв. АН, Сер. Хим. – 2006. - № 12. – С. 2186 – 2192.
2. Рябова С. Ю., Алексеева Л. М., Мастерова Н. С. Синтез производных новой гетероциклической системы пиримидо[5',4':5,6,]пиридо[3,2-*b*]индола. // Изв. АН Сер. Хим. – 2007. - № 8. – С. 1529 – 1535.
3. Мастерова Н.С., Алексеева Л.М., Шашков А.С., Тафеенко В.А., Рябова С.Ю. Граник В.Г. Алкилирование производных пиримидо[5',4':5,6]пиридо[3,2-*b*]индол-4 она // Изв. АН, Сер. Хим. – 2008. - № 8. – С. 1 – 8.
4. Мастерова Н.С., Рябова С.Ю., Алексеева Л.М., Шашков А.С., Чернышев В.В. Граник В.Г. Синтез и свойства производных 2-[(3,5-диамино-1*H*-пирозол-4-ил)метил]-1,2-дигидро-3*H*-индол-3-она. // Изв. АН, Сер. Хим. – 2009. - № 9. – С. 1911 - 1918.
5. Мастерова Н.С., Рябова С.Ю., Алексеева Л.М., Евстратова М. И., Киселев С. С. Граник В.Г. Синтез и некоторые свойства новых производных пирано[3,2-*b*]индола. // Изв. АН, Сер. Хим. – 2010. - № 3. – С. 623 - 627.
6. Chernyshev V.V., Monakhova N.S. Powder diffraction in structural characterization of dienediaminoketones of the indolin-3-one series // J. Chem. Sci. – 2010. – Vol. 12. № 5. P. 721 – 729.

Формат бумаги 60x84/16 Бумага множ.

Усл.печ.л. 1,25 Подписано в печать 23.04.12

Заказ 152 Тираж 80

© ФГБОУ ВПО «МГТУ им. А.Н. Косыгина» 2012