

С. Б. Алябьев*, Д. В. Кравченко, А. В. Иващенко

**СИНТЕЗ И ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ СИСТЕМЫ
3-(1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)-1Н-ИНДОЛОВ**

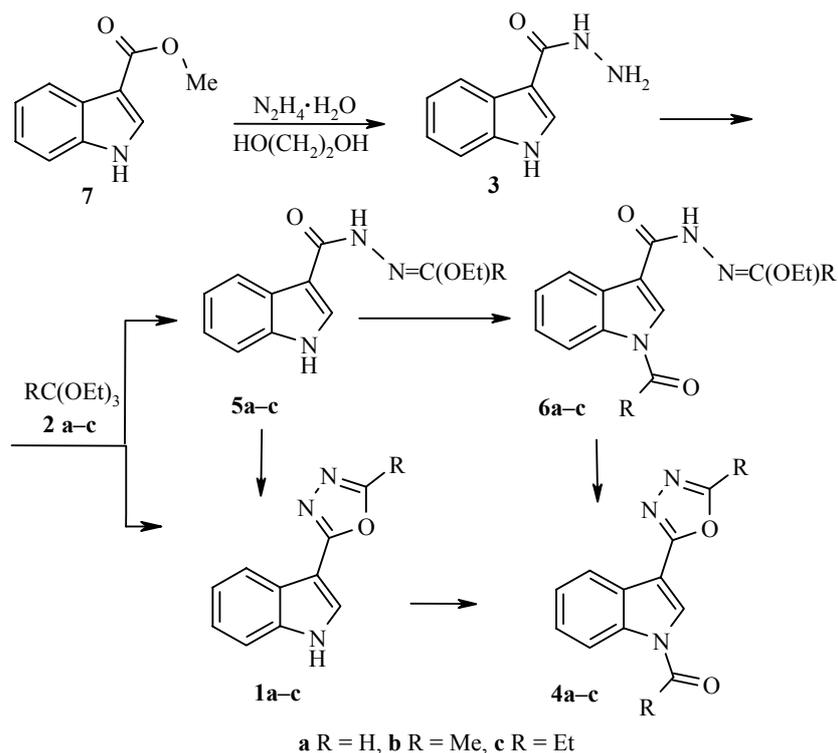
Предложен модифицированный метод препаративного синтеза 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индолов, позволяющий получать эти соединения с высокими выходами. Впервые показана возможность функционализации этой гетероциклической системы реакцией алкилирования, в частности, были синтезированы 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-1-ил]уксусные кислоты и амиды на их основе.

Ключевые слова: 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индолы, [3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-1-ил]уксусные кислоты, ортоэферы, библиотека амидов, внутримолекулярная циклизация.

Соединения, содержащие в структуре индольный фрагмент, характеризуются широким спектром биологической активности. Это характерно и для индолов, содержащих гетероциклические заместители в положении 3. В частности, среди соединений этого типа были обнаружены фунгицидные агенты [1], вещества, модулирующие участки распознавания на мембранах клеток головного мозга [2], ингибиторы целого ряда ферментов [3–6]. В связи с этим синтез новых производных индола и изучение их биологической активности являются актуальной задачей современной органической химии.

Целью наших исследований было получение неописанных ранее амидов [3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индол-1-ил]уксусных кислот – потенциальных биологически активных веществ.

Ключевыми соединениями в нашей работе были 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-индолы **1**. Несмотря на то, что известны [7–9] несколько методов синтеза этих соединений, по ряду причин они не подходили для использования в препаративных синтезах. В частности, описанный в работе [7] подход к синтезу **1а** с использованием ортоформиата **2а** давал хорошие результаты только при загрузках гидразида **3** порядка 1 г. При попытках масштабирования наблюдалось образование значительных количеств побочных продукта **4**, а также продуктов **5** и **6**. Двухстадийная методика [8] включает стадию ацилирования гидразида **3** с последующей циклизацией соответствующего ацилпроизводного в POCl₃, однако получаемый по этой методике продукт **1а** нуждается в дополнительной очистке. Недостатком методики, описанной в работе [9], является относительно небольшой выход целевого продукта **1b**.



В основе разработанного нами метода лежит методика, описанная в работе [7]. Было установлено, что продукт **5** является единственным, если смесь гидразида **3** и ортоэфира **2** не кипятить, как это было описано в работе [7], а выдерживать при интенсивном перемешивании и температуре порядка 90 °С. Соединения **5** получают в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров, которые не выделяли в индивидуальном состоянии. В таблице приведены данные ЯМР ^1H спектроскопии соединений **5** (на основании спектра смеси) и соотношение изомеров в смеси.

Спектры ЯМР ^1H и соотношение* изомеров **5a-c**

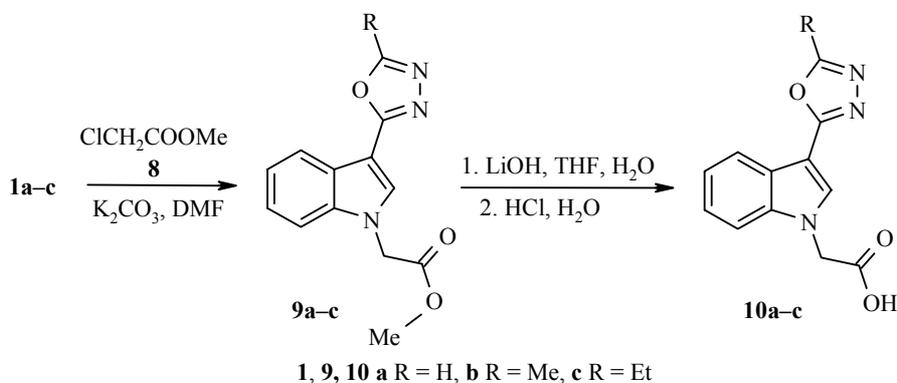
Отнесение		Химические сдвиги, δ , м. д.					
		<i>Z</i> - 5a	<i>E</i> - 5a	<i>Z</i> - 5b	<i>E</i> - 5b	<i>Z</i> - 5c	<i>E</i> - 5c
1H	H-1	11.65	11.55	11.67	11.54	11.72	11.58
1H	NH (ам.)	9.55	10.45	9.60	10.47	9.55	10.45
1H	H-2	8.04	8.38	8.02	8.40	8.04	8.41
4H	Ar	7.14–8.12	7.14–8.12	7.18–8.15	7.18–8.15	7.19–8.10	7.19–8.10
2H	OCH ₂	4.16	4.18	4.17	4.19	4.16	4.18
3H	CH ₃	1.29	1.32	1.28	1.33	1.31	1.36
1H	(R)	6.93	8.23	–	–	–	–
2H	CH ₂ (R)	–	–	–	–	2.88	3.07
3H	CH ₃ (R)	–	–	2.42	2.73	1.30	1.37

* Содержание в смеси: *Z*-**5a** : *E*-**5a** = 44:56; *Z*-**5b** : *E*-**5b** = 41:59; *Z*-**5c** : *E*-**5c** = 48 : 52.

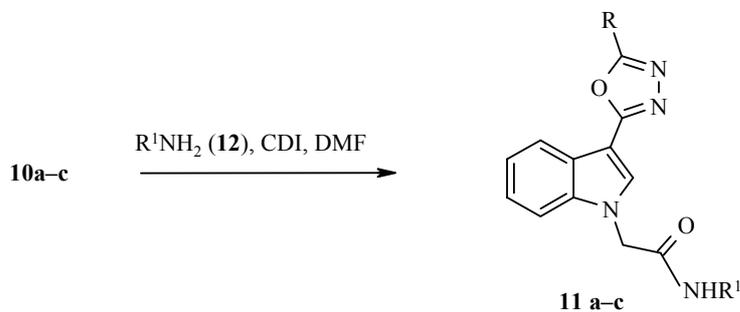
Очевидно, что продукт **5** является промежуточным соединением при

синтезе соединения **1**. Для его циклизации требуется температура порядка 130–140 °С, однако при этой температуре в среде ортоэфира **2a–c** начинают протекать конкурирующие реакции, которые существенно снижают выход целевого продукта **1**. Осуществить внутримолекулярную циклизацию предварительно выделенного соединения **5** в соединение **1** удалось при 90 °С в ДМФА. Реакция протекает с количественным выходом. Установленная нами температура плавления соединения **1b** существенно отличалась от приведенной ранее в литературе [7].

Описанные в литературе методы получения N-алкилпроизводных 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индолов [10–12] включают алкилирование индольной системы на начальных стадиях синтетической последовательности. Нами была показана возможность алкилирования 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индолов метилхлорацетатом **8** с высокими выходами. Строение полученных N-алкилированных эфиров **9** доказано методами спектроскопии ЯМР и ЖХМС.



Полученные эфиры **9a–c** с высокими выходами в мягких условиях превращались в соответствующие кислоты **10a–c**. Гидролиз проводился в смеси ТГФ–вода с гидроксидом лития в качестве основания. Из кислот **10a–c** в условиях параллельного комбинаторного жидкофазного синтеза была получена библиотека соответствующих амидов **11** с использованием первичных и вторичных, алифатических, ароматических и гетероциклических аминов. Репрезентативные примеры амидов **11** приведены в экспериментальной части.



11 a R = H, R¹ = 2-Bu, **b** R = Me, R¹ = циклопентил, **c** R = Et; R¹ = 2-фурилметил,
 CDI – карбонилдиимидазол

В результате исследований, проведенных в рамках представленной

работы, был оптимизирован метод получения 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индолов **1**, что позволило получать эти соединения в препаративных количествах. Была показана возможность функционализации системы **1** путем ее алкилирования, получен целый ряд новых, ранее не описанных производных **1с**, **9а–с**, **10а–с**. С помощью методов классической органической химии в условиях параллельного комбинаторного синтеза была получена библиотека потенциально биологически активных амидов **11**.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Точки плавления определены на приборе Buchi B-520, спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker DPX-400 (400 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры получены с помощью системы Shimadzu Analytical 10Avp series, автосемплер: Gilson 215, ELSD: Sedex 75, масс-спектрометр: PE SCIEX API 150.

3-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-1H-индолы 1а–с (общая методика). Суспендируют 0.5 моль гидразида 1H-индол-3-карбоновой кислоты (**3**) в 4 моль триэтилортоформиата **2а** (или триэтилортоацетата **2б**, или триэтилортопропионата **2с**). Гетерогенную реакционную массу выдерживают при интенсивном перемешивании и температуре 90 °С в течение 5–7 ч. Охлаждают, продукт **5** отфильтровывают, промывают холодным этанолом и гексаном. Выделенный продукт **5** без дополнительной обработки используется в следующей стадии.

Соединение **5** суспендируют в 150 мл ДМФА, реакционную массу перемешивают 3–4 ч при температуре 90 °С (контроль ТСХ, 5% этанол в хлороформе). Смесь охлаждают и выливают в холодную воду. Осадок отфильтровывают, промывают водой, холодным этанолом, гексаном. Продукты **1а–с** могут быть использованы в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

3-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-1H-индол (1а). Выход 98%. Т. пл. 193–195 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.20–7.30 (2H, м, аром.); 7.52–7.57 (1H, м, аром.); 8.09–8.14 (1H, м, аром.); 8.17 (1H, с, H-2); 9.15 (1H, с, СН оксадиазола); 11.96 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z : 186.21 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.90; Н 3.84; N 22.69. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 64.86; Н 3.81; N 22.69.

3-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол (1б). Выход 98%. Т. пл. 235–237 °С (этанол–ДМФА) (138–139 °С [7]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.56 (3H, с, CH_3); 7.19–7.29 (2H, м, аром.); 7.50–7.56 (1H, м, аром.); 8.05–8.15 (2H, с + м, аром. + H-2); 11.93 (1H, уш. с, NH). Масс-спектр, m/z : 200.22 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 66.35; Н 4.54; N 21.19. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 66.32; Н 4.55; N 21.09.

3-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол (1с). Выход 95%. Т. пл. 207–209 °С (этанол). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3); 2.92 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2); 7.19–7.29 (2H, м, аром.); 7.50–7.55 (1H, м, аром.); 8.07–8.10 (1H, м, аром.); 8.11 (1H, с, H-2); 11.95 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 214.29 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.62; Н 5.18; N 19.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: С 65.59; Н 5.20; N 19.71.

Метил-[3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]ацетаты 9а–с (общая методика). К раствору 0.2 моль соединения **1** в 120 мл перегнанного ДМФА, добавляют 0.24 моль безводного карбоната калия, 0.22 моль метилхлорацетата **8**. Реакционную массу интенсивно перемешивают 3–4 ч при температуре 70 °С (контроль ТСХ: Silufol UV-254, 5% этанол в хлороформе), охлаждают, выливают в холодную воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, гексаном. Полученные эфиры **9** могут быть использованы в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

Метил-[3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]ацетат (9а). Выход 91%. Т. пл. 108–110 °С (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.71 (3H, с, OCH_3); 5.32

(2H, c, CH₂); 7.26–7.36 (2H, м, аром.); 7.57–7.62 (1H, м, аром.); 8.10–8.15 (1H, м, аром.); 8.25 (1H, с, Н-2); 9.20 (1H, с, оксадиазол). Масс-спектр, *m/z*: 258.26 [M + H]⁺. Найдено, %: С 60.95; Н 4.40; N 16.29. C₁₃H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 60.70; Н 4.31; N 16.33.

Метил-[3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]ацетат (9b). Выход 88%. Т. пл. 128–130 °С (ацетонитрил). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.57 (3H, с, CH₃); 3.71 (3H, с, OCH₃); 5.29 (2H, с, CH₂); 7.25–7.35 (2H, м, аром.); 7.55–7.60 (1H, м, аром.); 8.09–8.14 (1H, м, аром.); 8.16 (1H, с, Н-2). Масс-спектр, *m/z*: 272.33 [M + H]⁺. Найдено, %: С 62.09; Н 4.93; N 15.56. C₁₄H₁₃N₃O₃. Вычислено, %: С 61.99; Н 4.83; N 15.49.

Метил-[3-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]ацетат (9с). Выход 92%. Т. пл. 97–99 °С (изооктан). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₃); 2.93 (2H, к, *J* = 7.4, CH₂CH₃); 3.70 (3H, с, OCH₃); 5.30 (2H, с, CH₂); 7.25–7.35 (2H, м, аром.); 7.55–7.61 (1H, м, аром.); 8.09–8.14 (1H, м, аром.); 8.18 (1H, с, Н-2). Масс-спектр, *m/z*: 286.31 [M + H]⁺. Найдено, %: С 63.21; Н 5.41; N 14.69. C₁₅H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 14.73.

[3-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]уксусные кислоты (общая методика). В 150 мл ТГФ растворяют 0.15 моль соответствующего эфира **9**, к раствору добавляют 0.17 моль гидроксида лития, растворенного в 15 мл воды. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 2–4 ч (контроль ТСХ: Silufol UV-254, 5% этанол в хлороформе), затем к раствору прибавляют по каплям конц. HCl до pH 2–3. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, холодным этанолом, гексаном. Высушивают на воздухе. Продукт может быть использован в дальнейших превращениях без дополнительной очистки.

[3-(1,3,4-Оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (10a). Выход 90%. Т. пл. 211–213 °С (этанол–ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.19 (2H, с, CH₂); 7.25–7.35 (2H, м, аром.); 7.55–7.61 (1H, м, аром.); 8.10–8.16 (1H, м, аром.); 8.24 (1H, с, Н-2); 9.19 (1H, с, оксадиазол); 13.20 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр, *m/z*: 244.24 [M + H]⁺. Найдено, %: С 59.34; Н 3.75; N 17.31. C₁₂H₉N₃O₃. Вычислено, %: С 59.26; Н 3.73; N 17.28.

[3-(5-Метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (10b). Выход 95%. Т. пл. 229–231 °С (этанол–ДМФА). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.57 (3H, с, CH₃); 5.17 (2H, с, CH₂); 7.24–7.34 (2H, м, аром.); 7.54–7.59 (1H, м, аром.); 8.08–8.13 (1H, м, аром.); 8.16 (1H, с, Н-2); 13.22 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр, *m/z*: 258.30 [M + H]⁺. Найдено, %: С 60.65; Н 4.33; N 16.36. C₁₃H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 60.70; Н 4.31; N 16.33.

[3-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]уксусная кислота (10с). Выход 84%. Т. пл. 194–196 °С (из этанола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.34 (3H, т, *J* = 7.4, CH₂CH₃); 2.93 (2H, к, *J* = 7.4, CH₂CH₃); 5.17 (2H, с, CH₂); 7.24–7.34 (2H, м, аром.); 7.53–7.59 (1H, м, аром.); 8.07–8.13 (1H, м, аром.); 8.17 (1H, с, Н-2); 13.11 (1H, уш. с, COOH). Масс-спектр, *m/z*: 272.28 [M + H]⁺. Найдено, %: С 62.11; Н 4.90; N 15.53. C₁₄H₁₃N₃O₃. Вычислено, %: С 61.99; Н 4.83; N 15.49.

Амиды [3-(5-этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ил]уксусных кислот 11a–с (общая методика). К раствору 1.2 ммоль соответствующей кислоты **10** в 5 мл перегнанного ДМФА, добавляют 1.4 ммоль карбонилдимидазола, реакционную массу перемешивают 2 ч при температуре 80 °С, добавляют 1.3 ммоль соответствующего амина **12** и перемешивают еще 3 ч в тех же условиях. После охлаждения реакционную массу выливают в 3% раствор гидрокарбоната натрия. Выпавшие осадки отфильтровывают, продукты в виде масел экстрагируют этилацетатом. При необходимости продукты очищают кристаллизацией из изооктана, ацетонитрила или колоночной хроматографией на силикагеле 40/60 (элюент гексан–этилацетат, 3:1). В частности, получают в виде масел амиды **11a–с**.

N-(1-Метилпропил)-3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ацетамид (11a).

Выход 63%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.87 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 1.09 (3H, д, $J = 6.8$, CH_3); 1.39–1.50 (2H, к. д, $J = 7.3$, $J = 6.8$, CH_2); 3.64–3.76 (1H, м, CH); 4.91 (2H, с, CH_2CO); 7.22–7.32 (2H, м, аром.); 7.43–7.50 (1H, м, аром.); 8.06–8.17 (3H, м, аром. + H-2 + NH); 9.09 (1H, с, H-оксазола). Масс-спектр, m/z : 299.39 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 64.45; Н 6.19; N 18.83. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.41; Н 6.08; N 18.78.

N-Циклопентил-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-1-ацетамид (11b). Выход 78%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39–1.93 (8H, м, $(\text{CH}_2)_4$); 2.58 (3H, с, 5- CH_3); 3.96–4.09 (1H, м, CH); 4.87 (2H, с, CH_2); 7.20–7.31 (2H, м, аром.); 7.42–7.49 (1H, м, аром.); 8.02–8.05 (1H, м, аром.); 8.13 (1H, с, H-2); 8.25 (1H, д, $J = 5.6$, NH). Масс-спектр, m/z : 325.44 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 66.75; Н 6.29; N 17.38. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.21; N 17.27.

3-(5-Этил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-N-(2-фуранилметил)-1H-индол-1-ацетамид (11c). Выход 74%. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3); 2.94 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2); 4.32 (2H, д, $J = 5.5$, CH_2NH); 4.98 (2H, с, CH_2CO); 6.25 (1H, д, $J = 3.0$, H-3'); 6.27 (1H, д. д, $J = 3.0$, $J = 2.2$, H-4'); 7.21–7.31 (2H, м, аром.); 7.43–7.49 (1H, м, аром.); 7.53 (1H, д, $J = 2.2$, H-5'); 8.07–8.13 (2H, м, аром. + H-2); 8.73 (1H, т, $J = 5.5$, NH). Масс-спектр, m/z : 351.49 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.22; Н 5.24; N 16.05. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65.13; Н 5.18; N 15.99.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. S. Biradar, S. Y. Manjunath, *Indian J. Chem.*, **B43**, 141 (2004).
2. C. J. Swain, R. Baker, C. Kneen, J. Moseley, J. Saunders, *J. Med. Chem.*, **34**, 140 (1991).
3. I. Nicolaou, V. J. Demopoulos, *J. Med. Chem.*, **46**, 417 (2003).
4. D. E. Mais, F. Mohamadi, G. P. Dube, W. L. Kurtz, K. A. Brune, *Eur. J. Med. Chem.*, **26**, 821 (1991).
5. А. М. Королев, Е. И. Лажко, М. Н. Преображенская, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 11, 42 (1991).
6. P. E. Cross, R. P. Dickinson, M. J. Parry, M. J. Randall, *J. Med. Chem.*, **29**, 342 (1986).
7. В. И. Келарев, Г. А. Швехгеймер, *XTC*, 343 (1982). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **18**, 258 (1982)].
8. V. A. Monge, M. M. Rabbani, E. Fernandez-Alvarez, *Bol. Soc. Quim. Peru.*, **49**, No. 2, 120 (1983).
9. R. A. Karakhanov, V. I. Kelarev, A. S. Kokosova, I. M. Nasyrov, Z. Ya. Kusnetzova, in: *Proc. 5th Conf. Appl. Chem. Unit. Oper. and Process, Balatonfured, 3–7 September 1989:405th Event Eur. Fed. Chem.*, Budapest, 1989, vol. 2, p. 446.
10. A. H. Farghaly Abdel-Rahman, *J. Chin. Chem. Soc.*, **51**, No. 1, 147 (2004).
11. C. J. Swain, R. Baker, C. Kneen, J. Moseley, J. Saunders, *J. Med. Chem.*, **34**, 140 (1991).
12. O. Ottoni, R. Cruz, R. Alves, *Tetrahedron*, **54**, 13915 (1998).

ЗАО "ИИХР",
Химки 141401, Московская область, Россия
e-mail: alyabjev@ihr.ru

Поступило 06.06.2008