

В. С. Толкунов*, А. Б. Ересько, А. И. Хижан, О. В. Шишкин^а,
Г. В. Паламарчук^а, С. В. Толкунов

ГЕТЕРОЦИКЛИЗАЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ
2-АЦИЛИНДОЛИЛ-3-УКСУСНЫХ КИСЛОТ ГИДРАЗИНОМ.
СИНТЕЗ
2,3-ДИГИДРО-2-ОКСО-5-R¹-1Н-[1,2]ДИАЗЕПИНО[4,5-*b*]ИНДОЛОВ

Гетероциклизации гидразонов 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты и ее амидов, в отличие от аналогично построенных производных фенилуксусной кислоты, не приводят к 2,3-дигидро-2-оксо-5-R¹-1Н-[1,2]дiazепино[4,5-*b*]индолам, а протекают с образованием 2-аминоиндоло[2,3-*c*]пиридин-3(2Н)-она или азинов 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты. 2,3-Дигидро-2-оксо-5-R¹-1Н-[1,2]дiazепино[4,5-*b*]индолы получены реакцией перхлоратов 1-алкил-3-аминоацетилиндоло[2,3-*c*]пирилия или метиловых эфиров 2-ацетил(пропионил)индолил-3-уксусной кислоты с гидразингидратом.

Ключевые слова: 2-аминоиндоло[2,3-*c*]пиридин-3(2Н)-он, гидразингидрат, гидразоны 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты, 2,3-дигидро-2-оксо-5-R¹-1Н-[1,2]дiazепино[4,5-*b*]индолы.

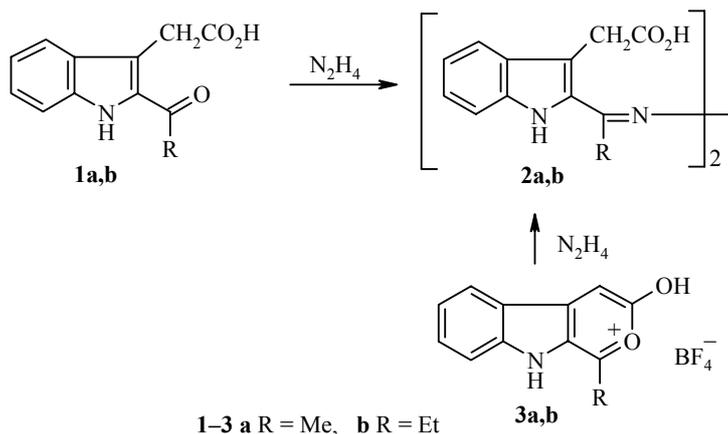
Интерес к производным 2,3-бензодiazепинов связан с широким спектром биологического действия на центральную нервную систему [1–7]. Среди 2,3-бензодiazепинов найдены транквилизаторы, соединения, обладающие антиконвульсивным действием [2–4]. В клинической практике находит применение транквилизатор Tofizoran – соединение 2,3-бензодiazепинового ряда [1]. Большое внимание уделено синтезу и изучению психофармакологических свойств diaзепинов, конденсированных с различными гетероциклическими системами [3, 4, 6].

Известные пути получения производных 2,3-бензодiazепин-4-онов основаны на взаимодействии 2-ароил-4,5-диметоксифенилуксусных кислот с гидразином [2, 8–10]. 3Н-[1,2]Дiazепино[5,6-*b*]индолы получены циклизацией этилового эфира 2-формил(ацетил)индолил-2-уксусной кислоты гидразингидратом [11–13].

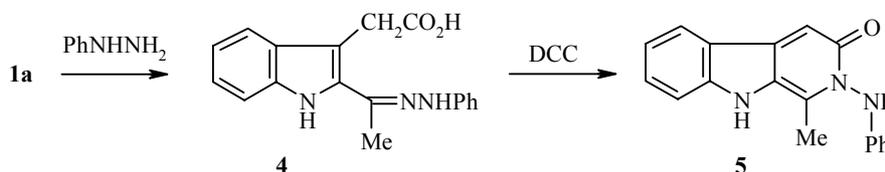
Недавно нами было показано, что реакции 2-ацетилбензо[*b*]фуран-3-уксусной кислоты и ее производных – эфиров, амидов с гидразингидратом приводят не к соответствующим бензофуродiazепинам, а к 2-аминобензофуоро[2,3-*c*]пиридин-3(2Н)-онам или азинам 2-ацетилбензо[*b*]фуран-3-уксусной кислоты [14].

В настоящей работе исследованы пути синтеза diaзепино[4,5-*b*]индолов взаимодействием солей 3-R¹R²-аминоиндоло[2,3-*c*]пирилия с гидразингидратом, а также гетероциклизацией производных 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты **1a** и ее производных – эфиров и амидов с гидразингидратом.

При нагревании 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (**1a**) и 2-пропионилиндолил-3-уксусной кислоты (**1b**) с гидразингидратом в спирте или их натриевых солей в воде с последующим подкислением уксусной кислотой происходит образование азинов **2a,b**, которые получают также при кипячении борофторидов 1-метил(этил)-3-оксииндоло[2,3-*c*]пирилия **3a,b** с гидразингидратом. В отличие от 2-ацетилбензо[*b*]фуран-3-уксусной кислоты при образовании азинов декарбоксилирование не происходит [14].



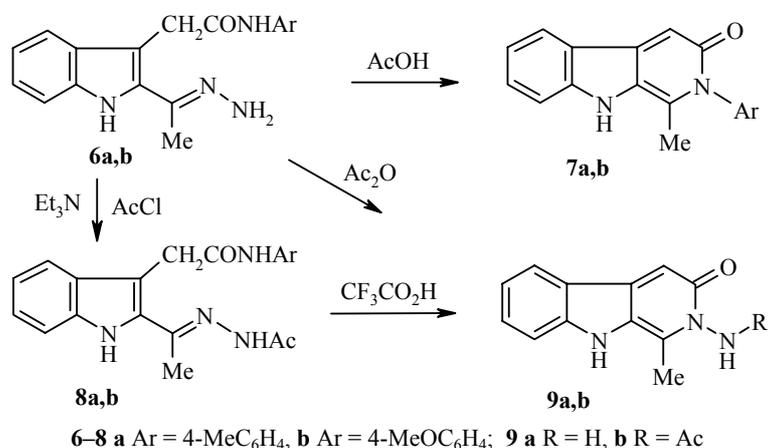
Взаимодействие кетокислоты **1a** с фенилгидразином в спирте приводит к фенилгидразону 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (**4**). Гетероциклизацию фенилгидразона **4** осуществляли действием дициклогексилкарбодимида (DCC). Выделенное соединение представляет собой 1-метил-2-фениламиноиндоло[2,3-*c*]пиридин-3(2H)-он (**5**).



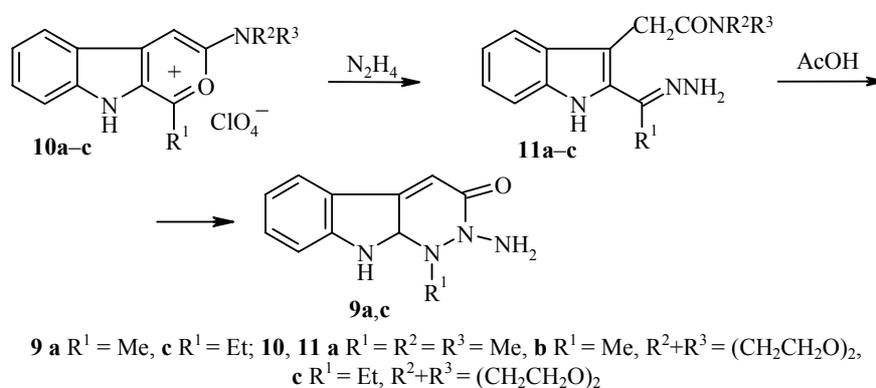
Ранее нами было показано, что при нагревании перхлоратов 1-метил-3-ариламиноиндоло[2,3-*c*]пирилия или ариламидов 2-ацетилиндолил-3-уксусных кислот с гидразингидратом в спирте образуются исключительно гидразоны ариламидов 2-ацетилиндолил-3-уксусных кислот **6**, причем гидролиз амидов не происходит даже при длительном кипячении реакционной смеси [15]. Мы обнаружили, что дальнейшие гетероциклизации гидразонов **6** проходят только в кислых средах. Причем при кипячении гидразонов **6a,b** в уксусной кислоте были выделены 2-арил-1-метилиндоло[2,3-*c*]пиридин-3(2H)-оны **7a,b**, что, вероятно, связано с гидролизом гидразонов **6a,b** и последующим кислотно-основным катализом, приводящим к 2-арилпроизводным **7a,b** [15]. В трифторуксусной кислоте гидразоны **6a,b** превращаются в 2-амино-1-метилиндоло[2,3-*c*]пиридин-3(2H)-оны **9**.

Ацетилгидразоны **8a,b**, полученные обработкой соответствующих

гидразонов **6a,b** хлористым ацетилем в ТГФ в присутствии триэтиламина, и в уксусной, и в трифторуксусной кислотах циклизируются в 1-метил-2-ацетиламиноиндоло[2,3-*c*]пиридин-3(2H)-он (**9b**), который получают также прямым нагреванием гидразонов **6a,b** в уксусном ангидриде.



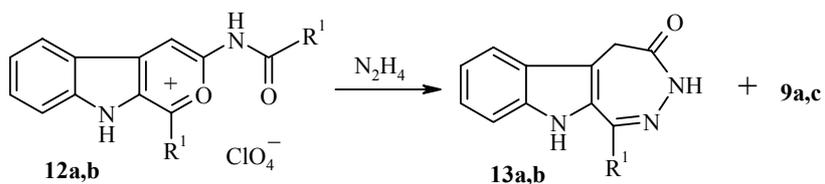
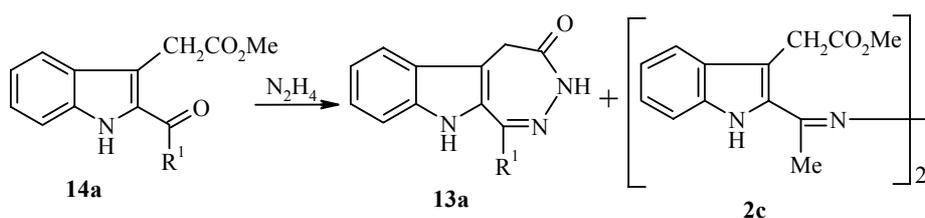
Перхлораты 1-метил(этил)-3-диметиламино(морфолино)индоло[2,3-*c*]пирилия **10a-c** с гидразингидратом в спирте реагируют аналогично солям 3-ариламиноиндоло[2,3-*c*]пирилия, т. е. с образованием гидразонов диметиламида(морфолида) 2-ацетил(пропионил)индолил-3-уксусной кислоты **11a-c**. Гетероциклизация последних как в уксусной, так и в трифторуксусной кислотах приводит к известным 1-метил(этил)-2-аминоиндоло[2,3-*c*]пиридин-3(2H)-онам **9a,c**.



В отличие от перхлоратов 3-ариламино- и 3-диалкиламинопирилия **10a-c** перхлораты 1-метил(этил)-3-ацетиламиноиндоло[2,3-*c*]пирилия **12a,b** реагируют с гидразингидратом с образованием 2,3-дигидро-2-оксо-5-R¹-1H-[1,2]дiazеино[4,5-*b*]индолов **13a,b** в смеси с небольшими количествами 2-аминопроизводных **9a,c**. Diazеино[4,5-*b*]индол **13a** получен также циклизацией метилового эфира 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты **14a** с гидразингидратом. В этом случае, хромато-масс-спектральный анализ реакционной массы превращения эфира **14a** показал присутствие азина метилового эфира 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты **2c**.

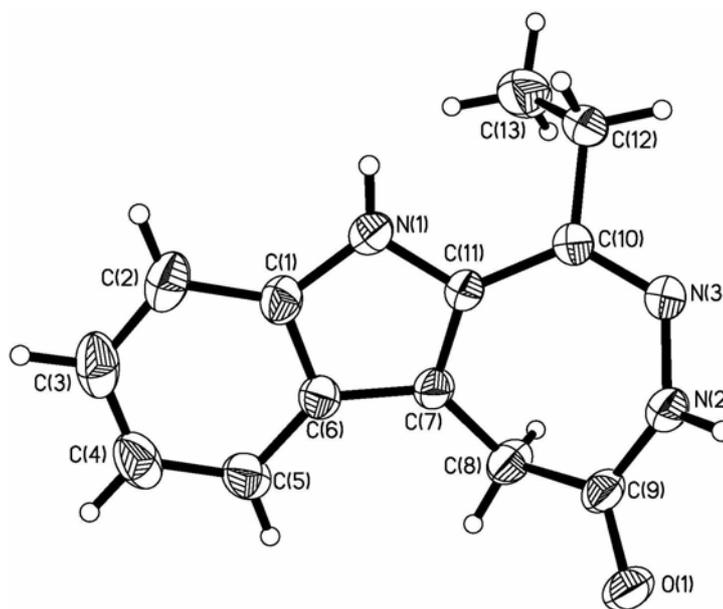
Характеристики синтезированных соединений

Со- еди- нение	Брутто- формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, % (метод)
		C	H	Cl	N		
2a	C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₄	<u>66.88</u>	<u>5.08</u>	–	<u>13.10</u>	235–236	78
		66.97	5.15		13.02		
2b	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄	<u>68.03</u>	<u>5.79</u>	–	<u>12.28</u>	172–173	80
		68.11	5.72		12.22		
2c	C ₂₆ H ₂₆ N ₄ O ₄	<u>68.25</u>	<u>5.61</u>	–	<u>12.11</u>	237–238 (с разл.)	32
		68.11	5.72		12.22		
4	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂	<u>70.25</u>	<u>5.62</u>	–	<u>13.75</u>	163–164	74
		70.34	5.58		13.67		
5	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O	<u>74.63</u>	<u>5.29</u>	–	<u>14.65</u>	246–247	67
		74.72	5.23		14.52		
6b	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₂	<u>67.98</u>	<u>5.81</u>	–	<u>16.76</u>	185–186	93
		67.84	5.99		16.65		
8a	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>69.71</u>	<u>6.23</u>	–	<u>15.36</u>	265–266	89
		69.59	6.12		15.46		
8b	C ₂₁ H ₂₂ N ₄ O ₃	<u>66.58</u>	<u>5.75</u>	–	<u>14.91</u>	256–257	89
		66.65	5.86		14.80		
9a	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O	<u>67.42</u>	<u>5.39</u>	–	<u>19.54</u>	282–283	92 (А), 83 (Б)
		67.59	5.20		19.71		
9b	C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	<u>65.97</u>	<u>5.10</u>	–	<u>16.55</u>	264–265 (с разл.)	87
		65.87	5.13		16.46		
9c	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O	<u>68.60</u>	<u>5.66</u>	–	<u>18.59</u>	258–259 (с разл.)	90
		68.71	5.77		18.49		
10a	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₅	<u>51.55</u>	<u>4.53</u>	<u>10.80</u>	<u>8.71</u>	>300	86
		51.46	4.63	10.85	8.57		
10b	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₆	<u>52.21</u>	<u>4.54</u>	<u>9.55</u>	<u>7.69</u>	>300	90
		52.11	4.65	9.61	7.60		
10c	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O ₆	<u>53.45</u>	<u>5.08</u>	<u>9.19</u>	<u>7.44</u>	292–293	78
		53.34	5.00	9.26	7.32		
11a	C ₁₄ H ₁₈ N ₄ O	<u>64.98</u>	<u>7.12</u>	–	<u>21.75</u>	204–205	73
		65.09	7.02		21.69		
11b	C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂	<u>64.06</u>	<u>6.63</u>	–	<u>18.75</u>	230–231	76
		63.98	6.71		18.65		
11c	C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₂	<u>64.79</u>	<u>7.29</u>	–	<u>17.69</u>	224–225	80
		64.95	7.05		17.82		
12a	C ₁₄ H ₁₃ BF ₄ N ₂ O ₂	<u>51.13</u>	<u>4.10</u>	–	<u>8.66</u>	211–212 (с разл.)	44
		51.26	3.99		8.54		
12b	C ₁₆ H ₁₇ BF ₄ N ₂ O ₂	<u>53.81</u>	<u>4.93</u>	–	<u>7.75</u>	189–190 (с разл.)	40
		53.96	4.81		7.87		
13a	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O	<u>67.70</u>	<u>5.11</u>	–	<u>19.79</u>	270 (с разл.)	47 (А), 52 (Б)
		67.59	5.20		19.71		
13b	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O	<u>68.84</u>	<u>5.64</u>	–	<u>18.38</u>	218–219	54 (А)
		68.71	5.77		18.49		



12–14 a R¹ = Me, b R¹ = Et

В спектре ЯМР ¹H диазепинов **13a,b** содержатся синглетные сигналы протонов Н-5 при 3.56 и групп NHCO в области 10.6 м. д., что свидетельствует о нахождении этих соединений в лактамной форме. Интересно, что по данным работы [13] изомерный 1-метил-3Н-[1,2]дiazепино[5,6-*b*]-индол в растворе ДМСО находится в лактимной форме.



Строение молекулы 2,3-дигидро-2-оксо-5-этил-1Н-[1,2]дiazепино[4,5-*b*]индола (**13b**), по данным РСА

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
2a	2.51 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 4.09 (2H, с, CH_2); 7.07 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.17 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.44 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.58 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 11.28 (1H, с, NH); 12.12 (1H, с, COOH)
2b	1.15 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3CH_2); 3.08 (3H, к, $J = 7.4$, CH_3CH_2); 4.09 (2H, с, CH_2); 7.02 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.16 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.43 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.55 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 11.21 (1H, с, NH); 12.03 (1H, с, COOH)
2c	2.53 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.64 (1H, с, OCH_3); 4.15 (2H, с, CH_2); 7.07 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.20 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.43 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.61 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 11.24 (1H, с, NH)
4	2.37 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.97 (2H, с, CH_2); 6.73 (1H, т, $J = 6.0$, H-4'); 6.95 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.06 (1H, т, $J = 8.0$, H-5); 7.18–7.29 (4H, м, H аром.); 7.36 (1H, д, $J = 8.0$, H-7); 7.46 (1H, д, $J = 8.0$, H-4); 9.13 (1H, с, NH); 10.84 (1H, с, 1-NH); 11.97 (1H, с, COOH)
5	2.68 (3H, с, 1- CH_3); 6.63 (2H, д, $J = 7.6$, H-2',6'); 6.87 (1H, т, $J = 7.6$, H-4'); 7.06 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.15 (2H, т, $J = 7.6$, H-3',5'); 7.33 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.45 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.97 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 9.03 (1H, с, NH); 10.75 (1H, с, 9-NH)
6b	2.26 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.71 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.78 (2H, с, CH_2); 6.72 (4H, д, $J = 9.0$, H-3',5'); 6.83 (2H, с, NH_2); 6.98 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.06 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.30 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 7.43 (2H, д, $J = 9.0$, H-2',6'); 7.62 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 10.48 (1H, с, CONH); 10.91 (1H, с, 1-NH)
8a	2.16 (6H, с, COCH_3 и 4'- CH_3); 2.40 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.89 (2H, с, CH_2); 7.00 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 7.08 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 7.15 (1H, т, $J = 7.7$, H-5); 7.39 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.44 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'); 7.78 (1H, д, $J = 7.7$, H-4); 10.29 (1H, с, CH_3CONH); 10.89 (1H, с, CH_2CONH); 11.38 (1H, с, 1-NH)
8b	2.19 (3H, с, COCH_3); 2.41 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}$); 3.70 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.91 (2H, с, CH_2); 6.68 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 7.04 (1H, т, $J = 7.4$, H-6); 7.11 (1H, т, $J = 7.4$, H-5); 7.34 (1H, д, $J = 7.4$, H-7); 7.52 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'); 7.84 (1H, д, $J = 7.4$, H-4); 10.15 (1H, с, CH_3CONH); 10.70 (1H, с, CH_2CONH); 11.07 (1H, с, 1-NH)
9a	2.67 (3H, с, 1- CH_3); 6.40 (2H, с, NH_2); 6.88 (1H, с, H-4); 7.03 (1H, т, $J = 7.6$, H-7); 7.31 (1H, д, $J = 7.6$, H-8); 7.43 (1H, т, $J = 7.6$, H-6); 7.97 (1H, д, $J = 7.6$, H-5); 10.68 (1H, с, 9-NH)
9b	2.08 (3H, с, COCH_3); 2.42 (3H, с, 1- CH_3); 6.88 (1H, с, H-4); 7.01 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.27 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.45 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.97 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 10.48 (1H, с, CONH); 10.79 (1H, с, 9-NH)
9c	1.32 (3H, т, $J = 7.6$, 1- CH_2CH_3); 3.13 (3H, к, $J = 7.6$, 1- CH_2CH_3); 5.97 (2H, с, NH_2); 6.71 (1H, с, H-4); 6.93 (1H, т, $J = 8.2$, H-7); 7.21 (1H, д, $J = 8.2$, H-8); 7.28 (1H, т, $J = 8.2$, H-6); 7.79 (1H, д, $J = 8.2$, H-5); 10.30 (1H, с, 9-NH)
10a	2.85 (3H, с, 1- CH_3); 3.37 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 7.20 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.41 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.63 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.69 (1H, с, H-4); 8.21 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 11.43 (1H, с, 9-NH)
10b	2.83 (3H, с, 1- CH_3); 3.57–3.89 (8H, м, морфолин); 7.22 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.44 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.66 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.71 (1H, с, H-4); 8.22 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 11.52 (1H, с, 9-NH)
10c	1.33 (3H, т, $J = 7.3$, 1- CH_2CH_3); 2.89 (3H, к, $J = 7.3$, 1- CH_2CH_3); 3.30 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 7.12 (1H, т, $J = 8.0$, H-7); 7.32 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.54 (1H, т, $J = 8.0$, H-6); 7.60 (1H, с, H-4); 8.09 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 11.28 (1H, с, 9-NH)

Окончание таблицы 2

1	2
11a	2.11 (3H, с, CH ₃ C=N); 2.88 (3H, с, NCH ₃); 3.04 (3H, с, NCH ₃); 3.99 (2H, с, CH ₂); 5.99 (2H, с, NH ₂); 6.89 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-6); 7.02 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-5); 7.29 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-7); 7.44 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-4); 10.59 (1H, с, 1-NH)
11b	2.09 (3H, с, CH ₃ C=N); 3.36–3.53 (8H, м, морфолин); 4.01 (2H, с, CH ₂); 6.28 (2H, с, NH ₂); 6.91 (1H, т, <i>J</i> = 7.8, H-6); 7.02 (1H, т, <i>J</i> = 7.8, H-5); 7.30 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-7); 7.47 (1H, д, <i>J</i> = 7.8, H-4); 10.81 (1H, с, 1-NH)
11c	1.05 (3H, т, <i>J</i> = 7.3, 1-CH ₂ CH ₃); 2.63 (3H, к, <i>J</i> = 7.3, 1-CH ₂ CH ₃); 3.32–3.51 (8H, м, морфолин); 4.01 (2H, с, CH ₂); 6.48 (2H, с, NH ₂); 6.89 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-6); 7.00 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-5); 7.28 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-7); 7.47 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-4); 10.78 (1H, с, 1-NH)
13a	2.44 (3H, с, 5-CH ₃); 3.56 (2H, с, 1-CH ₂); 7.13 (1H, т, <i>J</i> = 8.1, H-8); 7.26 (1H, т, <i>J</i> = 8.1, H-9); 7.44 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-7); 7.71 (1H, д, <i>J</i> = 8.1, H-10); 10.64 (1H, с, CONH); 11.49 (1H, с, 6-NH)
13b	1.19 (3H, т, <i>J</i> = 7.3, 5-CH ₂ CH ₃); 2.85 (3H, к, <i>J</i> = 7.3, 5-CH ₂ CH ₃); 3.48 (2H, с, 1-CH ₂); 7.05 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-8); 7.17 (1H, т, <i>J</i> = 8.0, H-9); 7.38 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-7); 7.59 (1H, д, <i>J</i> = 8.0, H-10); 10.23 (1H, с, CONH); 11.13 (1H, с, 6-NH)

Строение 2,3-дигидро-2-оксо-5-этил-1H-[1,2]дiazепино[4,5-*b*]индола (**13b**) установлено рентгеноструктурным исследованием (рисунок). Семичленный гетероцикл находится в конформации ванна. Атомы C(8), C(10) и N(3) отклонены от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла на 0.62, 0.57 и 0.64 Å соответственно. Угол между плоскостями, проведенными через атомы C(7), C(8), C(10), C(11) и C(8), C(9), N(2) и N(3), составляет 60.6°. Этильная группа заметно развернута относительно плоскости индольного фрагмента (торсионные углы N(1)–C(11)–C(10)–C(12) и C(11)–C(10)–C(12)–C(13) составляют –27.9(1)° и –54.6(1)° соответственно).

Конфигурация атома азота амидного фрагмента несколько отклоняется от планарной. Сумма валентных углов центрированных на атоме N(2) равна 358°.

Т а б л и ц а 3

Масс-спектры синтезированных соединений

Соединение	<i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %)*
2a	430 [M] (30), 342 (70), 171 (40), 155 (10), 129 (15), 63 (15), 44 (100)
2b	370 (20), 341 (15), 185 (40), 169 (17), 155 (15), 130 (13), 77 (9), 44 (100)
2c	459 [M + 1] ⁺ (100)
5	289 [M] (30), 197 (41), 169 (65), 127 (12), 101 (13), 93 (100), 77 (16), 65 (30), 51 (12), 42 (28)
9b	255 [M] (100), 238 (15), 213 (48), 197 (50), 184 (41), 169 (30), 154 (25), 127 (20), 115 (10), 101 (13), 77 (15), 51 (11), 43 (53)
13a	213 [M] (100), 197 (12), 184 (100), 169 (10), 154 (16), 128 (13)

* Приведены наиболее интенсивные пики; для соединения **2c** масс-спектр получен методом ВЖХ (МСД).

В кристалле молекулы соединения **13b** образуют centrosymmetricные

димеры за счет межмолекулярной водородной связи N(2)–H(2A)...O(1)' ($-x, 1-y, -z$) (расстояние Н...О 2.11 Å, угол N–H...О 178°). Посредством межмолекулярной водородной связи N(1)–H(1A)...O(1)' ($x + 1, y, z$) (расстояние Н...О 1.99 Å, угол N–H...О 173°) димеры образуют цепочки вдоль кристаллографического направления (1 0 0). Соседние цепочки димеров связаны между собой за счет образования слабых водородных связей С–Н...π между группой С(8)–Н(8А) и π-системой бензольного кольца соседней молекулы (расстояние Н(8А)...С(4) 2.76 Å, сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [16]).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборах Gemini-200 (200 МГц), Bruker DRX500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе Finnigan MAT Inco-50, энергия ионизирующих электронов 70 эВ. Хромато-масс-спектры записаны на спектрометре Agilent 1100 LC/MSD VL, способ ионизации АРСІ (химическая позитивная ионизация при атмосферном давлении). Параметры хроматографической колонки: длина 50 мм, диаметр 4.6 мм, неподвижная фаза – ZORBAX SB-C18, растворитель ацетонитрил–вода, 95:5, 0.1% трифторуксусная кислота, градиентное элюирование, скорость подачи растворителя 3.0 мл/мин. Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки Merck 60.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1–3.

Рентгеноструктурное исследование. Кристаллы соединения **13b** триклинные (хлороформ–ацетонитрил, 3:1), $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$, при 293 К: $a = 7.4495(4)$, $b = 7.8021(5)$, $c = 10.30798(6)$ Å, $\alpha = 102.876(5)$, $\beta = 94.570(5)$, $\gamma = 100.536(5)^\circ$, $V = 569.65(6)$ Å³, $M_r = 227.26$, $Z = 2$, пространственная группа $P\bar{1}$, $d_{\text{выч}} = 1.325$ г/см³, $\mu(\text{MoK}\alpha) = 0.087$ мм⁻¹, $F(000) = 240$. Рентгеноструктурное исследование соединения **13b** проведено при 20 °С на дифрактометре Xcalibur-3 (MoK α -излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{max}} = 60^\circ$). Измерено 8233 отражений, из них 3296 независимых ($R_{\text{int}} = 0.021$).

Структура расшифрована прямым методом и уточнена по F^2 полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по комплексу программ SHELXTL [17]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. Окончательные значения факторов расходимости: $wR_2 = 0.095$ по 7900 отражениям ($R_1 = 0.035$ по 2315 отражениям с $F > 4\sigma(F)$, $S = 0.947$). Координаты атомов, геометрические параметры молекулы и кристаллографические данные депонированы в Cambridge Crystallographic Data Centre (депонент CCDC 673503).

2-Ацетилиндолил-3-уксусная кислота (**1a**), 2-пропионилиндолил-3-уксусная кислота (**1b**) и их метиловые эфиры **14a,b** получены по методике [18].

Получение азинов 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (2a) и 2-пропионилиндолил-3-уксусной кислоты (2b) (общая методика). А. К раствору 10 ммоль соединений **1a,b** в водном растворе гидрокарбоната натрия добавляют 2.5 г (50 ммоль) гидразингидрата, кипятят 1 ч, охлаждают и подкисляют уксусной кислотой до pH < 7. Выпавший осадок отфильтровывают. Промывают спиртом и водой. Соединение **2a** кристаллизуют из водного ДМСО, соединение **2b** – из метанола.

Б. Смесь (10 ммоль) соответствующих борофторидов 1-метил(этил)-3-оксииндоло[2,3-с]пирилия **3a,b** [18], 2.5 г (50 ммоль) гидразингидрата в 30 мл метанола

кипятят 1 ч. Охлаждают, кристаллы **2a,b** отфильтровывают. Промывают спиртом и водой.

Фенилгидразон 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (4). К раствору 2.3 г (10 ммоль) соединения **1a** в изопропиловом спирте добавляют 1.62 г (15 ммоль) фенилгидразина и смесь кипятят 1 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным изопропиловым спиртом. Кристаллизуют из метанола.

1-Метил-2-фениламиноиндоло[2,3-с]пиридин-3(2H)-он (5). К раствору 1 г (3.1 ммоль) соединения **4** в 20 мл хлористого метилена добавляют 0.72 г (3.5 ммоль) дициклогексилкарбодиимида, перемешивают 5 ч. Дициклогексимочевину отфильтровывают, промывают хлористым метиленом. Фильтрат упаривают. Остаток кристаллизуют из изопропилового спирта.

Гидразон 4-метилфениламида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (6a) получают из перхлората 1-метил-3-(4-метилфениламино)индоло[2,3-с]пиридия [15].

Гидразон 4-метоксифениламида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (6b) получают из перхлората 1-метил-3-(4-метокси-фениламино)индоло[2,3-с]-пиридия [15] аналогично соединению **6a**. Кристаллизуют из метанола.

1-Метил-2-(4-метилфениламино)индоло[2,3-с]пиридин-3(2H)-он (7a) получают кипячением гидразона **6a** в ледяной уксусной кислоте 2 ч. Соединение **7a** спектрально идентично синтезированным ранее образцам [15], а температура плавления их смешанной пробы депрессии не дает.

1-Метил-2-(4-метоксифениламино)индоло[2,3-с]пиридин-3(2H)-он (7b) получают кипячением гидразона **6b** в ледяной уксусной кислоте 2 ч. Соединение **7b** идентично синтезированным ранее образцам [15], а температура плавления их смешанной пробы депрессии не дает.

N-Ацетилгидразон 4-метилфениламида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (8a). К раствору 0.64 г (2 ммоль) гидразона **6a** и 0.3 мл триэтиламина в ТГФ при перемешивании и охлаждении прибавляют 0.157 г (2 ммоль) ацетилхлорида, перемешивают 1 ч, доводят до кипения, охлаждают и выливают в воду. Осадок отфильтровывают. Кристаллизуют из ДМСО.

N-Ацетилгидразон 4-метоксифениламида 2-ацетилбензо[b]фуран-3-уксусной кислоты (8b) получают из гидразона **6b** аналогично соединению **8a**. Кристаллизуют из ДМСО.

2-Амино-1-метилиндоло[2,3-с]пиридин-3(2H)-он (9a). А. Раствор 1 г гидразонов ариламидов 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты **6a,b** кипятят 1 ч в 20 мл трифторуксусной кислоты. Трифторуксусную кислоту удаляют в вакууме. Прибавляют 50 мл воды и остатки трифторуксусной кислоты нейтрализуют добавлением водного раствора аммиака до pH >7. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Кристаллизуют из спирта.

Б. Получают по методике, аналогичной методике А, используя гидразоны алкиламинов 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты **11a,b** и уксусную кислоту.

Соединения **9a**, полученные по способам А и Б, спектрально идентичны. Проба смешения депрессии температуры плавления не дает.

2-Ацетиламино-1-метилиндоло[2,3-с]пиридин-3(2H)-он (9b). А. К раствору 0.96 г (3 ммоль) гидразона **6a** в ТГФ прибавляют 0.2 г (4 ммоль) уксусного ангидрида. Раствор доводят до кипения, охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают. Кристаллизуют из 2-пропанола.

Б. Растворяют 0.38 г (1 ммоль) N-ацетилгидразона 4-метилфениламида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (**8a**) в 20 мл уксусной кислоты и кипятят 1 ч.

Раствор охлаждают, разбавляют 50 мл воды и нейтрализуют уксусную кислоту

добавлением 10% водного раствора аммиака до pH >7. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Кристаллизуют из 2-пропанола. Соединения **9b**, полученные по способам А и Б, спектрально идентичны. Проба смешения депрессии температуры плавления не дает.

2-Амино-1-этилиндоло[2,3-с]пиридин-3(2H)-он (9c) получают из гидразона **11c** аналогично соединению **9a** (способ Б). Кристаллизуют из 2-пропанола.

Перхлорат 1-метил-3-диметиламиноиндоло[2,3-с]пирилия (10a) получают по методике [19] циклизацией диметиламида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты [18].

Перхлорат 3-морфолино-1-метилиндоло[2,3-с]пирилия (10b) получают по методике [19] циклизацией морфолида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты [18].

Перхлорат 3-диметиламино-1-этилиндоло[2,3-с]пирилия (10c) получают по методике [19] циклизацией морфолида 2-пропионилиндолил-3-уксусной кислоты [18].

Гидразон диметиламида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (11a). К суспензии 10 ммоль перхлората пирилия **10a** в 50 мл изопропилового спирта прибавляют 5 мл 60% гидразингидрата и кипятят 1.5 ч. Охлаждают, прибавляют 50 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Кристаллизуют из 2-пропанола.

Гидразон морфолида 2-ацетилиндолил-3-уксусной кислоты (11b) получают из перхлората 1-метил-3-морфолиноиндоло[2,3-с]пирилия (**10b**) аналогично гидразону **11a**. Кристаллизуют из 2-пропанола.

Гидразон морфолида 2-пропионилиндолил-3-уксусной кислоты (11c) получают из перхлората **10c** аналогично гидразону **11a**. Кристаллизуют из 2-пропанола.

Перхлорат 3-ацетиламино-1-метилиндоло[2,3-с]пирилия (12a) получают ацилированием индолил-3-ацетонитрила уксусным ангидридом в присутствии эфира трехфтористого бора по методике, аналогичной [20].

Перхлорат 3-ацетиламино-1-этилиндоло[2,3-с]пирилия (12b) получают ацилированием индолил-3-ацетонитрила ангидридом пропионовой кислоты в присутствии эфира трехфтористого бора по методике, аналогичной [20].

2,3-Дигидро-2-оксо-5-R-1H-[1,2]дiazеино[4,5-b]индолы 13a,b. А. К суспензии 10 ммоль соответствующего перхлората пирилия **12a,b** в 50 мл изопропилового спирта прибавляют 5 мл 98% гидразингидрата и кипятят 30 мин. Охлаждают, прибавляют 50 мл воды и нейтрализуют избыток гидразина прибавлением уксусной кислоты до pH <7, экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают водой. Растворитель удаляют. Соединения **13a** и **13b** очищают методом препаративной хроматографии: соединение **13a**, R_f 0.13, элюент хлороформ-метанол, 20:1, соединение **13b**, R_f 0.45, элюент хлороформ-ацетонитрил, 3:1.

Б. К раствору 5 ммоль метилового эфира кетокислоты **14a** [18] в 50 мл 2-пропанола прибавляют 0.75 мл 98% гидразингидрата и кипятят 2 ч. Охлаждают, прибавляют 30 мл воды и нейтрализуют избыток гидразина прибавлением уксусной кислоты до pH <7. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Разделение соединений **13a** и **2c** проводят методом препаративной хроматографии, элюент хлороформ-метанол, 20:1, **2c**, R_f 0.43, кристаллизуют из спирта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. E. J. Horvath, K. Horvath, T. Hamori, M. I. K. Fekete, S. Solyom, M. Palkovits, *Progress in Neurobiology*, **60**, 309 (2000).
2. T. Seppala, E. Palva, M. Mattila, K. Korttila, R. Shrotriya, *Psychopharmacology*, **69**, 209 (1980).
3. A. De Sarro, G. De Sarro, R. Gitto, S. Grasso, N. Micale, M. Zappala, *Farmaco*, 916

- 54, 178 (1999).
4. G. De Sarro, R. Gitto, M. Zappala, A. Chimirri, *Farmaco*, **57**, 129 (2002).
 5. A. Chimirri, R. Gitto, S. Quartarone, V. Orlando, A. De Sarro, G. De Sarro, *Farmaco*, **57**, 759 (2002).
 6. A. Chimirri, G. De Sarro, A. De Sarro, R. Gitto, S. Quartarone, M. Zappala, A. Constanti, V. Libri, *J. Med. Chem.*, **41**, 3409 (1998).
 7. M. Zappala, R. Gitto, F. Bevacqua, S. Quartarone, A. Chimirri, M. Rizzo, G. De Sarro, A. De Sarro, *J. Med. Chem.*, **43**, 4834 (2000).
 8. R. Gitto, M. L. Barreca, L. De Luca, G. De Sarro, G. Ferreri, S. Quartarone, E. Russo, A. Constanti, A. Chimirri, *J. Med. Chem.*, **46**, 197 (2003).
 9. F. Gatta, D. Piazza, M. R. Del Giudice, M. Massotti, *Farmaco*, **40**, 942 (1985).
 10. F. Bevacqua, A. Basso, R. Gitto, M. Bradly, A. Chimirri, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7683 (2001).
 11. A. Monge, M. T. Martinez, J. A. Palop, J. M. Mateo, E. Fernandez-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.*, **18**, 889 (1981).
 12. A. Monge, M. T. Martinez, J. A. Palop, T. Goni, E. Fernandez-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 381 (1984).
 13. A. Monge, J. A. Palop, T. Goni, A. Martinez, E. Fernandez-Alvarez, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 1445 (1985).
 14. V. S. Tolkunov, I. F. Perepichka, V. I. Dulenko, *J. Heterocycl. Chem.*, **42**, 811 (2005).
 15. В. С. Толкунов, Ю. Б. Высоцкий, О. А. Горбань, С. В. Шишкина, О. В. Шишкин, Р. И. Зубатюк, В. И. Дуленко, *ХГС*, 601 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 515 (2005)].
 16. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **58**, 713 (1989).
 17. G. M. Sheldrick, *SHELXTL PLUS. PC Version. A System of Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data*. Rev.5.1. 1998.
 18. H. Plieninger, W. Müller, K. Weinert, *Chem. Ber.*, **97**, 667 (1964).
 19. С. В. Толкунов, М. Н. Кальницкий, Е. А. Земская, *ХГС*, 1552 (1991). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **27**, 1253 (1991)].
 20. Г. Н. Дорофеевко, С. В. Кривун, Е. И. Садекова, *ХГС*, 730 (1971). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **7**, 681 (1971)].

Институт физико-органической химии и углеродимии
им. Л. М. Литвиненко НАН Украины,
Донецк 83114, Украина
e-mail: s_tolkunov@yahoo.com

Поступило 21.03.2008

^aНТК "Институт монокристаллов"
НАН Украины, Харьков 61001, Украина