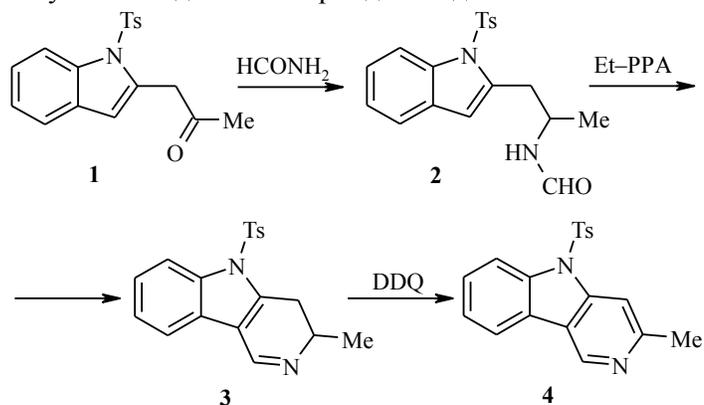


ПРОСТОЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ γ -КАРБОЛИНА

Ключевые слова: индолы, γ -карболины, реакция Бишлера–Напиральского, реакция Лейкарта–Валаха.

Производные γ -карболина и его гидрированные аналоги менее популярны, чем их структурные изомеры β -карболины [1]. Тем не менее, γ -карболины представляют интерес для фармакологии, поскольку среди соединений этого класса найдены вещества обладающие различными видами биологической активности [2–5], поэтому разработка новых путей синтеза каркаса γ -карболина является актуальной. Благодаря доступности производных триптамина, для синтеза β -карболинов широко используются электрофильные циклизации по типу реакций Пикте–Шпинглера, Бишлера–Напиральского и других родственных процессов [1]. Среди методов синтеза γ -карболинов [2, 6–9] аналогичные реакции занимают скромное место [10, 11], что вероятно связано с меньшей доступностью соответствующих аминов.

В этой работе мы сообщаем предварительные данные о новом синтезе γ -карболинов, в котором ключевой стадией является реакция Бишлера–Напиральского. В результате реакции восстановительного аминирования по Лейкарту–Валаху из индола **1** [12] получен амид **2**. Кипячение соединения **2** в этиловом эфире полифосфорной кислоты привело к дигидро- γ -карболину **3**, который нам не удалось выделить в чистом виде. После обработки реакционной смеси с помощью ТСХ наряду с основным продуктом реакции **3** мы наблюдали образование соединения **4**, вероятно, как результат реакции диспропорционирования. Обработка этой смеси 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохиноном (DDQ) привела к γ -карболину **4** с выходом 38% через две стадии.



Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц соответственно) в растворе CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. ИК спектры получены на приборе Shimadzu IR Prestige-21 в таблетках KBr.

N-[1-(Тозил-1H-индол-2-ил)-2-пропил]формаид (2). Смесь 5 г (15 ммоль) соединения **1** и 100 мл формамида кипятят 40 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливают в 1 л воды. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси CH_2Cl_2 –гексан. Выход 4.0 г (75%), белый порошок. Полученное соединение используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

3-Метил-5-тозил-5H-пиридо[4,3-b]индол (4). Смесь 2 г (5.6 ммоль) соединения **2** и 40 мл этилового эфира ПФК (Et-PPA) кипятят 4 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливают в 300 мл воды, нейтрализуют NaHCO_3 , экстрагируют этилацетатом (3×50 мл). Экстракт сушат Na_2SO_4 , отфильтровывают, обрабатывают углем и удаляют растворитель в вакууме. Остаток растворяют в 15 мл бензола, добавляют 0.2 г DDQ и кипятят 5–7 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливают в 100 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Растворитель удаляют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке в системе бензол–гексан, 1:3. Выход 0.72 г (38%), светло-кремовый порошок. Т. пл. 173–174 °C (из смеси бензол–гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1596, 1456, 1366, 1175, 1153, 980, 708. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (3H, с, CH_3); 2.74 (3H, с, CH_3); 7.14 (2H, д, $J = 8.1$, H Ts); 7.34–7.39 (1H, м, H Ar); 7.46–7.52 (1H, м, H Ar); 7.73 (2H, д, $J = 8.1$, H Ts); 7.92–7.94 (1H, м, H Ar); 8.05 (1H, с, H Py); 8.23–8.26 (1H, м, H Ar); 9.05 (1H, с, H Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.5, 25.1, 108.4, 114.7, 120.0, 120.1, 124.0, 124.4, 126.5 (2C); 127.8, 129.9 (2C); 134.7, 137.9, 141.8, 144.3, 145.5, 156.5. Найдено, %: 67.98; Н 4.57; N 8.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 67.84; Н 4.79; N 8.33.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-00352-а); Министерства образования и науки РФ (проект № 2.1.1/4628

РНПВШ) и фирмы Bayer HealthCare AG (Германия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. И. Дуленко, И. В. Комиссаров, А. Т. Долженко, Ю. А. Николукин, β -Карболины. *Химия и нейробиология*, Наукова Думка, Киев, 1992.
2. P. A. S. Smith, J. H. Boyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 2626 (1951).
3. M. Abou-Gharbia, U. R. Patel, M. B. Webb, J. A. Moyer, T. H. Andree, E. A. Muth, *J. Med. Chem.*, **30**, 1818 (1987).
4. C. A. Harbert, J. J. Plattner, W. M. Welch, A. Weissman, B. K. Koe, *Mol. Pharmacol*, **17**, 38 (1980).
5. C.-S. Lee, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Heterocycles*, **16**, 1081 (1981).
6. J. H. Wynne, W. M. Stalick, *J. Org. Chem.*, **68**, 4854 (2003).
7. T. Iwaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1505 (1999).
8. H. Zhang, R. C. Larock, *Org. Lett.*, **3**, 3083 (2001).
9. M. Somei, F. Yamada, G. Yamamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 191 (1998).
10. Н. Н. Новикова, И. Д. Силенко, Н. Ф. Кучерова, В. А. Загоревский, *ХТС*, 1630 (1976). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **12**, 1340 (1976)].
11. H. Akimoto, A. Kawai, H. Nomura, M. Nagao, T. Kawachi, T. Sugimura, *Chem. Lett.*, 1061 (1977).
12. A. V. Butin, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4113 (2006).

А. В. Бутин*, **А. С. Пилипенко**, **А. А. Милич**,
А. В. Финько

НИИ ХТС Кубанского государственного
технологического университета,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: alexander_butin@mail.ru

Поступило 02.04.2009