

С. А. Маклаков, Ю. И. Смушкевич^а, И. В. Магедов^б

СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(5-АМИНО-2-МЕТИЛ-1Н-ИНДОЛИЛ-3)УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

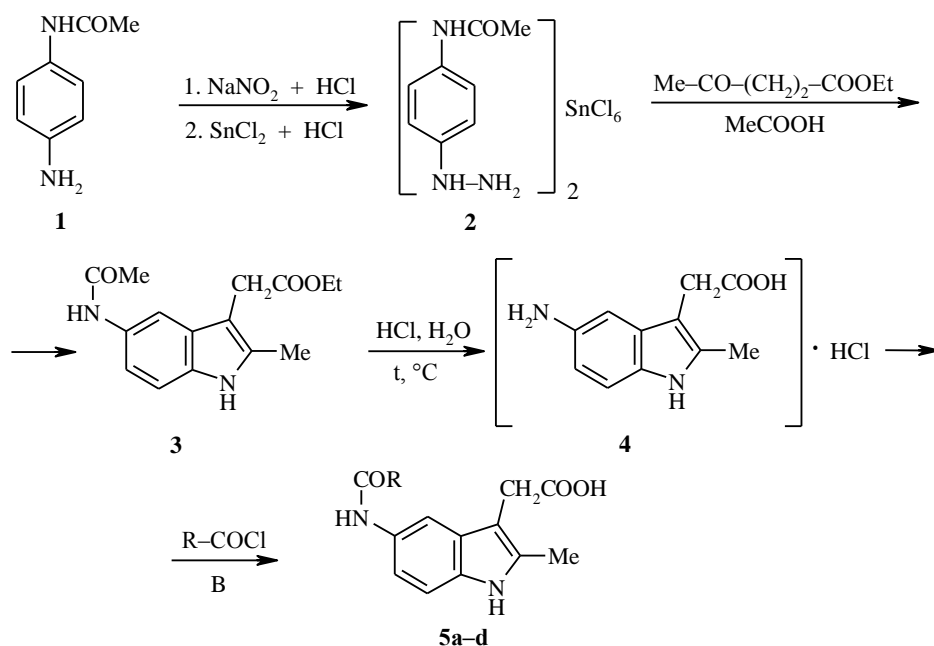
Разработан метод получения индольных соединений, содержащих в бензольном кольце аминогруппу, основанный на индолизации *n*-ацетаминифенилгидразона этиллевулината. Синтезирован ряд производных 2-(5-амино-2-метил-1Н-индол-3-ил)уксусной кислоты по 5-аминогруппе.

Ключевые слова: 2-(5-амино-2-метил-1Н-индол-3-ил)уксусная кислота, N-(4-гидразинофенил)ацетамид, индол, индометацин, реакция Фишера.

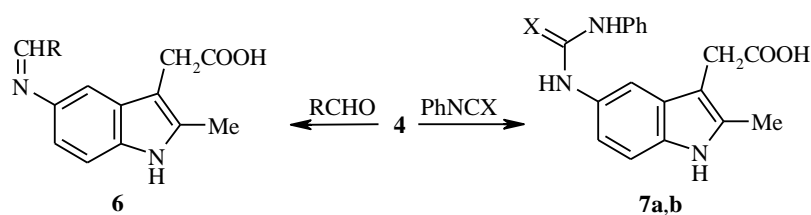
Индометацин (2-[2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1Н-индолил-3]-уксусная кислота) является известным противовоспалительным препаратом [1]. Определенный интерес представляет поиск биологически активных соединений в ряду его аналогов. Настоящая работа посвящена синтезу аналогов индометацина, содержащих вместо метоксигруппы в положении 5 бензольного кольца замещенную аминогруппу при свободном положении 1.

Одним из известных способов введения аминогруппы в бензольное кольцо индольных соединений является циклизация нитрофенилгидразонов альдегидов и кетонов с последующим восстановлением нитрогруппы [2, 3]. Недостатком этого способа является низкий выход продуктов на стадии циклизации нитрофенилгидразонов в индолы. В 1981 г. Корри и Трамантано в процессе синтеза кофермента PQQ циклизацией метил-2-{2-[3-(формиламино)-4-метоксифенилгидразоно]}пропаноата по Фишеру получили метил-6-(формиламино)-5-метокси-1Н-индол-2-карбоксилат с выходом 72% [4]. Результаты этой работы побудили нас осуществить синтез хлорида 3-(карбоксиметил)-2-метил-1Н-индол-5-аммония (**4**) на основе N-(4-гидразинофенил)ацетамида.

Отличительной особенностью разработанного нами метода являются использование соли **2** без выделения свободного N-(4-гидразинофенил)ацетамида на стадии синтеза арилгидразона и циклизация последнего в индол **3** по Фишеру без его предварительного выделения. Выход соединения **3** в расчете на соль **2** составил 45%. Снятие N-ацетильной защиты с одновременным гидролизом сложного эфира проводилось с помощью разбавленной соляной кислоты, при этом был получен хлорид 3-(карбоксиметил)-2-метил-1Н-индол-5-аммония **4**. С целью проведения биологических испытаний на основе соединения **4** были синтезированы 2-{5-[2-метил(4-хлорбензоил)амино]-1Н-индолил-3}- (**5a**),



5 a R = *p*-ClC₆H₄; **b** R = Me; **c** R = Ph; **d** R = PhCH₂; B = NaOH, триэтиламин



6 R = *o*-HOC₆H₄; **7 a** X = O, **b** X = S

2-[5-(ацетиламино)-2-метил-1H-индолил-3]- (5b), 2-[5-(бензоиламино)-2-метил-1H-индолил-3]- (5c), 2-{2-метил-5-[(2-фенилацетил)амино]-1H-индолил-3}- (5d), 2-{[5-(2-гидроксибензил)метилен]амино-2-метил-1H-индолил-3}- (6), 2-{2-метил-5-[фенилкарбамоиламино]-1H-индолил-3}- (7a) и 2-{2-метил-5-[фенилкарбамоиламино]-2-метил-1H-индолил-3}уксусная кислота (7b). Строение впервые полученных соединений установлено на основании данных ИК и ЯМР ¹H спектроскопии и элементного анализа.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в вазелиновом масле, спектры ЯМР ¹H – на приборе Bruker WP-200 в шкале δ, внутренний стандарт тетраметилсилан. Анализ методом ТСХ проводился на пластинках Silufol UV-254.

Гексахлорстаннат 2-[4-(ацетиламино)фенил]гидразиния (2). Диазотирование N-(4-аминофенил)ацетамида (1) проводят по описанной методике [5] с последующим восстановлением соли диазония добавлением раствора 54.4 г (0.46 моль) SnCl₂ в 50 мл конц. HCl при –8 – –10 °С. Перемешивают 30 мин, выпадающий осадок отфильтровывают и сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход 19 г (70%). Продукт используют без дополнительной очистки.

Этил-2-[5-(ацетиламино)-2-метил-1Н-индолил-3]ацетат (3). В токе аргона при кипении нагревают 1.5 ч 100 мл ледяной уксусной кислоты, 14.5 г (0.07 моль) соли **2** и 10 г (0.07 моль) этиллевулината. Реакционную массу выливают в воду, экстрагируют этилацетатом (3 × 100 мл), промывают раствором NaHCO₃, водой, сушат над Na₂SO₄. Растворитель отгоняют на роторном испарителе. Остаток сушат в вакуум-эксикаторе. Выход 8.85 г (45%). Т. пл. 165–167 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1730 (C=O), 3365 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м. д.: 1.17 (3H, т, CH₂-CH₃); 2.01 (3H, с, CO-CH₃); 2.31 (3H, с, CH₃); 3.58 (2H, с, CH₂); 4.03 (2H, м, CH₂-CH₃); 9.68 (1H, с, NH_{амид}); 10.77 (1H, с, NH_{индол}). Найдено, %: С 65.71; Н 6.67; N 10.17. C₁₅H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 65.68; Н 6.61; N 10.21.

Хлорид 3-(карбоксиметил)-2-метил-1Н-индолил-5-аммония (4). Смесь 8.85 г (0.037 моль) амида **3** и 30 мл 18% HCl кипятят 45 мин. Реакционную массу охлаждают, отделяют выпавшие кристаллы, фильтрат упаривают на роторном испарителе досуха. Кристаллы промывают эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над P₂O₅. Выход 6.14 г (84%). Т. разл. 215 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1720 (C=O), 3330 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMFA-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.43 (3H, с, CH₃); 3.67 (2H, с, CH₂); 7.20 (1H, д, д, $J_{64} = 1.83$, $J_{67} = 8.41$, C(6)H), 7.38 (1H, д, $J_{76} = 8.41$, C(7)H); 7.61 (1H, д, $J_{46} = 1.83$, C(4)H); 11.19 (1H, с, NH); 11.7 (1H, с, COOH). Найдено, %: С 54.96; Н 5.48; Cl 14.62; N 11.59. C₁₁H₁₃ClN₂O₂. Вычислено, %: С 54.89; Н 5.44; Cl 14.73; N 11.64.

2-{2-Метил-5-[(4-хлорбензоил)амино]-1Н-индолил-3}уксусная кислота (5a). К смеси 30 мл хлороформа, 2.4 г (0.024 моль) триэтиламина, 2 г (0.008 моль) амина **4** добавляют по каплям при перемешивании раствор 1.4 г (0.008 моль) 4-хлорбензоилхлорида в 5 мл хлороформа. Реакционную массу перемешивают 1 ч, выливают в воду, подкисляют HCl, при этом выпадает пастообразный осадок. Хлороформный слой отделяют. Осадок обрабатывают этанолом и отфильтровывают выпавшие кристаллы. Фильтрат экстрагируют этилацетатом, этилацетат отгоняют на роторном испарителе, получают дополнительное количество кристаллов. Т. пл. 240–241 °С (с разл.) (из водного этанола) Выход 0.72 г (26%). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1655 (C=O_{амид}), 1715 (C=O_{кисл}), 3330 (NH_{индола}), 3385 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (DMFA-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.42 (3H, с, CH₃); 3.66 (2H, с, CH₂); 7.28 (1H, д, $J_{76} = 8.56$, C(7)H); 7.62 (1H, д, д, $J_{64} = 1.83$, $J_{67} = 8.56$, C(6)H); 7.62 (2H, д, $J_{32} = 8.40$, C(3,5)H, 4-Cl-C₆H₄CO); 7.99 (1H, д, $J_{46} = 1.83$, C(4)H); 8.14 (2H, д, $J_{23} = 8.40$, C(2,6)H, 4-Cl-C₆H₄CO); 10.23 (1H, с, NH_{амид}); 10.85 (1H, с, NH_{индол}). Найдено, %: С 63.13; Н 4.52; Cl 10.13; N 8.46. C₁₈H₁₅ClN₂O₃. Вычислено, %: С 63.07; Н 4.41; Cl 10.34; N 8.17.

2-[5-(Ацетиламино)-2-метил-1Н-индолил-3]уксусная кислота (5b), получают аналогично **5a** из 2 г (0.008 моль) гидрохлорида 5-амино-2-метилиндолил-3-уксусной кислоты и 0.63 г (0.008 моль) ацетилхлорида. Реакционную массу выливают в воду, отделяют хлороформный слой, водный слой подкисляют HCl, экстрагируют этилацетатом (3 × 50 мл), промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и отгоняют растворитель на роторном испарителе. Выход 0.92 г (48%). Т. пл. 220–222 °С (с разл.) (из воды). Спектр ЯМР ¹H (DMFA-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.08 (3H, с, CO-CH₃); 2.39 (3H, с, CH₃); 3.61 (2H, с, CH₂); 7.19 (1H, д, $J_{76} = 8.77$, C(7)H); 7.32 (1H, д, д, $J_{64} = 1.83$, $J_{67} = 8.77$, C(6)H); 7.81 (1H, д, $J_{46} = 1.83$, C(4)H); 9.75 (1H, с, NH_{амид}); 10.74 (1H, с, NH_{индол}). Найдено, %: С 63.49; Н 5.61; N 11.51. C₁₃H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 63.40; Н 5.73; N 11.38.

2-[5-(Бензоиламино)-2-метил-1Н-индолил-3]уксусная кислота (5c). К раствору 1.04 г (0.026 моль) NaOH и 2 г (0.008 моль) амина **4** в 10 мл воды при перемешивании и охлаждении на водяной бане добавляют по каплям 1.4 г (0.01 моль) бензоилхлорида. Реакционную массу перемешивают 1 ч, подкисляют HCl и отфильтровывают выпавший осадок. Выход 1.6 г (62.5%). Т. пл. 129–130 °С (с разл.) (из воды). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1630 (C=O_{амид}), 1725 (C=O_{кисл}), 3400 (NH_{индол}). Спектр ЯМР ¹H (DMFA-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 3.61 (2H, с, CH₂); 7.25 (1H, д, $J_{76} = 8.40$, C(7)H); 7.5 (3H, м, C(3, 4, 5), C₆H₄CO); 7.54 (1H, д, д, $J_{64} = 1.83$, $J_{67} = 8.40$, C(6)H); 8.00 (1H, д, $J_{46} = 1.83$, C(4)H); 8.11 (2H, д, $J_{23} = 8.40$, C(2, 6)H, C₆H₄CO); 10.13 (1H, с, NH_{индол}); 10.76 (1H, с, NH_{амид}). Найдено, %: С 70.21; Н 5.29; N 9.12. C₁₈H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 70.12; Н 5.23; N 9.09.

2-{2-Метил-5-[(2-фенилацетил)амино]-1Н-индолил-3}уксусная кислота (5d), получают аналогично **5c** из 2 г (0.008 моль) амина **4**, 1.04 г (0.026 моль) NaOH и 1.56 г (0.01 моль) хлорангидрида фенилуксусной кислоты. Выход 0.59 г (22%). Т. пл. 208–210 °С (с разл.). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1655 (C=O_{амид}), 1715 (C=O_{кисл}), 3300 (NH_{индол}), 3410 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (DMFA-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.38 (3H, с, CH₃); 3.57 (2H, с, CH₂); 3.71 (2H, с, CH₂-CO-NH); 7.18 (1H, д, $J_{76} = 8.41$, C(7)H); 7.27–7.43 (5H, м, Ph);

7.30 (1H, д. д, $J_{64} = 1.46$, $J_{67} = 8.41$, C(6)H); 7.43 (2H), 7.84 (1H, д, $J_{46} = 1.46$, C(4)H); 10.01 (1H, с, NH_{индол}); 10.72 (1H, с, NH_{амид}). Найдено, %: С 70.86 Н 5.72; N 8.61. C₁₉H₁₈N₂O₃. Вычислено, %: С 70.79; Н 5.63; N 8.69.

2-[[5-(2-Гидроксифенил)метилиден]амино-2-метил-1H-индолил-3]уксусная кислота (6). Смесь 30 мл бензола, 0.4 г (0.004 моль) триэтиламина, 1 г (0.004 моль) амина **4**, 0.5 г (0.004 моль) салицилового альдегида и нескольких капель ледяной уксусной кислоты кипятят с насадкой Дина–Старка 1 ч, отделяют бензол, остаток обрабатывают водой и отфильтровывают кристаллы. Выход 0.5 г (39%). Очищают перекристаллизацией из водного этанола. Т. разл. 165 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1320 (ОН), 1650 (C=N), 1725 (C=O), 3400 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМФА-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.43 (3H, с, CH₃); 3.69 (2H, с, CH₂); 6.95–7.01 (2H, м, C(4, 5), C₆H₄OH); 7.23 (1H, д. д, $J_{64} = 1.83$, $J_{67} = 8.77$, C(6)H); 7.38 (1H, д, $J_{76} = 8.77$, C(7)H); 7.42 (1H, д. д, $J_{35} = 1.83$, $J_{34} = 8.77$, C(3)H, C₆H₄OH); 7.64 (1H, д. д, $J_{64} = 1.83$, $J_{65} = 8.77$, C(6)H, C₆H₄OH); 7.66 (1H, д, $J_{46} = 1.83$, C(4)H); 9.08 (1H, с, CH=N); 11.02 (1H, с, NH). Найдено, %: С 70.19; Н 5.31; N 8.94. C₁₈H₁₆N₂O₃. Вычислено, %: С 70.12; Н 5.23; N 9.09.

2-{2-Метил-5-[N-фенилкарбамоиламино]-1H-индолил-3}уксусная кислота (7a). К смеси 20 мл абсолютного ДМФА, 1 г (0.004 моль) амина **4** при перемешивании в токе аргона добавляют по каплям 0.48 г (0.004 моль) фенилизотиоцианата, реакционную массу выливают в воду, подкисляют HCl, отфильтровывают выпавшие кристаллы. Выход 0.35 г (26%). Очищают перекристаллизацией из воды. Т. разл. 170 °С. ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1650 (C=O_{амид}), 1705 (C=O_{кисл}). Спектр ЯМР ¹H (ДМФА-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 3.59 (2H, с, CH₂); 6.91–7.62 (5H, м, Ph); 7.17 (1H, д, $J_{76} = 8.77$, C(7)H); 7.34 (1H, д. д, $J_{64} = 1.83$, $J_{67} = 8.77$, C(6)H); 7.66 (1H, д, $J_{46} = 1.83$, C(4)H); 9.11 (1H, с, NH–CO–NH); 9.41 (1H, с, NH–CO–NH); 10.62 (1H, с, NH_{индол}). Найдено, %: С 66.91; Н 5.48; N 12.91. C₁₈H₁₇N₂O₃. Вычислено, %: С 66.86; Н 5.30; N 13.00.

2-{2-Метил-5-[N-фенилтиокарбамоиламино]-1H-индолил-3}уксусная кислота (7b), получают аналогично **7a** из 1 г (0.004 моль) амина **4** и 0.54 г (0.004 моль) фенилизотиоцианата. Выход 0.62 г (44%). Т. пл. 195–197 °С (с разл.) (из водного этанола). ИК спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1185 (C=S), 1720 (C=O), 3355 (NH_{индол}), 3445 (NH_{амид}). Спектр ЯМР ¹H (ДМФА-d₇), δ , м. д., J (Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 3.61 (2H, с, CH₂); 7.08–7.69 (5H, м, Ph); 7.13 (1H, д. д, $J_{64} = 1.46$, $J_{67} = 8.40$, C(6)H); 7.25 (1H, д, $J_{76} = 8.40$, C(7)H); 7.49 (1H, д, $J_{46} = 1.46$, C(4)H); 10.08 (2H, с, NH–CS–NH); 10.84 (1H, с, NH_{индол}). Найдено, %: С 63.82; Н 5.15; N 12.32; S 9.41. C₁₈H₁₇N₃O₂S. Вычислено, %: С 63.70; Н 5.05; N 12.38; S 9.45.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, **1–2**, Вильнюс, 1994.
2. Т.-Y. Shen, US Pat. 3316267; *Chem. Abstr.*, **68**, 95683 (1968).
3. Т.-Y. Shen, US Pat. 3336194; *Chem. Abstr.*, **68**, 29596 (1968).
4. E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 5599 (1981)
5. Г. Э. Фирц-Давид, Л. Бланже, *Основные процессы синтеза красителей*, Изд-во иностр. лит., Москва, 1957.

Новомосковский институт Российского
химико-технологического университета
им. Д. И. Менделеева, Новомосковск 301670

Поступило в редакцию 26.09.2000

^aРоссийский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125047
e-mail: smi@micttr.edu.ru

^bМосковская сельскохозяйственная
академия им. К. А. Тимирязева,
Москва 127550, Россия