

Ю. М. Воловенко, Т. А. Воловненко

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-АМИНО-6-НИТРОИНДОЛОВ

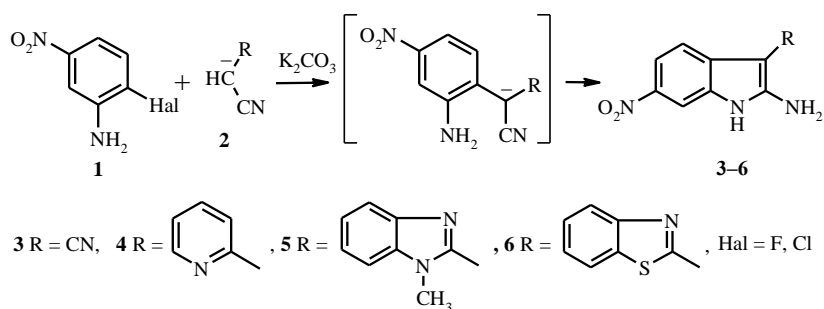
Предложен новый метод синтеза 2-амино-6-нитроиндолов, основанный на взаимодействии 2-галогенанилинов и замещенных ацетонитрилов. Изучена реакция 2-амино-6-нитроиндолов с β -дикарбонильными соединениями.

Ключевые слова: 2-аминоиндолы, пиримидо[1,2-*a*]индолы.

Многие производные 2-аминоиндола обладают широким спектром биологической активности [1, 2], в связи с чем синтез и изучение свойств новых соединений этого ряда является актуальной задачей.

Классические методы синтеза производных 2-аминоиндола – синтез Пшорра [3] и его различные варианты [4], а также реакция Коста [5] всегда приводят к замещенным по положению 1 2-аминоиндолам.

Нами разработан простой метод синтеза 2-амино-6-нитроиндолов, в основе которого лежит взаимодействие 2-галоген-5-нитроанилинов **1** с замещенными ацетонитрилами **2**. Реакция начинается с нуклеофильного замещения атома галогена карбанионом, генерируемым из замещенных ацетонитрилов **2** при действии основания, а последующее внутримолекулярное взаимодействие amino- и нитрильной групп приводит к образованию 2-амино-6-нитроиндолов (**3–6**).

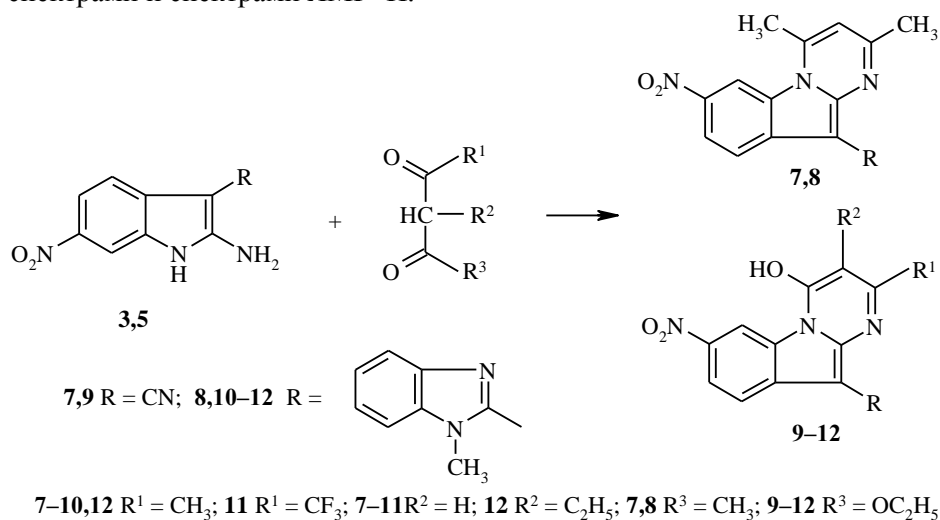


Реакцию проводят в апротонных растворителях, таких, как ацетонитрил, диоксан, диметилформамид. Легкость протекания реакции определяется природой уходящего галогена. Как и следовало ожидать, 5-нитро-2-фторанилин (**1a**) реагирует с ацетонитрилами **2** быстрее, чем 5-нитро-2-хлоранилин (**1b**). Следует отметить, что более высокая реакционная способность фторанилина **1a** проявляется и в том, что он вступает в указанную реакцию и в ацетонитриле, в то время как хлоранилин **1b** в этом растворителе с нитрилами **2** не реагирует. Сравнив ряд оснований – карбонаты натрия, цезия и калия, мы пришли к выводу, что оптимальным является использование последнего. Карбонат калия значительно эффективнее соды и более доступен, чем карбонат цезия.

Известно [6], что 2-аминоиндолы в виде свободных оснований находятся преимущественно в форме индоленина и легко окисляются кислородом воздуха с образованием 3-гидроксипроизводных. Наличие заместителя в положении 3 2-аминоиндола стабилизирует его молекулу. Действительно, полученные нами 3-замещенные 2-амино-6-нитроиндолы **3–6** устойчивые на воздухе кристаллические высокоплавкие вещества.

Строение их подтверждено данными ИК спектров и спектров ЯМР ^1H . Так, в ИК спектрах индолов **3–6** присутствуют полосы валентных колебаний первичной аминогруппы в области $3370\text{--}3345\text{ см}^{-1}$ и группы NH индольного ядра в интервале $3480\text{--}3450\text{ см}^{-1}$, а в спектре соединения **3** имеется еще полоса валентных колебаний нитрильной группы при 2200 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H индолов **3–6**, записанных в ДМСО- d_6 , наблюдаются двухпротонный синглет первичной аминогруппы в области 6.97–7.7 м. д., синглет протона группы NH при 11.20–11.30 м. д., исчезающий при добавлении D_2O , а также дублет в области 8.00–8.10 м. д., принадлежащий протону в положении 7 молекулы. Дублет дублетов 7.92–7.94 м. д. ($J_1 = 2.6$, $J_2 = 9.3$ Гц) соответствует 5-Н, а дублет при 7.2 м. д. ($J = 9.3$ Гц) – 4-Н.

При взаимодействии 2-аминоиндолов **3** и **4** с β -дикарбонильными соединениями, такими, как ацетилацетон, ацетоуксусный эфир, этилацетоуксусный эфир, этиловый эфир трифторацетоуксусной кислоты, образуются пиримидо[1,2-*a*]индолы **7–12**, которые охарактеризованы ИК спектрами и спектрами ЯМР ^1H .



Так, в ИК спектре 2,4-диметил-7-нитро-10-цианопиримидо[1,2-*a*]-индола (**7**) наблюдаются полосы валентных колебаний группы NO_2 в области $1520\text{--}1510$ и нитрильной группы при 2200 см^{-1} и отсутствует полоса валентных колебаний связи NH в области $3300\text{--}3100\text{ см}^{-1}$. В ИК спектрах соединений **9–12** валентные колебания группы OH образуют широкую полосу при 3300 см^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H соединений **7, 8** (в CF_3COOD) наблюдаются трехпротонные синглеты двух метильных групп при 3.10 и 3.54 м. д. (соединение **7**) и при 2.98 и 3.59 м. д. (соединение **8**), а также синглет протона при атоме $\text{C}_{(3)}$ в области 7.37–7.38 м. д. и

синглет протона у атома C₍₆₎ при 9.52 м. д. В спектрах ЯМР ¹H пиримидинолов **9–12**, записанных в ДМСО-d₆, наблюдаются синглет гидроксильного протона в положении 4 молекулы при 6.28 м. д., синглет протона при атоме C₍₃₎ в области 7.69–7.71 м. д. (соединения **9–11**), синглет метильной группы, находящейся в положении 2 молекулы при 2.37–2.57 м. д. (соединения **9, 10, 12**), а также триплет при 1.5 и квадруплет при 3.5 м. д. протонов этильной группы (соединение **12**).

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °С	Растворитель для перекристаллизации	Выход, %
4	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₂	<u>21.90</u> 22.04	249	Ацетонитрил	60
5	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂	<u>22.80</u> 22.79	>300	Уксусная кислота	65
6	C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O ₂ S*	<u>18.25</u> 18.05	>300	Диметилформамид	55
7	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₂	<u>20.98</u> 21.04	>300	Хлорбензол	52
8	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>19.03</u> 18.96	>300	Диметилформамид	50
9	C ₁₃ H ₈ N ₄ O ₃	<u>21.01</u> 20.89	>300	Диметилформамид	50
10	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₃	<u>18.81</u> 18.75	>300	Нитрометан	51
11	C ₂₀ H ₁₂ F ₃ N ₅ O ₃	<u>16.41</u> 16.39	>300	Диметилформамид	53
12	C ₂₂ H ₁₉ N ₅ O ₃	<u>17.49</u> 17.45	281	Диметилформамид	51

* Найдено, %: S 10.40. C₁₅H₁₀N₄O₂S. Вычислено, %: S 10.33.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на приборе Pye Unicam SP 3-300 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H сняты в ДМСО-d₆ и дейтеротрифторуксусной кислоте на спектрометре Bruker WP-100 (100 МГц) с использованием ТМС в качестве внутреннего стандарта. Чистоту полученных веществ и ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе хлороформ–метанол, 9 : 1.

2-Амино-6-нитро-3-цианоиндол (3). К раствору 5 ммоль 5-нитро-2-фторанилина и 5 ммоль динитрила малоновой кислоты в 30 мл сухого диметилформамида добавляют 10 ммоль хорошо измельченного прокаленного поташа и кипятят смесь около 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме, добавляют к остатку 30 мл воды, подкисляют уксусной кислотой, отфильтровывают осадок, промывают его водой, высушивают и кристаллизуют из диоксана. Т. пл. 258–260 °С. Найдено, %: N 27.80. C₉H₆N₄O₂. Вычислено, %: N 27.71. R_f = 0.40, элюент хлороформ–метанол, 9:1.

3-(2-Азагетарил)-2-амино-6-нитроиндолы (4–6). К раствору 5 ммоль соответствующего 2-галогенанилина и 5 ммоль 2-азагетарилацетонитрила в 30 мл апротонного растворителя (ацетонитрил, диоксан, диметилформамид) добавляют 10 ммоль прокаленного измельченного поташа и кипятят 3–5 ч. Конец реакции определяют по данным ТСХ. Растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 30 мл воды, подкисляют уксусной

кислотой, отфильтровывают осадок, промывают его водой, высушивают и перекристаллизуют из соответствующего растворителя. Физико-химические характеристики соединений 4–6 представлены в таблице.

2,4-Диметилпиримидо[1,2-*a*]индолы (7, 8). К 0.01 моль соответствующего 2-аминоиндола добавляют 20 мл ацетилацетона, кипятят 3–5 ч до исчезновения по данным ТСХ исходного 2-аминоиндола. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают небольшим количеством пропанола-2, перекристаллизуют из соответствующего растворителя. Выход и константы соединений 7, 8 приведены в таблице.

4-Гидрокси-2-метил-7-нитро-10-цианопиримидо[1,2-*a*]индол (9), 4-гидрокси-2-метил-10-(*N*-метилбензимидазол-2-ил)-7-нитропиримидо[1,2-*a*]индол (10), 4-гидрокси-10-(*N*-метилбензимидазол-2-ил)-7-нитро-2-трифторметилпиримидо[1,2-*a*]индол (11) и 4-гидрокси-2-метил-10-(*N*-метилбензимидазол-2-ил)-7-нитро-3-этилпиримидо[1,2-*a*]индол (12) получены аналогичным способом из соответствующих 2-аминоиндолов и β-дикарбонильных соединений. Физико-химические характеристики синтезированных пиримидоиндолов 9–12 представлены в таблице.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Hoffman, J. Kerble, *Helv. Chim. Acta*, **39**, 116 (1956).
2. В. И. Барина, В. П. Шестаков, Ю. Н. Портнов, С. Е. Меткалова, Ю. В. Буров, *Хим.-фарм. журн.*, **25**, № 11, 18 (1991).
3. R. D. Pschorr, G. Норре, *Chem. Ber.*, **43**, 2543 (1910).
4. Г. И. Жиунгиету, В. А. Будылин, А. Н. Кост, *Препаративная химия индола*, Кишинев, 1975, 264.
5. А. Н. Кост, Г. А. Голубева, Ю. Н. Портнов, *ДАН*, **200**, 342 (1971).
6. Ю. Н. Портнов, Г. А. Голубева, А. Н. Кост, В. С. Волков, *ХГС*, 647 (1973).

*Киевский университет
им. Тараса Шевченко,
Киев 252017, Украина
e-mail: atver@mail.univ.kiev.ua*

*Поступило в редакцию 27.01.99
После доработки 29.06.2000*