

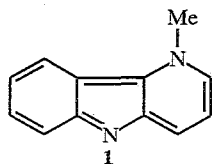
С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

1Н-ПИРИДО[3,2-*b*]ИНДОЛЫ.  
СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НЕКОТОРЫХ  
СПЕКТРАЛЬНЫХ И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

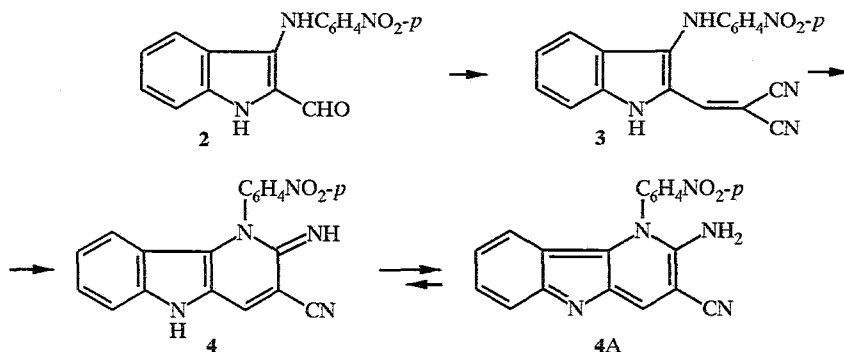
Производные 2-циановинил-3-*n*-нитрофениламиноиндола при кипячении в трифторуксусной кислоте за счет активации группы CN циклизуются в соответствующие пиридо[3,2-*b*]индолы. Термическая циклизация эфира индолилакриловой кислоты осуществляется с участием более реакционноспособной этоксикарбонильной группы с образованием 3-цианопиридо[3,2-*b*]индола.

Ключевые слова: индол, индолинакриловая кислота, карболин, малонитрил, пиридоиндол, цианацетонитрил.

Хотя пиридо[3,2-*b*]индолы ( $\delta$ -карболины) изучены менее подробно, чем  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -карболины, в литературе имеются данные о полезных свойствах соединений этого класса, в частности о биологической активности 1-незамещенных производных этой гетероциклической системы [1, 2]. Синтезу и свойствам 1Н-пиридо[3,2-*b*]индолов посвящена, в сущности, одна работа [3], в которой описан многоступенчатый и сложный в экспериментальном отношении синтез 1-метил-1Н-пиридо[3,2-*b*]индола (1), изучены некоторые химические свойства этого соединения и его основность в сравнении с изомерными карболиновыми соединениями.



Нами установлено, что 2-формил-3-*n*-нитрофениламиноиндол (2) взаимодействует с малонитрилом с образованием дигидроиндол-3-карболина (3), который при нагревании трансформируется в соответствующий 2-иминодигидропиридо[3,2-*b*]индол (4). Судя по данным ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, последний находится в равновесии с 1-*n*-нитрофенил-2-амино-3-циано-1Н-пиридо[3,2-*b*]индолом 4А [4, 5].

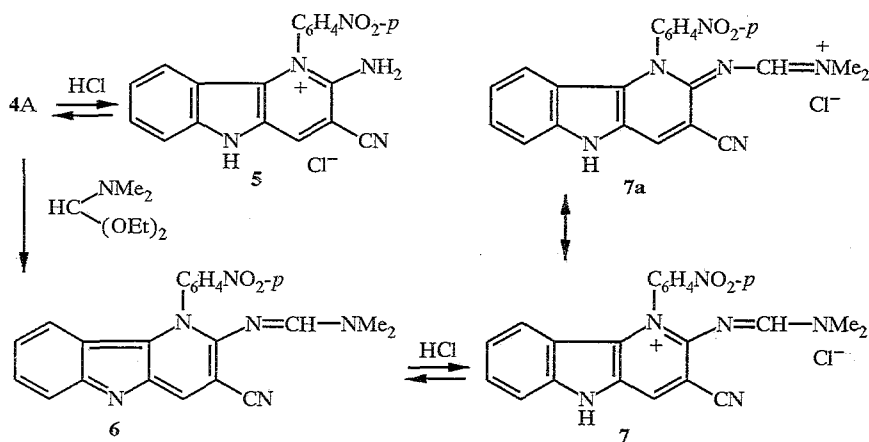


## Характеристики синтезированных соединений

| Соединение | Брутто-формула                        | Масс-спектр, $m/z$ | Найдено, %<br>Вычислено, % |                     |                       | ИК спектр, $cm^{-1}$                                    | Т. пл., °C (*)                       | Выход, % |
|------------|---------------------------------------|--------------------|----------------------------|---------------------|-----------------------|---|--------------------------------------|----------|
|            |                                       |                    | C                          | H                   | N                     |   |                                      |          |
| 5          | $C_{18}H_{12}ClN_5O_2 \cdot 0.5 H_2O$ | 329                | <u>57.57</u><br>57.68      | <u>3.69</u><br>3.50 | <u>18.74</u><br>18.69 | 3500–3300, 3200–3000, 2220, 1650, 1620                  | >390 ( $H_2O$ )                      | 100      |
| 6          | $C_{21}H_{16}N_6O_2$                  | 384                | <u>65.96</u><br>65.62      | <u>4.30</u><br>4.20 | <u>21.92</u><br>21.86 | 2220, 1630, 1615  | >300<br>разл. ( $CHCl_3$ )           | 93       |
| 7          | $C_{21}H_{17}ClN_6O_2 \cdot H_2O$     | 384                | <u>55.85</u><br>55.20      | <u>4.23</u><br>4.63 | <u>18.74</u><br>18.40 | 3460, 3390, 2210, 1630, 1610                            | >300<br>разл. ( $H_2O$ )             | 64       |
| 8a         | $C_{18}H_{13}N_5O_3$                  | 347                | <u>62.27</u><br>62.24      | <u>3.95</u><br>3.77 | <u>19.93</u><br>20.17 | 3400, 3300–3260, 3180, 2220, 1675, 1610, 1590           | *<br>(ДМФА–MeOH,<br>1 : 1)           | 84       |
| 8b         | $C_{20}H_{16}N_4O_4$                  | 376                | <u>63.79</u><br>63.82      | <u>4.26</u><br>4.29 | <u>14.82</u><br>14.89 | 3340, 2210, 1720, 1665, 1600, 1575                      | *<br>(ДМФА–MeOH,<br>1 : 1)           | 97       |
| 9a         | $C_{20}H_{14}F_3N_5O_5$               |                    | <u>52.18</u><br>52.07      | <u>3.05</u><br>3.06 | <u>15.39</u><br>15.18 | 3420 (пл), 3360 (пл), 3280, 3140–3020, 1670, 1640, 1625 | 240–243<br>(MeOH)                    | 86       |
| 9b         | $C_{22}H_{17}F_3N_4O_6$               |                    | <u>53.72</u><br>53.88      | <u>3.56</u><br>3.49 | <u>11.43</u><br>11.43 | 3300, 1695, 1665, 1615, 1590                            | 239–240<br>( <i>i</i> -PrOH–MeOH)    | 92       |
| 10a        | $C_{18}H_{13}N_5O_3$                  | 347                | <u>62.45</u><br>62.24      | <u>3.87</u><br>3.77 | <u>20.23</u><br>20.17 | 3330–3100, 1650   | 241–242<br>(ДМФА–MeOH)               | 66       |
| 10b        | $C_{20}H_{16}N_4O_4$                  | 376                | <u>63.56</u><br>63.82      | <u>4.29</u><br>4.29 | <u>14.69</u><br>14.89 | 3370, 3130–3040, 1700, 1680, 1620                       | 239–240<br>(ДМФА–ацетон)             | 80       |
| 11         | $C_{18}H_{10}N_4O_3$                  | 330                | <u>65.33</u><br>65.45      | <u>3.35</u><br>3.05 | <u>16.87</u><br>16.96 | 3300–3100, 2210, 1625                                   | 392–394<br>(ДМФА– $H_2O$ ,<br>3 : 1) | 78       |

\* Т. пл. определить не удастся, по-видимому, из-за термической циклизации соединений.

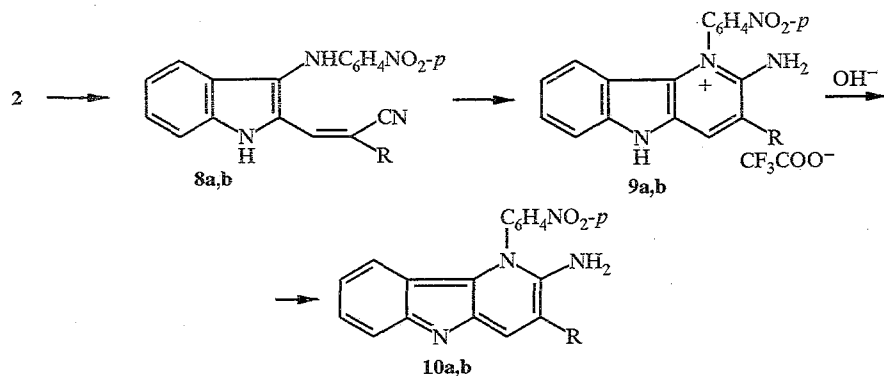
Высокая основность соединения 1 ( $pK_a$  10.77) [3] не оставляет сомнений, что его протонирование протекает по атому азота пятичленного цикла. Чтобы установить, сохраняется ли такое направление протонизации при наличии 2-аминогруппы в соединении 4А, был получен хлорид 5 этого трицикла и сопоставлены спектры ЯМР  $^1H$  протонированного 5 и непротонированного 4А соединений. Наиболее характерными различиями этих веществ является наличие в спектре ЯМР  $^1H$  основания 4А уширенного сигнала при 6.17 м. д. (2H, уш. с,  $NH_2$ ) и превращение его в хлориде в сигналы 8.48 (2H, ш. с,  $NH_2$ ) и 12.78 м. д. (1H, ш. с, NH индола). Естественно, что в хлориде 5 все сигналы протонов сдвинуты в слабое поле (см. экспериментальную часть), но наибольший сдвиг 0.88 м. д. претерпевает сигнал 4-Н, что указывает на преимущественную локализацию положительного заряда на эндоциклическом атоме азота пиридинового цикла. Наличие первичной аминогруппы в 4А подтверждается возможностью взаимодействия этого соединения с диэтилацеталем диметилформаида с образованием соответствующего амидина 6. Аналогично хлориду 5 из амидина 6 получен хлорид 7 и сопоставлены спектры ЯМР  $^1H$  соединений 6 и 7.



И в этом случае (при переходе от 6 к 7) наибольший сдвиг в слабое поле характерен для протона в положении 4 молекулы, однако различие 0.42 м. д. заметно меньше, чем для пары 4 → 6, что, возможно, связано с некоторой делокализацией положительного заряда на амидиновый фрагмент (резонанс 7 ↔ 7а).

Возможность синтеза 1Н-δ-карболинов не ограничивается реакцией циклизации только дициановинильного производного 3. При взаимодействии альдегида 2 с цианацетамидом и циануксусным эфиром получены амид 8а и эфир 8b β-индолилакриловой кислоты. Оказалось, однако, что циклизация последних в условиях циклизации 3 → 4 (нагревание в смеси метанол—ДМФА [4, 5]) не имеет места\*.

\* Амид 8а после такого нагревания выделен в виде сольвата с ДМФА, который в обычных условиях стабилен и разрушается только при нагревании до 150 °С.



8-10 a R = CONH<sub>2</sub>, b R = COOEt

Такое затруднение циклизации, возможно, связано с заменой одной из цианогрупп в соединении 3 на значительно более объемистые группы CONH<sub>2</sub> и COOEt и некоторым выведением из плоскости молекулы акрилового фрагмента.

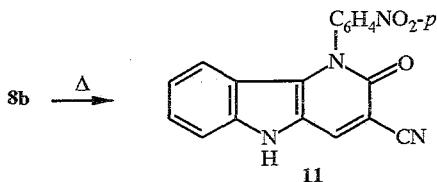


Таблица 2

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H синтезированных δ-карболинов (DMCO-d<sub>6</sub>)

| Соединение | Химические сдвиги, δ, м. д. |        |        |        |        |  |          |                        |   |
|------------|-----------------------------|--------|--------|--------|--------|--|----------|------------------------|---|
|            | 4-Н, с                      | 6-Н, д | 7-Н, т | 8-Н, т | 9-Н, д | C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> , A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> -система | NH, ш. с | NH <sub>2</sub> , ш. с | другие сигналы  |
| 4          | 8.25                        | 7.42   | 7.23   | 6.74   | 5.91   | 7.88;<br>8.55  |          | 6.17                   |   |
| 5          | 9.13                        | 7.67   | 7.52   | 6.95   | 5.96   | 8.13;<br>8.72  | 12.78    | 8.48                   |   |
| 6          | 8.83                        | 7.54   | 7.22   | 6.6    | 6.05   | 7.90;<br>8.60  |          |                        | 8.2 (1H, с, CH); 2.69; 3.1 (6H, два с, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )                             |
| 7          | 9.25                        | 7.75   | 7.6    | 7.1    | 6.2    | 8.0;<br>8.62   | 13       |                        | 8.4 (1H, с, CH); 2.75; 3.2 (6H, два с, N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> )                             |
| 9b         | 9.08                        | 8      | 7.53   | 6.98   | 5.99   | 8.16;<br>8.75  | 12.4     | 8.48                   | 1.42 (3H, м, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.47 (2H, кв, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| 10b        | 8.41                        | 7.43   | 7.22   | 6.71   | 5.93   | 7.81;<br>8.51  |          | *                      | 1.35 (3H, м, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ); 4.31 (2H, кв, COOCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ) |
| 11         | 8.68                        | 7.52   | 7.32   | 6.82   | 6.11   | 7.88;<br>8.54  | 12       |                        |   |

\* Сигнал протонов группы NH<sub>2</sub> не наблюдается (маскируется сигналом воды растворителя).

Осуществить циклизацию соединений **8a,b** удалось при их нагревании в трифторацетусной кислоте. Последующая обработка промежуточных трифторацетатов **9a,b** щелочью в спиртах приводит к 1Н- $\delta$ -карболинам **10a,b**. При дальнейшем исследовании свойств эфира **8b** было установлено, что термическая циклизация этого соединения в карболин также возможна, однако она протекает по иному направлению. При кипячении соединения **8b** в этиленгликоле наблюдается замыкание пиридинового кольца с участием группы 3-NH и этоксикарбонильной (а не циано-) группы с образованием 1,2-дигидро-1-*n*-нитрофенил-3-цианопиридо[3,2-*b*]индолона-2 (**11**).

Другими словами, при нагревании соединения **8b** в CF<sub>3</sub>COOH наблюдается активация цианогруппы, вероятно, за счет протонирования, а для термического процесса более реакционноспособной является этоксикарбонильная группа.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Perkin-Elmer 457 в виде паст в вазелиновом масле. Масс-спектры получены на спектрометре Varian MAT-112 (70 эВ) с прямым вводом образца в ионный источник. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на спектрометре Uniti Plus 400 (Varian). Внутренний стандарт ТМС, растворитель ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системах хлороформ—метанол, 10 : 1, и этилацетат—изопропанол—аммиак, 5 : 3 : 1. Физико-химические свойства и выходы соединений приведены в табл. 1, спектры ЯМР <sup>1</sup>H  $\delta$ -карболинов — в табл. 2.

Хлорид 1-*n*-нитрофенил-2-амино-3-циано-5Н-пиридо[3,2-*b*]индолина (5). Смесь 4.5 г (13.7 ммоль) карболина 4 и 180 мл концентрированной соляной кислоты перемешивают при комнатной температуре 1 ч. Осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Получают 5.0 г хлорида 5.

1-*n*-Нитрофенил-2-диметиламинотиленамино-3-циано-1Н-пиридо[3,2-*b*]индол (6). Смесь 3 г (9.1 ммоль) карболина 4 и 30 мл диэтилацетата ДМФА кипятят 4 ч. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Получают 3.28 г амидина 6.

Хлорид 1-*n*-нитрофенил-2-диметиламинотиленамино-3-циано-5Н-пиридо[3,2-*b*]индолина (7). Смесь 0.4 г (1 ммоль) амидина 6, 20 мл воды и 3 мл концентрированной соляной кислоты перемешивают 3 ч при 20 °С. Осадок желтого цвета отфильтровывают, промывают водой и перекристаллизовывают из воды. Сушат при 100 °С. Получают 0.28 г хлорида 7.

Амид  $\alpha$ -циано- $\beta$ -(3-*n*-нитрофениламиноиндолил-2)акриловой кислоты (8a). Смесь 1.65 г (5.9 ммоль) 2-формилиндола 2, 0.52 г (6.2 ммоль) цианацетамида, 0.84 мл (6 ммоль) триэтиламина в 60 мл изопропанола кипятят при перемешивании 7 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают изопропанолом. Получают 1.73 г амида 8a в виде кристаллов темно-вишневого цвета. При перекристаллизации из смеси метанол—ДМФА, 1 : 1, вещество становится желтым и представляет собой сольват амида 8a с ДМФА. После высушивания при температуре 150 °С сольват разрушается. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.06 (1H, м, 5-H); 7.25 (1H, м, 4-H); 7.35 (1H, м, 6-H); 7.67 (1H, м, 6-H); 6.81; 8.07 (4H, два м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 8.10 (1H, с, CH); 9.45 (1H, уш. с, 3-NH); 11.10 (1H, уш. с, NH-ind); 7.86; 7.69 (2H, два уш. с, CONH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 59.45; Н 4.69; N 19.85. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NO. Вычислено, %: С 59.99; Н 4.80; N 19.99.

Этиловый эфир  $\alpha$ -циано- $\beta$ -(3-*n*-нитрофениламиноиндолил-2)акриловой кислоты (8b). Получают 5.7 г эфира 8b из смеси 4.4 г (16 ммоль) 2-формилиндола 2, 100 мл изопропанола, 4.4 мл (60 ммоль) циануксусного эфира и 0.6 мл (6 ммоль) триэтиламина в условиях синтеза амида 8a. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.07 (1H, м, 5-H); 7.28 (1H, м, 4-H); 7.39 (1H, м, 6-H); 7.72 (1H, м, 7-H); 8.67; 8.22 (4H, два м, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>); 8.22 (1H, с, CH); 9.68 (1H, уш. с, 3-NH); 11.11 (1H, уш. с, NH-ind); 1.29 (3H, т, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.29 (2H, кв, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

Трифторацетат 1-*n*-нитрофенил-2-амино-3-карбамоил-5Н-пиридо[3,2-*b*]индолина (9a). Раствор 0.35 г (1 ммоль) амида 8a в 10 мл трифторацетусной кислоты кипятят 1 ч. Выливают в 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, 1% раствором бикарбоната натрия, водой и сушат. Получают 0.4 г трифторацетата 9a.

Трифторацетат 1-*n*-нитрофенил-2-амино-3-этоксикарбонил-5Н-пиридо[3,2-*b*]индолина (9b). Раствор 0.1 г (0.27 ммоль) эфира 8b кипятят 2 ч и оставляют на 24 ч при 20 °С. Затем выливают в 20 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, 1% раствором бикарбоната натрия, водой и сушат. Получают 0.12 г трифторацетата 9b.

1-*n*-Нитрофенил-2-амино-3-карбамоил-1Н-пиридо[3,2-*b*]индол (10a). К метанольному раствору 0.16 г (0.35 ммоль) трифторацетата 9a добавляют 0.5 мл 1 н. раствора едкого кали, нагревают до кипения и охлаждают. Осадок отфильтровывают, промывают метанолом и водой, сушат. Получают 0.12 г пиридоиндола 10a, который суспендируют в метаноле, нагревают до кипения и по каплям добавляют ДМФА до растворения вещества. Раствор фильтруют, охлаждают. Чистый пиридоиндол 10a (0.08 г) получают при высаживании эфиром.

1-*n*-Нитрофенил-2-амино-3-этоксикарбонил-1Н-пиридо[3,2-*b*]индол (10b). К суспензии 2.45 г (5 ммоль) трифторацетата 9b в 50 мл этанола добавляют 7.5 мл 1 н. раствора едкого кали и кипятят 0.5 ч. Охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают этанолом и водой, сушат. Получают 1.5 г пиридоиндола 10b.

1-*n*-Нитрофенил-3-циано-1,2-дигидропиридо[3,2-*b*]индолон-2 (11). Кипятят при перемешивании 3.5 г (9 ммоль) эфира 8b в 140 мл этиленгликоля 45 мин. Охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают метанолом. Получают 2.4 г пиридоиндолона 11.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 97-03-33066.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Н. Суворов, В. А. Чернов, В. С. Вележева, Ю. А. Ершова, С. В. Симаков, В. П. Севедин, *Хим.-фарм. журн.*, 15, № 9, 27 (1981).
2. S. Minami, S. Yamabe, S. Shigeru, H. Sakurai, T. Hirose, Japan Pat. 76136698; *Chem. Abstr.*, 87, 5937 (1977).
3. R. A. Abramovitch, K. A. N. Adams, A. D. Notation, *Can. J. Chem.*, 38, 2152 (1960).
4. S. Yu. Ryabova, L. M. Alekseeva, V. G. Granik, *Mendeleev Commun.*, N 3, 107 (1995).
5. С. Ю. Рябова, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник, *Хим.-фарм. журн.*, 30, № 9, 29 (1996).

ГНИЦ РФ «НИОПИК»,  
Москва 103787, Россия

Поступило в редакцию 17.11.98