

С. А. Маклаков, Ю. И. Смушкевич<sup>а</sup>, И. В. Магедов<sup>б</sup>

## СИНТЕЗ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(4- И 6-АМИНО-2-МЕТИЛ-1Н-ИНДОЛИЛ-3)УКСУСНЫХ КИСЛОТ

Разработан метод получения индольных соединений, содержащих в положениях 4 и 6 бензольного кольца аминогруппу, основанный на индолизации 3-ацетаминифенилгидразона этиллевулината. Синтезирован ряд производных 2-(4- и 6-амино-2-метил-1Н-индол-3-ил)уксусных кислот по 4- и 6-аминогруппе.

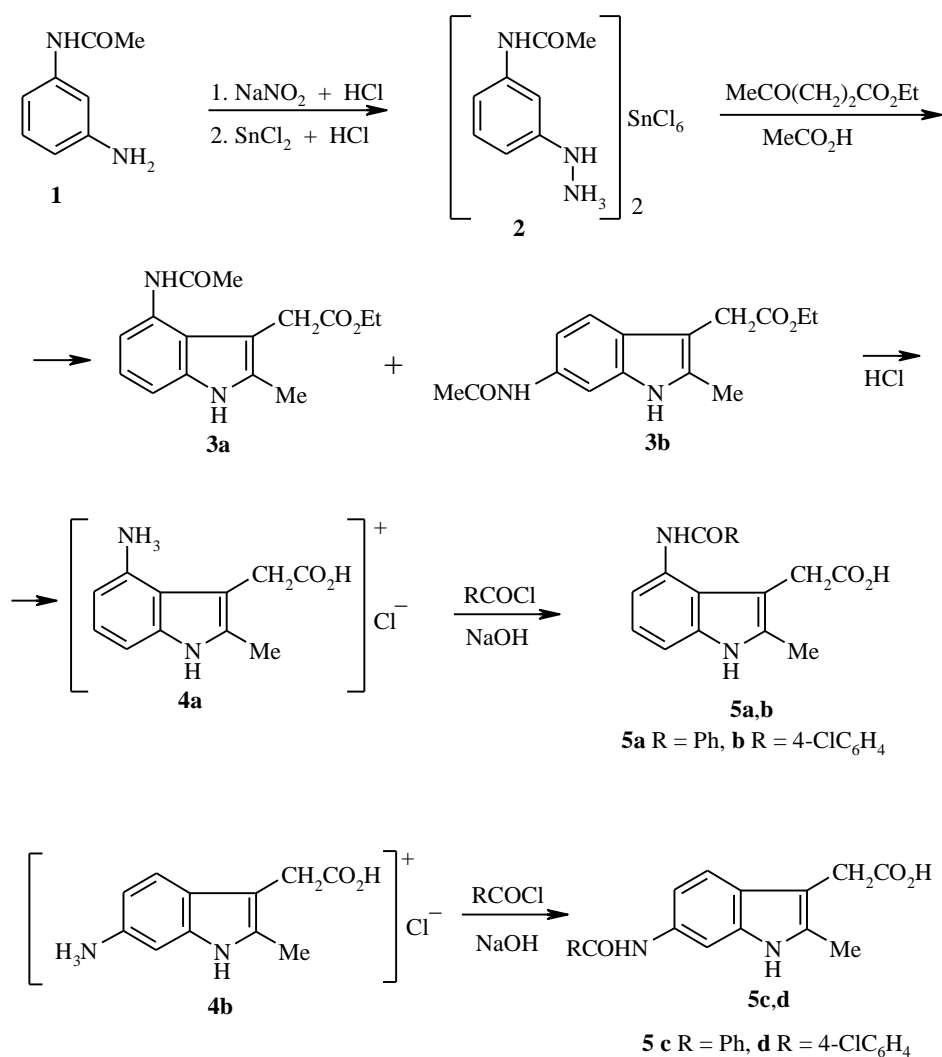
**Ключевые слова:** N-(3-гидразинофенил)ацетамид, индол, индометацин, реакция Фишера.

Ранее [1] нами был описан синтез производных 2-(5-амино-2-метил-1Н-индолил-3)уксусной кислоты. Настоящая работа посвящена синтезу производных 2-(2-метил-1Н-индолил-3)уксусной кислоты, содержащих в положениях 4 и 6 бензольного кольца аминогруппу, и продолжает исследования по получению аналогов известного противовоспалительного препарата индометацина (2-[2-метил-5-метокси-1-(4-хлорбензоил)-1Н-индолил-3]уксусной кислоты), содержащих в бензольном кольце вместо метоксигруппы замещенные аминогруппы при свободном положении 1.

Известный способ введения аминогруппы в бензольное кольцо индольных соединений путем циклизации нитрофенилгидразонов с последующим восстановлением нитрогруппы [2, 3] не позволяет получать соединения с аминогруппой в положениях 4 и 6. Нитрование 2-замещенных индолов приводит к 5-нитропроизводным [4], что также не позволяет ввести аминогруппу в положения 4 и 6.

Предлагаемый нами метод позволяет получать 4- и 6-замещенные производные индола на основе доступного 3-ацетаминифенилгидразина. Этот амин в две стадии превращали в оловянную соль N-(3-гидразинофенил)ацетамида (**2**). Выделение свободного гидразина из этой соли сопровождается осмолением, неустойчивы также и его гидразоны. Поэтому мы вводили в реакцию Фишера непосредственно соль **2** и без выделения промежуточно образующегося гидразона получили смесь 4- и 6-ацетаминопроизводных **3a,b**.

В этой смеси преобладает изомер **3b**, что согласуется с сообщением авторов работы [5] о преобладании 6-замещенных индолов при циклизации по Фишеру фенилгидразонов, содержащих электронодонорные заместители в *мета*-положении к гидразогруппе.



Нам удалось эффективно разделить смесь этих изомеров – этил-2-[6-(ацетиламино)-2-метил-1Н-индолил-3]ацетата (**3b**) и этил-2-[4-(ацетиламино)-2-метил-1Н-индолил-3]ацетата (**3a**). Оказалось, что при обработке реакционной массы после циклизации водой основное количество 6-изомера выпадает в осадок, а 4-изомер извлекается из фильтрата экстракцией.

Снятие N-ацетильной защиты с одновременным гидролизом сложного эфира с помощью разбавленной соляной кислоты приводит к хлоридам 3-(карбоксиметил)-2-метил-1Н-индол-4(или 6)-аммония **4a,b**. Реакция при этом не сопровождается осмолением. Это позволяет синтезировать на основе полученного соединения различные производные по аминогруппе.

Таким образом, предлагаемый нами метод позволяет получать индольные соединения с аминогруппой в положениях 4 и 6 бензольного кольца.

С целью проведения биологических испытаний на основе соединений **4a,b** были синтезированы 2-[4-(бензоиламино)-2-метил-1Н-индолил-3]- (**5a**), 2-[6-(бензоиламино)-2-метил-1Н-индолил-3]- (**5c**), 2-{4-[(4-хлорбензоил)амино]-2-метил-1Н-индолил-3}- (**5b**) и 2-{6-[(4-хлорбензоил)амино]-2-метил-1Н-индолил-3}уксусная кислота (**5d**).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Bruker WP-200 (200 МГц) в ацетоне- $d_6$  (**3a,b**) и ДМСО- $d_6$  (**4a,b**, **5a-d**), внутренний стандарт ТМС. Анализ методом ТСХ проводили на пластинках Silufol UV-254.

**Оловянная соль 2-[3-(ацетиламино)фенил]гидразиния (2)**. Диазотируют 20 г (0.13 моль) N-(3-аминофенил)ацетамида (**1**) по описанной методике [6]. Полученный раствор соли диазония добавляют по каплям к охлажденному до  $-12\text{ }^\circ\text{C}$  раствору 54.4 г (0.46 моль)  $\text{SnCl}_2$  в 50 мл конц.  $\text{HCl}$ , так чтобы температура не поднималась выше  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ . Перемешивают в течение 30 мин и для завершения реакции оставляют на 12 ч в холодильнике. Выпавший осадок отфильтровывают и сушат в вакуум-эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Выход 25 г (28%). Соединение используют без дальнейшей очистки.

**Этил-2-[6-(ацетиламино)-2-метил-1H-индолил-3]ацетат (3b)**. В токе аргона кипятят в течение 1 ч 30 мин смесь 100 мл ледяной уксусной кислоты, 10 г (0.015 моль) соединения **2** и 2.16 г (0.015 моль) этиллевулината. Реакционную массу охлаждают, фильтруют, основное количество уксусной кислоты отгоняют на роторном испарителе, остаток выливают в воду. Отфильтровывают выпавший осадок, получают 2.14 г (52%) соединения **3b**. Т. пл.  $210\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$  (из пропанола-2). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 1.18 (3H, т,  $J_{\text{CH}_3\text{--CH}_2} = 7.4$ ,  $\text{CH}_2\text{--CH}_3$ ); 2.05 (3H, с,  $\text{CO--CH}_3$ ); 2.38 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.62 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.06 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{--CH}_3$ ); 6.97 (1H, д,  $J_{54} = 8.5$ , 5-H); 7.34 (1H, д,  $J_{45} = 8.5$ , 4-H); 7.99 (1H, с, 7-H); 9.01 (1H, с,  $\text{NH}_{\text{амид}}$ ); 9.89 (1H, с,  $\text{NH}_{\text{индол}}$ ). Найдено, %: С 65.74; Н 6.65; N 10.16.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 65.68; Н 6.61; N 10.21.

**Этил-2-[4-(ацетиламино)-2-метил-1H-индолил-3]ацетат (3a)**. Фильтрат от синтеза соединения **3b** экстрагируют пропилацетатом ( $3 \times 50$  мл), промывают раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и сушат  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отгоняют в вакууме. Получают 0.49 г (12%) соединения **3a**. Т. пл.  $155\text{--}158\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 1.24 (3H, т,  $J_{\text{CH}_3\text{--CH}_2} = 7.3$ ,  $\text{CH}_2\text{--CH}_3$ ); 2.14 (3H, с,  $\text{CO--CH}_3$ ); 2.41 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.81 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 4.16 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{--CH}_3$ ); 6.96 (1H, д, д,  $J_{67} = 7.3$ ,  $J_{65} = 7.7$ , 6-H); 7.07 (1H, д,  $J_{56} = 7.7$ , 5-H); 7.45 (1H, д,  $J_{76} = 7.3$ , 7-H); 9.49 (1H, с,  $\text{NH}_{\text{амид}}$ ); 10.15 (1H, с,  $\text{NH}_{\text{индол}}$ ). Найдено, %: С 65.72; Н 6.68; N 10.18.  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 65.68; Н 6.61; N 10.21.

**Хлорид 3-(карбоксиметил)-2-метил-1H-индол-4-аммония (4a)**. Смесь 4.0 г (0.0146 моль) соединения **3a** и 16 мл 18%  $\text{HCl}$  кипятят в течение 45 мин. Реакционную массу охлаждают, отделяют выпавшие кристаллы, промывают эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Выход 2.86 г (81%). Т. пл.  $209\text{ }^\circ\text{C}$  (с разл.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.36 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.83 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 7.05 (2H, с, 5-, 6-H); 7.29 (1H, с, 7-H); 11.29 (1H, с, NH). Найдено, %: С 54.92; Н 5.48; Cl 14.67; N 11.58.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 54.89; Н 5.44; Cl 14.73; N 11.64.

**Хлорид 3-(карбоксиметил)-2-метил-1H-индол-6-аммония (4b)**. Смесь 4.0 г (0.0146 моль) соединения **3b** и 40 мл 18%  $\text{HCl}$  кипятят в течение 45 мин. Реакционную массу охлаждают, отделяют выпавшие кристаллы, промывают эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Выход 2.96 г (84%). Т. разл.  $220\text{ }^\circ\text{C}$ . Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.57 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.95 (1H, д,  $J_{54} = 8.1$ , 5-H); 7.36 (1H, с, 7-H); 7.45 (1H, д,  $J_{45} = 8.1$ , 4-H); 11.16 (1H, с, NH). Найдено, %: С 54.93; Н 5.49; Cl 14.65; N 11.57.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 54.89; Н 5.44; Cl 14.73; N 11.64.

**2-[4-(Бензоиламино)-2-метил-1H-индолил-3]уксусная кислота (5a)**. К раствору 0.52 г (0.013 моль)  $\text{NaOH}$  и 1 г (0.004 моль) соединения **4a** в 15 мл воды при перемешивании и охлаждении на водяной бане добавляют по каплям 0.7 г (0.005 моль) бензоилхлорида. Реакционную массу перемешивают 1 ч, подкисляют  $\text{HCl}$  и отфильтровывают выпавший осадок. Выход 1.26 г (98%). Т. пл.  $210\text{--}212\text{ }^\circ\text{C}$  (с разл., из метанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 2.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.62 (1H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.98 (1H, т,  $J_{65} = J_{67} = 7.7$ , 6-H); 7.14–7.16 (2H, т,  $J_{56} = J_{76} = 7.7$ , 5-, 7-H); 7.50–7.54 (3H, м, 3-, 4-, 5-H,  $\text{PhCO}$ ); 7.99 (2H, д,  $J_{23} = 7.3$ , 2-, 6-H,  $\text{PhCO}$ ); 10.20 (1H, с,  $\text{NH}_{\text{индол}}$ ); 10.90 (1H, с,  $\text{NH}_{\text{амид}}$ ). Найдено, %: С 70.19; Н 5.27; N 9.12.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 70.12; Н 5.23; N 9.09.

**2-[4-[(4-Хлорбензоил)амино]-2-метил-1H-индолил-3]уксусная кислота (5b)**. К раствору 0.52 г (0.013 моль)  $\text{NaOH}$  и 1 г (0.004 моль) соединения **4a** в 15 мл воды при перемешивании и охлаждении на водяной бане добавляют по каплям 0.82 г (0.005 моль) 4-хлорбензоилхлорида. Реакционную массу перемешивают 1 ч, подкисляют  $\text{HCl}$  и отфильтровывают выпавший осадок. Выход 1.3 г (94%). Т. разл.  $205\text{ }^\circ\text{C}$  (из метанола). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 2.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.60 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.98 (1H, т,  $J_{65} = J_{67} = 7.7$ , С(6)H); 7.12–7.15 (2H, т,  $J_{56} = J_{76} = 7.7$ , 5-, 7-H); 7.55 (2H, д,  $J_{32} = 8.5$ , 3-, 5-H,

C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO); 8.01 (2H, д, J<sub>23</sub> = 8.5, 2-, 6-Н, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO); 10.31 (1H, с, NH<sub>амид</sub>); 10.91 (1H, с, NH<sub>индол</sub>). Найдено, %: С 63.15; Н 4.52; Cl 10.28; N 8.23. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 63.07; Н 4.41; Cl 10.34; N 8.17.

**2-[6-(Бензоиламино)-2-метил-1H-индолил-3]уксусная кислота (5c).** К раствору 0.75 г (0.019 моль) NaOH и 1.4 г (0.0058 моль) соединения **4b** в 20 мл воды при перемешивании и охлаждении на водяной бане добавляют по каплям 0.98 г (0.007 моль) бензоилхлорида. Реакционную массу перемешивают 1 ч, подкисляют HCl и отфильтровывают выпавший осадок. Выход 1.6 г (62%). Т. пл. 220–222 °С (с разл., из метанола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J (Гц): 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.53 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.23 (1H, д, J<sub>54</sub> = 8.8, 5-Н); 7.32 (1H, д, J<sub>45</sub> = 8.8, 4-Н); 7.5 (3H, м, 3-, 4-, 5-Н, PhCO); 7.87 (1H, с, 7-Н); 7.97 (2H, д, J<sub>23</sub> = 8.8, 2-, 6-Н, PhCO); 9.95 (1H, с, NH<sub>амид</sub>); 10.65 (1H, с, NH<sub>индол</sub>). Найдено, %: С 70.23; Н 5.27; N 9.14. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 70.12; Н 5.23; N 9.09.

**2-[6-[(4-Хлорбензоил)амино]-2-метил-1H-индолил-3]уксусная кислота (5d).** К раствору 0.52 г (0.013 моль) NaOH и 1 г (0.004 моль) соединения **3b** в 15 мл воды при перемешивании и охлаждении на водяной бане добавляют по каплям 0.82 г (0.005 моль) 4-хлорбензоилхлорида. Реакционную массу перемешивают 1 ч, подкисляют HCl и отфильтровывают выпавший осадок. Выход 1.15 г (90%). Т. пл. 226 °С (с разл., из метанола). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д., J (Гц): 2.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.53 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.22 (1H, д, J<sub>54</sub> = 8.5, 5-Н); 7.32 (1H, д, J<sub>45</sub> = 8.5, 4-Н); 7.59 (2H, д, J<sub>32</sub> = 8.6, 3-, 5-Н, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO); 7.89 (1H, с, 7-Н); 8.00 (2H, д, J<sub>23</sub> = 8.6, 2-, 6-Н, 4-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO); 10.17 (1H, с, NH<sub>амид</sub>); 10.81 (1H, с, NH<sub>индол</sub>). Найдено, %: С 63.12; Н 4.49; Cl 10.29; N 8.24. C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 63.07; Н 4.41; Cl 10.34; N 8.17.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. А. Маклаков, Ю. И. Смушкевич, И. В. Магедов, *XTC*, 619 (2002).
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. *Общая органическая химия*, под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса, Химия, Москва, 1985, **8**, 500.
5. D. Ockenden, K. Schofield, *J. Chem. Soc.*, 3175 (1957).
6. 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 02.02.2001

<sup>a</sup>Российский химико-технологический  
университет им. Д. И. Менделеева,  
Москва 125190  
e-mail: smi@muctr.edu.ru

<sup>b</sup>Московская сельскохозяйственная академия  
им. К. А. Тимирязева, Москва 127550, Россия