

УДК 547.812'853

ПОЛУЧЕНИЕ 5,6-ДИМЕТОКСИИНДОЛОВ

© 2012 г. Д.Н. Ульянов, Е.Б. Цупак, О.В. Сердюк, А.В. Бичеров

Ульянов Денис Николаевич – аспирант, химический факультет, Южный федеральный университет, ул. Зорге, 7, г. Ростов-на-Дону, 344090, e-mail: chem-den@yandex.ru.

Цупак Евгений Борисович – кандидат химических наук, доцент, химический факультет, Южный федеральный университет, ул. Зорге, 7, г. Ростов-на-Дону, 344090, e-mail: tsugene@sfedu.ru.

Сердюк Ольга Владимировна – кандидат химических наук, старший преподаватель, химический факультет, Южный федеральный университет, пр. Зорге, 7, г. Ростов-на-Дону, 344090, e-mail: oserduke@mail.ru.

Бичеров Александр Викторович – кандидат химических наук, старший научный сотрудник, Южный научный центр РАН, пр. Чехова, 41, г. Ростов-на-Дону, 344006, e-mail: avbicherov@yandex.ru.

Ul'yanov Denis Nikolaevich – Post-Graduate Student, Chemical Department, Southern Federal University, Zorge St., 7, Rostov-on-Don, 344090, e-mail: chem-den@yandex.ru.

Tsupak Evgeniy Borisovich – Candidate of Chemical Science, Associate Professor, Chemical Department, Southern Federal University, Zorge St., 7, Rostov-on-Don, 344090, e-mail: tsugene@sfedu.ru.

Serdyuk Olga Vladimirovna – Candidate of Chemical Science, Senior Lecturer, Chemical Department, Southern Federal University, Zorge St., 7, Rostov-on-Don, 344090, e-mail: oserduke@mail.ru.

Bicherov Alexandr Viktorovich – Candidate of Chemical Science, Senior Researcher, Southern Scientific Centre RAS, Chekhov St., 41, Rostov-on-Don, 344006, e-mail: avbicherov@yandex.ru.

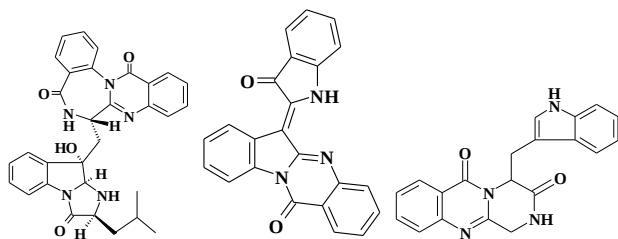
Разработаны новые подходы к синтезу 2-арил-5,6-диметоксииндолов, позволяющие получать в том числе и некоторые их функциональные производные. В основе метода лежит восстановление соответствующих 2-нитродиарилэтанонов гидразином на палладии на угле либо восстановительная гетероциклизация 2-(6-нитро-3,4-диметоксифенил)-3-акрилонитрилов триэтилфосфитом. 2-(3,4-диметоксифенил)-5,6-диметоксииндол и 2-(3,4-диметоксифенил)-3-циано-5,6-диметоксииндол обладают люминесценцией, что, вероятно, можно объяснить прототропным 1,3-переходом.

Ключевые слова: индол, хиनाзолинон, «привилегированные структуры», лекарственные препараты, 2-арил-5,6-диметоксииндол.

The new approaches to the synthesis of 3-aryl-5,6-dimethoxyindoles were developed including ones which allow to obtain some functionalised derivatives. The method is based upon reduction of corresponding 2-nitrodiairylethanones with palladium on charcoal, or on the reductive heterocyclisation of 2-(6-nitro-3,4-dimethoxyphenyl)-3-acrylonitrils by means of triethylphosphite. 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dimethoxyindole and 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-cyano-5,6-dimethoxyindole poses with luminescence, that probably may be explained by prototropic 1,3-shift.

Keywords: indol, quinazolinon, «privileged structures», drugs, 2-aryl-5,6-dimethoxyindole.

Индол и хиназолинон относятся к «привилегированным структурам» и являются важными фрагментами молекул ряда природных алкалоидов и лекарственных препаратов [1]. Из плесневых грибов вида *Aspergillus clavatus* [2, 3], *Aspergillus alliaceus* [4] и других, а также из микробов *Candida lipolytica* [5] был выделен ряд алкалоидов и антибиотиков, в состав которых входят оба эти гетероцикла [2, 4].

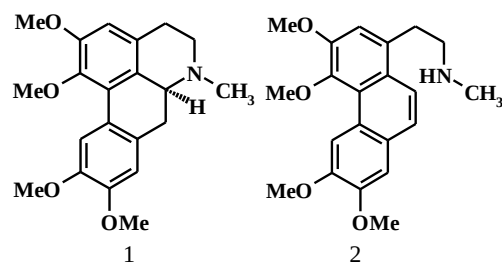


Aspergillus clavatus *Candida lipolytica* *Aspergillus alliaceus*

В свою очередь, присутствие в гетероциклической молекуле о-диметоксибензольного (вератрольного) фрагмента обуславливает в ряде случаев высокую биологическую активность, благодаря чему такие препараты, как папаверин, верапамил, глауцин 1 и

дес-глауцин 2 [6, 7], постоянно востребованы в медицинской практике.

Эти факты делают привлекательным синтез соединений, содержащих в одной молекуле фрагменты как хиназолинона, так и индола, особенно если в них присутствуют метоксильные группы.

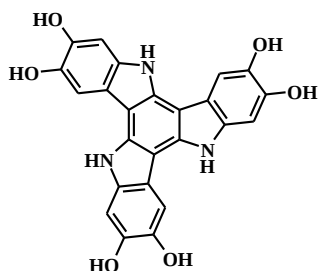


Нельзя не отметить ряд работ с описанием синтеза производных индола, которые могли бы быть использованы для создания материалов молекулярной электроники.

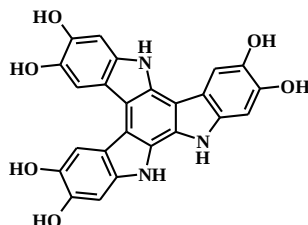
Так, в молекулах дииндолилокарбазолов 3 и 4, синтезированных группой итальянских химиков, можно выделить по 3 карбазольных фрагмента [8].

Производные карбазола и родственного ему карбоцикла флуорена являются одними из самых эффективных компонентов в органических светоизлучающих диодах. Дииндолилсукцинимиды 5, в том числе алкоксизамещенные, проявляя высокую ингибиторную активность по отношению к протеинкиназе, об-

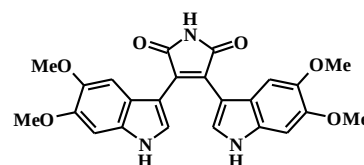
ладают противотромбоцитарной и противовоспалительной активностью [9]. Вместе с тем они являются практически готовыми кандидатами в фото- и термохромы – соединения, используемые в качестве молекулярных переключателей.



3



4



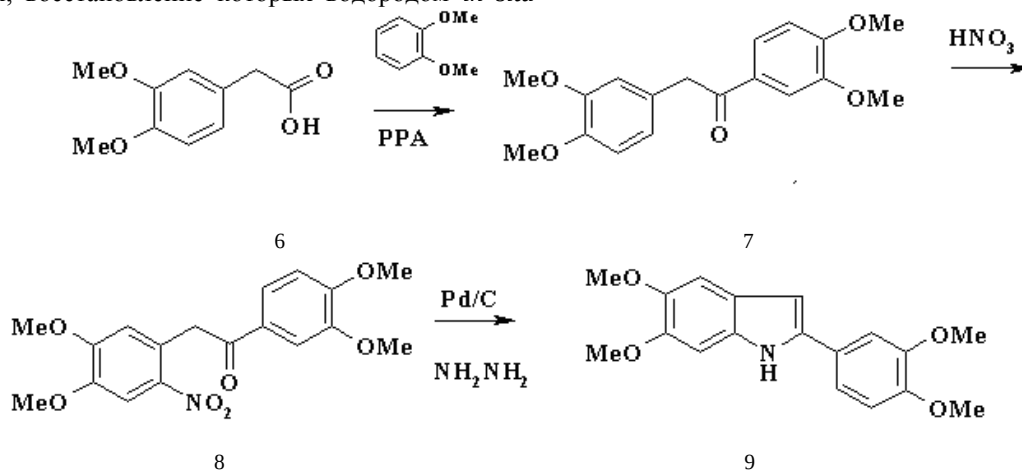
5

В настоящей работе мы сообщаем результаты наших исследований в области синтеза и свойств 5,6-диметоксииндола и его производных. Известные методы получения этих соединений основаны либо на внутримолекулярной конденсации арилгидразонов в присутствии кислот (синтез индолов по Фишеру) [10], либо на восстановлении (2-нитрофенил)этанов с последующей гетероциклизацией [11].

В качестве стартовых соединений нами были использованы производные 6-нитрогомовератровой кислоты, восстановление которых водородом *in situ*

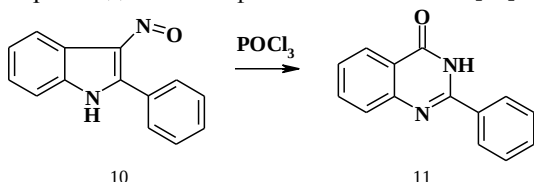
или соединениями трёхвалентного фосфора должно было привести к возникновению индольных систем.

При ацилировании вератрола гомовератровой кислотой 6 в среде полифосфорной кислоты нами был получен дивератрилэтанон 7, который под действием азотной кислоты превращается в соответствующее нитропроизводное 8. Восстановление кетона 8 гидразином на палладии на угле приводит к целевому 3-вератрил-5,6-диметоксииндолу 9 с удовлетворительным выходом.



2-(3,4-диметоксифенил)-5,6-диметоксииндол 9 представляет собой бледно-зеленое кристаллическое вещество, обладающее голубой люминесценцией при УФ-облучении. В спектре ^1H ЯМР-продукта присутствуют сигналы протонов четырёх метоксильных групп (3,80–4,00 м.д.), шести ароматических протонов (6,62–7,40 м.д.) и пиррольного NH-протона (8,30 м.д.).

Интерес к 2-арилиндолам обусловлен в том числе возможностью получения на их основе производных хи-назолина. В литературе описано превращение 2-фенил-3-нитрозоиндола 10 в 2-фенилхиназолин 11 [12].



10

11

Эта реакция позволит перейти от синтезированных нами 2-фенил-5,6-диметоксииндолов к одному из самых востребованных в последнее время в фармакологии классу соединений – 6,7-диметоксихиназолинам [13–15].

Нами разработан новый подход к синтезу 5,6-диметоксииндолов, позволяющий получать некоторые их функциональные производные. Нитрование 3,4-диметоксифенилацетонитрила в уксусной кислоте приводит к образованию нитрила 3,4-диметокси-6-нитрофенилуксусной кислоты 12 с хорошим выходом. В результате конденсации последнего с вератровым альдегидом получен 2-(6-нитро-3,4-диметоксифенил)-3-(4-метоксифенил)акрилонитрил 13:

4-метоксибензойного (анисового) альдегида и 1 мл морфолина в 20 мл этилового спирта кипятят в течение 1 ч с обратным холодильником в круглодонной колбе объемом 50 мл. Практически бесцветная окраска раствора к окончанию реакции переходит в желто-оранжевую. Через 1–1,5 ч после охлаждения реакционной массы до комнатной температуры отфильтровывают выпавшие кристаллы и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 1,57 г (43 %) желтых кристаллов с т. пл. 121–124 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 785, 990, 1150, 1615, 2200.

2-(6-нитро-3,4-диметоксифенил)-3-пиридилакрилонитрил Раствор 2,41 г (0,01 моль) 6-нитронитрила гомовератровой кислоты, 1,66 г (0,01 моль) пиколинового альдегида и 1 мл пиридина в 20 мл изопропилового спирта кипятят в течение 1 ч с обратным холодильником. После охлаждения отфильтровывают выпавшие кристаллы и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 1,75 г (40 %) желтых кристаллов с т. пл. 150 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 1150, 1615, 2200.

2-(3,4-диметоксифенил)-3-циано-5,6-диметоксиндол Раствор 3,4 г (0,01 моль) 2-(6-нитро-3,4-диметоксифенил)-3-(3,4-диметоксифенил)акрилонитрила в 50 мл свежеперегнанного триэтилфосфита кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч в инертной атмосфере, для чего через обратный холодильник попускают медленный ток азота, высушенного пропусканием через концентрированную серную кислоту. Отгоняют большую часть растворителя, добавляют к остатку 50 мл изопропилового спирта и доводят до кипения и после охлаждения раствора до комнатной температуры ставят на ночь в холодильник. Отфильтровывают выпавшие кристаллы. Получают 1,8 г (53 %) бесцветных кристаллов с т. пл. 183–185 °С. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃): 3,80 (с, 3H, OCH₃), 3,90 (с, 3H, OCH₃), 6,80–8,60 (м, 5H, аром), 11,83 (с, 1H, NH). ИК-спектр, см⁻¹: 1150, 1615, 2200, 3340.

2-пиридил-3-циано-5,6-диметоксиндол Раствор 3,4 г (0,01 моль) 2-(6-нитро-3,4-диметоксифенил)-3-пиридилакрилонитрил в 50 мл 3-этилфосфита кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Отгоняют большую часть растворителя, добавляют к остатку 50 мл изопропилового спирта, доводят до кипения и после охлаждения раствора отфильтровывают выпавшие кристаллы. Получают 1,8 г (53 %) бесцветных кристаллов с т. пл. 183–185 °С. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃): 3,90 (с, 3H, OCH₃), 4,00 (с, 3H, OCH₃), 6,87 (с, 1H, аром), 7,90 (с, 1H, аром), 7,20–8,63 (м, 4H, аром), 10,00 (с, 1H, NH). ИК-спектр, см⁻¹: 1150, 1615, 3330.

Литература

1. Sundberg R.J. Indoles. London, 1996. 95 p.
2. Goetz V.F., Lopez M., Monaghan R.L., Chang R.S., Lotti V.J., Chen T.B. Asperlicin, a novel non-peptidic cholecystokinin antagonist from *Aspergillus Alliaceus*. Fermentation, isolation and biological properties // J. Antibiot. 1985. Vol. 38, № 12. P. 1633–1637.
3. Lubertozzi D., Keasling J.D. Developing *Aspergillus* as a host for heterologous expression // Biotechnology Advances. 2009. Vol. 27. P. 53–75.
4. Lattmann E., Billington D.C., Poyner D.R., Howitt S.B., Offel M. Synthesis and evaluation of asperlicin analogues as non-peptidic cholecystokinin-antagonists // Drug Design and Discovery. 2001. Vol. 17, № 3. P. 219–230.
5. Fiedler E., Fiedler H.-P., Gerhard A., Keller-Schierlein N., König W.A., Zähner H. Stoffwechselprodukte von Mikroorganismen // Arch. Microbiol. 1976. Vol. 107. P. 249–256.
6. Борисенко С.Н., Бичеров А.В., Павлюк О.В., Руднев М.И., Борисенко Н. И., Ветрова Е.В., Минкин В.И., Борисенко Р.Н., Лекарь А.В. Разработка метода получения дес-глауцина в среде субкритической воды // Сверхкритические флюиды: теория и практика. 2009. Т. 4, № 3. С. 3–6.
7. Пат. РФ № 2007123697. Синтез дес-глауцина в субкритической воде / Борисенко С.Н., Павлюк О.А., Бичеров А.В., Руднев М.И., Борисенко Н.И., Минкин В.И.
8. Manini P., d'Ischia M., Milosa M., Protà G.J. Acid-Promoted Competing Pathways in the Oxidative Polymerization of 5,6-Dihydroxyindoles and Related Compounds: Straightforward Cyclotrimerization Routes to Diindolocarbasole Derivatives // Org.Chem. 1998. Vol. 63, Iss. 20. P. 7002–7008.
9. EP 397060, A2, Nov 14, 1990. Preparation of 3,4-bis(indol-3-yl)maleimides as protein kinase C inhibitors / Barth H. Hartenstein B.H.
10. Fischer E., Jourdan F. Ueber die Hydrazine und Brenztraubensäure // Ber. dtsch. chem. Ges. 1883. B. 16. S. 2241–2245.
11. De Luca L., De-Grazia S., Ferro S., Gitto R., Christ P., Debyser Z., Chimirri A. HIV-1 integrase strand-transfer inhibitors: Design, synthesis and molecular modeling investigation // Eur. J. of Med. Chem. 2011. Vol. 46, iss. 2. P. 756–764.
12. Жунгуету Г.И., Будылин В.А., Кост А.Н. Препаративная химия индола. Кишинев, 1975. 264 с.
13. Lempert-Sreter M., Lempert K., Moeller J. Electron deficient heteroaromatic ammonioamides // J. of the Chemical Society. 1984. P.T. 1, iss. 6. P. 1143–1151.
14. Pedersen E.B. 3-Methyl-4-oxo-3,4-dihydroquinazolines // Synthesis. 1977. Iss. 3. P. 180–181.
15. Petscher C.A., Bogert M.T. Quinazolines. XLIV. The synthesis of some new quinazoline derivatives of veratrole akin to alkaloids // J. of Organic Chemistry. 1939. Vol. 4. P. 71–87.