

ТРЕХКОМПОНЕНТНАЯ РЕАКЦИЯ 1-(ОКСИРАН-2-ИЛМЕТИЛ)-1H-ИНДОЛ-3-КАРБАЛЬДЕГИДА, МЕТИЛЕНАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И АМИНОВ

© 2020 г. К. Ф. Суздалев*, Н. И. Викрищук, С. А. Цирюльник

Южный федеральный университет, ул. Зорге 7, Ростов-на-Дону, 344090 Россия

*e-mail: konsuz@gmail.com

Поступило в Редакцию 10 октября 2019 г.

После доработки 10 октября 2019 г.

Принято к печати 15 октября 2019 г.

Осуществлен одnoreакторный синтез 3-винилзамещенных индолов, содержащих остаток 1,2-аминоспирта при атоме азота, которые являются продуктами реакций 1-(оксиран-2-илметил)-1H-индол-3-карбальдегида по карбонильной группе с метиленактивными соединениями и по оксирановому кольцу с аминами.

Ключевые слова: индол, 1,2-аминоспирт, амины, 1,3-диметилбарбитуровая кислота, индолин-2-он, динитрил малоновой кислоты

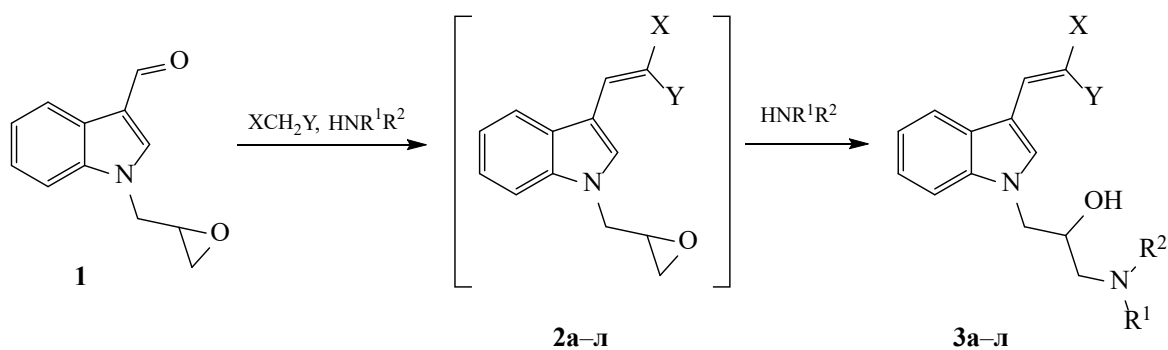
DOI: 10.31857/S0044460X20040022

Производные индола, содержащие остаток аминспирта, являются привлекательными объектами для медицинской химии, поскольку обладают многими видами биологической активности. В таких соединениях общим структурным мотивом является наличие индольного ядра, замещенного у атома азота 3-амино-2-гидроксипропильной группой. Их биологическая активность определяется видом заместителей в индольном фрагменте. Так, производные тетрагидрокарбазола проявляют антиприонную активность, что важно для борьбы с нейродегенеративными расстройствами, характеризующимися наличием энцефалопатии, такими как болезнь Крейтцфельде–Якоба и синдром Герстманн–Стрюслера–Шейнкера [1]. Известна также перспективность использования аминспиртов ряда индола и карбазола для борьбы с болезнью Альцгеймера [2]. Индолы, содержащие остатки аминспирта и 1-арил-1H-пиразол-5(4H)-она, проявляют активность по отношению к вирусу гепатита С [3]. Производные индолилкарбоновых кислот с 3-амино-2-гидроксипропильной группой при атоме азота являются ингибиторами полоподобных киназ–лекарственных мишеней, стимулирующих онкогенез, и могут использоваться как

противоопухолевые препараты [4]. Известно, что аминспирты ряда индола с остатками непредельных кетонов в положении 3 перспективны для лечения температурной дисрегуляции, депрессии и болевых расстройств, таких как фибромиалгия и боль в пояснице [5]. Вещества ряда индолилпропанамида являются препаратами для андрогенной депривационной терапии рака предстательной железы [6]. Ранее нами была обнаружена местно-анестезирующая и антиаритмическая активность подобных аминспиртов, более высокая, чем у известных препаратов – новокаина, лидокаина и маркаина [7]. Кроме этого выявлено антиагрегантное действие индольного аминспирта, содержащего фрагмент тиофена, превышающее аналогичный эффект препаратов сравнения – аспирина и клопидогрела [8].

Разнообразная биологическая активность индолов, содержащих в положении 1 остаток 1,2-аминоспирта, делает актуальным поиск простых методов их синтеза. В последние годы многокомпонентные реакции часто используются для синтеза биологически активных соединений, например, опубликован обзор по использованию соединений ряда индола в мультикомпонентных процессах [9].

Схема 1.



Условия реакции 1-(оксиран-2-илметил)-1H-индол-3-карбальдегида **1** с метиленактивными соединениями и аминами

№ опыта	Растворитель	Время, ч	Исходные вещества		Продукт реакции	
			XCH_2Y	HNR^1R^2	формула	выход, % ^a
1	Пропанол-2	1				60
2	Пропанол-2	4				36
3	Бутанол-1	4				50
4	Пропанол-2	3				36

Таблица (продолжение)

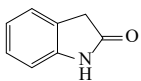
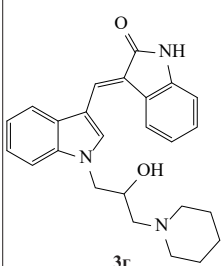
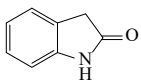
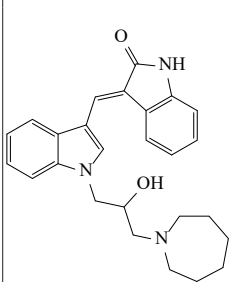
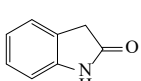
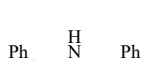
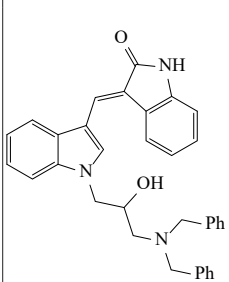
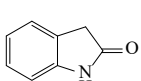
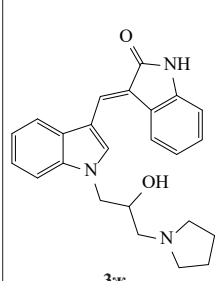
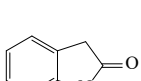
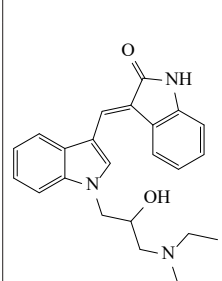
№ опыта	Растворитель	Время, ч	Исходные вещества		Продукт реакции	
			XCH_2Y	HNR^1R^2	формула	выход, % ^a
5	Пропанол-2	4			 3г	50
6	Пропанол-2	4			 3д	60
7	Бутанол-1	8			 3е	31
8	Пропанол-2	4			 3ж	31
9	Пропанол-2	4			 3з	43

Таблица (продолжение)

№ опыта	Растворитель	Время, ч	Исходные вещества		Продукт реакции	
			XCH ₂ Y	HNR ¹ R ²	формула	выход, % ^a
10	Бутанол-1	4				64
11	Бутанол-1	5				17
12	Бутанол-1	5				44

^a Выходы приведены в расчете на перекристаллизованные вещества.

Основное преимущество такого подхода состоит в его одностадийности – исходные вещества смешиваются в одной колбе, и нужный продукт образуется сразу. Очевидно, что не всякие соединения могут быть получены таким путем из-за возможности протекания перекрестных и побочных процессов.

Ранее нами был разработан синтез 1-(оксиран-2-илметил)-1*H*-индол-3-карбальдегида **1** – реагента, содержащего два реакционноспособных заместителя: альдегидную группу и оксирановый цикл [10, 11]. Обе функциональные группы могут реагировать отдельно или последовательно. С аминами реакции проходят преимущественно по оксирановому кольцу с образованием производных 1,2-аминоспиртов [10]. С метиленактивными

соединениями альдегид **1** реагирует по карбонильной группе с образованием соединений типа **2** (схема 1), при этом оксирановый цикл остается незатронутым [12]. Было также изучено последовательное взаимодействие реагента **1** с 1,3-индандионом и аминами [11].

Целью данной работы является одnoreакторный синтез комбинированных структур, которые являются продуктами реакции и по карбонильной группе, и по оксирановому кольцу (схема 1).

Одnoreакторный вариант в данном случае является подходящим, поскольку известно, что реакция с метиленактивными соединениями походит за время от 5 мин до 1 ч с образованием соединений типа **2** [12], а оксирановый цикл раскрывается за 4–8 ч [10]. Таким образом, указанные реакции мо-

гут проходить последовательно и приводить к желаемым продуктам **3**. На примере взаимодействия альдегида **1** с диметилбарбитуровой кислотой и пиперидином методом ЯМР ^1H нами был проведен мониторинг состава реакционной смеси и найдены оптимальные условия проведения процесса (см. таблицу). Как и предполагалось, для реакции альдегида, барбитуровой кислоты и пиперидина при кипячении изопропиловом спирте в течение 1 ч был выделен продукт реакции только по карбонильной группе **2a**, описанный ранее в работе [12]. При увеличении времени реакции до 4 ч получен целевой продукт реакции **3a**, соответствующий взаимодействию обеих функциональных групп. Для получения остальных производных **3б–л** время проведения процесса составляет от 3 до 8 ч в зависимости от природы амина. В качестве метиленактивных соединений использованы диметилбарбитуровая кислота, индолин-2-он и динитрил малоновой кислоты. В качестве реагентов для раскрытия оксиранового кольца применяли в основном вторичные алифатические амины, как циклические, так и нециклические (см. таблицу, оп. № 1–10). 1-Аминоадамантан дает худшие выходы (17–44%, см. таблицу, оп. № 11, 12). Умеренные выходы продуктов объясняются возможными перекрестными реакциями, однако выделение целевых веществ не представляет трудностей, поскольку они хорошо кристаллизуются при охлаждении реакционной смеси.

Строение всех продуктов реакции доказано методом спектроскопии ЯМР ^1H . В спектрах продуктов реакции присутствуют сигналы, характерные для фрагментов исходного соединения **1**, аминов и метиленактивных соединений, присоединяющихся к исходному альдегиду.

Таким образом, разработан одnoreакторный синтез 1,2-аминоспиртов ряда 3-винилиндола, содержащих фрагменты 1,3-барбитуровой кислоты, оксиндола и малонодинитрила. В дальнейшем будут проведены биологические испытания полученных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Амины, индолин-2-он и малонодинитрил фирмы Alfa-Aesar использованы без предварительной очистки. Исходный 1-(оксиран-2-илметил)-1H-ин-

дол-3-карбальдегид **1** синтезирован по известной методике [11].

Спектры ЯМР ^1H сняты на спектрометре Bruker DPX-250. Элементный анализ проведен на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube. Температуры плавления определены в открытом капилляре на аппарате Химлабприбор ПТП. Чистоту соединений контролировали методом ТСХ на пластиках Silufol UV-254 в хлороформе. Спектры ЯМР снимали в Учебно-научной лаборатории резонансной спектроскопии кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений Южного федерального университета.

Общая методика синтеза соединений **3a–и**.

Смесь 0.002 моль альдегида **1**, 0.004 моль амина, 0.002 моль метиленактивного соединения и 3 мл растворителя кипятили в течение 1–8 ч. Время проведения реакции, растворитель и выход указаны в таблице. После охлаждения смеси образуются кристаллы желтого или оранжевого цвета, которые отфильтровывали и перекристаллизовывали.

5-{[1-(2-Гидрокси-3-пиперидин-1-илпропил)-1H-индол-3-ил]метиленил}-1,3-диметилпиримидин-2,4,6(1H,3H,5H)-трион (3a**).** Т. пл. 197–200°C (толуол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.34–1.62 м [6H, $(\text{CH}_2)_3$], 2.23–2.47 м [4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$], 2.47–2.68 м (2H, NCH_2), 3.41 с (6H, NCH_3), 4.05–4.21 м (1H, CH), 4.21–4.37 м (2H, $\text{N}_{\text{Ind}}\text{CH}_2$), 7.30–7.41 м (2H, 5-H + 6- H_{Ind}), 7.43–7.57 м (1H, 7- H_{Ind}), 7.92–8.02 м (1H, 4- H_{Ind}), 8.99 с (1H, 2- H_{Ind}), 9.61 с (1H, CH=). Найдено, %: C 65.14; H 6.74; N 13.01. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 65.08; H 6.65; N 13.20.

2-{[1-(2-Гидрокси-3-морфолинопропил)индол-3-ил]метиленил}индолин-3-он (3б**).** Т. пл. 197–200°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.36–2.54 м [4H, $\text{N}_{\text{Morph}}(\text{CH}_2)_2$], 2.62–2.80 м (2H, $\text{N}_{\text{Morph}}\text{CH}_2$), 3.58–3.86 м [4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$], 4.09–4.44 м (3H, $\text{N}_{\text{Ind}}\text{CH}_2 + \text{CH}$), 6.84–7.89 м (9H, $\text{H}_{\text{Ar}} + \text{N}_{\text{Ind}}\text{H}$), 7.92 с (1H, 2- H_{Ind}), 9.43 с (1H, CH=). Найдено, %: C 71.14; H 6.44; N 10.21. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 71.44; H 6.25; N 10.41.

2-{[1-[3-(Дипропиламино)-2-гидроксипропил]-3-ил]метиленил}индолин-3-он (3в**).** Т. пл. 190–193°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.82 т [6H, $(\text{CH}_3)_2$, $J = 7.3$ Гц], 1.30–1.56 м [4H, $(\text{CH}_2)_2$], 2.27–2.63 м [6H, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$], 4.01–4.19

м (1H, CH), 4.19–4.37 м (2H, N_{Ind}CH₂), 6.85–7.91 м (9H, H_{Ar} + N_{Ind}H), 7.95 с (1H, 2-H_{Ind}), 9.45 с (1H, CH=). Найдено, %: С 74.64; Н 7.54; N 10.21. C₂₆H₃₁N₃O₂. Вычислено, %: С 74.79; Н 7.48; N 10.06.

2-{{1-[2-Гидрокси-3-(пиперидин-1-ил)пропил]индол-3-ил}метиле}н}индолин-3-он (3г). Т. пл. 179–182°C (ацетонитрил). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.29–1.68 м [6H, (CH₂)₃], 2.17–2.46 м [4H, N(CH₂)₂], 4.07–4.22 м (1H, CH), 4.22–4.40 м (2H, N_{Ind}CH₂), 6.84–7.90 м (9H, H_{Ar} + N_{Ind}H), 7.94 с (1H, 2-H_{Ind}), 9.46 с (1H, CH=). Найдено, %: С 74.63; Н 6.50; N 10.21. C₂₅H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 74.79; Н 6.78; N 10.47.

2-{{1-[3-(Азепан-1-ил)-2-гидроксипропил]индол-3-ил}метиле}н}индолин-3-он (3д). Т. пл. 193–195°C (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 1.37–1.82 м [8H, (CH₂)₄], 2.25–2.81 м [7H, (CH₂)₃ + OH], 4.97–4.16 м (1H, CH), 4.16–4.36 м (2H, N_{Ind}CH₂), 6.84–7.91 м (9H, H_{Ar} + N_{Ind}H), 7.94 с (1H, 2-H_{Ind}), 9.46 с (1H, CH=). Найдено, %: С 75.23; Н 6.81; N 10.32. C₂₆H₂₉N₃O₂. Вычислено, %: С 75.15; Н 7.03; N 10.11.

2-{{1-[3-(Дибензиламино)-2-гидроксипропил]индол-3-ил}метиле}н}индолин-3-он (3е). Т. пл. 185–187°C (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.46–2.62 м (2H, NCH₂), 3.43 д и 3.75 д (2H, CH₂Ph, J = 13.5 Гц), 4.01–4.23 м (3H, N_{Ind}CH₂ + CH), 6.83–7.87 м (19H, H_{Ar} + N_{Ind}H), 7.91 с (1H, 2-H_{Ind}), 9.38 с (1H, CH=). Найдено, %: С 79.43; Н 6.01; N 8.32. C₃₄H₃₁N₃O₂. Вычислено, %: С 79.51; Н 6.08; N 8.18.

2-{{1-(2-Гидрокси-3-пирролидин-1-илпропил)индол-3-ил}метиле}н}индолин-3-он (3ж). Т. пл. 219–221°C (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 2.82–2.06 м [4H, (CH₂)₂], 2.39–2.81 м [6H, (CH₂)₃], 4.09–4.25 м (1H, CH), 4.25–4.38 м (2H, N_{Ind}CH₂), 6.84–7.90 м (9H, H_{Ar} + N_{Ind}H), 7.93 с (1H, 2-H_{Ind}), 9.43 с (1H, CH=). Найдено, %: С 74.33; Н 6.32; N 10.91. C₃₄H₃₁N₃O₂. Вычислено, %: С 74.39; Н 6.50; N 10.84.

2-{{1-[3-(Диэтиламино)-2-гидроксипропил]индол-3-ил}метиле}н}индолин-3-он (3з). Т. пл. 160–165°C (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.97 т [6H, (CH₃)₂, J = 7.1 Гц], 2.25–2.72 м [7H, (CH₂)₃ + OH], 3.93–4.15 м (1H, CH), 4.15–4.34 м (2H, N_{Ind}CH₂), 6.83–7.90 м (9H, H_{Ar} + N_{Ind}H), 7.94

с (1H, 2-H_{Ind}), 9.46 с (1H, CH=). Найдено, %: С 74.24; Н 6.82; N 10.66. C₂₄H₂₇N₃O₂. Вычислено, %: С 74.01; Н 6.99; N 10.79.

2-{{1-[3-(Диизопентиламино)-2-гидроксипропил]индол-3-ил}метиле}н}индолин-3-он (3и). Т. пл. 200–205°C (толуол). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.83 д (6H, CH₃, J = 6.8 Гц), 0.87 д (6H, CH₃, J = 6.4 Гц), 1.59–1.82 м [6H, N(CH₂)₃], 1.97–2.26 м [4H, (CH₂)₂], 2.26–2.55 м [2H, (CH₂)₂], 3.73 уш. с (1H, OH), 3.92–4.15 м (1H, CH), 4.15–4.32 м (2H, N_{Ind}CH₂), 6.84–7.92 м (9H, H_{Ar} + N_{Ind}H), 7.96 с (1H, 2-H_{Ind}), 9.46 с (1H, CH=). Найдено, %: С 76.23; Н 8.42; N 8.63. C₃₀H₃₉N₃O₂. Вычислено, %: С 76.07; Н 8.30; N 8.87.

Общая методика синтеза соединений 3к, л. К 0.046 г (0.001 моль) гидрида натрия прибавляли 3 мл бутан-1-ола, после выделения водорода добавляли 0.302 г (0.002 моль) хлорида 1-адамантиламония. Смесь выдерживали 10 мин, затем добавляли 0.402 г (0.002 моль) альдегида **1**, (0.002 моль) метиленактивного соединения и 3 мл бутан-1-ола. Полученную смесь кипятили в течение 5 ч. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали. Время проведения реакции, растворитель и выходы указаны в таблице.

2-{{1-[3-(1-Адамантиламино)-2-гидроксипропил]индол-3-ил}метиле}н}индолил-3-он (3к). Т. пл. 233–235°C (нитрометан). Спектр ЯМР ¹H (пиридин-d₅), δ, м. д.: 1.42–1.56 м [6H, (CH₂)₃], 1.67–1.79 м [6H, (CH₂)₃], 1.84–1.94 м [3H, (CH)₃], 2.91–3.14 м (2H, NCH₂), 4.42–4.75 м (3H, N_{Ind}CH₂ + CH), 7.05–8.18 м (8H, H_{Ar}), 8.31 с (1H, 2-H), 10.16 с (1H, CH=), 11.73 уш. с (1H, N_{Ind}H). Найдено, %: С 76.87; Н 7.31; N 8.63. C₃₀H₃₃N₃O₂. Вычислено, %: С 77.06; Н 7.11; N 8.99.

2-{{1-[3-(1-Адамантиламино)-2-гидроксипропил]индол-3-ил}метиле}н}пропандинитрил (3л). Т. пл. 233–235°C (бутан-1-ол). Спектр ЯМР ¹H (пиридин-d₅), δ, м. д.: 1.83–1.93 м [6H, (CH₂)₃], 1.93–2.07 м [6H, (CH₂)₃], 2.18–2.43 м [3H, (CH)₃], 3.11–3.40 м (2H, CH₂), 4.60–4.75 м (1H, CH), 4.75–5.08 м (2H, N_{Ind}CH₂), 7.64–7.80 м (2H, 5-H + 6-H), 8.03–8.19 м (1H, 7-H), 8.25–8.37 м (1H, 4-H), 8.80 с (1H, 2-H), 9.20 с (1H, CH=). Найдено, %: С 74.75; Н 7.21; N 13.73. C₂₅H₂₈N₄O. Вычислено, %: С 74.97; Н 7.05; N 13.99.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Южного федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kimura T., Hosokawa-Mutoa J., Asamib K., Muraib T., Kuwata K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2011. Vol. 46. P 5675. doi 10.1016/j.ejmech.2011.08.039
2. MacMillan K.S., Naidoo J., Liang J., Melito L., Williams N.S., Morlock L., Huntington P.J., Estill S.J., Longgood J., Becker G.L., McKnight S.L., Pieper A.A., De Brabander J.K., Ready J.M. // *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133. P 1428. doi 10.1021/ja108211m
3. Han Z., Liang X., Wang Y., Qing J., Cao L., Shang L., Yin Z. // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 116. P. 147. doi 10.1016/j.ejmech.2016.03.062
4. Liu M., Huang J., Chen D.-X., Jiang C. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25. P. 431. doi 10.1016/j.bmcl.2014.12.060
5. Kim C.Y., Mahaney P.E., McConnell O., Zhang Y., Manas E., Ho D.M., Deecher D.C., Trybulski E.J. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 5029. doi 10.1016/j.bmcl.2009.07.053
6. Hwang D.-J., He Y., Ponnusamy S., Mohler M.L., Thiagarajan T., McEwan I.J., Narayanan R., Miller D.D. // *J. Med. Chem.* 2019. Vol. 62. P. 491. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00973
7. Пат. 2408592 (2011) РФ // С. А. 2011. Vol. 154. 125248.
8. Kucheryavenko A.F., Spasov A.A., Tian M., Suzdalev K.F. // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2017. Vol. 162. N 6. P. 758. doi 10.1007/s10517-017-3706-1
9. Shiri M. // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. N 6. P. 3508. doi 10.1021/cr2003954
10. Suzdalev K.F., Den'kina S.V., Starikova A.A., Dvurechensky V.V., Kletsky M.E., Burov O.N. // *Mendeleev Commun.* 2011. Vol. 21. N 4. P. 231. doi 10.1016/j.mencom.2011.07.021
11. Понов Л.Д., Суздалев К.Ф. // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. Вып. 6. С. 858; Popov L.D., Suzdalev K.F. // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 6. P. 844. doi 10.1134/S1070428016060142
12. Суздалев К.Ф., Денькина С.В. // *ХГС.* 2011. № 9. С. 1321; Suzdalev K.F., Den'kina S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2011. N 9. P. 1085. doi 10.1007/s10593-011-0878-x

Three Component Reaction of 1-(Oxyran-2-ylmethyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde with CH-Acids, and Amines

K. F. Suzdalev*, N. I. Vikrishchuk, and S. A. Tsiryulnik

Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

**e-mail: konsuz@gmail.com*

Received October 10, 2019; revised October 10, 2019; accepted October 15, 2019

The one-pot synthesis of 3-vinyl substituted indoles containing 1,2-amino alcohol fragment at the nitrogen atom was performed by the reactions of 1-(oxiran-2-ylmethyl)-1*H*-indole-3-carbaldehyde with methylene-active compounds and amines.

Keywords: indole, 1,2-aminoalcohol, amines, 1,3-dimethylbarbituric acid, indolin-2-one, malonic acid dinitrile