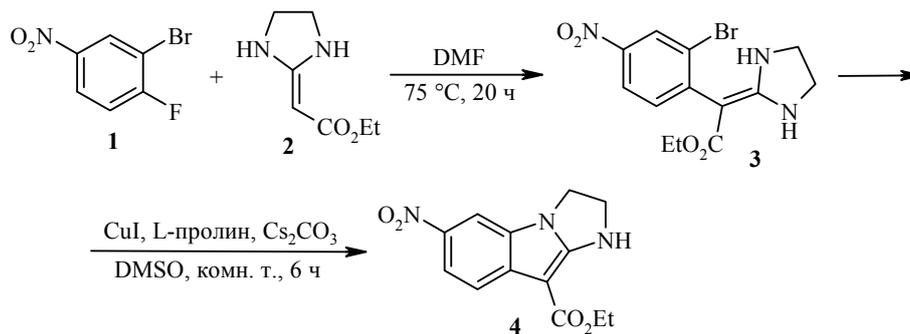


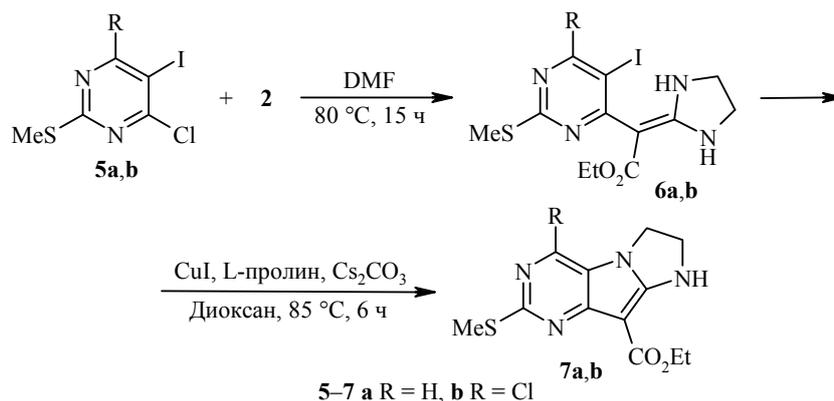
**РЕАКЦИЯ 1,2-ДИГАЛОАРЕНОВ
С ЭТИЛ-2-(ИМИДАЗОЛИДИН-2-ИЛИДЕН)АЦЕТАТОМ.
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2,3-ДИГИДРО-1*H*-ИМИДАЗО[1,2-*a*]-
ИНДОЛОВ И ИХ АЗААНАЛОГОВ**

Ключевые слова: 1,2-дигалоарены, индолы, циклический ендиамин, циклизация.

Фрагмент 2-аминоиндола, в котором два атома азота входят в состав третьего цикла, конденсированного с индольной системой, присутствует в структурах многих природных и лекарственных веществ [1–3].

Мы предлагаем новый метод синтеза таких конденсированных систем, основанный на реакции 1,2-дигалогенидов **1** и **5a,b** с циклическим ендиамином **2**. Галоген, находящийся в активированном положении, замещается α -углеродным атомом ендиамина [4–6]. На стадии циклизации другой атом галогена, находящийся в неактивированном положении, замещается при катализе иодидом меди(I) [7–10].





Реакции ендиамина **2** с галогенидами **1**, **5a,b** протекают гладко и с хорошими выходами. Циклизацию соединения **6a** проводили по методу, описанному в работе [11] (85 °С, диоксан). При этом соединение **7a** было выделено с высоким выходом. Выход соединения **4** в тех же условиях оказался низким. Замена диоксана на ДМСО позволила снизить температуру реакции и значительно повысить выход соединения **4**. Соединение **7b** также получали в ДМСО.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX-300 (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.7 м. д. для ядер ^{13}C). Элементный анализ проведён на CHN-анализаторе HP-185B. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP30 Melting Point Apparatus. Масс-спектр высокого разрешения зарегистрирован на приборе Bruker micrOTOF, ионизация электрораспылением.

Этиловый эфир (2-бром-4-нитрофенил)имидазолин-2-илиденуксусной кислоты (3). Смесь 0.37 г (1.7 ммоль) соединения **1** и 0.34 г (2.2 ммоль) ендиамина **2** в 2 мл сухого ДМФА перемешивают при 75 °С в течение 20 ч, выливают в воду, осадок фильтруют, высушивают и очищают хроматографически на силикагеле (элюент EtOAc). Выход 328 мг (54%), оранжевые кристаллы, т. пл. 208–210 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 3.30–3.70 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.92 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 6.05–6.74 (1H, уш. с, NH); 7.49 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.31–8.22 (1H, уш. с, NH); 8.11 (1H, д, д, $J = 2.5$, $J = 8.0$, H-5); 8.37 (1H, д, $J = 2.5$, H-3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (OCH_2CH_3); 43.0–45.0 (уш. с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 58.3 (OCH_2CH_3); 76.6 ($\text{C}=\text{C}-\text{NH}$); 123.0, 127.8, 129.3, 136.1, 146.5, 147.3 (C Ar); 163.0 ($\text{C}=\text{C}-\text{NH}$); 167.1 (C=O). Вычислено, m/z : 356.02405 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_4$. Найдено, m/z : 356.0229.

Этиловый эфир 6-нитро-2,3-дигидро-(1H)-имидазо[1,2-а]индол-9-карбоновой кислоты (4). Смесь 300 мг (0.84 ммоль) соединения **3**, 780 мг (2.5 ммоль) Cs_2CO_3 , 18 мг (0.16 ммоль) L-пролина и 15 мг (0.08 ммоль) CuI в 2 мл ДМСО перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Выливают в воду, экстрагируют EtOAc, органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают. Выход 183 мг (79%), жёлтые кристаллы, т. пл. 248–250 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.12 (2H, т, $J = 8.0$, 2- CH_2); 4.23 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.26 (2H, т, $J = 8.0$, 3- CH_2); 7.65 (1H, д, $J = 8.0$, H-8); 7.81 (1H, с, NH); 7.91 (1H, д, д, $J = 2.5$, $J = 8.0$, H-7); 8.00 (1H, д, $J = 2.5$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.5 (OCH_2CH_3); 43.3, 50.1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 59.5 (OCH_2CH_3); 83.3 (C-9); 105.0 (C-5); 117.7, 117.8 (C-7,8); 131.0 (C-8a); 138.4, 140.8 (C-4a,6); 161.0, 164.3 (C-9a, C=O). Найдено, %: C 56.79; H 4.86; N 15.15. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 56.73; H 4.76; N 15.27.

Этиловый эфир имидазолидин-2-илиден-(5-иод-2-метилсульфанил)пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (6a). Смесь 0.86 г (3 ммоль) пиримидина **5a** [13] и 1.17 г (7.5 ммоль) ендиамина **2** в 5 мл сухого ДМФА перемешивают при 80 °С

в течение 15 ч, выливают в воду, белые кристаллы фильтруют и высушивают. Выход 1.04 г (85%), т. пл. 179–181 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.45 (3H, с, SCH_3); 3.53 (4H, с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.97 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 6.90–8.23 (2H, уш. с, 2NH); 8.67 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6, 15.4 (OCH_2CH_3 , SCH_3); 43.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 58.8 (OCH_2CH_3); 80.2 ($\text{C}=\text{C}-\text{NH}$); 95.9 (C-5); 163.5, 164.4, 167.1, 168.4, 170.1 ($\text{C}=\text{C}-\text{NH}$, C-2,4,6, C=O). Найдено, %: С 35.38; Н 3.52; N 13.79. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 35.48; Н 3.72; N 13.79.

Этиловый эфир имидазолидин-2-илиден-(5-нод-2-метилсульфанил-6-хлор-пиримидин-4-ил)уксусной кислоты (6b) получают аналогично соединению **6a** из пиримидина **5b** [14]. Выпавшие из воды кристаллы растворяют в CHCl_3 , фильтруют раствор через целит, растворитель упаривают. Выход 84%, белые кристаллы, т. пл. 176–179 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.11 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.46 (3H, с, SCH_3); 3.51 (4H, с, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3.96 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 6.90–8.10 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6, 15.5 (OCH_2CH_3 , SCH_3); 43.8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 58.8 (OCH_2CH_3); 81.9 ($\text{C}=\text{C}-\text{NH}$); 97.3 (C-5); 163.2, 164.0, 166.9, 170.4, 172.3 ($\text{C}=\text{C}-\text{NH}$, C-2,4,6, C=O). Найдено, %: С 32.70; Н 3.46; N 13.01. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 32.71; Н 3.20; N 12.71.

Этиловый эфир 2-метилсульфанил-7,8-дигидро-6H-имидазо[1',2':1,5]пирроло[3,2-d]пиримидин-9-карбоновой кислоты (7a). Смесь 406 мг (1.0 ммоль) соединения **6a**, 980 мг (3.0 ммоль) Cs_2CO_3 , 23 мг (0.2 ммоль) L-пролина и 19 мг (0.1 ммоль) CuI в 10 мл 1,4-диоксана перемешивают при 85 °С в течение 6 ч, выливают в воду, экстрагируют CH_2Cl_2 , органическую фазу промывают водой, сушат над Na_2SO_4 , растворитель упаривают. Выход 223 мг (80%), белые кристаллы, т. пл. 220–222 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.48 (3H, с, SCH_3); 4.08 (2H, т, $J = 8.0$, 7- CH_2); 4.12–4.25 (4H, м, OCH_2CH_3 , 6- CH_2); 7.97 (1H, с, Н-4); 8.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.6, 15.5 (OCH_2CH_3 , SCH_3); 43.6, 49.5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 59.3 (OCH_2CH_3); 82.5 (C-9); 122.7 (C-4a); 134.0 (C-4); 155.6 (C-9a); 161.1, 162.3, 163.18 (C-2,8a, C=O). Найдено, %: С 51.79; Н 5.00; N 20.16. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 51.78; Н 5.07; N 20.13.

Этиловый эфир 2-метилсульфанил-4-хлор-7,8-дигидро-6H-имидазо[1',2':1,5]пирроло[3,2-d]пиримидин-9-карбоновой кислоты (7b) получают по методике получения соединения **4**. После выливания в воду осадок отфильтровывают, растворяют в горячем 2-PrOH и фильтруют через целит, растворитель упаривают. Выход 59%, белые кристаллы, т. пл. 243–245 °С (MeCN). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.51 (3H, с, SCH_3); 4.07 (2H, т, $J = 8.0$, 7- CH_2); 4.19 (2H, к, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.35 (2H, т, $J = 8.0$, 6- CH_2); 8.19 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.7, 14.9 (OCH_2CH_3 , SCH_3); 44.9, 48.9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 59.9 (OCH_2CH_3); 84.3 (C-9); 118.2 (C-4a); 137.1 (C-4); 156.0, 160.8, 163.6, 163.9 (C-2,8a,9a, C=O). Найдено, %: С 46.12; Н 4.21; N 17.93. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 46.08; Н 4.19; N 17.91.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ch. W. Jao, W. Ch. Lin, Y. T. Wu, P. L. Wu, *J. Nat. Prod.*, **71**, 1275 (2008).
2. C. J. Barrow, H. H. Sun, *J. Nat. Prod.*, **57**, 471 (1994).
3. V. M. Sharma, P. Prasanna, K. V. A. Seshu, B. Renuka, C. V. Laxman Rao, G. S. Kumar, C. P. Narasimhulu, P. A. Babu, R. C. Puranik, D. Subramanyam, A. Venkateswarlu, S. Rajagopal, K. B. Sunil Kumar, C. Seshagiri Rao, N. V. S. Rao Mamidi, D. S. Deevi, R. Ajaykumar, R. Rajagopalan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 2303 (2002).
4. S.-J. Yan, C. Huang, X.-H. Zeng, R. Huang, J. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 48 (2010).
5. S.-J. Yan, C. Huang, C. Su, J. Lin, *J. Comb. Chem.*, **12**, 91 (2010).
6. Е. М. Игумнова, С. И. Селиванов, Д. В. Дарьин, П. С. Лобанов, *XTC*, 465 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 436 (2012).]
7. S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggiamani, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 641 (2011).

8. I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Organometallics*, **31**, 7753 (2012).
9. H. Rao, H. Fu, *Synlett*, 745 (2011).
10. G. Evans, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.*, **108**, 3054 (2008).
11. C. Barberis, T. D. Gordon, C. Thomas, X. Zhang, K. P. Cusack, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 8877 (2005).
12. M.-X. Zhao, M.-X. Wang, Z.-T. Huang, *Tetrahedron*, **58**, 1309 (2002).
13. T. Sakamoto, Y. Kondo, R. Watanabe, H. Hiroshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2719 (1986).
14. M. Mosrin, P. Knochel, *Org. Lett.*, **10**, 2497 (2008).

М. С. Мишина¹, А. Ю. Иванов¹, Д. В. Дарьин¹, П. С. Лобанов^{1*}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Университетский пр., 26, Санкт-Петербург 198504, Россия
e-mail: pslob@mail.ru

Поступило 9.02.2013