

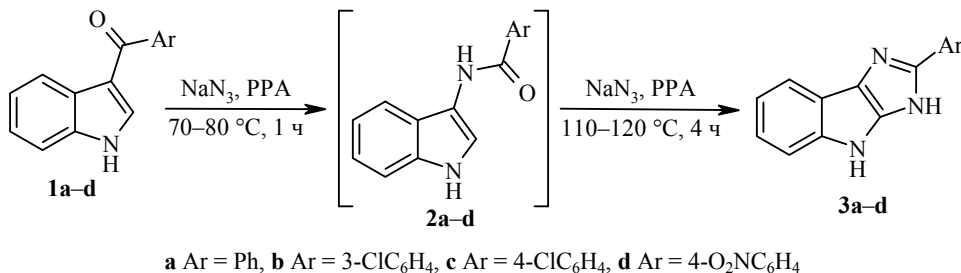
НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-АРИЛ-3,4-ДИГИДРОИМИДАЗО[4,5-*b*]ИНДОЛОВ

Ключевые слова: азид натрия, 3-аролиндолы, 3,4-дигидроимидазо[4,5-*b*]-индолы, полифосфорная кислота, аминирование, реакция Шмидта.

Имидазолы являются обширным классом гетероциклических соединений, обладающих высокой биологической активностью [1, 2]: кардиоваскулярной, противоопухолевой, противогрибковой, антигельминтной, анальгетической и противовоспалительной. Это в полной мере относится к индоло[2,3]имидазолам, проявляющим высокую противогрибковую и противовоспалительную активность [3, 4]. Основным методом синтеза таких соединений является взаимодействие изатина с альдегидами в присутствии ацетата аммония [3, 4].

В настоящей работе мы предлагаем другой способ синтеза таких соединений из доступных 3-аролиндолов **1a–d** реакцией Шмидта с последующим электрофильным аминированием аренов разработанной в нашей лаборатории системой реагентов: азид натрия в полифосфорной кислоте (ПФК, PPA) [5–7].

Оказалось, что нагревание кетонов **1a–d** с азидом натрия в ПФК при 70–80 °С в течение 1 ч приводит к амидам **2a–d**, дальнейшее нагревание реакционной смеси при 110–120 °С в течение 4 ч даёт 2-арил-3,4-дигидроимидазо[4,5-*b*]индолы **3a–d** с выходами 42–51%.



Такая последовательность стадий подтверждается возможностью выделения промежуточных амидов **2a–d**.

Таким образом, на основе последовательности реакция Шмидта – прямое электрофильное аминирование азидом натрия в ПФК разработан новый метод аннелирования имидазольного цикла к индолам.

Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М фирмы Химлаборприбор. Контроль за протеканием реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластине Silufol UV-254, элюент EtOAc. В работе использовали ПФК с 87% содержанием P_2O_5 , полученную по методике [8].

Получение 2-арил-3,4-дигидроимидазо[4,5-*b*]индолов 3a–d (общая методика). Растворяют 1 ммоль 3-ароилиндола **1a–d** и 0.26 г (4 ммоль) NaN_3 в 2–3 г ПФК. Реакционную смесь интенсивно перемешивают в течение 1 ч при 70–80 °С. За это время кетоны **1a–d** перегруппировываются в амиды **2a–d**, которые при необходимости могут быть выделены обработкой реакционной смеси водой и отделением выпавшего осадка [9]. Затем температуру повышают до 110–120 °С и продолжают перемешивание в течение 4 ч. Если амид **2a–d** за это время не прореагировал полностью, добавляют еще 0.03 г (0.5 ммоль) NaN_3 . По окончании реакции смесь выливают в 30 мл H_2O , и экстрагируют примеси EtOAc (3 × 50 мл). Водный раствор кипятят с активированным углем, нейтрализуют раствором аммиака, продукт экстрагируют CHCl_3 (3 × 50 мл), органический экстракт сушат, упаривают, остаток очищают перекристаллизацией из EtOH.

2-Фенил-3,4-дигидроимидазо[4,5-*b*]индол (3a). Выход 0.110 г (47%), кремновые кристаллы, т. пл. 120–121 °С (т. пл. 120 °С [3]). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.20–7.70 (9H, м, H Ar); 8.14 (1H, уш. с, NH); 8.85 (1H, уш. с, NH).

2-(3-Хлорфенил)-3,4-дигидроимидазо[4,5-*b*]индол (3b). Выход 0.115 г (43%), кремновые кристаллы, т. пл. 154–155 °С (т. пл. 155 °С [3]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [3].

2-(4-Хлорфенил)-3,4-дигидроимидазо[4,5-*b*]индол (3c). Выход 0.136 г (51%), кремновые кристаллы, т. пл. 112–114 °С (т. пл. 112–114 °С [4]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [4].

2-(4-Нитрофенил)-3,4-дигидроимидазо[4,5-*b*]индол (3d). Выход 0.117 г (42%), кремновые кристаллы, т. пл. 108–110 °С (т. пл. 108–110 °С [4]). Спектр ЯМР ^1H аналогичен приведённому в работе [4].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 12-03-31646 мол_а).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. S. Drabu, N. Kumar, S. Munirajan, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **15**, 195 (2005).
2. D. W. Robertson, E. E. Beedle, J. H. Krushi, G. D. Pollock, H. Wilson, V. L. Wyss, J. S. Hayes, *J. Med. Chem.*, **28**, 717 (1985).
3. N. Kumar, S. Munirajan, S. Drabu, *Asian J. Chem.*, **19**, 4124 (2007).
4. N. Kumar, P. K. Sharma, V. K. Garg, P. Singh, *Curr. Res. Chem.*, **3**, 114 (2011).
5. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, *XTC*, 1091 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 871 (2009).]
6. А. В. Аксенов, А. С. Ляховненко, Н. Ц. Караиванов, И. И. Левина, *XTC*, 591 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 468 (2010).]
7. А. В. Аксенов, Н. А. Аксенов, О. Н. Надеин, Ю. И. Смушкевич, *Обзор. журн. по химии*, **1**, 350 (2011).

8. F. Uhlig, *Angew. Chem.*, **66**, 435, (1954).
9. Н. М. Пржевальский, Н. С. Скворцова, И. В. Магедов, *ХГС*, 1210 (2002). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **38**, 1055 (2002).]

Т. С. Редько¹, А. С. Ляховненко¹, Н. А. Аксенов¹, А. В. Аксенов^{1*}

¹ *Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия
e-mail: alexaks05@rambler.ru*

Поступило 10.02.2013

ХГС. – 2013. – №. 4. – С. 696
