

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
**«БЕЛГОРОДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**
(Н И У « Б е л Г У »)

ИНСТИТУТ ФАРМАЦИИ, ХИМИИ И БИОЛОГИИ

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

**СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ИНДОЛЬНЫХ СИСТЕМ НА
ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ 2-КАРДАЛКОКСИИНДОЛОВ**

Выпускная квалификационная работа
обучающегося по направлению подготовки 04.03.01 Химия
очной формы обучения, группы 11001518
Лариной Светланы Игоревны

Научный руководитель:
к.х.н. доцент кафедры
общей химии
Симаков С.В.

БЕЛГОРОД 2019

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| ВВЕДЕНИЕ..... | 4 |
| 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 6 |
| 1.1 Синтез 3-аминоиндолов | 6 |
| 1.1.1 Введение аминогруппы в индольное кольцо | 6 |
| 1.1.2 Синтез 3-аминоиндолов построением индольного кольца с готовой аминогруппой..... | 14 |
| 1.2. Синтез индолосодержащих гетероциклических систем на основе производных 3-аминоиндола..... | 17 |
| 1.2.1 Получение индолгетероциклов на основе 2-незамещенных 3-аминоиндолов..... | 17 |
| 1.2.2 Получение индолгетероциклов на основе 3-аминоиндолов с функциональной группой | 23 |
| 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ..... | 28 |
| 2.1 Получение п-хлоранилина | 28 |
| 2.2 Получение п-хлорфенилгидразина | 29 |
| 2.2.1 Реакция диазотирования п-хлоранилина..... | 29 |
| 2.2.2 Восстановление хлорида р-хлорфенилдиазония..... | 29 |
| 2.3 Получение пировиноградной кислоты | 29 |
| 2.4 Получение п-хлорфенилгидразона пировиноградной кислоты..... | 30 |
| 2.5 Получение метилового эфира п-хлорфенилгидрозола пировиноградной кислоты..... | 30 |
| 2.6 Получение метилового эфира 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты..... | 31 |
| 2.7 Получение метилового эфира 5-хлор-3-фенилазоиндол-2-карбоновой кислоты..... | 31 |
| 2.8 Получение метилового эфира 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксииндола... | 32 |
| 2.9 Получение 8-хлор-4-оксопиримидоиндола..... | 33 |
| 2.10 Получение 4,8-дихлорпиримидоиндола | 33 |
| 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ | 34 |
| 3.1 Получение 4,8-дихлорпиримидоиндола | 35 |
| 3.2 Получение 8-хлор-4-оксопиримидоиндола..... | 35 |
| 3.3 Получение 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксииндола..... | 36 |

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4 Получение метилового эфира 5-хлор-3-фенилазоиндола-2-карбоновой кислоты..... | 37 |
| 3.5 Получение метилового эфира 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты..... | 37 |
| 3.6 Получение метилового эфира п-хлорфенилгидрозола пировиноградной кислоты..... | 37 |
| 3.7 Получение п-хлорфенилгидрозола пировиноградной кислоты..... | 38 |
| 3.8 Получение пировиноградной кислоты | 38 |
| 3.9 Получение п-хлорфенилгидразина | 39 |
| 3.10 Получение п-хлоранилина | 39 |
| ВЫВОДЫ | 40 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 41 |

ВВЕДЕНИЕ

Органические соединения, содержащие в своей структуре индольный фрагмент представляют большой интерес, так как большинство из них имеют биологическую активность. По этой причине существует ряд фармакологических препаратов на основе производных индола [1]. Одними из наиболее интересных производных являются конденсированные системы, содержащие в своей структуре – наряду с индольным, другой гетероциклический фрагмент – пиримидиновый, пиридиновый, пиррольный и т.д [2-3].

В качестве объекта исследования нами были выбраны пиримидоиндолы. Данные соединения могут быть так называемыми синтонами, которые позволяют синтезировать самые разнообразные производные, содержащие заместители в бензольном фрагменте молекулы, пиримидиновом фрагменте молекулы, а также по индольному атому азота.

Ранее уже были получены и исследованы некоторые представители данного ряда соединений. Среди них найдены вещества обладающие физиологической активностью в частности противоопухолевой. Представлялось интересным получить новые соединения, содержащие в своей структуре различные заместители, в частности, атом галогена в бензольном фрагменте.

Предмет исследования – изучение методов синтеза индолсодержащих гетероциклических систем на основе 2-карбалкоксииндола и его производных.

Целью работы – синтез замещенных 8-хлор- пиримидоиндолов

В соответствии с целью нами сформулированы следующие **задачи исследования**:

1. На основе анализа литературных данных выбрать возможные варианты синтеза целевого соединения;

2. Осуществить синтез исходных соединений;
3. На основе исходных соединений осуществить синтез 8-хлор- 4-оксопиримидоиндола;
- 4 Превратить полученное оксопроизводное в реакционноспособный 4,8-дихлорпиримидоиндол.

Практическая значимость данного исследования заключается в получении синтона, позволяющего синтезировать практически неограниченное количество соединений, содержащих фармакофорные группы для приведения скрининговых исследований

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Синтез 3-аминоиндолов

Получение 3-аминоиндолов насчитывает несколько методов, которые можно разделить на две основные группы:

- 1) введение аминогруппы в индольное кольцо;
- 2) построение индольного кольца, которое уже имеет в своем составе аминогруппу.

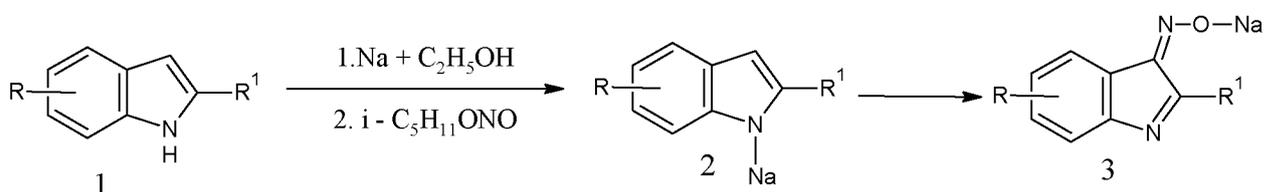
1.1.1 Введение аминогруппы в индольное кольцо

Для получения 3-аминоиндолов по данному методу используют введение в третье положение индольного кольца нитрозо-, изонитрозо-, фенилазо- или нитро- групп с последующим их восстановлением.

1) Синтез прекурсоров 3-аминоиндолов

Соответствующие 3-нитрозо-, 3- изонитрозо-, 3-фенилазо- и 3- нитроиндолы получают реакциями нитрозирования [4-6], азосочетания [7-9] и нитрования [10-13].

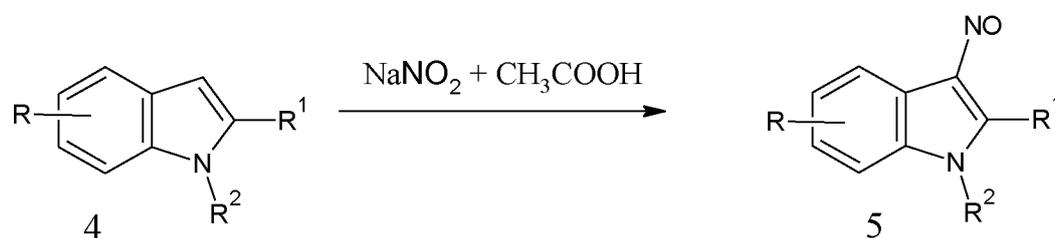
Для нитрозирования незамещенного по положению 1 индола (1) используют изоамилнитрит и предварительно полученную натриевую соль индола (2) (рис.1.1.).



R = H, Alk, OAlk, Hal.

Рис.1.1. Нитрозирование N-незамещенных индолов

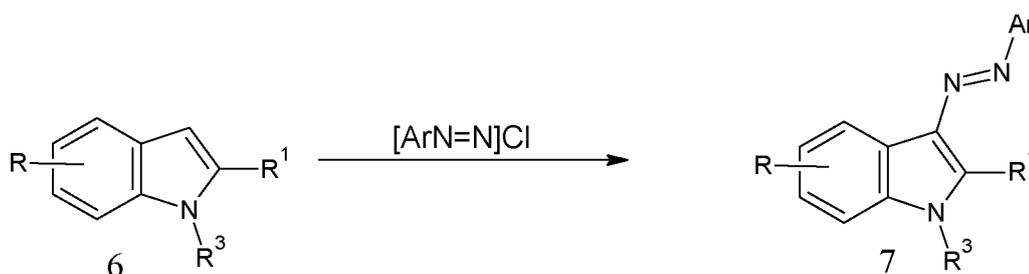
Для получения нитрозоиндолов (5), содержащих заместитель у атома азота пиррольного фрагмента, индолы (4) нитрозируют нитритом натрия в уксусной кислоте (рис.1.2.).



$R = H, Alk, OAlk, Hal; R^1 = H, Alk, CO_2Alk, Ar; R^2 = Alk.$

Рис.1.2. Нитрозирование N-замещенных индолов

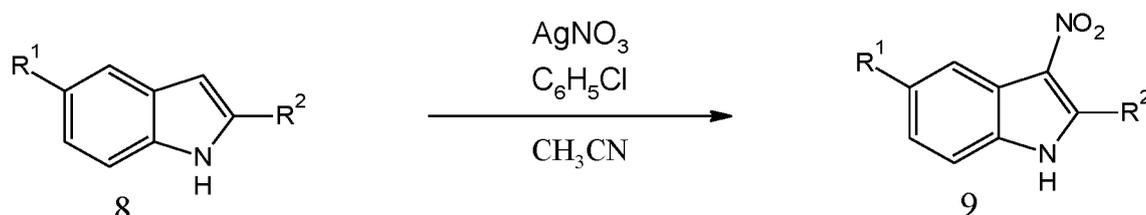
Для азосочетания используют хлорид фенилдиазония (рис.1.3.).



$R = H, Alk, OAlk, Hal; R^1 = H, Alk, CO_2Alk, Ar; R^2 = Alk; R^3 = H, Alk$

Рис.1.3. Азосочетание индола с фенилдиазонием

Нитрование индолов (8) осуществляют нитратом серебра в инертном растворителе.



$R^1 = H, Alk, Hal; R^2 = Alk;$

Рис.1.4. Получение 3-нитроиндолов

Для получения 3,5-динитро-2-фенилиндола (13) Анжели и Анжелико [14] окисляли 2-фенил-3-изонитрозоиндол (10) азотной кислотой, однако, реакция сопровождалась образованием динитропроизводного (рис.1.5.).

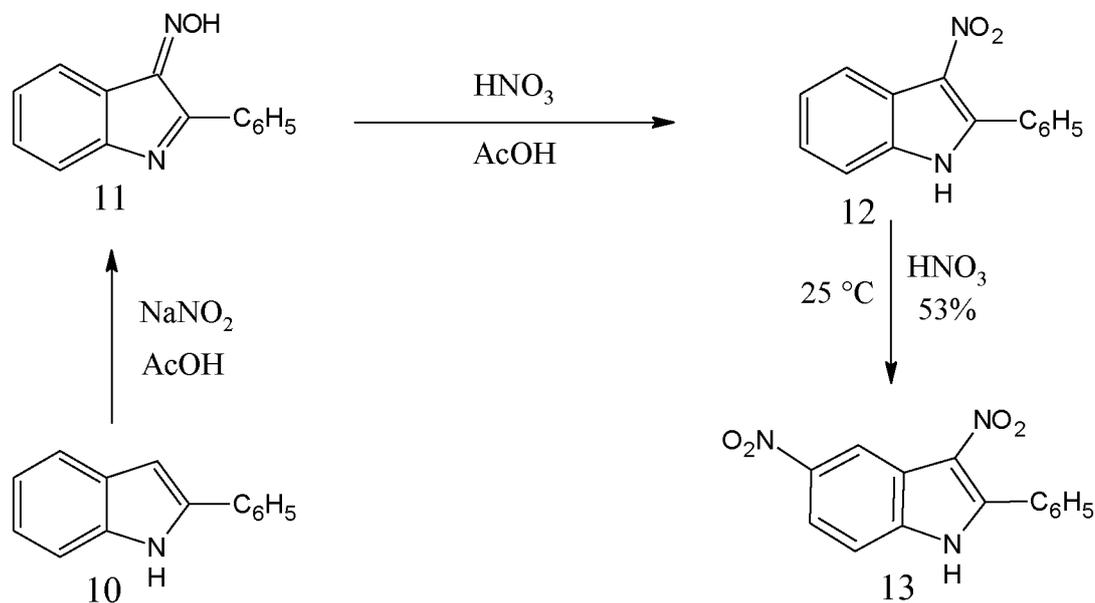


Рис.1.5. Получение 3,5-динитро-2-фенилиндола окислением 3-нитрозо-2-фенилиндола

В 1938 году Womask и соавторы нашли метод получения 3,5-динитро-2-фенилиндола (13) прямым нитрованием 2-фенилиндола (3) по следующей схеме [15]:

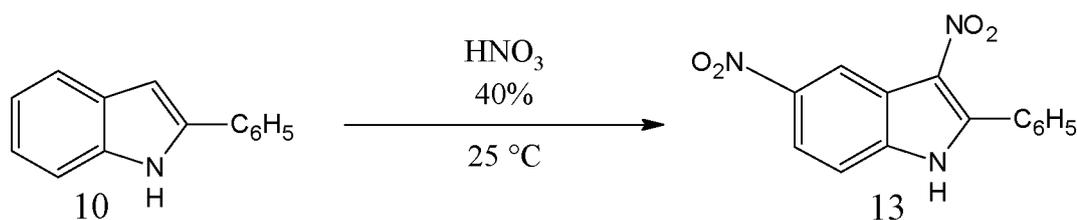


Рис.1.6. Получение 3,6-динитро-2-фенилиндола окислением 2-фенилиндола

При нитровании 2-фенилиндола (12) нитритом натрия в присутствии концентрированной серной кислоты получают 5-нитро-2-фенилиндол (12), дальнейшее нитрования концентрированной азотной кислотой приводит к 3,5-динитро-2-фенилиндолу (13) [16] (рис.1.7.).

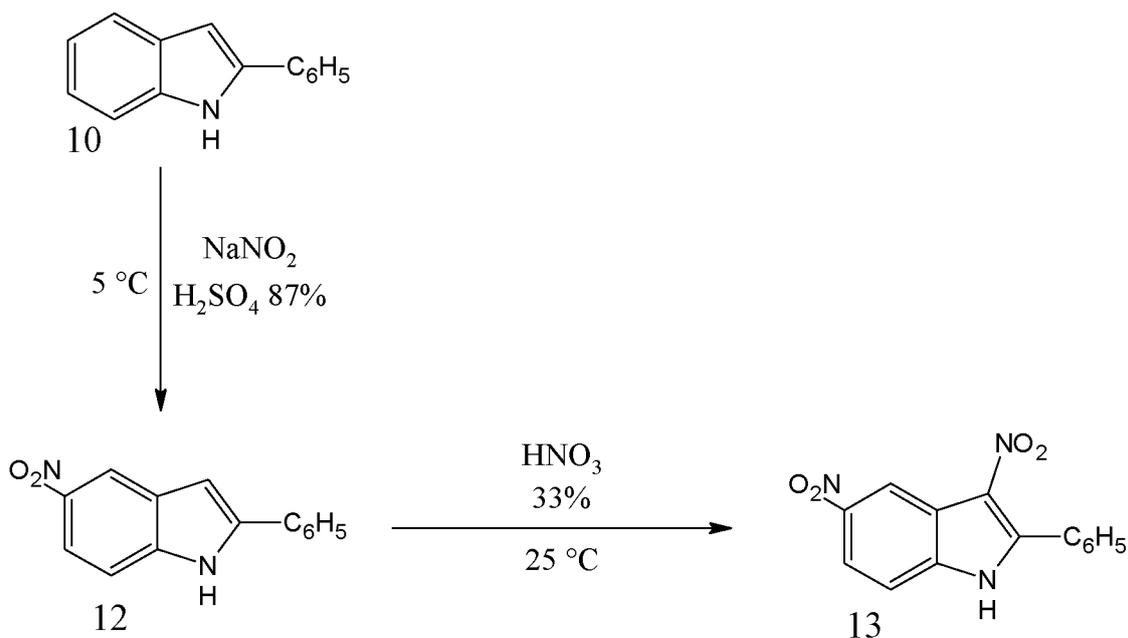


Рис.1.7. Синтез 2-фенил-3,5-динитроиндола

2) Восстановление прекурсоров 3-аминоиндолов

Изонитрозоиндолы восстанавливают, используя метод каталитического гидрирования [17,18].

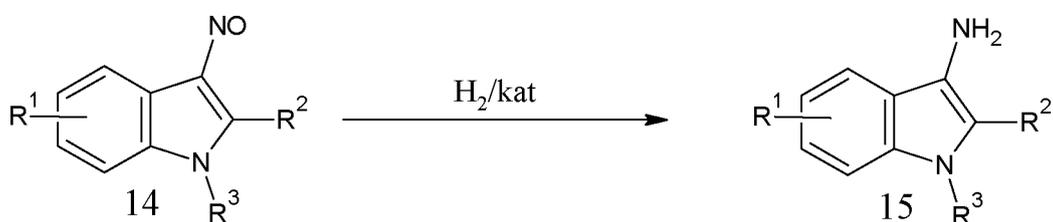


Рис.1.8. Восстановление изонитрозоиндолов водородом

Маделунг впервые получил 3-аминоиндол восстановлением 3-изонитрозоиндола (17) [19].

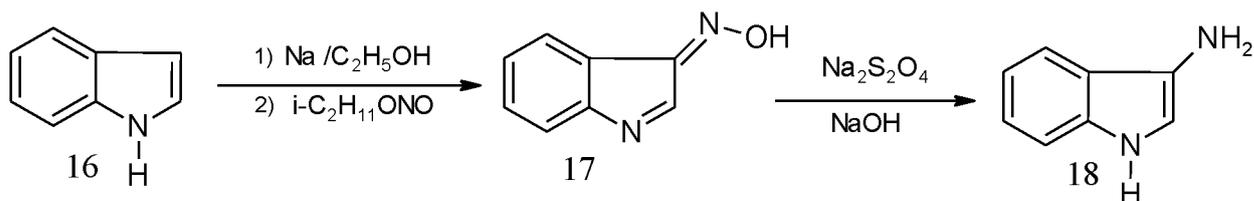


Рис.1.9. Восстановление натриевой соли 3-изонитрозоиндола

Из фенилазоиндолов (19) 3-аминоиндолы (20) получают каталитическим гидрированием фенилазогруппы [19,20].

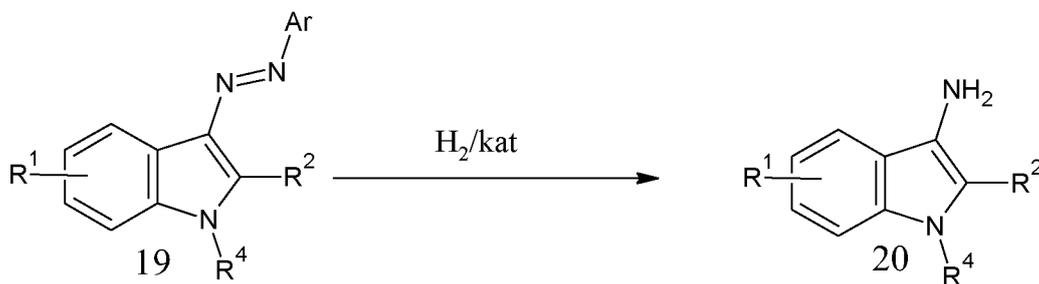


Рис.1.10. Каталитическое гидрирование фенилазоиндолов

Для получения 3-ацетиламиноиндолов А.Н. Гринев и его сотрудники предложили метод восстановления 3-фенилазоиндолов (21) цинком в уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида [20]. Но так как при декарбоксилировании и гидролизе соединений (22) получается 3-ацетиламиноиндол (23), а не свободные основания, то это затрудняет возможность использования последних соединений в синтетических целях (рис.1.11.).

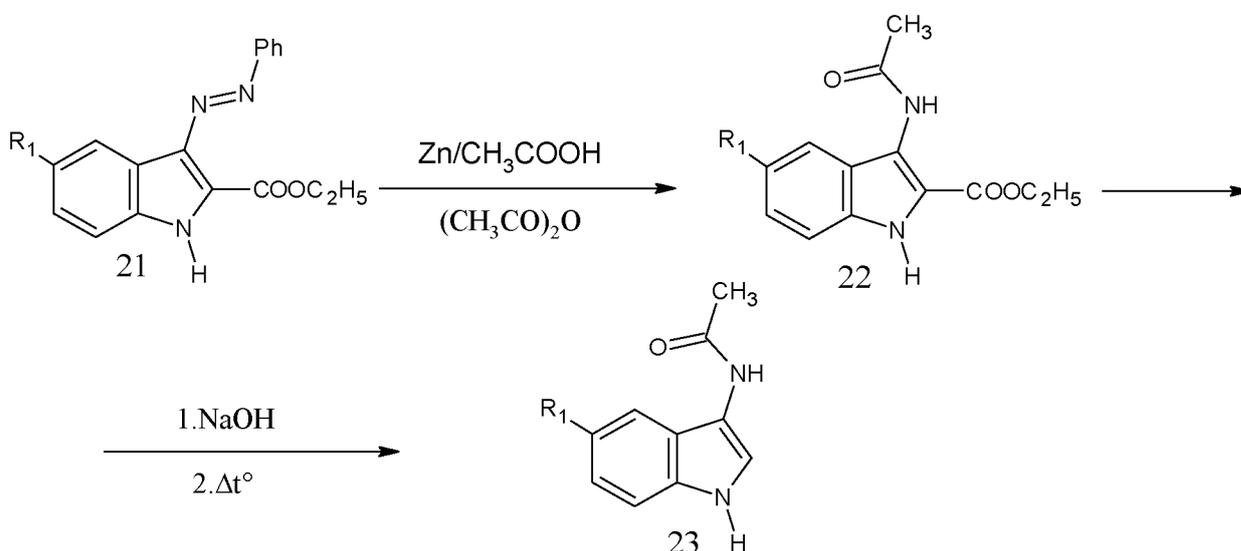
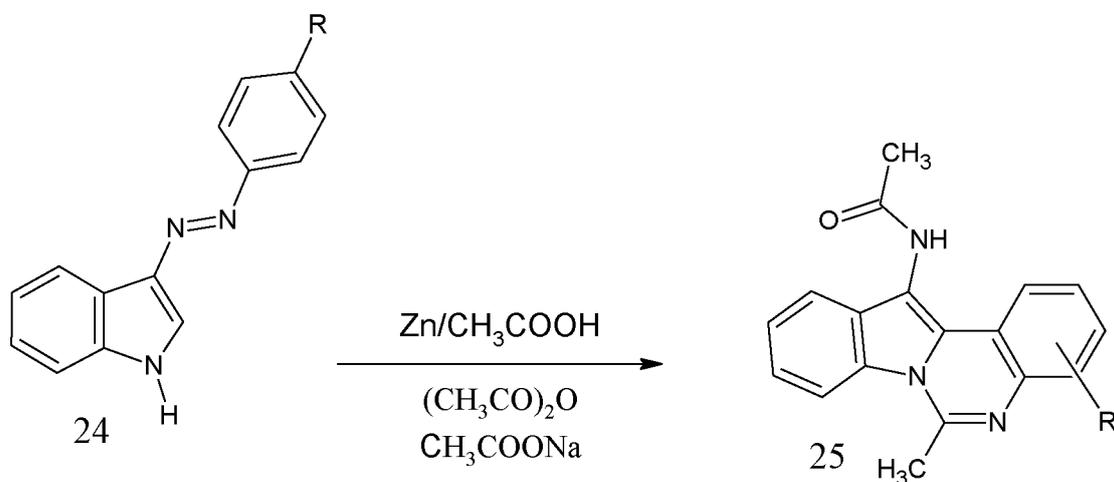


Рис.1.11. Восстановление цинком в уксусной кислоте в присутствии уксусного ангидрида

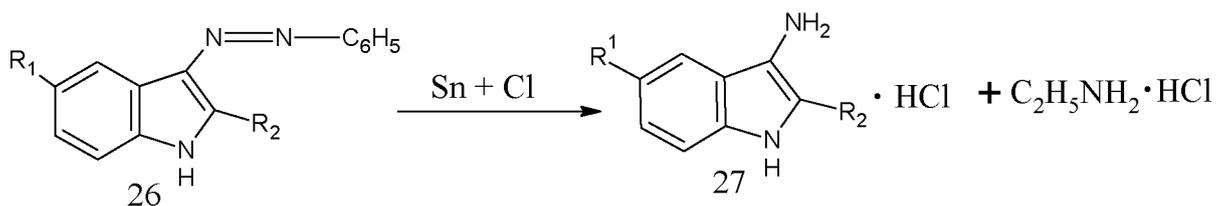
Восстановление 3-арилазоиндоов (24), не имеющих заместителей в положениях 1 и 2 индольного кольца, в аналогичных условиях, приводит к 12-ацетиламино[1,2-е]хиназолинам (25) [21] (рис.1.12.).



R = H, Me; R¹ = H, o-Me, p-Me, p-Cl

Рис.1.12. Восстановление цинком в уксусной кислоте незамещённых 3-арилазоиндолов

Для восстановления фенилазоиндолов (26) можно использовать олово в соляной кислоте. Так данным методом авторы работы получали 3-аминоиндолы (27) с различными заместителями в положении 5 индольного кольца. [22]



R₁=OCH₃ ; R₂=COOC₂H₅

Рис.1.13. Получение 3-аминоиндолов с различными заместителями

Полученный гидрохлориды 3-аминоиндолов (27) можно перевести в свободные основания действием карбоната натрия (рис.1.14.).

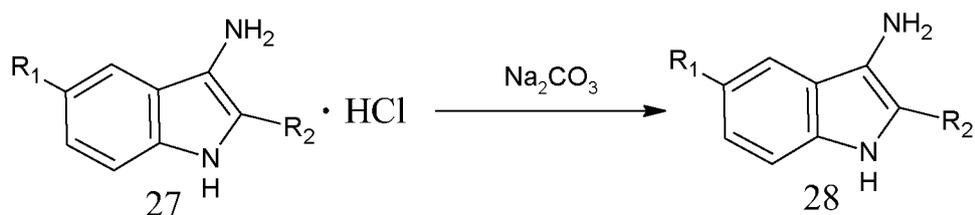


Рис. 1.14. Получение свободного основания действием карбоната натрия

Для получения 3-аминоиндолов (32) также используют метод, при котором модифицируют функциональную группу, находящуюся в положении 3 индольного кольца [22] (рис. 1.15.).

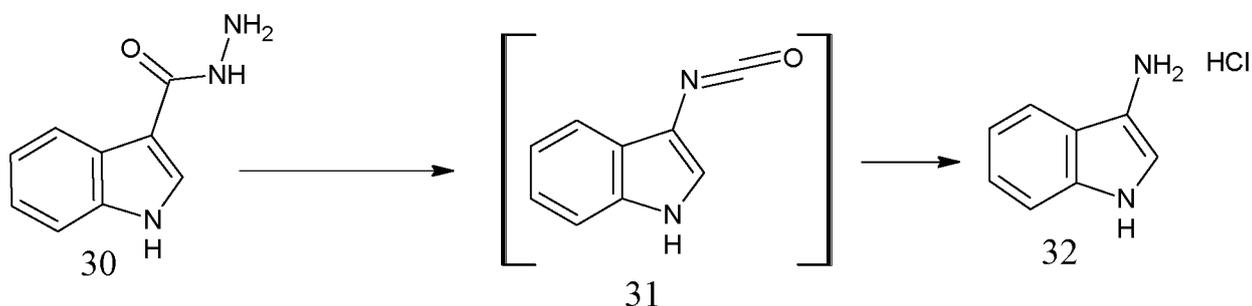


Рис. 1.15. Модификация функциональной группы при получении 3-аминоиндолов

При синтезе аминоиндолов с вторичными и третичными аминогруппами (35) авторами работы [23] была использована следующая схема:

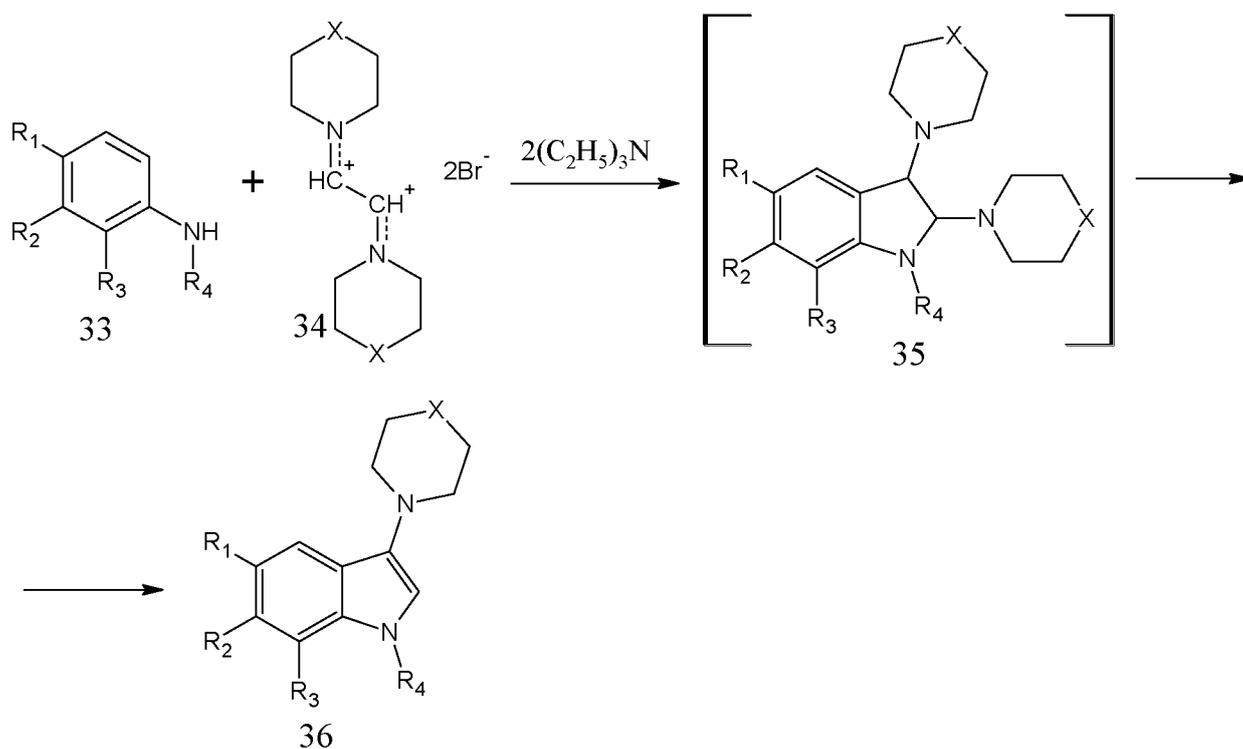


Рис.1.16. Синтез N,N-замещенных 3-аминоиндолов

Для синтеза 3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил) – индолов (38) интересным является использование реакции Вильсмайера-Хаака [24] (рис.1.17.).

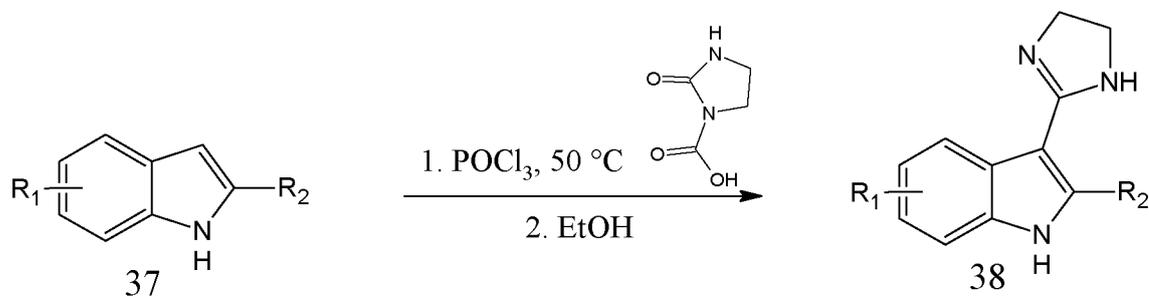


Рис.1.17. Синтез 3-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил) – индолов

1.1.2 Синтез 3-аминоиндолов построением индольного кольца с готовой аминогруппой

Построение индольного кольца, которое уже имеет в своем составе аминогруппу основано на использовании в качестве исходных соединений *o*-аминонитрилов и эфиров бромуксусной кислоты.

Так, авторы работы [25] получили ряд производных 3-аминоиндола (41,45) по следующей схеме:

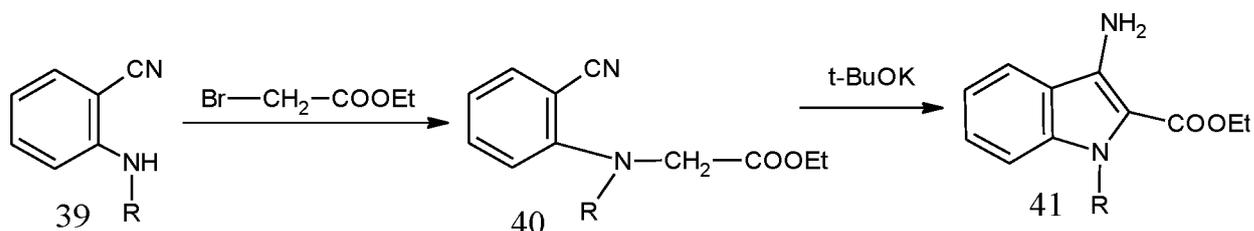
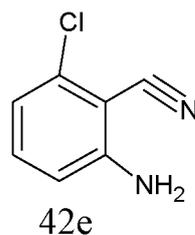
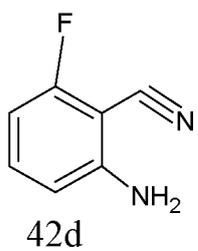
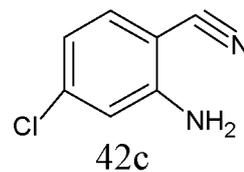
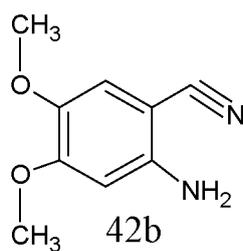
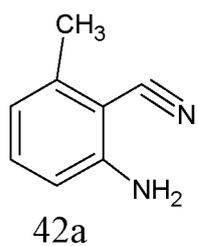
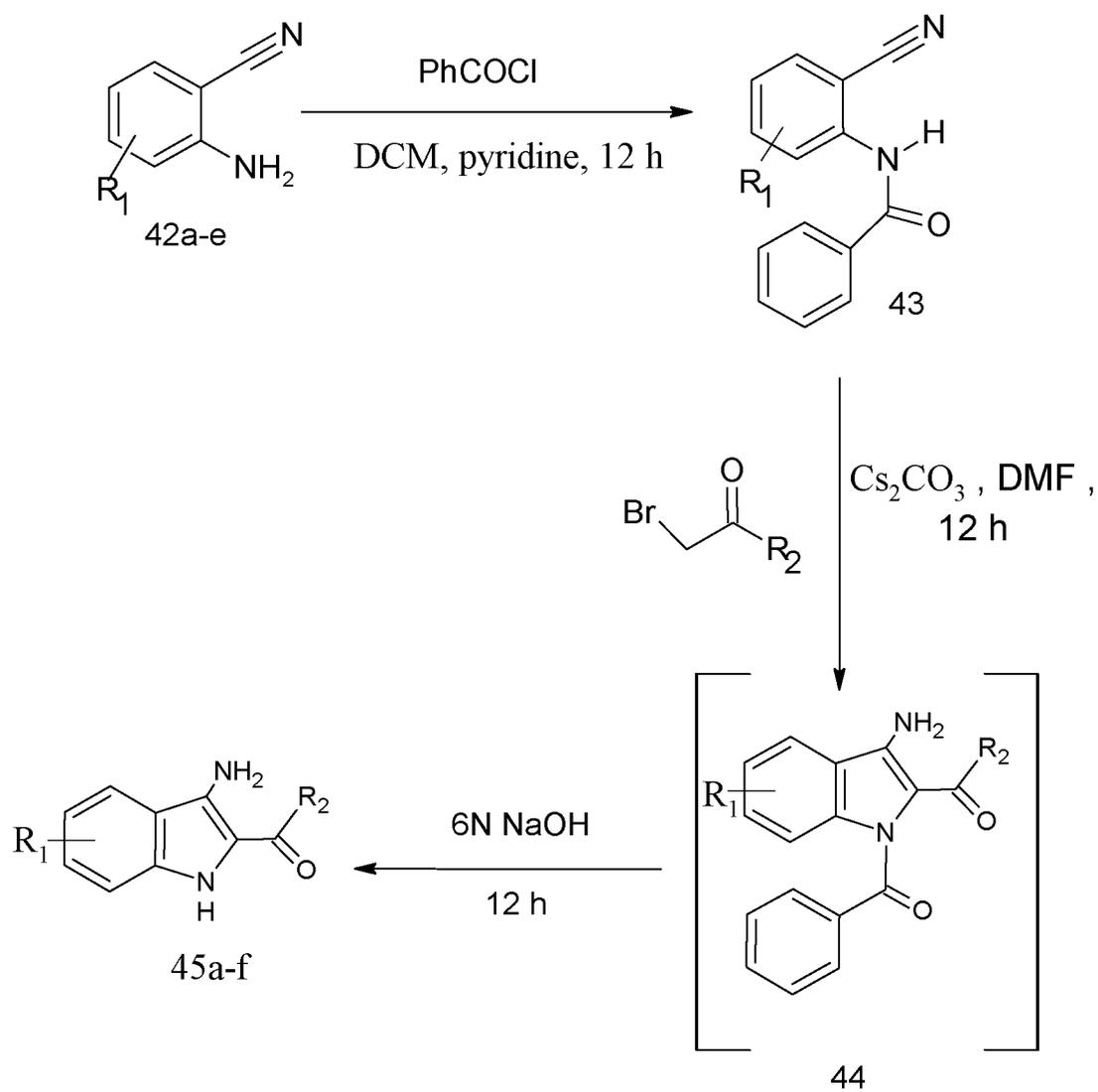


Рис.1.18. Синтез 3-аминоиндолов из *o*-циананилинов

Авторы работы [26] использовали аналогичную схему получения 3-аминоиндолов (45), содержащих различные заместители как в положении 2 индольного фрагмента, так и в бензольном кольце.



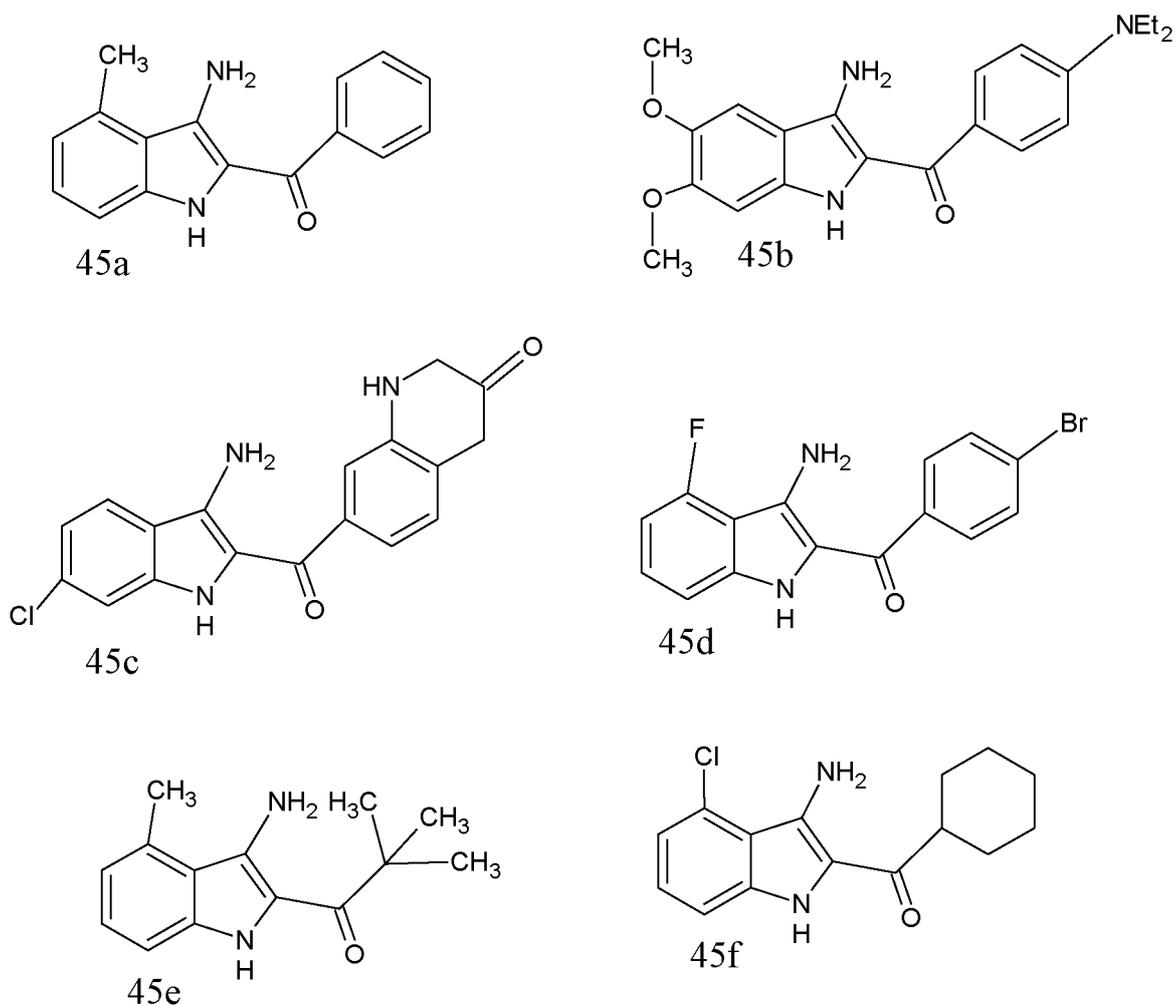


Рис.1.19. Синтез 3-аминоиндолов из о-циананилинов

Sangmeshwer P. S. с соавторами в своей работе [27] предложил следующий метод получения производного 3-аминоиндола:

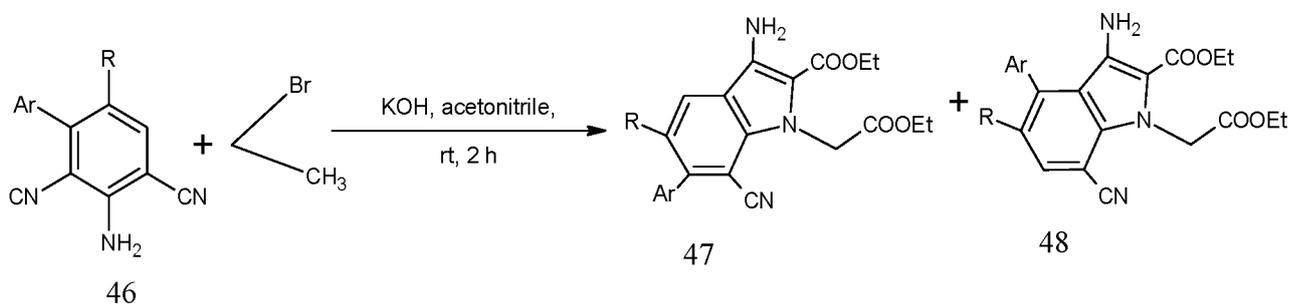


Рис.1.20. Синтез N-замещенных 3-аминоиндолов

1.2. Синтез индолосодержащих гетероциклических систем на основе производных 3-аминоиндола

Синтезы индологетероциклов на основе производных 3-аминоиндола подразделяют на две большие группы:

1) Метод, в котором используют 3-аминоиндолы, незамещенные в положении 2 индольного кольца;

2) Методы, в которых исходными соединениями являются производные 3-аминоиндолов с какой-либо функциональной группой: карбалкокси, карбокси, окси, ацильной и т.д. в положении 2 молекулы 3-аминоиндола.

1.2.1 Получение индолгетероциклов на основе 2-незамещенных 3-аминоиндолов

К первой группе методов относится синтез производных δ -карболина внутримолекулярной циклоконденсацией с участием атома водорода в положение 2 индольного кольца из енаминов 3-аминоиндола и β -дикарбонильных соединений и из 3-индолилкарбамоильных производных ацетилацетона, малонового эфира и уксусной кислоты [28,29].

Для проведения циклоконденсации были использованы различные условия: термическая циклизация, кислотный и основной катализ. 3-индолилкарбамоильные производные (49), (50), соответственно, малоновой и уксусной кислот, а также эфир индолиламинокротоновой (51) кислоты циклизуются при нагревании в вакууме без растворителя при 200-220 °C с выходом δ -карболинов 33- от 40 до 85% (рис.1.21.).

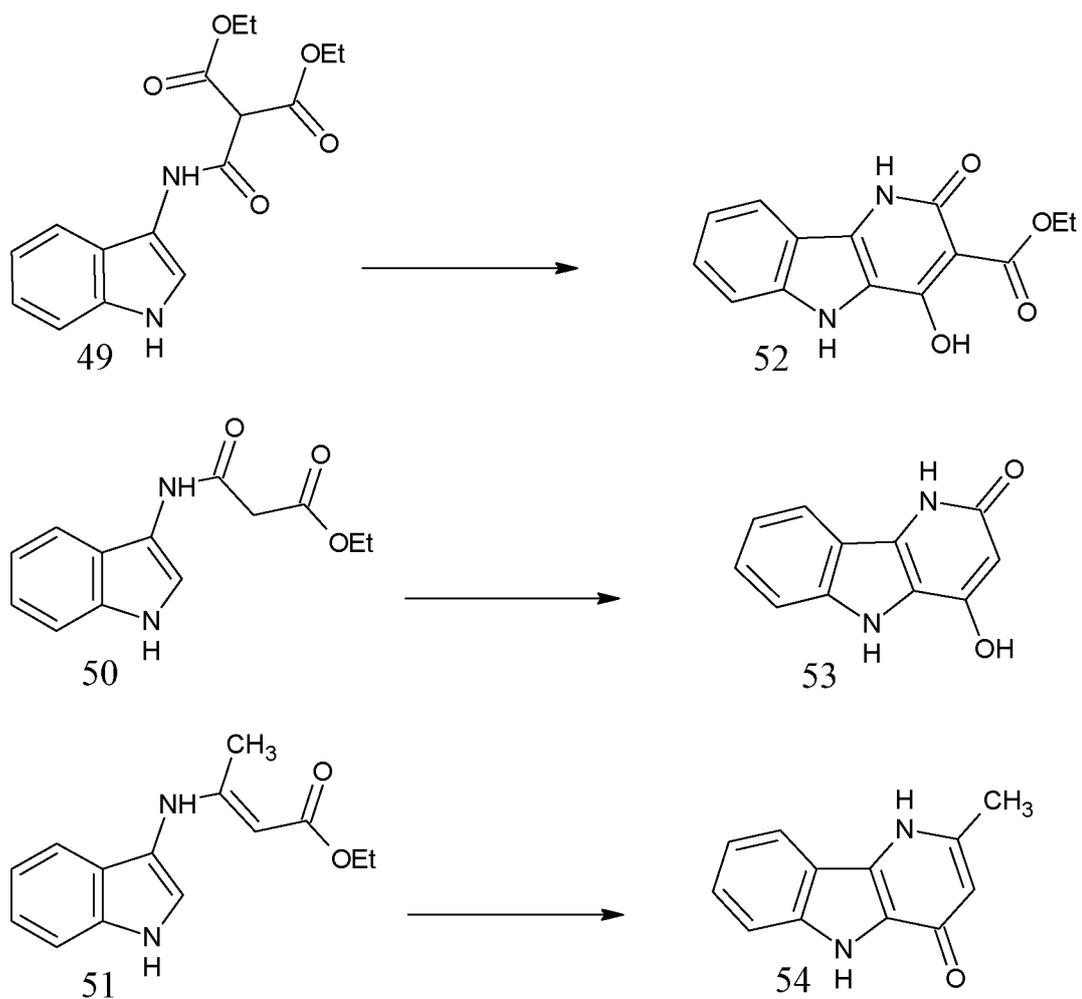


Рис.1.21. Синтез -карболинов

Циклизация карбомоилацетилацетона (55) и енаминкетона (56) легко идет на холоду в спирте в присутствие соляной кислоты с образованием солянокислых солей 2-оксокарболина (57а) и 2,4-диметилкарболина (58) (70 и 72% соответственно). Неожиданно оказалось, что карбомоилацетилацетон (55) с еще лучшим выходом 94% циклизуется в условиях основного катализа при непродолжительном нагревании в 10%-ном водном растворе NaOH (рис.1.22., 1.23.).

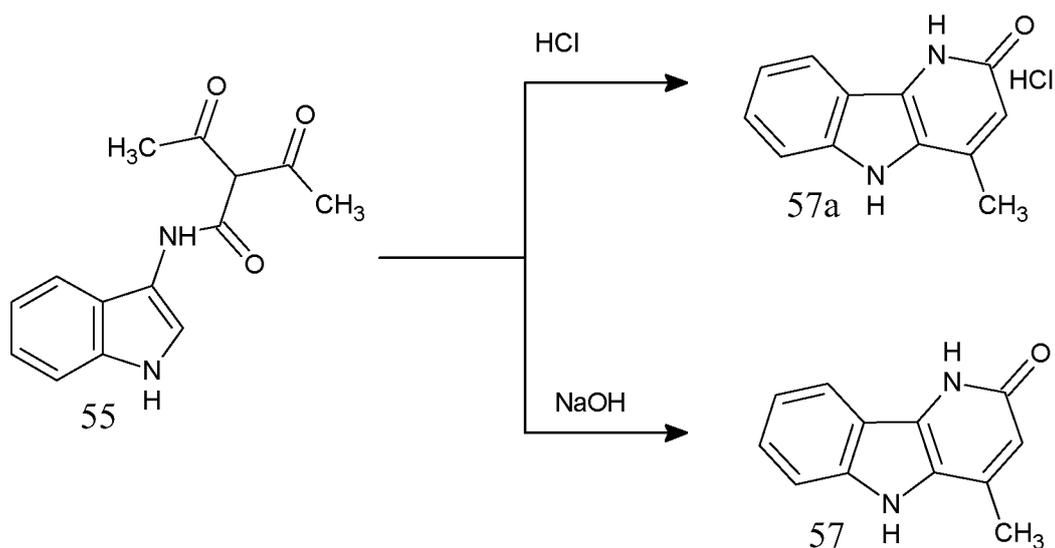


Рис.1.22. Синтез 4-оксо- δ -карболинов

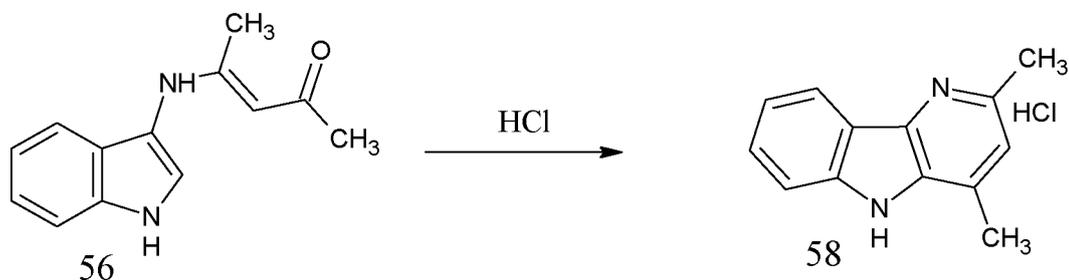


Рис.1.23. Синтез 2,4-карболинов

Циклизацию карбамоилуксусной кислоты (59) проводили при помощи уксусного или трифторуксусного ангидрида. В первом случае с практически количественным выходом 96% получается 2,4-диацетокси- δ -карболин (60), который можно количественно превратить в 2,4-диоксокарболин (53). Во втором случае трифторацетильное производное переводится в δ -карболин (53) без выделения, после обработки реакционной массы щелочью. Выход составляет 94% (рис.1.24).

При нагревание в ксилоле кислота (59) не циклизуется, а декарбоксилируется до 3-ацетиламиноиндола (61). Авторы работы [29] считают, что более целесообразно получать δ -карболин (53) на основе кислоты (59), а не ее этилового эфира (50) (схема 11). Исходные енаминокетоны (51), (56) и карбамоильные производные (49), (50), (55), (59) получены при взаимодействии 3-аминоиндола (62) и 3-индолилизационата

(63) с ацетилацетоном, малоновым и ацетоуксусным эфирами и хлорангидридом малоновой кислоты [29] (рис.1.25.).

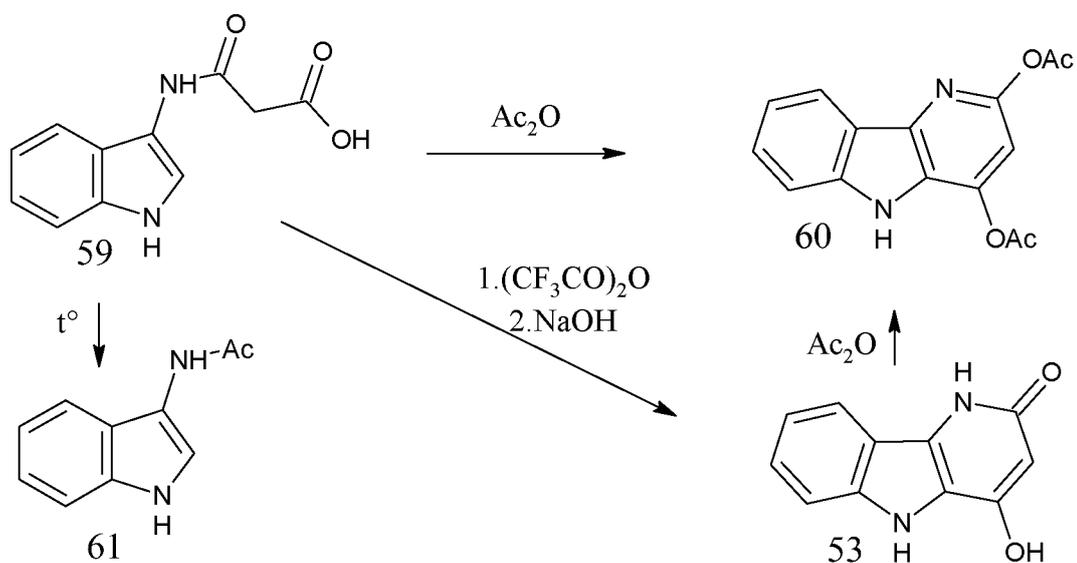


Рис.1.24. Синтез 2,4-дигидрокси- δ -карболинов

Получение исходных для синтеза карболинов представлены на рисунке 1.25.

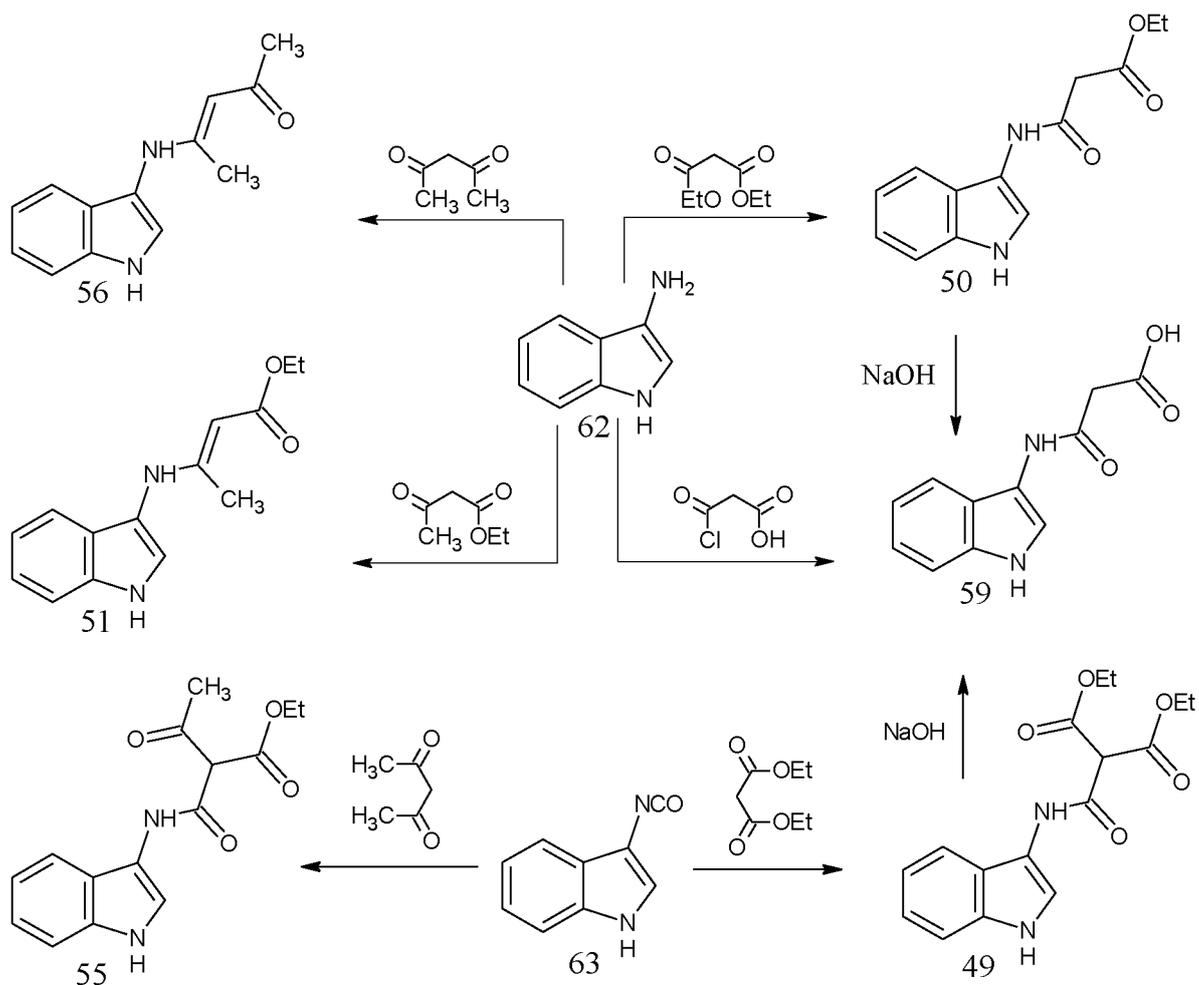
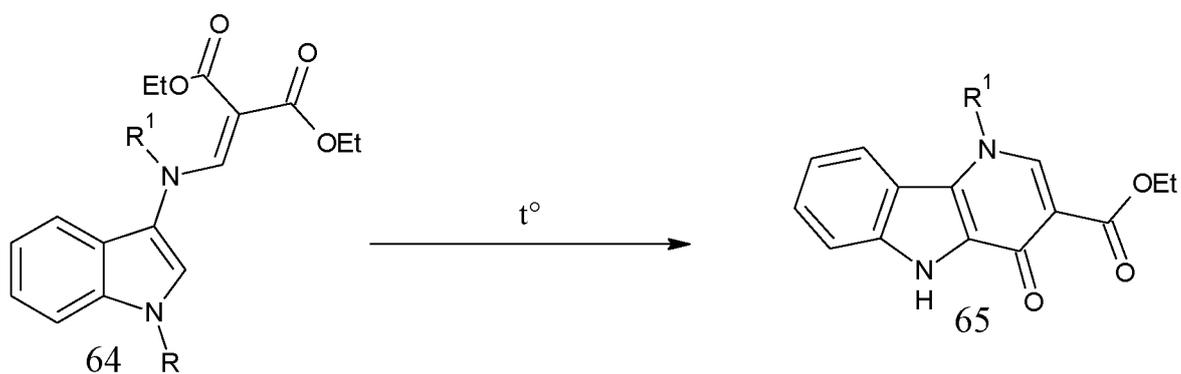


Рис.1.25. Получение исходных для синтеза карболинов

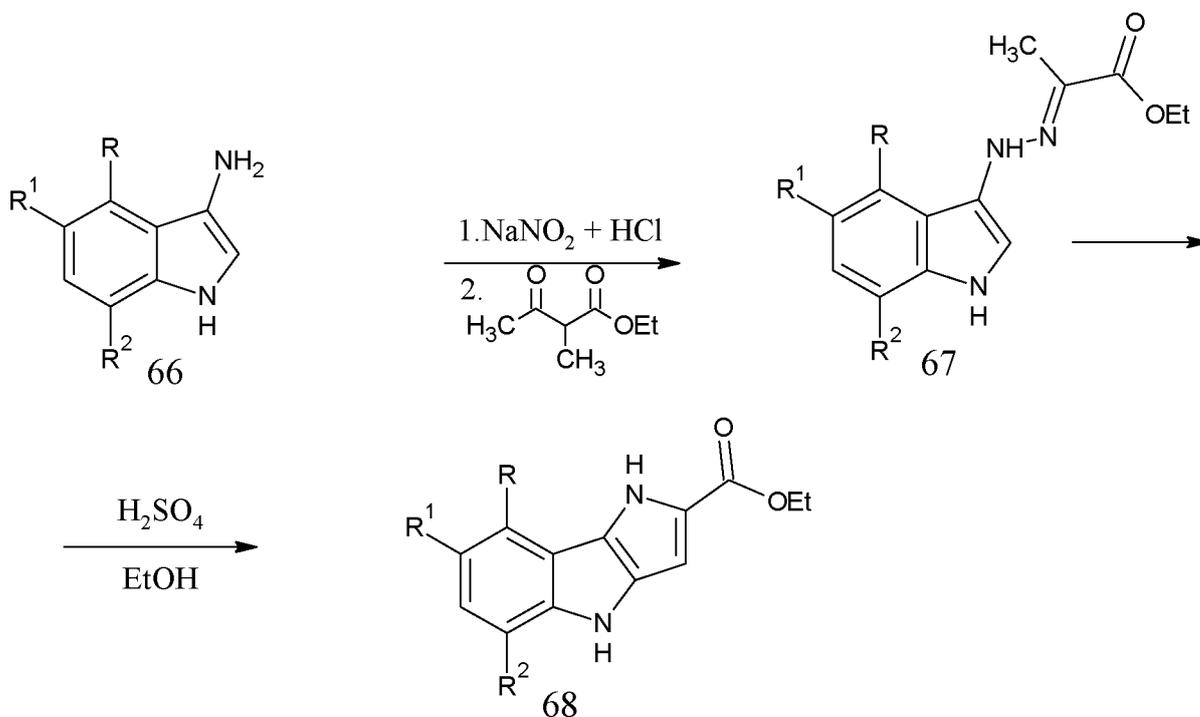
Производные 4-оксо- δ -карболина (65) получены японскими исследователями термической циклизацией диэфиров (64) [30] (рис.1.26.).



R=H, Et; R¹=Alk

Рис.1.26. Получение производных 4-оксо- δ -карболина

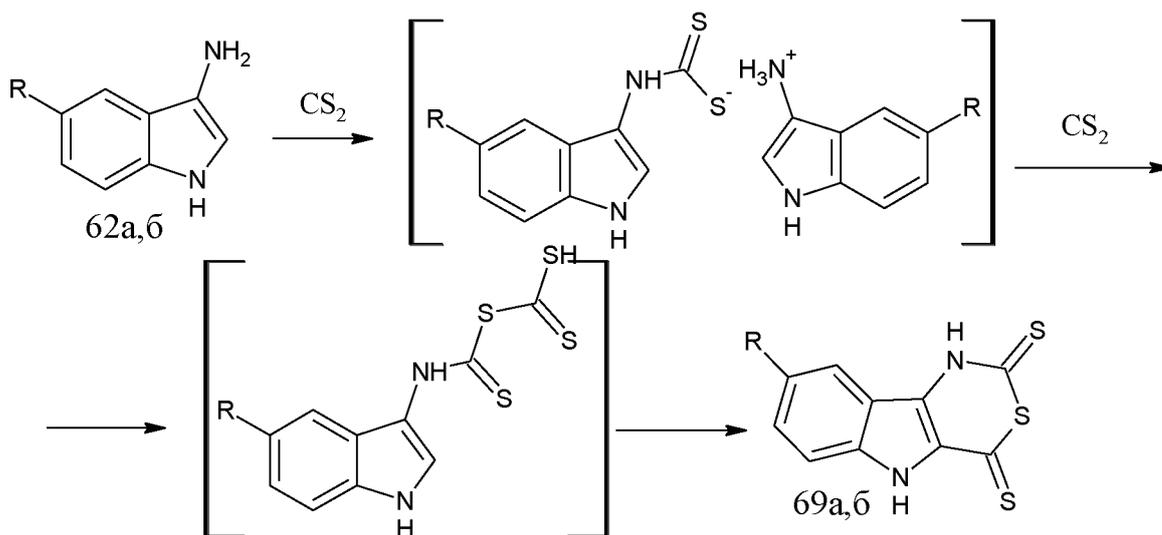
Используя классический путь синтеза индола - циклизацию по Э. Фишеру индолилгидразонов метилацетоуксусного эфира (67), полученных из 3-аминоиндолов (66) по реакции Джеппа-Клингемана, авторы работы [31] синтезировали ряд производных пирроло[3,2-*b*]индола (68) (рис. 1.27.).



R=H, Alk, Hal; R¹=H, Alk, Hal; R²=H, Alk, Hal

Рис. 1.27. Получение ряда производных пирроло[3,2-*b*]индола

Удобный одностадийный метод синтеза индоло[2,3-*d*]тиазинов предложен авторами работы [32]. При взаимодействии 3-аминоиндолов (62а,б) с сероуглеродом (не менее чем двукратный избыток по сравнению с амином) в EtOH без нагревания (т.е. в условиях, когда ароматические амины вообще не вступают в реакцию) были получены индолотиазин (69а) и 8-броминдолотиазин (69б) с выходами 62 и 64% соответственно (рис. 1.28.).



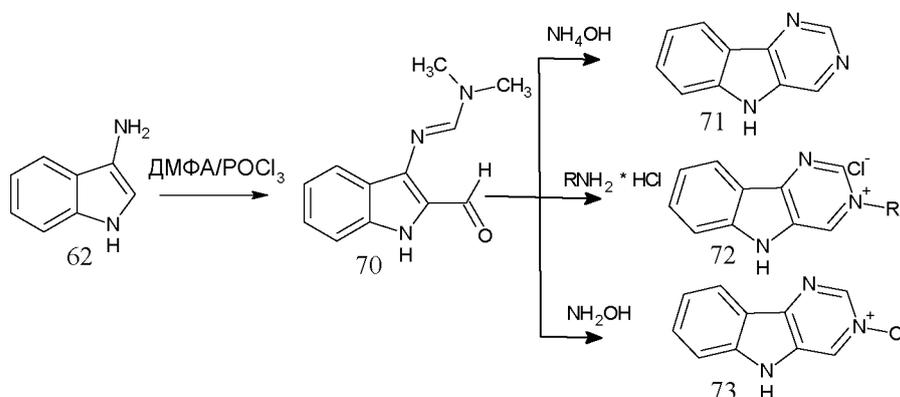
R=H (a), R=Br (b)

Рис.1.28. Получение индолотиазина и 8-броминдолотиазин

1.2.2 Получение индолгетероциклов на основе 3-аминоиндолов с функциональной группой

Ко второй группе методов синтеза индологетероциклов можно отнести способы получения производных пиримидоиндолов, разработанные Симаковым С.В. и соавторами [33].

При взаимодействии 3-аминоиндола (62), не имеющего заместителей в положение 2 индольного кольца, с комплексом Вильсмайера (ДМФА и POCl₃) образуется амидин (70), который также является удобным синтоном для синтеза пиримидо[5,4-*b*]индолов (71), (72), (73) [34] (рис.1.29.).



R=Et, C₂H₄Cl, Bn

Рис.1.29. Получение пиримидо[5,4-*b*]индолов

Восстановление хлоридов пиримидо[5,4-*b*]индолов (72) NaBH_4 в воде приводит к соответствующим 3,4-дигидропиримидоиндолам (74) (рис.1.30.).

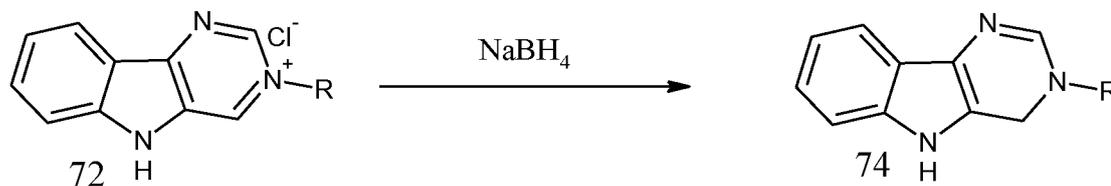


Рис.1.30. Получение 3,4-дигидропиримидоиндолов

При взаимодействии 3-аминоиндола (62) с комплексом Вильсмайера из ДМАА и POCl_3 ацетилирование второго положения индольного кольца не происходит и образуется ацетамидин (75). Попытка введения формильной группы в положение 2 ацетамидина (75) взаимодействием последнего с реагентом Вильсмайера привела к смеси продуктов, из которой методом колоночной хроматографии с выходом 19% был выделен 2-диметиламино-3-формил- δ -карболин (76) [35] (рис.1.31.).

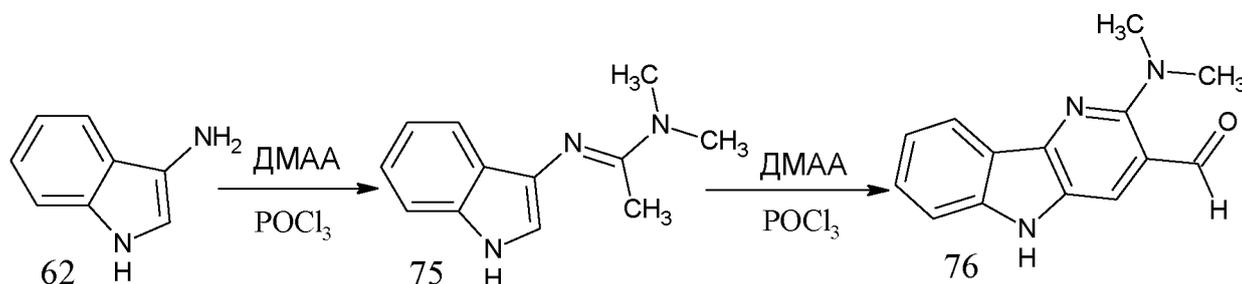
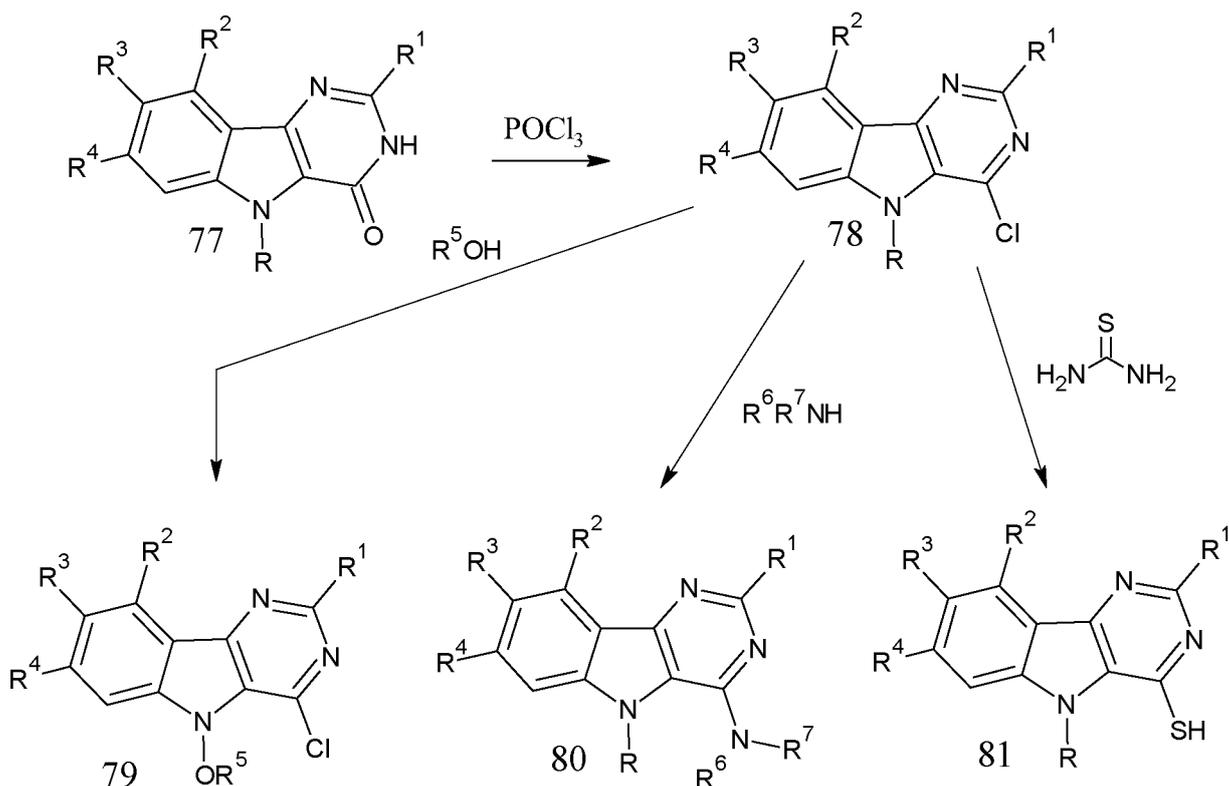
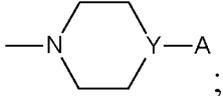


Рис.1.31.Получение 2-диметиламино-3-формил- δ -карболина

Замена малореакционноспособного атома кислорода в 4-оксопиримидоиндолах (77) на атом хлора открывает широкие возможности, связанные с варьированием заместителей в положении 4 пиримидинового кольца [34] (рис.1.32.).



R = H, Alk; R¹ = H, Me; R² = H, Hal, OAlk; R³ = H, OMe, OEt, Cl, F, Br;

R⁴ = H, OAlk; R⁵ = Alk, Ar; R⁶ = H; R⁷ = Alk,  ;

Y = N, CH, O; A = H, Alk, Ar, Ac

Рис.1.32. Получение производных 4-пиримидоиндолов

Испанскими исследователями на основе соединения (80a) был осуществлен синтез тетрациклических индолсодержащих систем (82) и (83) (рис.1.33.).

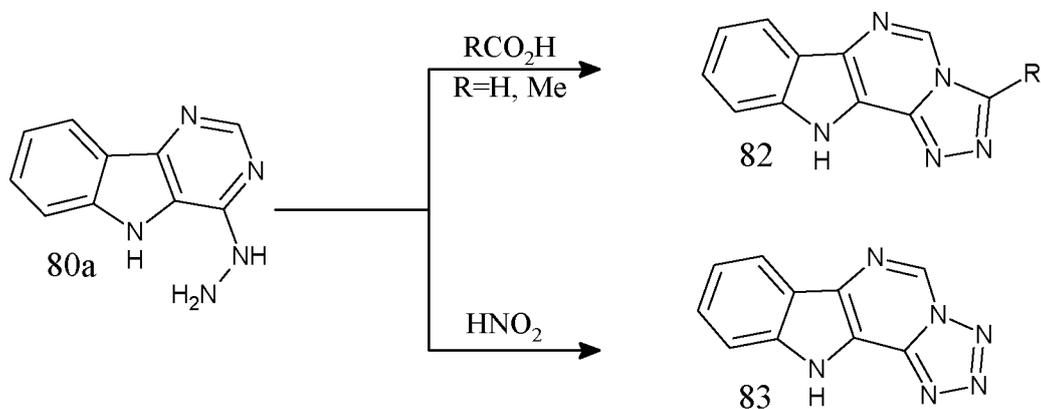
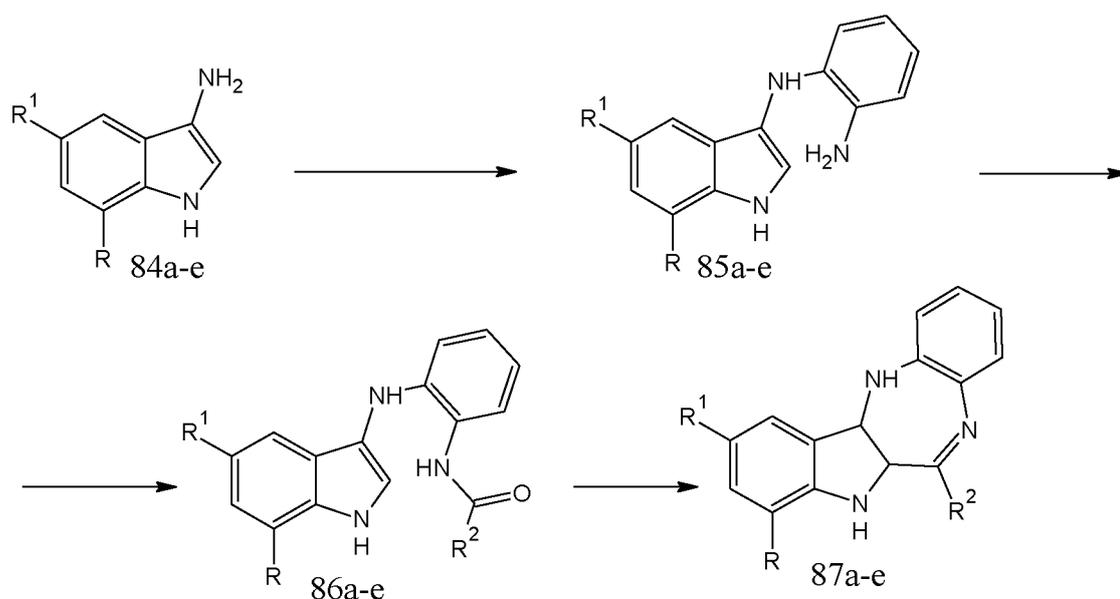


Рис.1.33. Получение тетрациклических индолсодержащих систем

Этими же авторами синтезирован ряд соединений типа (80), обладающих анти-ВИЧ-1 активностью [36].

Индийскими исследователями [37] был проведен синтез индоло[3,2-b][1,5]бензодиазепинов (87a-e) (рис.1.34.).



R = H, R¹ = Me, R² = Me (a); R = H, R¹ = Cl, R² = Me (b); R = H, R¹ = H, R² = Me (c); R = H, R¹ = H, R² = Ph (d); R = Br, R¹ = Me, R² = Me (e)

Рис.1.34. Получение индоло[3,2-b][1,5]бензодиазепинов

В условиях реакции Бишлера-Напиральского из 2-фенил-3-ацетиламиноиндола (89) синтезированы бензо[с]-δ-карболины (90) [38] (Рис.1.35.).

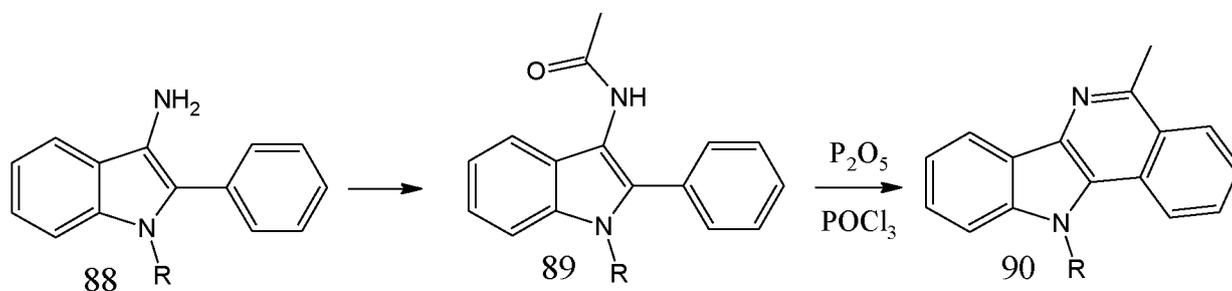
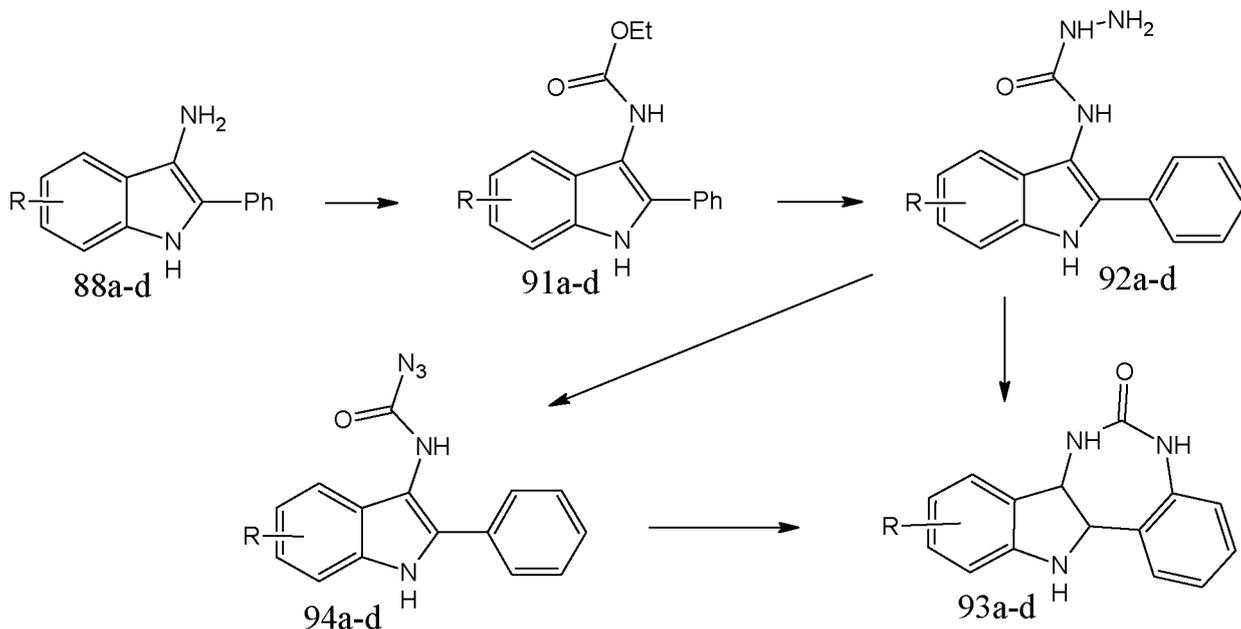


Рис.1.35. Получение бензо[с]-δ-карболинов

Производные 3-аминоиндола (88) были использованы [39] для синтеза 1,2,3,8-тетрагидроиндоло[5,4-b][1,3]бензодиазипинов-2-онов (93) (рис. 1.36.).



R = 5-Me (a), 5-Cl (b), 6,7-(CH₂)₄ (c), H (d)

Рис.1.36. Получение 1,2,3,8-тетрагидроиндоло[5,4-b][1,3]бензодиазипинов-2-онов

На основе вышеизложенного можно сделать вывод о том, что 3-аминоиндолы являются весьма удобными исходными соединениями для синтеза самых разнообразных индолсодержащих гетероциклическим систем.

2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и определение чистоты получаемых соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах SILUFOL – UV – 254 (производство Чехии) в системе растворителей ацетон-гексан 1:1.

2.1 Получение п-хлоранилина

В трехгорлую колбу на 3,0 л вносят 20,0 мл соляной кислоты, 800,0 мл этилового спирта и 315,00 г (2,000 моль) п-хлорнитробензола (1). Колбу снабжают механической мешалкой и обратным холодильником. Третье горло закрывают крышкой (в дальнейшем через него засыпают железо). Перемешивают реакционную массу при нагревании на водяной бане. Когда температура водяной бани достигает 70°C, в реакционную массу вносят порциями 340,00 г железа. При добавлении железа раствор меняет окраску с желтого цвета на кирпично-красный. При добавлении всего железа к реакционной массе нагревание на водяной бане и перемешивание продолжают в течение 2 часов. После завершения реакции смесь отфильтровывают от железа и промывают 500,0 мл горячего спирта. Спирт отгоняют и к остатку приливают избыток соляной кислоты.

Выпавший осадок гидрохлорида п-хлоранилина отфильтровывают и перекристаллизовывают с углем из воды. Получают 171,30 г (1,200 моль) целевого продукта. Выход 60,00%.

Для получения основания п-хлоранилина (2) в маточный раствор от перекристаллизованного гидрохлорида приливают гидроксид натрия до щелочной реакции. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат на воздухе до постоянного веса. Выход п-хлоранилина (2) в виде основания составляет 18,00 г (0,140 моль).

Выход п-хлоранилина (2) равен 67,00%.

2.2 Получение п-хлорфенилгидразина

2.2.1 Реакция diazotирования п-хлоранилина

В стакан на 2,0 л помещают 250,0 мл концентрированной соляной кислоты и ~ 250,00 г льда. Снабжают стакан механической мешалкой, термометром и капельной воронкой. Стакан погружают в баню со льдом и солью. Смесь интенсивно перемешивают. Далее в стакан вносят 164,00 г (1,000 моль) п-хлоранилина (2). Затем по каплям добавляют раствор 77,50 г (1,080 моль) нитрита натрия в 200,0 мл воды так, чтобы температура не превышала 5°C. После прибавления всего раствора нитрита натрия перемешивание продолжают в течение 15 мин. Полученный хлорид п-хлорфенилдиазония (3) используется на следующей стадии.

2.2.2 Восстановление хлорида п-хлорфенилдиазония

В плоскодонную колбу на 6,0 л помещают 400,00 г (3,170 моль) сульфита натрия. 2,0 л воды и 500,00 г льда. И при перемешивании приливают полученный ранее раствор соли диазония (3). Смесь нагревают на кипящей водяной бане 1 час, добавляют ~ 50,0 мл соляной кислоты. Продолжают нагревание в течение 6 часов. Реакционную массу охлаждают до температуры 5°C, прибавляют 1,5 л соляной кислоты и помещают в морозильный шкаф на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, растворяют в 2-х л воды при нагревании и обрабатывают активированным углем. Уголь отфильтровывают, раствор п-хлорфенилгидразина (4) используют на стадии 4.

2.3 Получение пировиноградной кислоты

В круглодонную колбу на 750,0 мл вносят хорошо перетертую и перемешанную смесь 150,00 г (1,10 моль) свежеплавленного и измельченного бисульфата калия и 100,00 г (0,700 моль) порошкообразной винной кислоты (5). Колбу снабжают обратным холодильником. Смесь

нагревают на масляной бане при температуре 200-220°C. Реакционная масса плавится, пенится и темнеет. Выделяется газ и отгоняется жидкость красного цвета. Нагревание продолжают до прекращения отгонки пировиноградной кислоты (6).

2.4 Получение п-хлорфенилгидразона пировиноградной кислоты

К раствору п-хлорфенилгидразина (4), полученному на стадии 2.2., при перемешивании добавляют 61,60 г (0,700 моль) пировиноградной кислоты (6). Образовавшийся осадок п-хлорфенилгидразона пировиноградной кислоты (7) отфильтровывают, промывают водой и сушат в сушильном шкафу при $t = 60^\circ\text{C}$. Получают 130,00 г (87,00%) целевого соединения.

2.5 Получение метилового эфира п-хлорфенилгидразона пировиноградной кислоты

В коническую колбу на 1,0 л помещают 121,00 г (0,570 моль) п-хлорфенилгидразона ПВК (7), к нему приливают 600,0 мл абсолютизированного метилового спирта. Коническую колбу снабжают обратным холодильником с хлоркальциевой осушительной трубкой и магнитной мешалкой. Смесь нагревают при перемешивании до растворения п-хлорфенилгидразона ПВК (7). Далее дают смеси остыть и при интенсивном перемешивании добавляют порциями 60,0 мл серной кислоты. Реакционную массу нагревают при кипении в течение 6 часов (раствор приобрел темно-рубиновый цвет) и охлаждают до комнатной температуры. Далее приливают к нему концентрированный раствор гидроксида аммония до щелочной реакции по универсальной индикаторной бумаге. Образовавшуюся массу выдерживают при температуре 5°C в течение 10 часов, выпавший осадок метилового эфира п-хлорфенилгидразона пировиноградной кислоты (8) отфильтровывают, промывают разбавленным (1:1) метиловым спиртом и сушат на воздухе.

Получают 101,90 г (78,90%) целевого продукта.

2.6 Получение метилового эфира 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты

В коническую колбу на 2,0 л вносят 119,00 г метилового эфира п-хлорфенилгидразона ПВК (8), к нему приливают при перемешивании 450,0 мл ледяной уксусной кислоты. Далее в колбу вносят 60,0 мл концентрированной серной кислоты. Раствор приобретает цвет спелой вишни. Реакционную массу осторожно нагревают при перемешивании до начала кипения. По окончании бурной реакции нагревание продолжают в течение 15 минут и выливают в ~3,5 л воды. Выпавший светло-коричневый осадок метилового эфира 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты (9) отфильтровывают, промывают горячей водой (700,0 мл) и сушат на воздухе. После перекристаллизации из этанола с активированным углем получают 27,25 г (25,00%).

2.7 Получение метилового эфира 5-хлор-3-фенилазоиндол-2-карбоновой кислоты

В стакан на 500 мл помещают 15,00 г (0,070 моль) метилового эфира 5-хлор-индол-2-карбоновую кислоту (9). Его растворяют в 500 мл ДМФА. Ставят в холодильник для охлаждения.

Готовят хлорид фенилдиазония (10). В стакан на 100,0 мл приливают 16,7 мл соляной кислоты, к ней присыпают 16,70 г льда. Стакан снабжают термометром и магнитной мешалкой и ставят на ледяную баню с солью. Когда температура раствора понизится до 0°C, при перемешивании вносят 7,40 г анилина (11). В 21,7 мл воды растворяют 5,50 г нитрита натрия. Раствор натриевой соли по каплям вносят в раствор анилина и соляной кислоты так, чтобы температура не превышала 6°C. При прибавлении всего раствора натриевой соли смесь выдерживают при перемешивании с

охлаждением 15 минут. Готовый хлорид фенилдиазония (10) оставляют стоять в смеси льда и соли и сразу же используют в дальнейшем синтезе.

Стакан с раствором метилового эфира 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты (9) в ДМФА погружают в ледяную баню с солью. Стакан снабжают механической мешалкой и термометром. При снижении температуры до 0 °С, при перемешивании по каплям вносят только что приготовленный хлорид фенилдиазония (10) и насыщенный раствор карбоната натрия так, чтобы температура не превышала 6°С, а рН был равен 8,0-8,5. После прибавления всего хлорида фенилдиазония (10) перемешивание продолжают в течение 15 минут.

Получают 16,45 г (75,70%) метилового эфира 5-хлор-3-фенилазоиндол-2-карбоновой кислоты (11).

2.8 Получение метилового эфира 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксииндола

В коническую колбу на 500,0 мл вносят 16,45 г (0,053 моль) метилового эфира 5-хлор-3-фенилазоиндол-2-карбоновой кислоты (11). Его растворяют в 150,0 мл изопропилового спирта. Далее в колбу помещают 32,00 г (0,270 моль) тонкоизмельченной оловянной фольги и 45,0 мл соляной кислоты. Колбу снабжают обратным холодильником. Реакционную массу нагревают при кипении в течение 2 часов, затем охлаждают до 3-5°С. Осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера. Полученный осадок гидрохлорида соответствующего амина растворяют в 100,0 мл воды и нейтрализуют 15%-ным раствором карбоната натрия (рН 8,0-8,5) до метилового эфира 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксииндола (12).

После перекристаллизации из изопропанола получают 4,70г (40,00%).

2.9 Получение 8-хлор-4-оксопиримидоиндола

В круглодонную колбу помещают 3,50 г (0,016 моль) метилового эфира 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксоиндола (12). К нему приливают 60,0 мл формамида. Колбу снабжают обратным холодильником. Смесь нагревают при кипении в течение 4 часов. После завершения кипячения смесь охлаждают в холодильнике. Выпадает осадок 8-хлор-4-оксопиримидоиндола (13). Который отфильтровывают и перекристаллизовывают в ДМФА. Получают 2,80 г (81,25%) продукта.

2.10 Получение 4,8-дихлорпиримидоиндола

В круглодонную колбу помещают 2,80 г (0,013 моль) 8-хлор-4-оксопиримидоиндол (13) и растворяют в 60,0 мл хлорокси фосфора. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 часов. По завершении реакции выпавший осадок отфильтровывают на воронке Бюхнера.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Изучив литературные данные, которые были рассмотрены в литературном обзоре, нами была выбрана следующая схема получения 4,8-дихлорпиримидиноиндола.

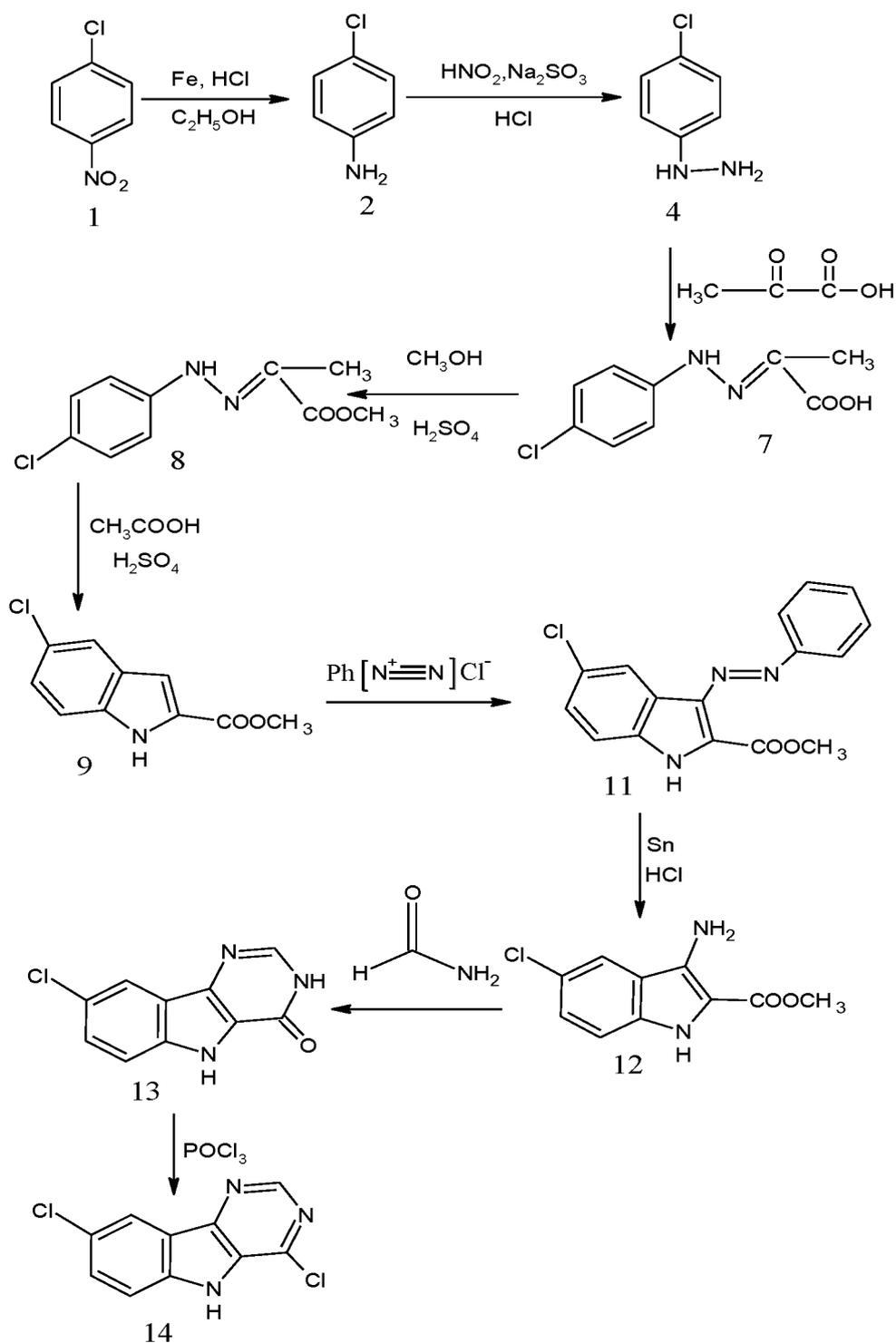
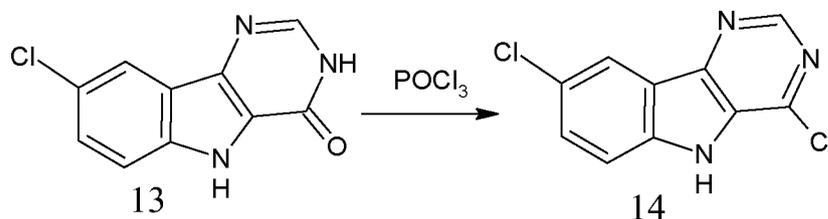


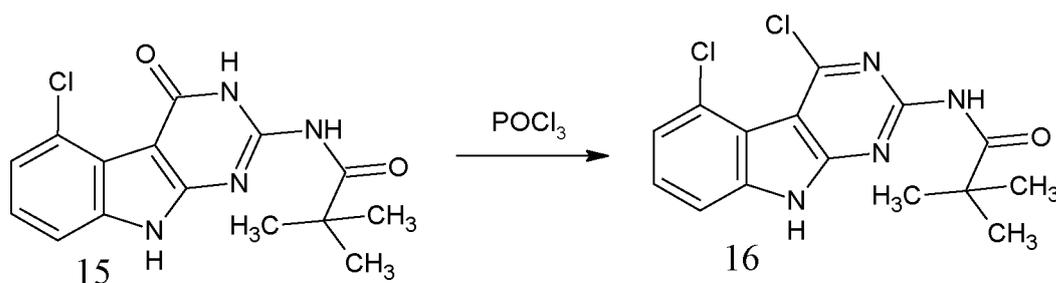
Рис. 3.1. Схема получения 4,8-дихлорпиримидиноиндола

3.1 Получение 4,8-дихлорпиримидиноиндола

В качестве исходного соединения для получения 4,8-дихлорпиримидиноиндола (14) нами было выбрано соответствующее оксопроизводное (13). Выход продукта составил 73%.

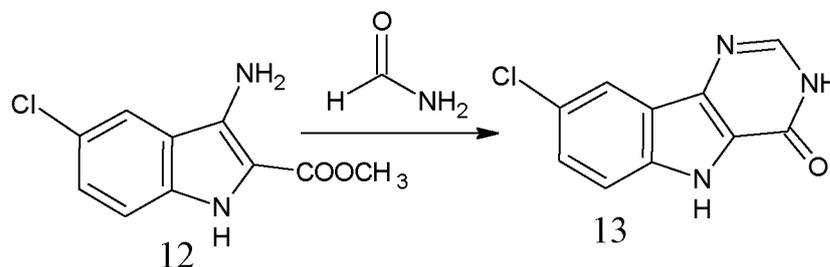


Авторы статьи [40] для получения подобного хлоропроизводного использовали аналогичную схему. В их случае выход продукта составил 39%.

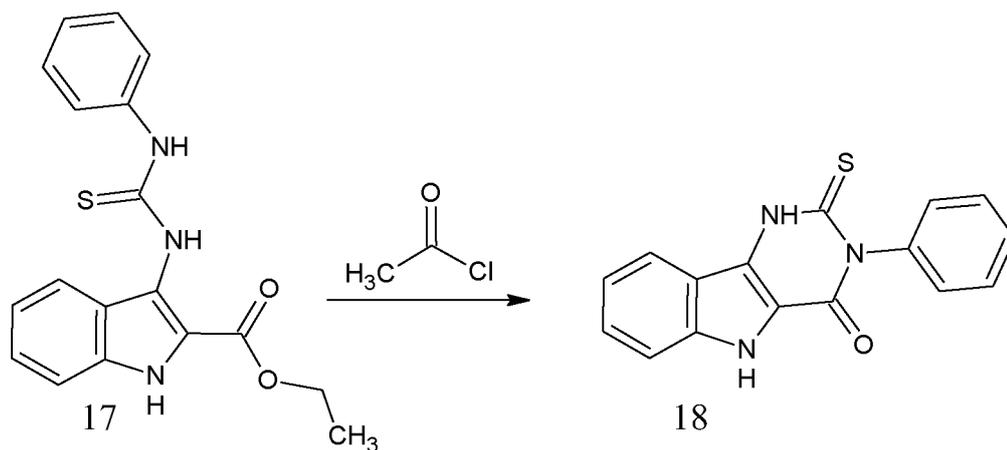


3.2 Получение 8-хлор-4-оксопиримидиноиндола

Синтез 8-хлор-4-оксопиримидиноиндола (13) осуществлялся из 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксииндолов (12) конденсацией с амидом муравьиной кислоты. Выход продукта составил 81,25%.



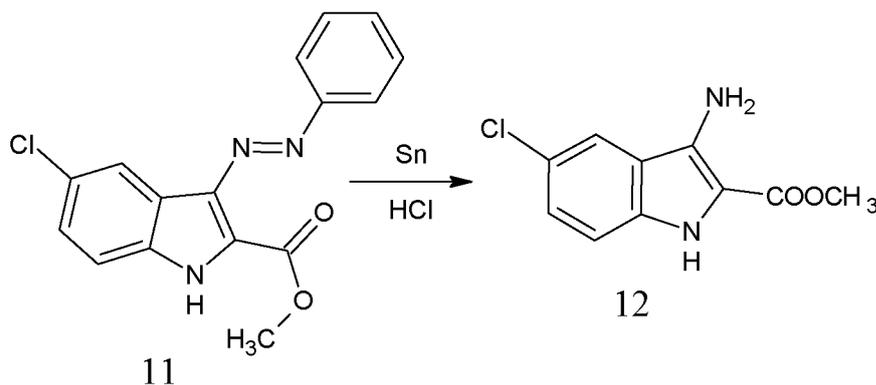
Для получения тиопроизводных (18) авторы работы [41] использовали следующую схему.



Выход продукта после перекристаллизации составил 75%.

3.3 Получение 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксииндола

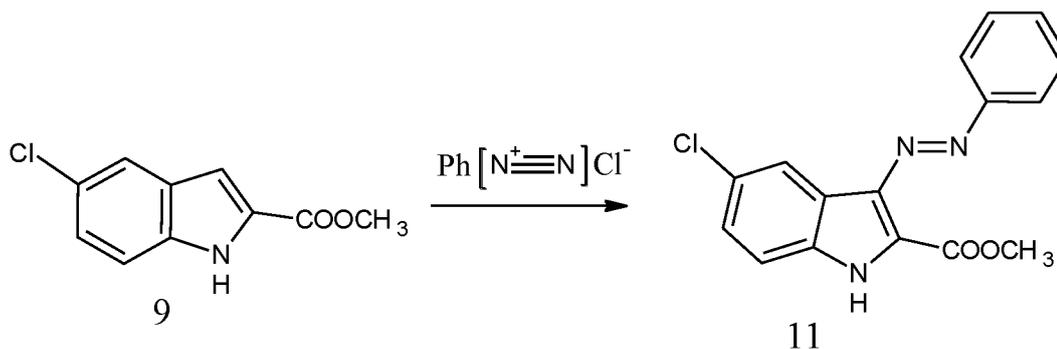
Для получения 5-хлор-3-амино-2-карбалкоксииндола (12) мы восстанавливали соответствующий фенилазоиндол (11) оловом в присутствии соляной кислоты.



Подобный метиловый эфир 3-амино-2-карбалкоксииндола с метоксигруппой в пятом положении был получен в работе [22] по аналогичной методике, но с выходом 23%, в отличие от полученного нами метилового эфира 3-амино-2-карбалкоксииндола с хлором в пятом положении, выход которого составил 40%.

3.4 Получение метилового эфира 5-хлор-3-фенилазоиндола-2-карбоновой кислоты

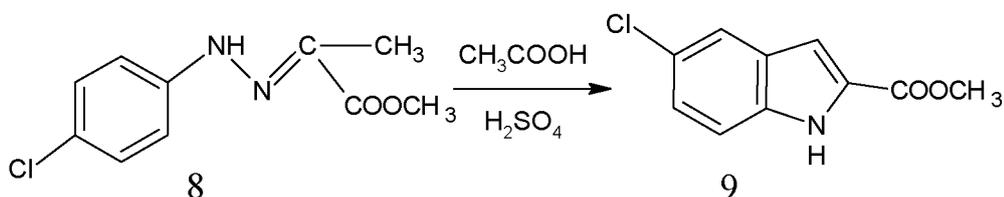
Для получения фенилазоиндола (11) нами была проведена реакция азосочетания метилового эфира 5-хлориндол-2-карбоновой кислоты (9) и хлорида фенилдиазония. Выход продукта составил 75,7%.



3.5 Получение метилового эфира 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 5-хлор-индол-2-карбоновой кислоты (9) был нами получен циклизацией метилового эфира *p*-хлорфенилгидрозна пировиноградной кислоты (8) в присутствии концентрированной серной кислоты. В качестве растворителя была использована уксусная кислота.

Выход индола составил 25%.

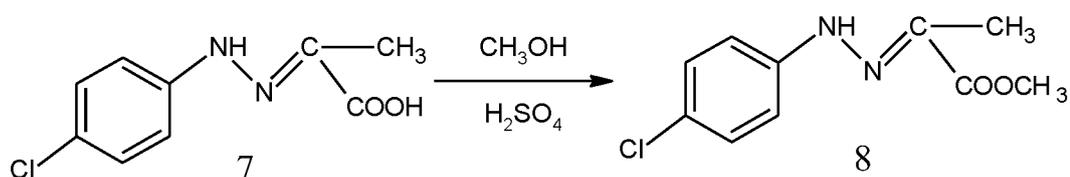


3.6 Получение метилового эфира *p*-хлорфенилгидрозна пировиноградной кислоты

Для получения метилового эфира *p*-хлорфенилгидрозна пировиноградной кислоты (8) нами была проведена реакция этерификации

метиловым спиртом п-хлорфенилгидразона пировиноградной кислоты (7) в присутствии концентрированной серной кислоты.

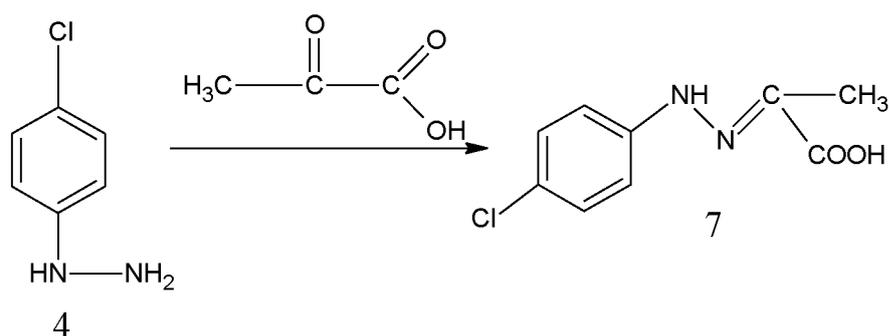
Выход продукта составил 78,9%.



3.7 Получение п-хлорфенилгидразона пировиноградной кислоты

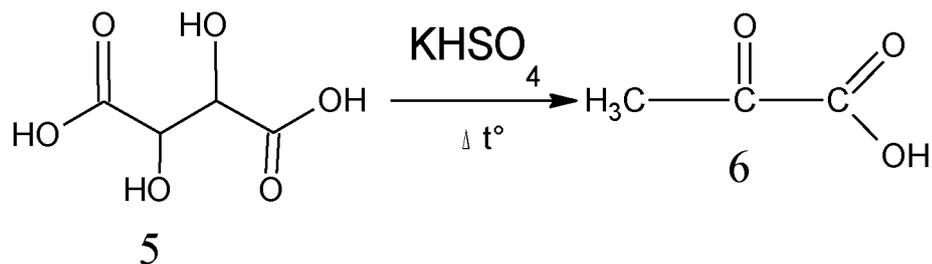
Para-хлорфенилгидразон пировиноградной кислоты (7) был нами получен конденсацией п-хлоргидрозина (4) с пировиноградной кислотой (6).

Выход продукта составил 87%.



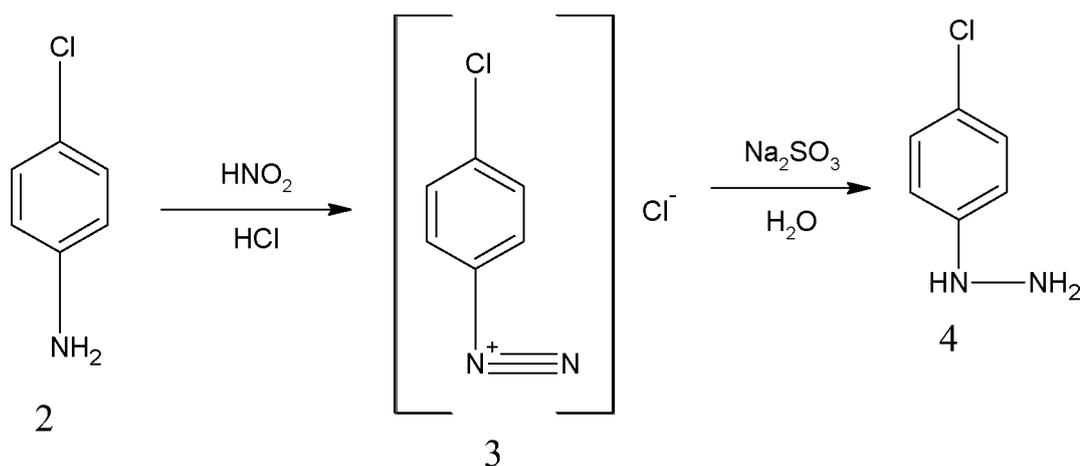
3.8 Получение пировиноградной кислоты

Получение пировиноградной кислоты (6) осуществлялось нами по стандартной методике, декарбоксилированием винной кислоты (5) в присутствии бисульфата калия с дальнейшей перегонкой в вакууме.



3.9 Получение п-хлорфенилгидразина

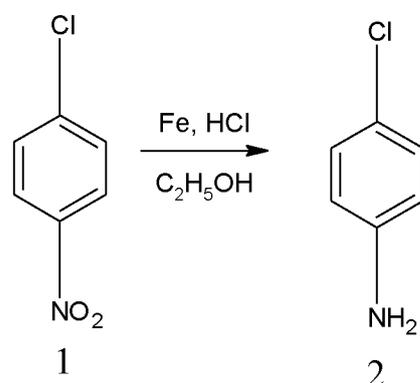
п-Хлорфенилгидразин (4) был нами получен восстановлением хлорида п-хлорфенил диазония (3) сульфитом натрия. Сам же диазоний (3) был получен диазотированием п-хлоранилина (2) диазотирующим агентом – смесью нитрита натрия и соляной кислоты.



3.10 Получение п-хлоранилина

Для получения п-хлоранилина (2) мы использовали восстановление соответствующего нитробензола (14) железом в присутствии соляной кислоты, в качестве растворителя использовался 96% этиловый спирт.

Выход продукта составил 67%.



Суммарный выход 4,8-дихлорпиримидоиндола (14) составил 2%.

ВЫВОДЫ

1. На основе литературных данных были выбраны возможные варианты синтеза хлорпиримидоиндола;
2. Осуществлен синтез исходных соединений;
3. На основе исходных соединений осуществлен синтез 8-хлор-4-оксопиримидоиндола;
4. Осуществлен синтез 4,8-дихлорпиримидоиндола.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971. 161 с.
2. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные синтезы. М.: Медицина, 1983. 234 с.
3. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные синтезы. М.: Медицина, 1983. 246 с.
4. Huang-Hsinmin, Mann F.G. 1,2-Disubstituted 3-aminoindols // J. Chem. Soc. 1949. №5. P. 2903–2911.
5. Mann F.G., Haworth R.G. 3-Aminoindoles // J. Chem. Soc. 1944. №1. P.670–677.
6. Madelung W. Ueber 3-AminoindolsJustus // Liebigs Ann. Chem. 1914. Bd. 405. P.92–114.
7. Madelung W., Wilhelmi O. Ueber Anile, Imide und Hydrazone des Indigoblaues und stereochemische Konfiguration der Indigoide. // Chem. Ber. 1924. Bd. 57. P.234–231.
8. Wagner P. Azo- und Amidoderivate des 2-Metilindoles. // Justus Liebigs Ann. Chem. 1887. Bd. 242. P.384–388.
9. Sarma P.K., Barooah S.H. Preparation of 2-unsubstituted 3-arilazoindoles by diazo coupling. // Indian J. Chem. 1979. №3. P.274–275.
10. Berti G. The Reactions of Some Indole Derivatives with Benzoyl Nitrate. Novel Oxidative Coupling Reactions of 2-Methylindoles // J. Chem. Soc. 1968. P.2145–2151.
11. Cram D.J., Partos R.D. Nitration of indols // J. Amer. Chem. Soc. 1963. №8. P.1273.

12. Ridd J., Katritzky A.R. In Physical Methods in Heterocyclic Chemistry. // J. Amer. Chem. Soc. 1963. 139 p.
13. Sumpter W.C., Miller F.M. Heterocyclic Compounds with Indole and Carbazole Systems // Interscience, 1954. - 27 p.
14. Angeli, Angelico F. The Nitration of 2-Phenylindole // Qarz. china. 1900. P.251–268.
15. Wornack E. B., Caropbell N. and Dodds G. B. 3-nitro-2-phenylindole // J. Chem. Soc. 1938. P.19–34.
16. Wayland E. Nitration of Indoles. IV. The Nitration of 2-Phenylindole // The Journal of Organic Chemistry. 1966. №31. P.65–69.
17. Bird C.W. The autoxidations of 3-aminoindoles. // J. Chem. Soc. 1965. P.3490-3491.
18. Schmitt J., Langlois M., Perrin C. Derives des amino-3-indoles et imino-3 3H-indoles. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1964. №6. P.2004–2008.
19. 11. Misra D.N., Bowen R.L. Adsorption of PMDM, the adduct of pyromelitic dianhydride with 2-hydroxyethyl methacrylate, on hydroxyapatite // Colloids and Surfaces. 1987. Vol. 26. P.101–108.
20. Курило Г.Н., Бояринцева О.Н., Гринев А.Н. Синтез производных 3-ациламиноиндолов // ХГС. 1975. №3. С.664–665.
21. Шведов В.И., Курило Г.Н., Черкасова А.А., Гринев А.Н. Перегруппировка типа бензидиновой в ряду индола. Синтез [1,2-с]индолохиназолинов // ХГС. 1975. №8. С.1096–1098.
22. Суворов Н.Н., Вележева В.С., Ярош А.В. Синтез и некоторые производные 3-аминоиндола. // ХГС. 1975. №8. С. 1099–2010.

23. Maria Luisa Saccarello. A new synthesis of 1-alkyl-3-aminoindoles // Communications. 1979. P.727–729.
24. Ulrike Hary. Efficient synthesis of 3-(4,5-dihydro-1*H*-imidazole-2-yl)-1*H*-indoles // Tetrahedron Letters. 2001. №42. P.5187–5189.
25. Paul C. Unangst Pyrido[1',2':1,2]pyrimido[5,4-d]indoles // A New Heterocyclic Ring System. 1983. P.495–499
26. Matthias Nettekoven Combinatorial Synthesis of Libraries of Indole Derivatives // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2001. P.2169–2171
27. Sangmeshwer P. Sawargave, Ananada S. Kudale, Jaydeep V. Deore One-step synthesis of 4-alkyl-3-aryl-2,6-dicyanoanilines and their use in the synthesis of highly functionalized 2,3,5,6,7- and 2,3,4,5,7-substituted indoles // Tetrahedron Letters. 2011. P5401–5409
28. Ярош А.В., Суворов Н.Н., Вележева В.С. Новый синтез оккарболинов на основе 1-ацетилиндолинона-3. // ХГС. 1976. №11. С.1430–1435.
29. Вележева В.С., Ярош А.В., Суворов Н.Н. Конденсация 3-аминоиндолов с малоновым эфиром и его замещенными. // ЖОрХ. 1978. №8. С.1712–1715.
30. Пат. 76136698 Япония, 1*H*-pyrido[3,2-*b*]indoles. Synthesis and investigation of some their spectroscopic and chemical properties / Minami S., Yamabe S., Sakurai H - Chem. Abstr. №87. P.5937.опубл. 1977.
31. Hiremath S.P., Kaddargi S.S. Взаимодействие 3-идолилизационатов с СН-кислотами. // Indian J. Chem. 1980. №19. P.767–770.
32. Суворов Н.Н., Вележева В.С., Ярош А.В. О взаимодействии 3-аминоиндолов с сероуглеродом. // ХГС. 1978. №11. С.1497-1503.

33. Симаков С.В. Получения производных пиримидиноидов, разработанные // ХГС. 1989.. С.571.

34. Симаков С.В., Вележева В.С., Суворов Н.Н., Дворкин В.В. Синтез и противоопухолевая активность о-карболинов с алкильными и арильными остатками. // ХГС. 1985. №5. С.635.

35. Симаков С.В., Суворов Н.Н Вележева В.С., Козик Т.А. Синтез 5,7-диметил-1Н-пирролахиназолина. // ХГС. 1985. №1. С.76.

36. Merino I., Mogue A., Font M. Anty-Hiv actiwiity. // Farmako (Amsterdam). 1999. №4. P.255–257.

37. Hiremath S., Badami P., Purohit M. Synthesis of 3-aminoindols. // Indian J. Chem. 1984. №23. P.1058–1063.

38. Huang-Hsinmin, Mann F.G. The preparations of indolo (3 4)isoquinolines and new type of cyanine dye derived theafrom. // J. Chem. Soc. 1949. №11. P.2911–2914.

39. Hiremath S., Badami P., Purohit M. Heterocyclic diazo-compound. Part 4. 3-diazoindoles. // Indian J. Chem. 1985. №24. P.1115–1118.

40. Gangjee A., et al. Single Agents with Designed Combination Chemotherapy Potential: Synthesis and Evaluation of Substituted Pyrimido[4,5-b]indoles as Receptor Tyrosine Kinase and Thymidylate Synthase Inhibitors and as Antitumor Agents // J. Med.Chem. 2010. P.1563–1578

41. Chan M., Hayashi T., Mathewson R.D. Identification of Substituted Pyrimido[5,4-b]indoles as Selective Toll-Like Receptor 4 Ligands // J. Med.Chem. 2013. P. 4206–4223