

УДК 547.751/.752: 542.91:547.811

СИНТЕЗ 4-(1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ) ПОХІДНИХ 2-АМІНО-4Н-ПІРАНУ ТА 2-АМІНО-4,6,7,8-ТЕТРАГІДРО- 1Н-ХІНОЛІН-5-ОНУ

Р.Г.Редькін, Л.А.Шемчук, В.П.Черних, О.В.Шишкін*, С.В.Шишкіна*

Національний фармацевтичний університет,
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: ruslan_red@ukr.net.

* ДНУ НТК “Інститут монокристалів” НАН України

Ключові слова: індоли; 2-аміно-4Н-пірани; 2-аміно-1Н-хінолін-5-он; трикомпонентна конденсація; реакція Міхаеля; рентгеноструктурний аналіз

Синтезовано нові гетероциклічні сполуки — 4-(1Н-індол-3-іл) похідні 2-аміно-4Н-пірану та 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-хінолін-5-ону на основі трикомпонентної конденсації 3-форміл-індолу з метиленактивними нітрилами та 1,3-дикетонами або їх синтетичними аналогами.

THE SYNTHESIS OF 4-(1H-INDOL-3-YL) DERIVATIVES OF 2-AMINO-4H-PYRANE AND 2-AMINO-4,6,7,8-TETRAHYDROQUINOLIN-5-ONE

R.G.Redkin, L.A.Shemchuk, V.P.Chernykh, O.V.Shishkin, S.V.Shishkina

The new heterocyclic compounds of 4-(1H-indol-3-yl) derivatives of 2-amino-4H-pyrane and 2-amino-4,6,7,8-tetrahydro-1H-quinolin-5-one on the basis of the three-component condensation of 3-formyl-indol with methylene active nitriles and 1,3-diketones or their synthetic analogues have been synthesized.

СИНТЕЗ 4-(1Н-ІНДОЛ-3-ІЛ) ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-4Н-ПИРАНА И 2-АМИНО-4,6,7,8-ТЕТРАГИДРО-1Н-ХИНОЛИН-5-ОНА

Р.Г.Редькин, Л.А.Шемчук, В.П.Черных, О.В.Шишкин, С.В.Шишкіна

Синтезованы новые гетероциклические соединения — 4-(1Н-індол-3-іл) производные 2-аміно-4Н-пірана и 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-хінолін-5-она на основе трехкомпонентной конденсации 3-формил-індола с метиленактивными нитрилами и 1,3-дикетонами или их синтетическими аналогами.

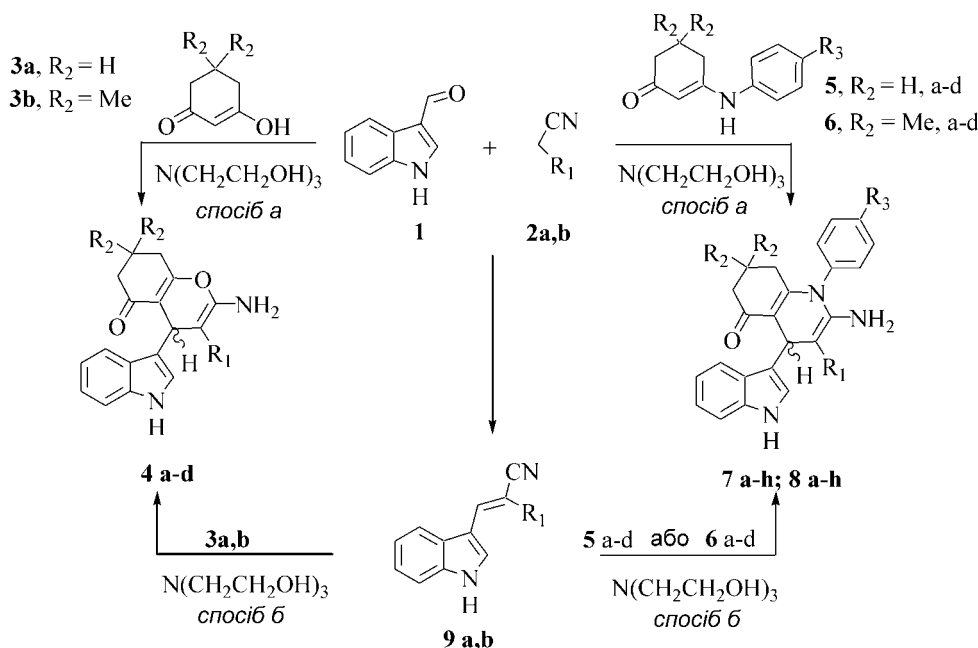
Відомо, що ненасичені нітрили легко взаємодіють з 1,3-циклогександіоном за Міхаелем, з утворенням похідних 2-аміно-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-бензо[б]пірану [1, 2]. В деяких роботах вказувалось на можливість альтернативного шляху перебігу реакції приєднання ненасичених нітрлів до 1,3-циклогексанів [3]. Однак пізніше було показано, що арил(гетарил)метиленамалоннітрили при взаємодії з 1,3-дикетонами утворюють відповідні 2-аміно-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-пірани [4, 5]. Окрім 1,3-дикетонів в реакції з динітрилами було використано їх синтетичні гетероциклічні еквіваленти — 3-метилпіразолон-5 [6, 7] та 4-гідроксикумарин [8]. У роботах [9, 10] було запропоновано більш привабливий синтетичний метод з використанням трикомпонентної реакції між альдегідом, відповідним нітрилом та 1,3-дикетонами, що в результаті також приводило до вищезгаданих 4Н-піранів. Раніше ми вже використовували трикомпонентну конденсацію за участю ізатинів, 3-метилпіразолону-5 та метиленактивних нітрлів для синтезу спіроциклічних похідних 4Н-пірану [11].

Введення в реакцію Міхаеля з динітрилами замість 1,3-дикетонів відповідних анілідів призво-

дить до похідних 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1Н-хінолін-5-онів [12]. Проте, похідні 3-індоліл-2-Р-акрилонітрилу в реакції Міхаеля та власне 3-форміліндол в трикомпонентній реакції з динітрилами, 1,3-дикетонами або їх вищезгаданими синтетичними еквівалентами не вивчались.

Крім того, нас цікавив синтез нових похідних індолу з метою пошуку непеptидних аналогів мелатоніну, що містять пірановий та хіноліновий цикли. Адже фрагменти 4Н-пірану входять до складу багатьох біологічно активних речовин, наприклад, алкалоїд рикціокарпін А та В [13], а дигідропіридинової фрагмент до складу цілого ряду препаратів з групи антагоністів кальцію [14, 15]. У той же час молекули, що поєднують у собі індольний радикал та вищезгадані фрагменти, практично не досліджені.

Продовжуючи дослідження з пошуку структурних аналогів мелатоніну, ми провели синтез нових гетероциклічних систем на основі трикомпонентної конденсації 3-форміліндолу 1 з метиленактивними нітрилами та 1,3-дикетонами 11, 3а, 3б або їх синтетичними еквівалентами — анілідами 1,3-дикетонів 5а,б, 6а,б, 4-гідроксикумарином 13



- 4**, R₁ = CN, R₂ = H (a); R₁ = CO₂Et, R₂ = H (b); R₁ = CN, R₂ = CH₃ (c); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me (d);
5, R₂ = H, R₃ = H (a); R₂ = H, R₃ = Me (b); R₂ = H, R₃ = OMe (c); R₂ = H, R₃ = OH (d);
6, R₂ = Me, R₃ = H (a); R₂ = Me, R₃ = Me (b); R₂ = Me, R₃ = OMe (c); R₂ = Me, R₃ = OH (d);
7, R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = H (a); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = H (b); R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = Me (c); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = Me (d); R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = OMe (e); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = OCH₃ (f); R₁ = CN, R₂ = H, R₃ = OH (g); R₁ = CO₂Et, R₂ = H, R₃ = OH (h);
8, R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = H (a); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = H (b); R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = Me (c); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = Me (d); R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = OMe (e); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = OMe (f); R₁ = CN, R₂ = Me, R₃ = OH (g); R₁ = CO₂Et, R₂ = Me, R₃ = OH (h);
9, R₁ = CN (a), R₁ = CO₂Et (b)

Схема 1

та 3-метилпіразолоном-5 15. Отримані цільові сполуки містять структурно закріплений в 4Н-пірановому 4a-d, 10a,b, 12a,b та 14a,b або 1Н-хіноліновому циклі сполук 7-8 аміноалкільний фармакофор, характерний для молекули мелатоніну та інших біологічно активних індоламінів.

Використанням у трикомпонентній конденсації 3-форміліндолу 1 з метиленактивними нітрилами (2a — малондинітрилом і 2b — ціаноцтовим естером) та циклічними 1,3-дикетонами 3a, 3b при кип'ятінні в етанолі впродовж 4 годин у присут-

ності триетаноламіну були отримані похідні 2-аміно-3-R₁-4-(1Н-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хромену 4a,b та 2-аміно-3-R₁-4-(1Н-індоліл-3-іл)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4Н-хромену 4c,d з виходами 58-75 % (спосіб а, схема 1, табл. 1).

Використання в цій реакції замість 1,3-дикетонів відповідних їм анілідів 5a,b, 6a,b приводить до 2-аміно-3-R₁-4-(1Н-індол-3-іл)-7,7-R₂-5-оксо-1-арил-1,4,5,6,7,8-гексагідрохінолінів 7a-h, 8a-h з виходами 35-62% (спосіб а, схема 1, табл. 1).

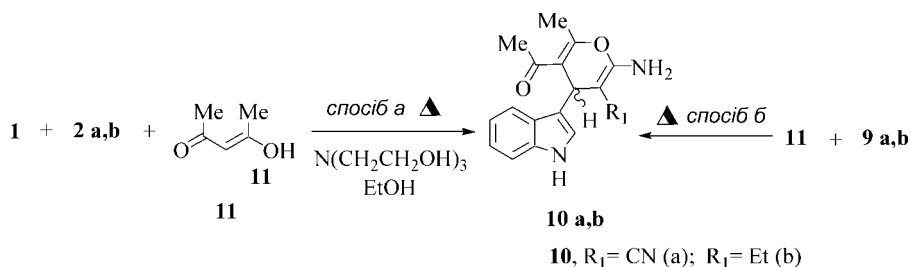


Схема 2

Таблиця 1

Фізико-хімічні характеристики отриманих сполук 4a-d; 7a-h; 8a-h; 10a,b; 12a,b та 14a,b

Сполука	Радикали			Т.пл., °С	Вихід, %**	Знайдено, %			Брутто-формула	Вирахувано, %		
	R ₁	R ₂	R ₃			С	Н	N		С	Н	N
4a	CN	H	-	152-154	72 (36)	71,02	4,73	14,04	C ₁₈ H ₁₅ N ₃ O ₂	70,81	4,95	13,76
4b	CO ₂ Et	H	-	132*	58 (30)	67,87	5,97	8,15	C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₄	68,17	5,72	7,95
4c	CN	Me	-	179-181	75 (43)	72,21	5,95	12,73	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₂	72,05	5,74	12,60
4d	CO ₂ Et	Me	-	144*	62 (29)	69,60	6,55	7,49	C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄	69,46	6,36	7,36
7a	CN	H	H	163-165	57 (35)	75,56	5,42	14,84	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O	75,77	5,30	14,73
7b	CO ₂ Et	H	H	153*	46 (45)	73,24	5,95	9,60	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₃	73,05	5,89	9,83
7c	CN	H	Me	167-169	62 (42)	76,16	5,92	14,20	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O	76,12	5,62	14,20
7d	CO ₂ Et	H	Me	147*	45 (32)	73,22	6,45	9,78	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₃	73,45	6,16	9,52
7e	CN	H	OMe	182-184	52 (46)	73,22	5,37	13,12	C ₂₅ H ₂₂ N ₄ O ₂	73,15	5,40	13,65
7f	CO ₂ Et	H	OMe	176*	44 (37)	71,17	5,71	9,12	C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₄	70,88	5,95	9,18
7g	CN	H	OH	197-199	48 (29)	73,02	5,02	13,98	C ₂₄ H ₂₀ N ₄ O ₂	72,71	5,08	14,13
7h	CO ₂ Et	H	OH	185*	35 (30)	70,70	5,84	9,26	C ₂₆ H ₂₅ N ₃ O ₄	70,41	5,68	9,47
8a	CN	Me	H	254-256	55 (43)	76,22	6,12	13,92	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O	76,45	5,92	13,72
8b	CO ₂ Et	Me	H	209-211	42 (31)	74,01	6,12	9,03	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₃	73,82	6,42	9,22
8c	CN	Me	Me	235-237	63 (42)	76,94	6,06	13,47	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O	76,75	6,20	13,26
8d	CO ₂ Et	Me	Me	202-204	38 (35)	74,03	6,52	8,91	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₃	74,18	6,65	8,95
8e	CN	Me	OMe	248-251	57 (42)	73,84	6,07	13,04	C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₂	73,95	5,98	12,78
8f	CO ₂ Et	Me	OMe	219	43 (30)	71,69	6,49	8,63	C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₄	71,73	6,43	8,65
8g	CN	Me	OH	287-289	59 (45)	73,48	5,91	13,06	C ₂₆ H ₂₄ N ₄ O ₂	73,57	5,70	13,20
8h	CO ₂ Et	Me	OH	263*	41 (32)	71,51	6,36	8,74	C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₄	71,32	6,20	8,91
10a	CN	-	-	144-146	69 (35)	69,51	5,13	14,43	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂	69,61	5,15	14,33
10b	CO ₂ Et	-	-	121	38 (33)	67,15	6,11	8,04	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄	67,05	5,92	8,23
12a	CN	-	-	283*	77 (39)	71,14	3,72	11,94	C ₂₁ H ₁₃ N ₃ O ₃	70,98	3,69	11,82
12b	CO ₂ Et	-	-	266*	54 (30)	68,39	4,78	7,15	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₅	68,65	4,51	6,96
14a	CN	-	-	297-299	56 (31)	66,14	4,72	23,92	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O	65,97	4,50	24,04
14b	CO ₂ Et	-	-	264*	35 (32)	63,79	5,21	16,75	C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₃	63,89	5,36	16,56

Примітки:

* - сполука плавиться з розкладанням;

** - за дужками вихід за способом а, а у дужках - за способом б.

Аніліди 5a,b, 6a,b були синтезовані за методикою [16] при взаємодії еквімолярних кількостей вихідних 1,3-дикетонів 3a, 3b з відповідними анілінами.

Заміна 1,3-дикетонів 3a, 3b на ацетилацетон 11 приводить до відповідних 5-ацетил-2-аміно-3-R₁-4-(1H-індол-3-іл)-6-метил-4H-піранів 10a,b з виходом 54-77% (спосіб а, схема 2, табл. 1).

Трикомпонентна конденсація 3-форміліндолу 1 з метиленактивними нітрилами 2a,b та гетероаналогами 1,3-дикетонів — 4-гідроксікумарином 13 та 3-метилпіразолоном-5 15 з утворенням похідних 2-аміно-4-(1H-індол-3-іл)-4H-пірано[3,2-с]хромен-5-ону 12a,b з виходом 54-77% та 6-аміно-5-R₁-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a,b з виходом 35-56% (спосіб а, схема 3, табл. 1).

Сполуки 14a,b можуть існувати у вигляді таутомерів А та В, однак у кристалічному вигляді подібні пірано[2,3-с]піразоли існують у вигляді структури А, що було доведено в попередніх наших дослідженнях [11]. Конденсацією 3-форміліндолу 1 з похідними 2a,b ціаноцтової кислоти за Кньовенагелем здобуто 3-індоліл-2-R₁-акрилоніт-

рили 9a,b, які були використані для зустрічного синтезу речовин 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b, 14a,b (схема 1-3).

Так, 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрили 9a,b взаємодіють в реакції Міхаеля з 1,3-дикетонами 11, 3a, 3b або анілідами 5a,b, 6a,b в етанолі в присутності триетаноламіну при кип'ятінні впродовж 2 годин з утворенням вищезгаданих похідних 4H-пірану 4a-d, 10a,b (спосіб б, схема 1, 2) або похідних 1-арил-1,4,5,6,7,8-гексагідрохіноліну 7a-h, 8a-h. Аналогічно перебігає взаємодія 9a,b з 4-гідроксікумарином 13 та 3-метилпіразолоном-5 15 з утворенням похідних пірано[3,2-с]хромену 12a,b з виходом 30-39% та пірано[2,3-с]піразолу 14a,b з виходом 35-32% (спосіб б, схема 3, табл. 1). У випадку використання 4-гідроксікумарину 13 для виділення похідних 12a,b реакційну суміш після охолодження підкислювали до рН 3,0-4,0 за універсальним індикаторним папером, що пов'язано із солеутворенням за α-пірановим фрагментом.

Таким чином, використання 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрilів 9a,b для синтезу зазначених сполук у реакції Міхаеля дає дещо менші виходи порівняно із способом а і крім того потребує

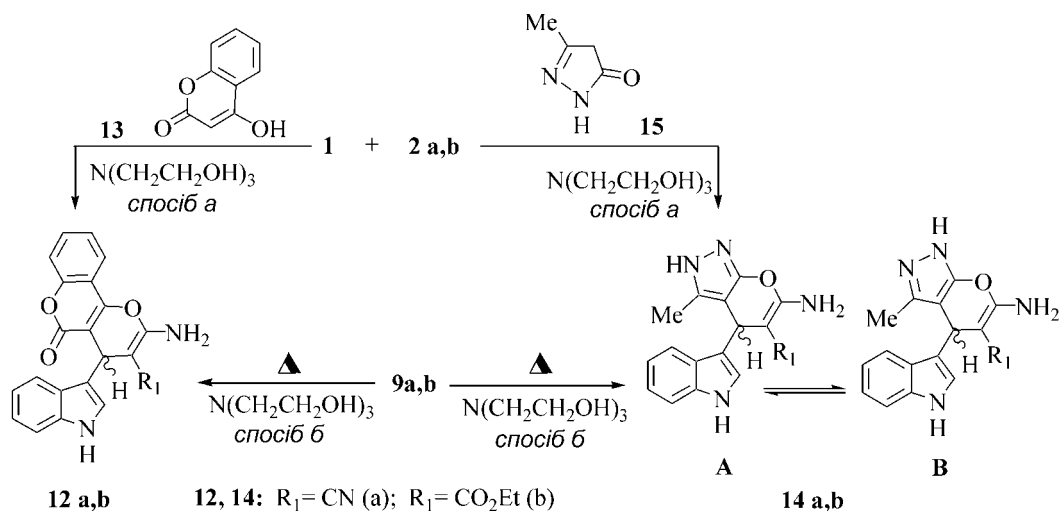


Схема 3

попереднього синтезу акрилонітрилів 9a,b, а тому є менш зручним в препаративному відношенні.

Виходи, температури плавлення та дані елементного аналізу синтезованих сполук наведено у табл. 1.

В ІЧ-спектрах цільових сполук спостерігаються смуги поглинання, що відповідають валентним коливанням асоційованої α -аміногрупи близько $3382\text{--}3400\text{ cm}^{-1}$, та таутомерної їй $=\text{C}=\text{NH}$ групи $3187\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$, валентним коливанням ароматичних $\text{C}\text{--}\text{H}$ груп $3010\text{--}3061\text{ cm}^{-1}$, коливанням $\text{C}=\text{O}$ групи близько 1600 cm^{-1} . Смуга, що відповідає валентним коливанням нітрильної групи, спостерігається близько 2200 cm^{-1} .

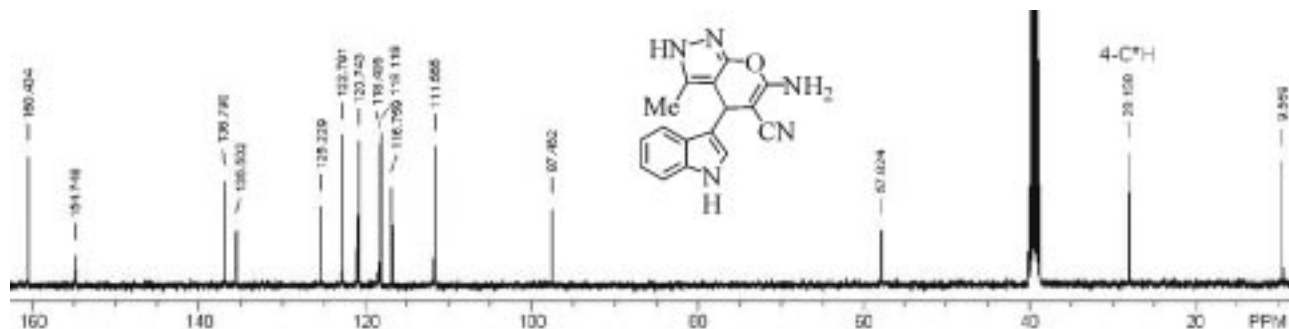
В ЯМР ^1H спектрах сполук 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b сигнал протону NH -групи індольного кільця існує у вигляді синглету близько 10,5-11,5 м.ч., синглет протону CH -групи γ -піранового ядра, синглет двох протонів α - NH_2 -групи — близько 6,5-6,90 м.ч., який частково накладається на сигнали протонів ароматичної системи індольного ядра, та інших ароматичних замасників в області 6,5-8,75 м.ч. (табл. 2).

Слід зазначити, що у випадку речовин 7a-h, 8a-h сигнал NH -групи індольного кільця проявляється у більш слабкому полі при 12,5 м.ч. у вигляді уширеного синглету. Крім того, в спектрах сполук 14a,b у слабкому полі спостерігається синглет протону NH -групи піразольного ядра близько 12,0 м.ч. (табл. 2). Протони NH -груп піразольно-

го, індольного кільця і α -аміногрупи піранового циклу здатні легко обмінюватися при додаванні $[\text{D}_2\text{H}_2]\text{O}$ в розчині сполук в DMSO-d_6 , що виявляється зникненням сигналів протонів відповідних груп в ЯМР ^1H спектрах сполук. В ЯМР ^{13}C спектрі 6-аміно-5-ціано-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a (рис. 1) було ідентифіковано ключовий сигнал хірального sp^3 атома вуглецю 4- CH -групи піранового ядра при δ 28,39 м.ч., сигнал sp^3 атома метильної групи піразольного ядра при δ 9,559 м.ч., характерний сигнал sp^2 атома вуглецю $=(\alpha\text{-C})\text{NH}_2$ -групи при 160,434 м.ч. та β -атома вуглецю γ -піранового циклу при δ 154,178 м.ч., а також сигнали відповідних α' - та β' -вуглецевих атомів анельованої грані пірано[2,3-с]піразольної системи при 136,790 та 135,502 м.ч. відповідно. Сигнал атома вуглецю нітрильної групи проявляється при 116,759 м.ч.

Співвіднести сигнали атомів вуглецю, пов'язаних із протонами, нам вдалося завдяки процедурі реєстрації АРТ-спектра (рис. 2). Сигнали атомів вуглецю 4- CH -групи піранового ядра та CH -груп ароматичної системи індолу та метильної групи піразолу направлені донизу, а сигнали четвертинних атомів — вверх.

Враховуючи, що 3-індоліл-2- R_1 -акрилонітрили 9a,b є прохіральними реагентами, очевидно, що приєднання за β -вуглецевим атомом та утворення нового $\text{C}\text{--}\text{C}$ зв'язку приводить до утворення

Рис. 1. ЯМР ^{13}C спектр 6-аміно-5-ціано-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a.

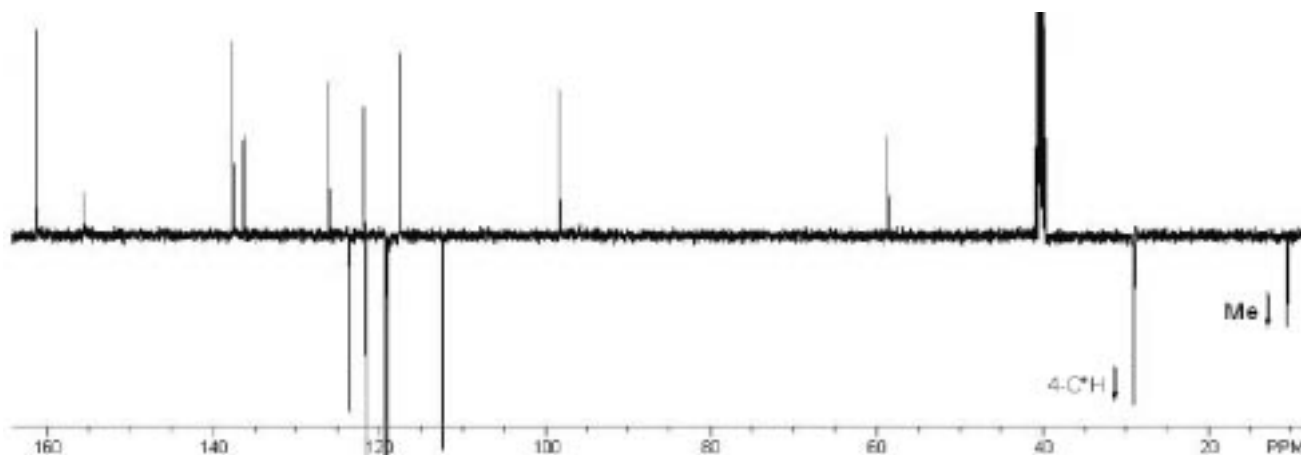


Рис. 2. APT¹³C спектр 6-аміно-5-ціано-4-(1H-індол-3-іл)-3-метил-2,4-дигідропірано[2,3-с]піразолу 14a.

хірального центру, який залишається і після формування γ -піранового циклу в молекулах сполук 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b. У свою чергу, формування певного енантіомера залежить від напрямку атаки карбаніоніонами 1,3-дикарбонільних сполук 11, 3a, 3b, 5 a,b, 6 a,b або їх та гетероаналогами 13, 15 площини π -зв'язку в молекулі нітрилів 9a,b. Зважаючи на планарну будову молекул 9a,b та відсутність просторових перешкод, приєднання до них вищезазначених карбаніонільних реагентів повинно приводити до формування рівної суміші R- та S-ізомерів, тобто утворення рацемату.

Підтвердити очікуване утворення рацемату та детально дослідити будову синтезованих сполук дозволив рентгеноструктурний аналіз кристалів однієї із синтезованих сполук, а саме — 2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a (рис. 3 та 4).

Так, було виявлено, що в асиметричній частині елементарного осередку знаходяться дві молекули

дзеркальних ізомерів A та B, що відрізняються декотрими геометричними параметрами. γ -Пірановий цикл у молекулах A та B знаходиться в конформації сильно сплющеної асиметричної ванни (параметри складчастості [17]: $S = 0.18$, $\Theta = 70.5^\circ$, $\Psi = 6.9^\circ$ в молекулі A та $S = 0.25$, $\Theta = 66.6^\circ$, $\Psi = 9.4^\circ$ у молекулі B). Відхилення атомів O(1) і C(7) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає -0.07° , -0.19° для A та 0.09° , 0.26° для B, відповідно.

Тетрагідроцикл в обох молекулах розупорядкований по двох конформаціях (C і D у молекулі A та E і F у молекулі B) напівкрісло з рівновірною заселеністю (параметри складчастості: $S = 0.57$, $\Theta = 27.6^\circ$, $\Psi = 24.3^\circ$ конформер C в молекулі A, $S = 0.81$, $\Theta = 40.2^\circ$, $\Psi = 18.3^\circ$ конформер D у молекулі A, $S = 0.80$, $\Theta = 42.9^\circ$, $\Psi = 16.6^\circ$ конформер E у молекулі B та $S = 0.45$, $\Theta = 56.2^\circ$, $\Psi = 6.5^\circ$ конформер F у молекулі B).

Відхилення атомів C(3) і C(4) від середньоквадратичної площини інших атомів циклу складає

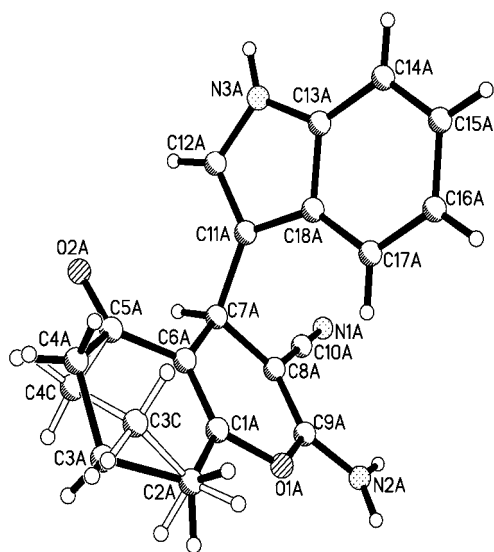


Рис. 3. Будова та нумерація атомів у молекулі R,S-2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a за даними рентгеноструктурного дослідження.

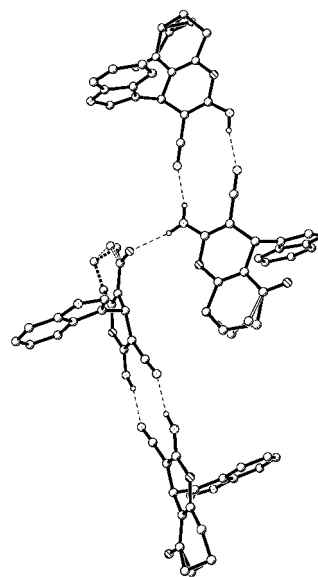


Рис. 4. Упаковка молекул енантіомерів R,S-2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a у кристалах.

Таблиця 2

ЯМР ^1H спектри сполук 4a-d; 7a-h; 8a-h; 10a,b; 12a,b та 14a,b

Сполука	δ_{H} (200 MHz, DMSO- d_6), м.ч.
4a	1,98 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,60 т (2H, CH ₂), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,4 м (5H _{інд.}), 10,82 с (1H, NH)
4b	2,20 т (2H, CH ₂), 1,90 м (2H, CH ₂), 2,59 т (2H, CH ₂), 4,50 с (1H, CH), 6,98 с (2H, NH ₂), 7,1-7,6 м (5H _{інд.}), 11,0 с (1H, NH), 1,0 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃)
4c	2,63 с (2H, CH ₂), 1,0 д (6H, C(CH ₃) ₂), 2,88 с (2H, CH ₂), 4,48 с (1H, CH), 6,96 с (2H, NH ₂), 6,98-7,4 м (5H _{інд.}), 10,85 с (1H, NH)
4d	2,63 с (2H, CH ₂), 1,0 м (8H, C(CH ₃) ₂ +CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,88 с (2H, CH ₂), 4,48 с (1H, CH), 6,96 с (2H, NH ₂), 6,98-7,4 м (5H _{інд.}), 10,90 с (1H, NH)
7a	1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,60 т (2H, CH ₂), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,8 м (5H _{інд.} +5Ar), 11,82 с (1H, NH)
7b	1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,60 т (2H, CH ₂), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,8 м (5H _{інд.} +5Ar), 11,82 с (1H, NH)
7c	1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,27 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,82 с (1H, NH)
7d	1,23 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 м (2H, CH ₂), 2,23 т (2H, CH ₂), 2,28 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 4,42 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,82 с (1H, NH)
7e	1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,26 д (2H, CH ₂), 3,82 с (3H, OCH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,87 с (1H, NH)
7f	1,28 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,95 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,26 д (2H, CH ₂), 3,82 с (3H, OCH ₃), 4,2 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,49 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 11,82 с (1H, NH)
7g	1,97 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,25 д (2H, CH ₂), 4,58 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,65 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 11,84 с (1H, NH)
7h	1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,96 м (2H, CH ₂), 2,22 т (2H, CH ₂), 2,25 д (2H, CH ₂), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 4,65 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,0-7,63 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 11,80 с (1H, NH)
8a	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,12 с (2H, CH ₂), 5,22 с (1H, CH), 8,40 с (2H, NH ₂), 6,83-8,7 м (5H _{інд.} +5Ar), 12,75 с (1H, NH)
8b	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,12 с (2H, CH ₂), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,22 с (1H, CH), 8,40 с (2H, NH ₂), 6,83-8,7 м (5H _{інд.} +5Ar), 12,75 с (1H, NH)
8c	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,25 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 5,22 с (1H, CH), 8,40 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,75 с (1H, NH)
8d	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,25 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,27 д (5H, CH ₂ +CH ₃), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,15 с (1H, CH), 8,50 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,50 с (1H, NH)
8e	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,3 с (2H, CH ₂), 3,85 с (3H, OCH ₃), 5,10 с (1H, CH), 8,72 с (2H, NH ₂), 6,85-8,5 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,50 с (1H, NH)
8f	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,22 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,3 с (2H, CH ₂), 3,85 с (3H, OCH ₃), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,10 с (1H, CH), 8,72 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 12,50 с (1H, NH)
8g	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 2,0 с (2H, CH ₂), 2,23 с (2H, CH ₂), 5,10 с (1H, CH), 8,72 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 12,50 с (1H, NH)
8h	1,0 с (6H, C(CH ₃) ₂), 1,35 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,98 с (2H, CH ₂), 2,23 с (2H, CH ₂), 4,25 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 5,0 с (1H, CH), 8,52 с (2H, NH ₂), 6,85-8,6 м (5H _{інд.} +4 Ar), 9,40 с (1H, OH), 12,50 с (1H, NH)
10a	1,98 с (3H, CH ₃), 2,15 с (3H, COCH ₃), 6,10 с (1H, CH), 6,90 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
10b	1,22 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,98 с (3H, CH ₃), 2,15 с (3H, COCH ₃), 4,39 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 6,10 с (1H, CH), 6,90 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
12a	5,10 с (1H, CH), 6,90 с (2H, NH ₂), 7,10-7,8 м (9H, 5H _{інд.} +4Ar), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
12b	5,10 с (1H, CH), 6,95 с (2H, NH ₂), 7,15-7,90 м (9H, 5H _{інд.} +4Ar), 12,50 с (1H, NH _{інд.})
14a	1,98 с (3H, CH ₃), 4,98 с (1H, CH), 6,85 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 12,50 с (1H, NH _{інд.}), 10,98 с (1H, NH)
14b	1,22 т (3H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 1,98 с (3H, CH ₃), 4,98 с (1H, CH), 4,40 кв (2H, CO ₂ CH ₂ CH ₃), 6,85 с (2H, NH ₂), 6,98-7,6 м (5H _{інд.}), 10,98 с (1H, NH), 12,50 с (1H, NH _{інд.})

0.29 Å і -0.21 Å, відповідно в С, -0.61 Å та 0.23 Å в D, 0.61 Å та -0.21 Å в E та 0.52 Å і 0.12 Å, в конформері F.

Індольний замісник розташований практично перпендикулярно до площини γ -піранового кільця (торсійний кут C(1)-C(60)-C(7)-C(11) -112.2(2)° у молекулі А та -109.6(2)° у молекулі В) і помітно розвернутий відносно неї (торсійний кут C(6)-C(7)-C(11)-C(18) 71.3(2)° в А і 65.7(3)° у В).

Загальний вигляд системи міжмолекулярних водневих зв'язків геометричних ізомерів А та В представлено на рис. 4.

У кристалах молекули А та В утворюють центросиметричні димери зі своїми енантіомерами за

рахунок міжмолекулярних водневих зв'язків N(2a)-H(2Nb)...N(1a)' (2-х, 2-у, -z) H...N 2.23 Å N-H...N 160° і N(2b)-H(2Nd)...N(1b)' (1-х, -у, -z) H...N 2.20 Å N-H...N 167°. Димери, у свою чергу, пов'язані один з одним міжмолекулярними водневими зв'язками N(3a)-H(3Na)...O(2a)' (2-х, 0.5+у, -0.5-z) H...O 2.05 Å N-H...O 165° и N(2a)-H(2Na)...O(2b)' H...O 2.23 Å N-H...O 157°.

Таким чином, досліджені кристали 2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a представляють собою рацемат, а тому 1,3-циклоприєднання 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрилів 9a,b до 1,3-дикарбонільних сполук 11, 3a, 3b, 5 a,b, 6 a,b або їх та гетероаналогів 13, 15, як і

очікувалося, не є енантіоселективним, а тому, очевидно, і всі інші отримані речовини є рацематами.

Експериментальна частина

Рентгеноструктурне дослідження монокристалів R,S-2-аміно-3-ціано-4-(1H-індоліл-3-іл)-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромену 4a. Кристали 4a моноклінні, $C_{18}H_{15}N_3O_2$, при 20°C $a = 14.469(1)$, $b = 8.630(1)$, $c = 24.854(1)$ Å, $\beta = 97.64(1)^\circ$, $V = 3075.7(3)$ Å³, $M_r = 305.33$, $Z = 8$, просторова група $P2_1/c$, $d_{\text{розрахов}} = 1.319$ г/см³, μ (MoK α) = 0.088 мм⁻¹, $F(000) = 1280$. Параметри елементарного осередку та інтенсивності 16112 віддзеркалень (5316 незалежних, $R_{\text{int}} = 0.036$) виміряно на дифрактометрі “Xcalibur-3” (MoK α випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω -сканування, $2\theta_{\text{макс}} = 50^\circ$).

Структура розшифрована прямими методами з використанням комплексу програм SHELXTL [18]. При уточненні накладалися обмеження на довжини зв'язків у розупорядкованих фрагментах Csp^3-Csp^2 1.50 Å і Csp^3-Csp^3 1.54 Å. Положення атомів водню отримані з різницевого синтезу електронної густини, а в розупорядкованій частині розраховані геометрично. Всі атоми водню уточнювалися по моделі “наїзника” з $U_{\text{ізо}} = 1.2U_{\text{екв}}$ неводневого атома, пов'язаного з даним водневим. Структура уточнена по F_2 повноматричних МНК в анізотропному наближенні для неводневих атомів до $wR_2 = 0.101$ по 5237 віддзеркаленнях ($R_1 = 0.040$ по 2687 віддзеркаленнях з $F > 4\sigma$ (F), $S = 0.842$). Кристалографічні параметри, координати атомів і геометричні параметри молекул структури 4a були задепоновані у Кембриджському банку структурних даних CCDC 662334.

R,S-2-Аміно-3-R₁-4-(1H-індоліл-3-іл)-7,7-R₂-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромени (4a-d).

Спосіб а. До розчину 1,45 г (0,01 Моль) 3-форміліндолу в 25 мл етанолу додавали 0,66 г (0,01 Моль) малондинітрилу 2a або 1,1 мл (0,01 Моль) ціаноцтового естеру 2b, 0,01 Моль відповідного 1,3-дикетону 11, 3a, 3b та 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну. Отриману реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4 год та після охолодження залишали до випадіння осаду в холодильнику. Осад, що випадав, перекристалізували з етанолу, фільтрували, сушили на повітрі.

Спосіб б. До розчину 1,93 г (0,01 Моль) 3-індоліл-2-ціано-акрилонітрилу 9a або 2,30 мл (0,01 Моль) етилового естеру 2-ціано-3-(1H-індол-3-іл)-акрилової кислоти 9b в 25 мл етанолу додавали 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну та 0,01 Моль відповідного 1,3-дикетону 11, 3a, 3b. Отриману реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год та після охолодження залишали до випадіння осаду в холодильнику. Далі поступали, як описано для способу а.

Література

1. Шаранина Л.Г., Нестеров В.Н., Клокол Г.В. и др.// *ЖОрХ.* — 1986. — Т. 22, вип.6. — С. 1315-1322.

Аналогічно були одержані сполуки 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b. У випадку 12a,b після охолодження реакційну суміш, отриману за способами а та б, підкислювали HCl до рН 3,0-4,0 за універсальним індикаторним папером та залишали до випадіння осаду. Фізико-хімічні характеристики синтезованих сполук наведено в табл. 1. Проба змішування сполук 4a-d, 7a-h, 8a-h, 10a,b, 12a,b та 14a,b отриманих за способами а та б не дає депресії температури плавлення.

3-Індоліл-2-ціано-акрилонітрил 9a.

До розчину 1,45 г (0,01 Моль) 3-форміліндолу при охолодженні в 15 мл етанолу додавали 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну, а потім, ретельно перемішуючи, обережно додавали 0,66 г (0,01 Моль) малондинітрилу 2a. Реакційну суміш, що поступово набувала світло-коричневого кольору перемішують близько 2 год до випадіння бурого осаду продукту. Вихід — 91%, Т.пл. — 256°C (з розкладанням) (Т.пл. — 254°C [19]).

Етиловий естер транс-2-ціано-3-(1H-індол-3-іл)-акрилової кислоти 9b.

До розчину 1,45 г (0,01 Моль) 3-форміліндолу в 15 мл етанолу додавали 1,3 мл (0,01 Моль) триетаноламіну, а потім, ретельно перемішуючи, додавали 1,1 мл (0,01 Моль) ціаноцтового естеру 2b. Реакційну суміш, що поступово набувала світло-коричневого кольору, кип'ятили протягом 1,5 год, а потім залишали в холодильнику до випадіння осаду продукту. Вихід — 89%, Т.пл. — $163-165^\circ\text{C}$ ($164-165^\circ\text{C}$ літ. [20]).

Висновки

1. На основі трикомпонентної конденсації 3-форміліндолу з метилен активними нітрилами, 1,3-дикетонами або їх синтетичними еквівалентами — анілідами 1,3-дикетонів, 4-гідроксикумарином або 3-метилпіразолоном-5 одержано ряд 4-індоліл похідних 2-аміно-4H-пірану та 2-аміно-4,6,7,8-тетрагідро-1H-хінолін-5-ону, що містять структурно закріплені в 4H-пірановому або 1H-хіноліновому циклі аміноалкільний фармакофор, характерний для молекули мелатоніну та інших біологічно активних індоламінів. Отримані сполуки містять хіральный центр при 4-СН-групі піранового ядра.

2. Всі синтезовані сполуки були також отримані альтернативним способом — конденсацією 3-індоліл-2-R₁-акрилонітрилів з відповідними карбонільними сполуками в реакції Міхаеля, однак у цьому випадку виходили цільових сполук були меншими.

3. Рентгеноструктурне дослідження будови отриманих сполук показало, що синтезовані сполуки представляють собою рацемати, а тому використані для синтезу реакції не є енантіоселективними, що узгоджується з теоретичними поясненнями перебігу механізму 1,3-циклоприєднання.

2. Tu Sh., Wang H., Feng J. et al. // *Syn. Com.* — 2001. — Vol. 31, №17. — P. 2663-2666.
3. Kandeel Z.E., Farag Ah.M., Shaaban M.R., Elnagdi M.H. // *J. Heteroatom Chem.* — 1996. — Vol. 7, №1. — P. 35-38.
4. Abdel-Latif F.F., Mashaly M.M., El-Gawish E.H. // *J. Chem. Res. Miniprint.* — 1995. — №5. — P. 1220-1228.
5. Low J.N., Cobo J. // *Acta Cryst. Section C.* — 2003. — №59. — P. 38-39.
6. Шестопалов А.М., Якубов А.П., Цыганов Д.В. и др. // *ХГС.* — 2002. — №10. — С. 1345-1354.
7. Дяченко В.Д., Русанов Э.Б. // *ХГС.* — 2004. — №2. — С. 270-281.
8. Al-Haiza M.A., Mostafa M.S., El-Kady M.Y. // *Molecules.* — 2003. — №8. — P. 275-286.
9. Ipsita D., Pulak J.B. // *Tetrahedron Lett.* — 2004. — №45. — P. 8625-8627.
10. Клокол Г.В., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., Литвинов В.П. // *ХГС.* — 1999. — №10. — С. 1363-1365.
11. Redkin R. Gr., Shemchuk L.A., Chernykh V.P., Shishkin O.V., Shishkina S.V. // *Tetrahedron.* — 2007. — Vol. 63, №46. — P. 11444-11450.
12. Сторожев М.Ф., Лиелбридис И.Э. // *ХГС.* — 1993. — №9. — С. 1227-1232.
13. Abdelrazek F.M., Metz P., Farrag E.K. // *Arch. Pharm. Med. Chem.* — 2004. — №337. — P. 482-485.
14. Ковтуненко В.Ю. Лікарські засоби з дією на периферійну нервову систему. — К.: Прінтлайн, 2005. — С. 237-241.
15. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б. // *Докл. Рос. акад. наук.* — 2001. — Т. 377, №4. — С. 493-500.
16. Hammouda M., Mashaly M.M., Afsah E.M. // *Pharmazie.* — 1994. — Vol. 49, №5. — P. 364-366.
17. Zefirov N.S., Palyulin V.A., Dashevskaya E.E. // *J. Phys. Org. Chem.* — 1990. — №3. — P. 147-154.
18. Sheldrick G.M. *SHELXTL PLUS. PC Version. Computer Programs for the Determination of Crystal Structure from X-ray Diffraction Data, University of Gottingen, Germany, 1998.*
19. Narsaiah A.V., Basak A.K., Visali B., Nagaiah K. // *Synth. Commun.* — 2005. — Vol. 34, №16. — P. 2893-2901.
20. Yadav J.S., Reddy B.V.S., Basak A.K. et al. // *Chem. Inform.* — 2004. — Vol. 35, №22. — P. 522-526.

Надійшла до редакції 05.10.2007 р.