

## Орынбасылған индолдардың жаңа туындыларын синтездеу

### The synthesis of novel derivatives of substituted indoles

Кенжетәева С.О.

*Е.А.Бөкетов атындағы Қарағанды мемлекеттік университеті (e-mail: kenzhetaeva58@mail.ru)*

В настоящем исследовании рассмотрена возможность синтеза новых гидроксизамещенных индолов, представляющих интерес в качестве потенциально биологически активных веществ. Взаимодействием диэтиламинопропиламина с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром синтезированы новые енамины, установлены оптимальные условия их синтеза. Исследована одна из химических модификаций, заключающаяся во взаимодействии синтезированных енаминов с *n*-бензохиноном, которая привела к новым производным 5-гидроксизамещенных индолов. Отработаны условия проведения реакции, установлена индивидуальность и физико-химические параметры полученных соединений.

The possibility of the synthesis of novel hydroxyl substituted indoles which present interest as potential biologically active substances was considered in the present study. Novel enamines were synthesized by the interaction of diethylaminopropylamine with acetylacetone and acetoacetyl ether, optimum conditions of the synthesis were defined, one of the chemical modifications consisting in interaction of synthesized enamines with *n*-benzochynone was investigated. This led to the formation of novel derivatives of 5-hydroxy-substituted indoles. The reaction conditions were worked out and the identity and physical & chemical parameters of compounds obtained were found out.

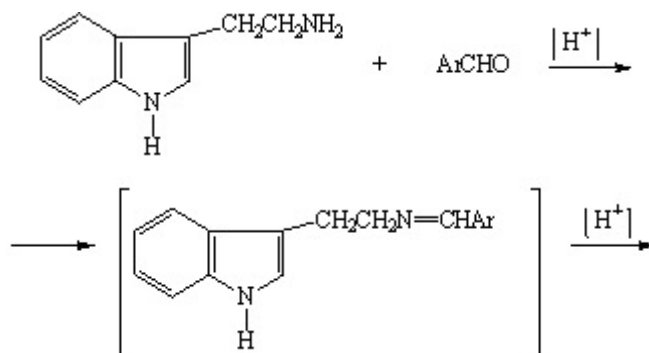
Фармацевтік өндірістің қарқынды дамуына байланысты дүние жүзінде гетероциклді қосылыстар химиясына деген қызығушылық арта түсуде. Бұл жағдайды, ең әуелі, осы қосылыстардың ағзаның биоэнергетикасындағы ролімен түсіндіруге болады. Екіншіден, гетероциклді қосылыстар физиологиялық белсенділіктің бірнеше түріне ие болады, нақты айтқанда, қауіпті ісіктерге, қабынуларға, вирустарға белсенді, жүрек, қан тамырларын емдеуде қолайлы және т.б. [1].

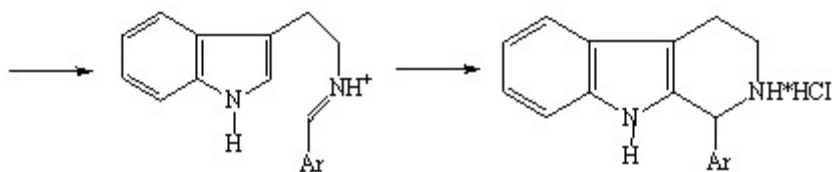
Осы ароматты гетероциклді қосылыстарға жататын индолдар қазіргі фармацевтік өндірістің баса назар аударып отырған препараттарының бірі болып отыр. Бүгінгі күні ғалымдардың көптеген зерттеулері индолдың биологиялық белсенділікке ие жаңа туындыларын іздестіруге арналуда.

Соңғы жылдарда индолдың пиридо-, diazepино-, аминопиридо-туындыларына және индолининдолдарға арналған мақалалар саны жетіп асады [2, 3]. Мысалы, аминопиридоиндолдардың ішінде артериялық қысымды төмендететін, вирусқа, ісіктерге, қабынуларға қарсы қолданылатын заттар да табылған.

Индол туындыларының негізіндегі дәрілік заттарға пиразидол, тетриндол, инказан, нейрорептик карбидин, димебон және диазолин сияқты антигистаминді препараттар жатады.

Индол фрагменті бар қосылыстардың ішінде β-карболиндердің маңыздылығы жоғары. Мысалы, 1,2,3,4-тетрагидро-β-карболин, иохимбин, резерпин, тетрагидрогармин сияқты жоғары биологиялық белсенділік көрсететін алкалоидтардың құрылымдық фрагменті болып табылады [4]. Оның алкил орынбасылған туындыларын, әдетте, қышқылдық ортада триптаминмен алифатты альдегидтердің конденсациялануы арқылы алады.





Реакцияаралық өнім ретінде Шифф негіздерінің түзілуімен жүреді. Олардың карболиндерге дейін циклденуіне арналған жұмыстар әдебиетте белгілі.

Соңғы жылдары ғалымдардың назары индолдың әр түрлі синтетикалық аналогтарын зерттеуге арналған. Оны, ең басты, бұл қосылыстардың болжамалы биологиялық белсенділігімен түсіндіруге болады. Индол сақинасы бар көптеген қосылыстар жоғары фармакологиялық белсенділікке ие. Мысалы, 5-гидроксииндолдың туындылары антигистаминді, гипотензивті және психотропты белсенділік көрсетеді [5].

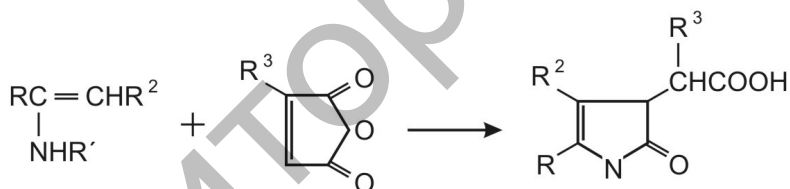
Индол туындыларының бағалы қасиеттері басым болса да, олардың алу әдістерінде белгілі шектеулер бар.

Индолды синтездеудің негізгі әдістеріне Фишердің, Бишлердің әдістері жатады [6]. Біріншісінде бастапқы зат ретінде пирожүзім қышқылының фенилгидразоны қолданылатын болса, екінші әдіс ариламиндердің  $\alpha$ -галоген-,  $\alpha$ -оксикарбонилді қосылыстармен қышқылдық катализ жағдайларында конденсациялануына негізделген.

Соңғы жылдары орынбасылған индолдың туындыларын синтездеуде енаминдерді қолдану әдістері зерттеушілердің назарын өзіне аударуда.

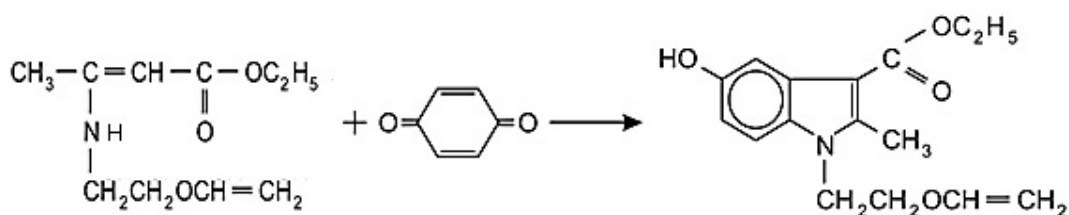
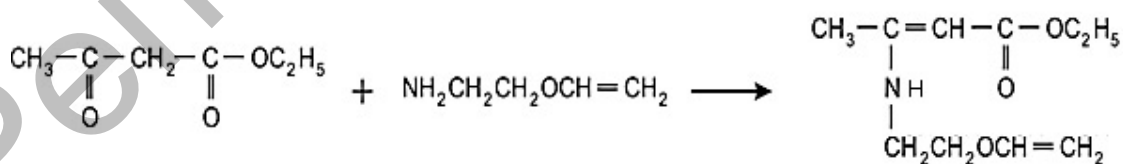
Енаминдер химиясы қазіргі кезде ең қарқынды дамып келе жатқан салалардың бірі болып табылады [7]. Олардың негізінде синтезделген жаңа практикалық қасиеті бар қосылыстар саны үнемі артуда. Әсіресе перспективалы енаминдерді әр түрлі гетероциклды қосылыстардың синтезінде қолдану болып табылады.

Бесмүшелі гетероциклдер синтезіне арналған жұмыстардың басым бөлігі пирролдың әр түрлі туындыларын алуға негізделген. Екіншілік енаминдердің малеин ангидридіннің туындыларымен конденсациялануы пирролинон туындыларына әкеледі.



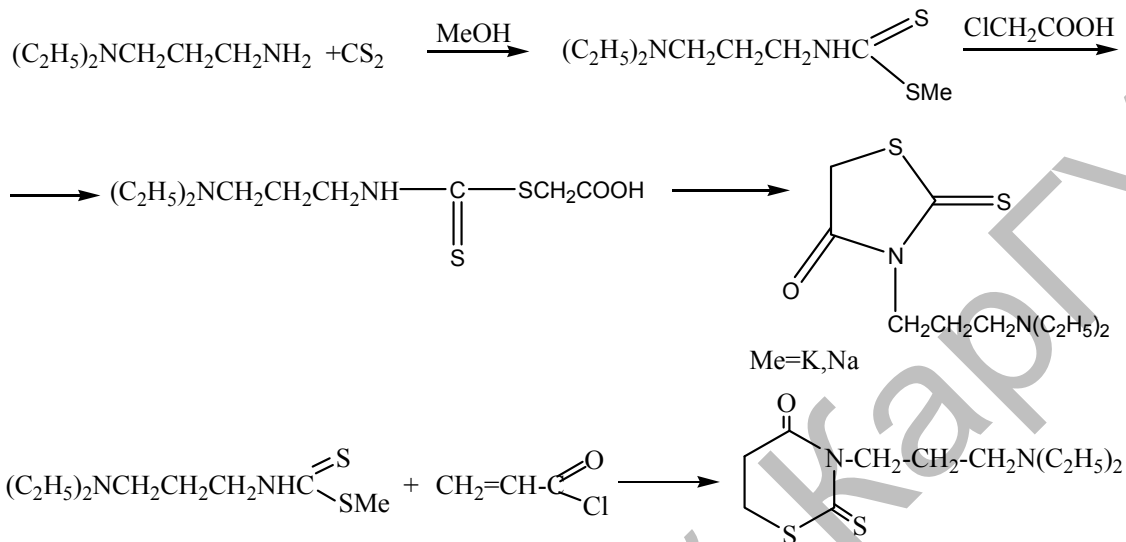
Егер осындай реакцияларға циклды енаминдерді немесе енаминокетондарды қолданса, онда индолдың туындылары түзіледі.

Мысалы, [8] авторлары енаминдердің азаалкендермен конденсациялануы гидрленген индолдарға әкелетінін анықтаған, ал Б.Ф.Кухарев әріптестерімен N-винилоксиалкиленаминокетондардың 1,4-бензохинонмен әрекеттесуі нәтижесінде 5-гидроксииндол туындыларын синтездеген [9]:

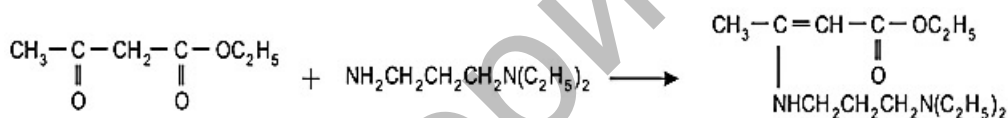


Сонымен, индол туындыларын синтездеудің қолайлы әдістерінің біріне енаминдер мен енамино-кетондардың реакциялары жатады, себебі олар индол туындыларына шығудың қарапайым жолын қамтамасыз етеді.

Біз зерттеулерімізде диэтиламинопропиламин негізінде орынбасылған роданин және пропиороданин сияқты жаңа гетероциклді қосылыстарды синтездеу мүмкіндіктерін көрсеткен болғанбыз [10].

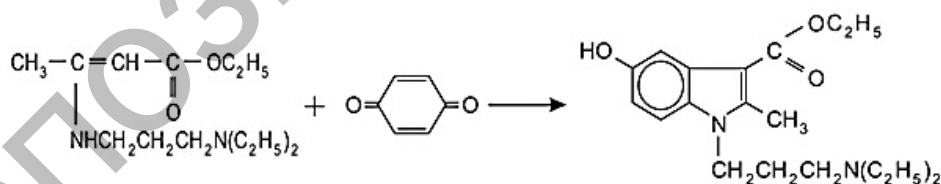


Осы ғылыми бағыттағы тәжірибелерді жалғастырып және орынбасылған индолдарды синтездеу мүмкіндігін іздей отырып, біз 3-диэтиламинопропиламин негізінде (ацетилацетонмен және ацетосірке эфирімен конденсациялануы нәтижесінде) жаңа енаминдерді синтездедік.



Реакцияны бастапқы заттарды бензолда судың бөлінуі тоқтағанша қайнату арқылы іске асырдық. Реакциялық қоспаны салқындатып, соңынан вакуумда айдау нәтижесінде сәйкес енаминдерді бөліп алдық.

Алынған енаминдерді ацетон ортасында 1,4-бензохинонмен 3–4 сағаттай қайнату арқылы және әдеттегі өңдеулер нәтижесінде біз N-(3-диэтиламинопропил)-5-гидрокси-2-метилиндолдарды синтездедік.



Өкінішке орай, өнімдердің шығымы жоғары болмады (25–28 %), дегенмен бұл ұсынылған әдіс орынбасылған индол туындыларын алудың қарапайым тәсілін қамтиды.

Осы көрсетілген әдіс бойынша диэтиламинопропиламиннің ацетилацетонмен әрекеттесуі нәтижесінде түзілген өнімді 1,4-бензохинонмен реакцияға түсіріп, 5-гидрокси-3-ацетил-N-диэтиламинопропилиндол синтезделді. Алынған қосылыстардың құрамы мен құрылысы физика-химиялық әдістер көмегімен дәлелденген.

#### Тәжірибелік бөлім

Синтезделген қосылыстардың ИҚ-спектрлері «Nicolet Avatar-360» спектрометрінде КВг таблеткаларында жазылған. ЯМР <sup>1</sup>H спектрлері «Bruker DRX500» спектрометрінде 500 МГц жұмыстық жиілігімен DMSO-d<sub>6</sub> ерітінділерінде жазылған (ішкі стандарт — ГМДС). Балку температуралары «Voetius» аспабында анықталған.

Барлық реакциялардың жүру барысы және қосылыстардың даралығы «Silufol UV-254» стандартты пластиналарында жұқақабатты хроматография әдісімен бақыланған.

**3-N-Диэтиламинопропиламин-2-бутен қышқылының этилді эфирін синтездеу.** Дин-Старк қондырғысы мен кері суытқышпен қамтамасыз етілген түбі домалақ колбаға 0,01 моль ацетосірке эфирін және 0,01 моль диэтиламинопропиламинді құяды. Реакциялық қоспаны судың бөлінуі тоқтағанға дейін қайнатады. Содан кейін қоспаны салқындатып, еріткішті айдайды. Қалған реакциялық қоспаны вакуумда айдау арқылы 3-N-диэтиламинопропиламин-2-бутен қышқылының этилді эфирі 0,95 г бөліп алынды. Шығымы 62 %, қайнау температурасы 154–155 °С.

**5-Гидрокси-3-карбэтоксид-N-диэтиламинопропилиндолдың синтезі.** 0,01 моль (2,43 г) 3-N-диэтиламинопропиламин-2-бутен қышқылының этилді эфирінің ерітіндісіне 0,01 моль (1 г) *n*-бензохинонды 30 мл ацетон ерітіндісінде төмендетілген температурада қосады. Реакциялық қоспаны 3 сағ қайнатады. Ерітінді суығаннан кейін 5-гидрокси-3-карбэтоксид-N-диэтиламинопропилиндолды спиртен қайта кристалдау нәтижесінде 0,61 г алынды. Шығымы 28 %.

### References

1. *Mashkovsky M.D.* Medical products: In 2 books. — B. 2. — 10<sup>th</sup> ed. — M.: Medicine, 1985. — P. 576.
2. *Samsoniya Sh.A., Trapaidge M.V.* Chemistry indoloindols // *Successes of chemistry*. — 2007. — № 4. — P. 348–361.
3. *Ryabova S.Yu., Alekseeva L.M., Lisitsa E.A., Granik V.G.* Synthesis of derivatives of 4-aminopirido[3,2-b]indols // *RAS News*. — 2006. — № 7. — P. 1201.
4. *Ryabova S.Yu., Alekseeva L.M., et.al.* News method for receiving of deriyatives of [1,4]disepinoo[6,5-b]indols // *RAS News*. — 2006. — № 7. — P. 2193.
5. *Agafonov N.A., Dulin A.V., Preobraghenskiy A.A., Zhulin V.M.* Synthesis of 1-aril-1,2,3,4-tetrahydro-9H-pirido[3,4-b]indols (1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline) at high pressures // *RAS News*. — 2001. — № 3. — P. 535.
6. *Ivanskiy V.I.* Chemistry of heterocyclic compounds. — M.: Higher school, 1978. — 559 p.
7. *Granik V.G.* Successes of enamines chemistry // *Successes of chemistry*. — 1984. — № 4. — P. 651–688.
8. *Shomnyan B.A., Mirskoy A.I.* Chemistry of enamines // *Successes of chemistry*. — 1979. — P. 201.
9. *Kukharyov B.F., Stankevich V.K., Klimenko G.R., Lobanova I.A.* Synthesis of N-(2-vinyloxialkyl)-5-hydroxiindols on the base of dicarbonyle compounds and vinyloxialkylamines // *RAS News*. — 1997. — № 12. — P. 2228–2231.
10. *Kenzhetayeva S.O.* New N-substituted derivatives of rodanin // *Vestn. KarSU. Chemistry serium*. — 2009. — № 4 (56). — P. 102–106.