

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

ИНСТИТУТ ИНЖЕНЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И ЕСТЕСТВЕННЫХ НАУК

КАФЕДРА ОБЩЕЙ ХИМИИ

**СИНТЕЗ ИНДОЛ-3-ИЛ-АМИДИНОВ**

Выпускная квалификационная работа  
обучающегося по направлению подготовки 04.03.01 Химия  
очной формы обучения, группы 07001417  
Сташевич Алексея Андреевича

Научный руководитель:  
к.х.н., доцент  
Симаков С. В.

БЕЛГОРОД 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВЕДЕНИЕ .....	3
1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	4
1.1 Синтезы амидинов .....	4
1.2 Синтезы алифатических амидинов .....	5
1.3 Синтезы ароматических амидинов.....	7
1.4 Синтезы гетероциклических амидинов .....	10
1.5 Одностадийный метод синтеза амидинов .....	21
2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	24
2.1 Общая методика синтеза индол-3-карбальдегидов .....	24
2.1.1 Получение комплекса Вильсмейера .....	24
2.1.2 Синтез индол-3-карбальдегидов .....	24
2.2 Общая методика синтеза индол-3-нитрилов .....	25
2.3 Общая методика синтеза индол-3-иминоэфиров.....	26
2.4 Общая методика синтеза индол-3-амидинов .....	27
3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	29
ВЫВОДЫ.....	31
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ .....	32

## ВЕДЕНИЕ

Соединения, содержащие в формуле индольный фрагмент, имеют высокую биологическую активность. Они находят своё применение как лекарственные средства, например, диазолин [1], серотонин [2], арбидол [3] и другие. Работы по поиску новых лекарственных препаратов, содержащие индольный фрагмент, продолжаются и в настоящее время. Поэтому актуальным представляется изучение возможных методов синтеза новых индольных производных, как аналогов известных лекарственных средств.

Для синтеза ранее неизвестных производных необходимы синтоны – исходные вещества, имеющие в своей структуре фрагмент индола и какую-либо легко трансформируемую функциональную группу. Таким синтоном может служить индол-3-ил-амидин.

Амидины предполагается использовать для синтеза разнообразных производных, в том числе и гетероциклических.

Поэтому разработка методов синтеза исходных индол-3-амидинов представляется актуальной задачей.

**Цель работы** – разработка наиболее удобного в синтетическом плане способа получения индол-3-амидинов.

### **Задачи:**

1. На основе анализа литературных данных выбрать оптимальный для наших условий способ синтеза индол-3-амидинов.
2. Осуществить экспериментальную проверку выбранного метода.
3. Осуществить синтезы индол-3-амидинов, содержащие заместители в бензольном фрагменте молекулы индола в необходимых количествах.

# 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1 Синтезы амидинов

Наиболее общий подход к синтезу амидинов (3) – взаимодействие иминосоединений (1) – производных карбоновых кислот, содержащих уходящую группу X, с аминами (2) [4] (рис.1.1.).

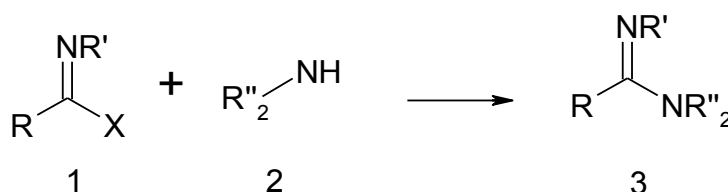


Рис.1.1. Общая схема синтеза амидина

где X =Hal (иминоилхлориды)

X = OR (иминоэфиры)

Незамещенные по атомам азота амидины получают общим методом синтеза из нитрилов соответствующего строения [4].

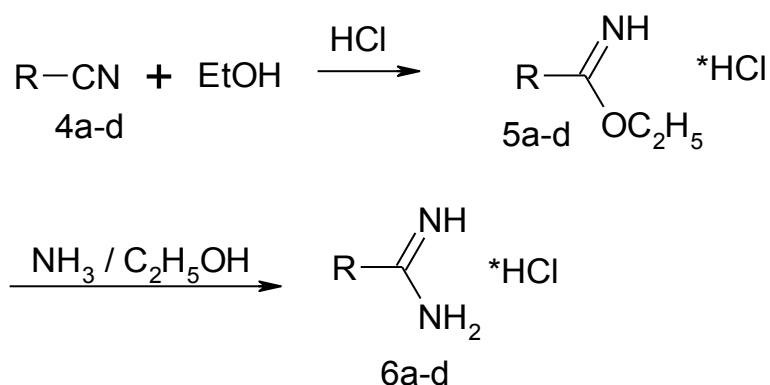


Рис.1.2. Схема синтеза амидинов из нитрилов

гдеR: 4a =CH<sub>3</sub>

5a = CH<sub>3</sub>

6a = CH<sub>3</sub>

4b =C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

5b = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

6b = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

4c = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>

5c = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>

6c = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>

4d = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl

5d = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl

6d =C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl

Исходные нитрилы (4a-d) растворяют в безводном бензоле, добавляют абсолютный спирт и через реакционную массу при охлаждении пропускают сухой HCl. Полученные иминоэфиры (5a-d) перемешивают со спиртовым

раствором аммиака, после чего растворитель упаривают досуха и получают соответствующий амидин (6a-d) (рис.1.2.).

Ароматические амидины, а также N-арилзамещенные амидины гораздо более устойчивы и существуют в свободном состоянии. N-арилзамещенные амидины (9a-e), получают взаимодействием замещенных анилинов (8a-e) с бензонитрилом (7) в присутствии катализатора безводного хлористого алюминия [5] (рис.1.3.).

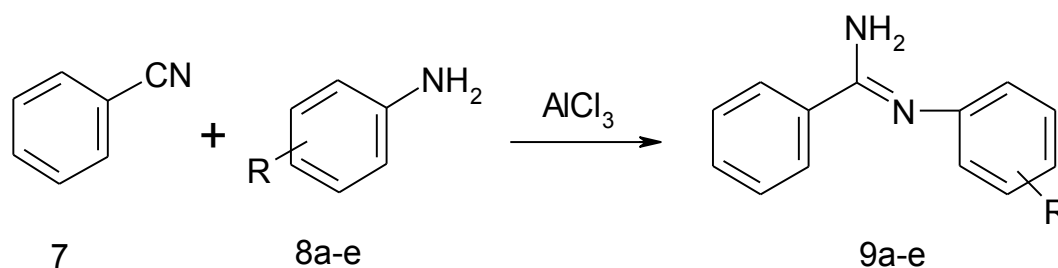


Рис.1.3. Схема получения N-арилзамещенных амидинов

где R: 8a = H                      9a = H  
 8b = Br                        9b = Br  
 8c = NO                        9c = NO  
 8d = CH<sub>3</sub>                      9d = CH<sub>3</sub>  
 8e = OCH<sub>3</sub>                    9e = OCH<sub>3</sub>

## 1.2 Синтезы алифатических амидинов

На рис.1.4. представлен вариант синтеза, предложенный В. Доксом [6] и проверенный К. Уитмором [7], в котором сухой хлористый водород пропускают через раствор ацетонитрила (10) в этиловом спирте. Затем к ацетимидоэфиру (11) приливают раствор аммиака в этиловом спирте (не менее 9 весовых процентов аммиака, так как более слабый раствор аммиака приводит к уменьшению выхода) получают ацетамидин (12) [8].

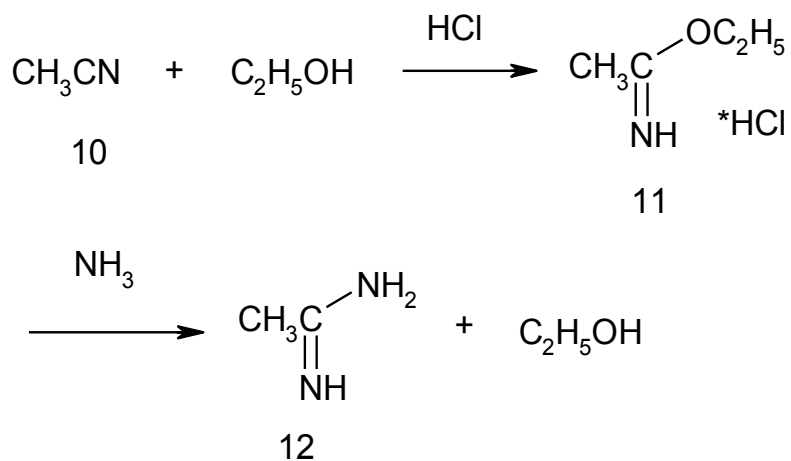


Рис.1.4. Синтез ацетамидина

В работах [9,10,11] описан синтез лекарственного препарата дистамицина А (рис.1.5).

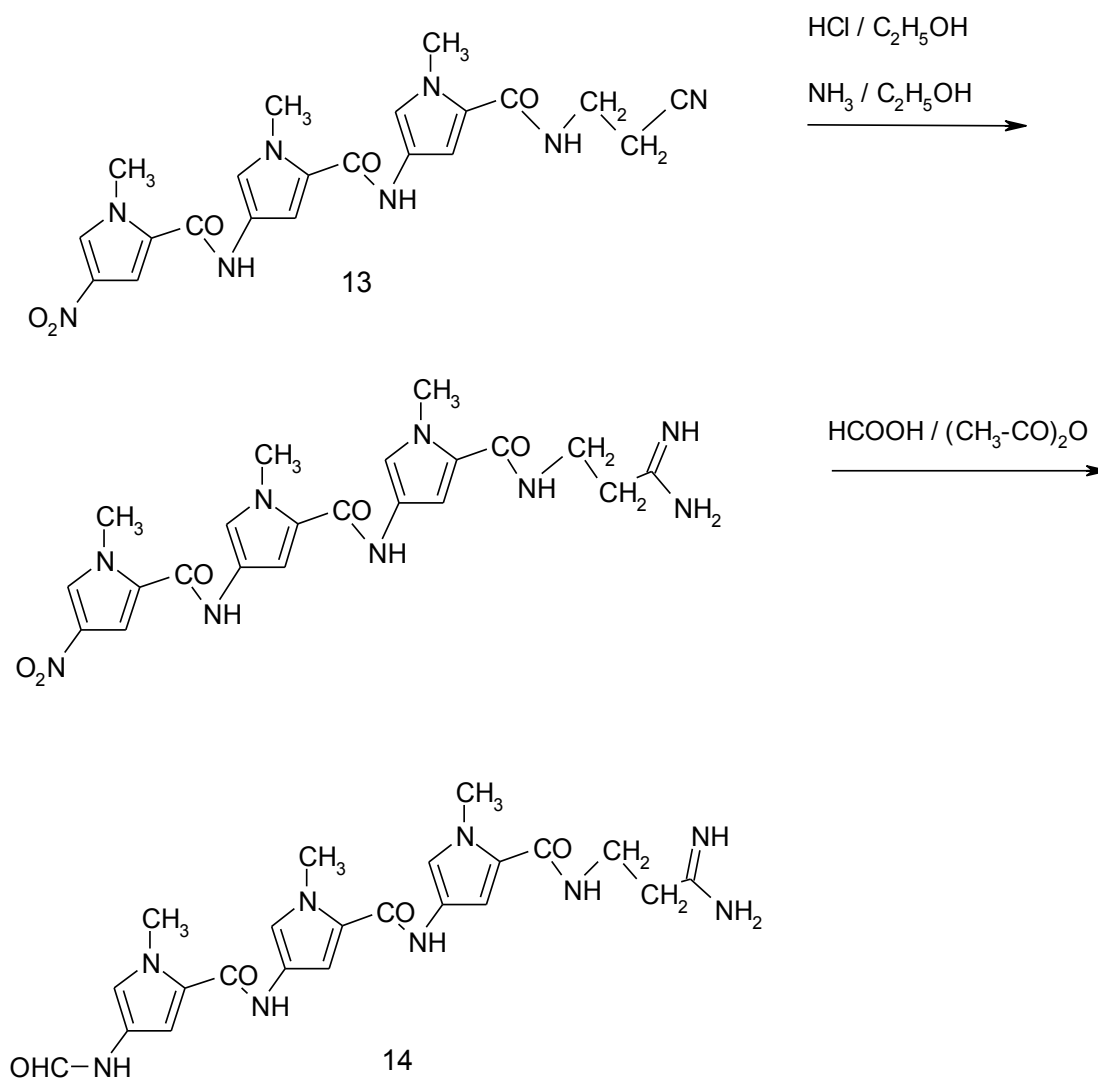


Рис.1.5. Синтез дистамицина А

По данной схеме из 2-(1-метил-4-(1-метил-4-(1-метил-4-нитрофирол-2-карбоксамидо)-пиррол-2-карбоксамидо)-пиррол-2-карбоксамидо)-пропионитрила (13) в две стадии синтезируют дистамицин А (14) [11].

### 1.3 Синтезы ароматических амидинов

В работе [11] из 3-бром-4-гидроксибензонитрил (15) и 1,3-дибромпропан (16) в соотношении 2:1, затем после добавления растворов соляной кислоты и аммиака в этиловом спирте был получен дибромпропамидин (17) (рис.1.6.).

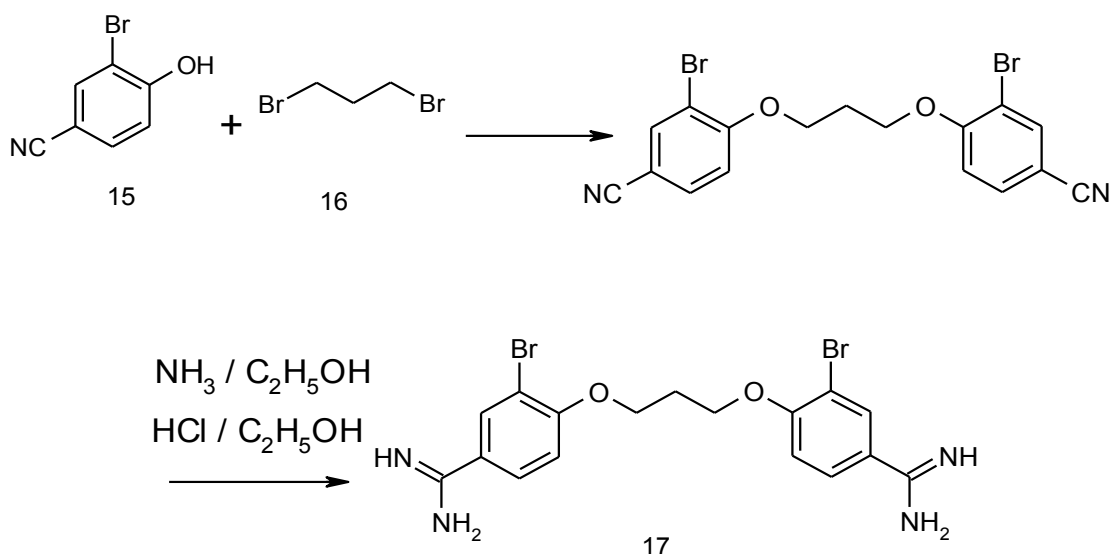


Рис.1.6. Схема получения дибромпропамидина

На рисунке 1.7. представлена схема получения лекарственного препарата проксазола, где  $\alpha$ -этилфенил-ацетамидин (20) выступает в виде промежуточного соединения. Для синтеза  $\alpha$ -этилфенила-цетамидина (20) использовали  $\alpha$ -этилфенил-ацетонитрил (18), который превращали в соответствующий имидоэфир (19). Из полученного  $\alpha$ -этилфенил-ацетамидина (20) взаимодействием с гидроксиламином получают  $\alpha$ -этилфенил-ацетамидоксим (21), после чего реакцией с 3-хлорпропионилхлоридом в присутствии диэтиламина получают проксазол (22) [11,12].

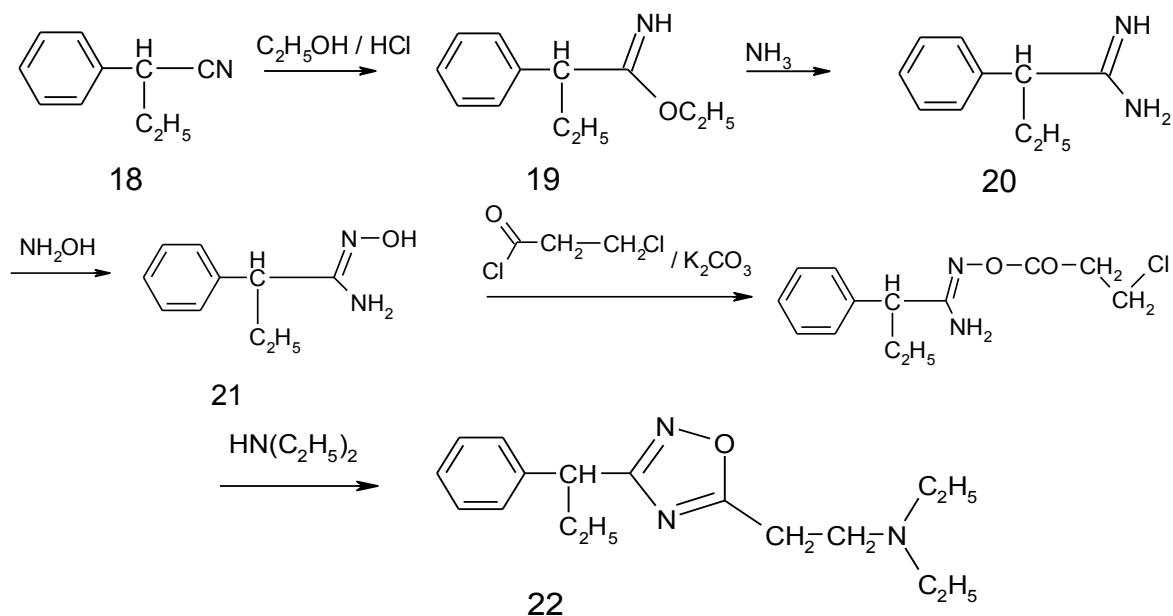


Рис.1.7. Схема получения прокласола

Для синтеза биологически активных химических соединений, которые могут найти применение в фармации и в медицине, был получен N-4-нитрофенилбензамидин (**25**) (рис.1.8.).

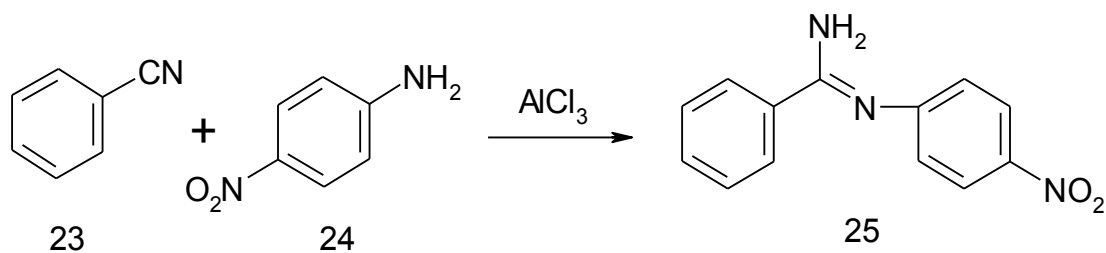


Рис.1.8. Синтез N-4-нитрофенилбензамидина

Синтез был осуществлён взаимодействием бензонитрила (**23**) с 4-нитроанилином (**24**) в присутствии катализатора безводного хлорида алюминия при мольном соотношении равном 1:1:1 соответственно, причем катализатор добавляют порциями по мере достижения однородности смеси [13].

При взаимодействии ортоэфиров (**26**) с ароматическими аминами на первой стадии реакции образуются имидоэфиры (**27**), которые при взаимодействии с избытком амина переходят в амидины (**28**) (рис.1.9) [14].



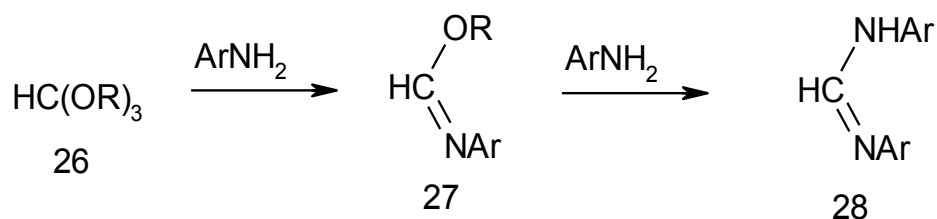


Рис.1.9. Схема получения амидинов из ортоэфиров

На рис.1.10. представлен путь получения новых фтородиазиринов (31). Арилнитрилы (29a) были переведены в соответствующие гидрохлориды ариламидинов (29) по методу Шефера и Петерса [15]. Этот способ дает низкие выходы (20-30%). По реакции Грэма [16] амидины (29) превращают в 3-бром-3-арилдиазирины (30). Из бромдиазиринов (30) получают фтороазирины (31) взаимодействием с расплавленным фторидом тетрабутиламмония (32) [17].

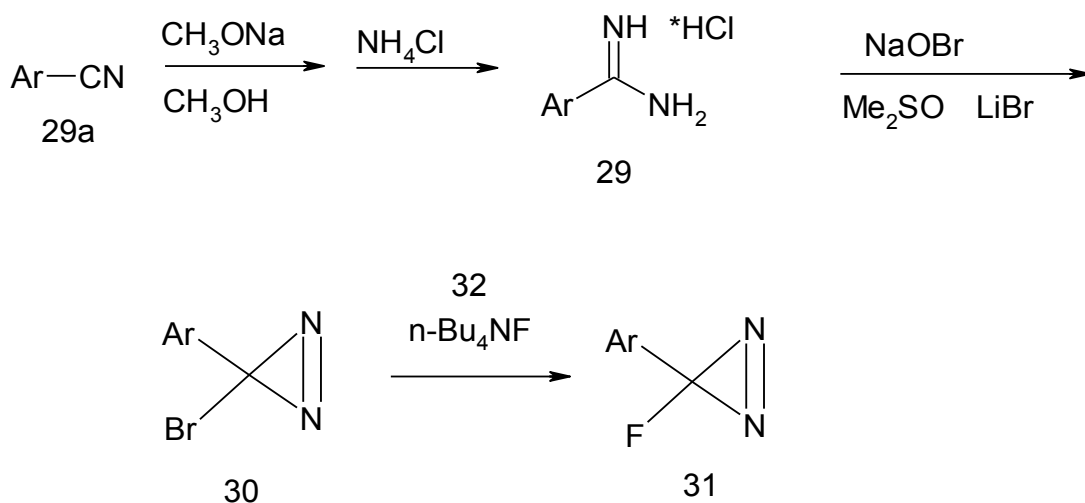


Рис.1.10 Схема получения фтородиазирина

Метод синтеза 2-(n-метоксибензил)-4,6-диоксипиримидина предложен А. А. Ароян [18] и проверен: Т. Р. Овсепян [19]. Согласно этому методу, сначала из смеси n-метоксифенил-ацетонитрила (32) и бутилового спирта при пропускании сухого хлористого водорода до насыщения получают хлоргидрат бутилового имидоэфира n-метоксифенилуксусной кислоты (33), затем получают хлоргидрат n-метоксифенил-ацетамида (34) добавлением к иминоэфиру (33) бутилового спирта и пропуская аммиак до полного растворения осадка.

Для синтеза 2-(*p*-метоксибензил)-4,6-диоксипиримидина (35), готовят алкоголь, к которому прибавляют малоновый эфир и хлорид *p*-метоксифенил-ацетамидин (34) (рис.1.11.) [20].

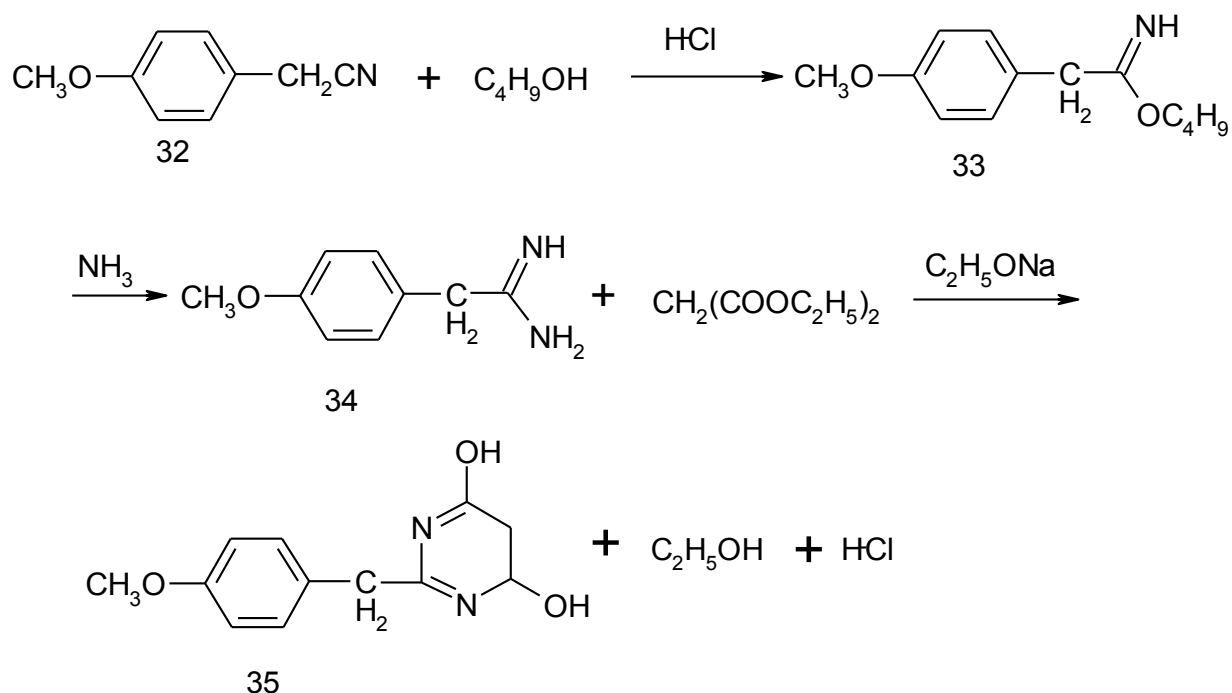


Рис.1.11. Схема получения 2-(*p*-метоксибензил)-4,6-диоксипиримидин

#### 1.4 Синтезы гетероциклических амидинов

Для получения амидинов, амидразонов и амидоксимов индол-3-карбоновых кислот в качестве исходных соединений использовались этиловые иминоэфиры (37a,b) этих кислот или их гидрохлориды (рис.1.12.).

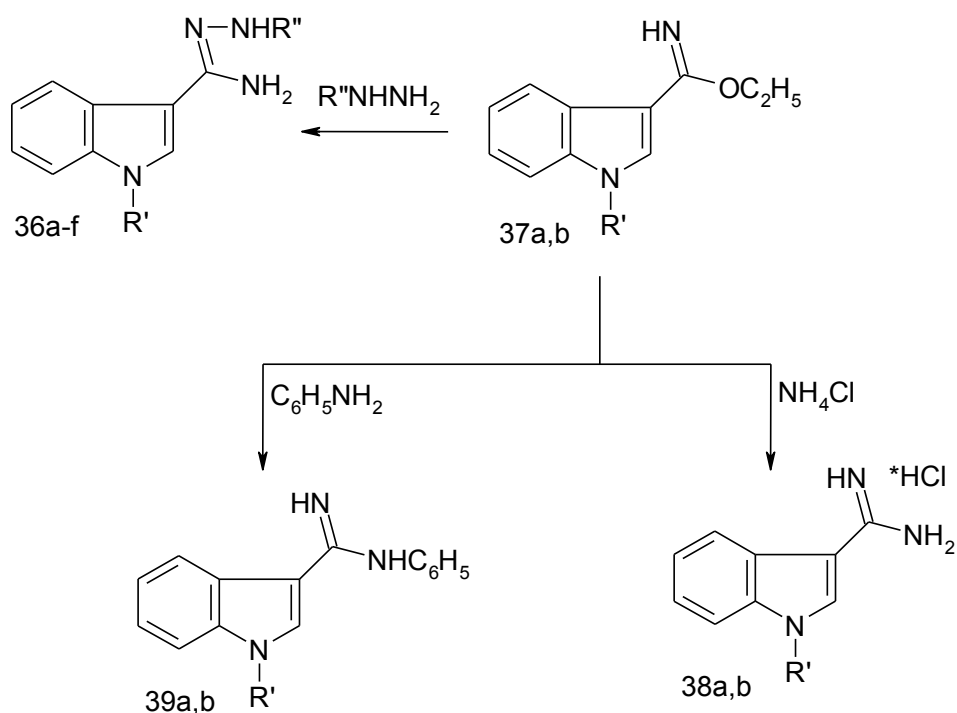


Рис.1.12. Схема получения амидинов и амидразонов индол-3-карбоновых кислот

где R':

37a = H      37b = CH<sub>3</sub>  
 38a = H      38b = CH<sub>3</sub>  
 39a = H      39b = CH<sub>3</sub>  
 36a,c,e = H    36d,f = CH<sub>3</sub>

R'':

36a,b = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>  
 36c,d = CH<sub>3</sub>CO  
 36e,f = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO

Гидрохлориды амидинов индол-3-карбоновых кислот (38a,b) были получены обработкой растворов иминоэфиров (37a,b) в эквивалентном количестве NH<sub>4</sub>Cl или при обработке гидрохлоридов иминоэфиров (37a,b) раствором аммиака в абсолютном метаноле. Иминоэфиры (37a,b) вступают в реакцию с анилином, образуя N-фениламидины (39a,b) [21].

При взаимодействии иминоэфиров (37a,b) с фенилгидразином или N-ацилгидразинами в абсолютном этаноле с хорошими выходами были получены N-замещённые амидразоныиндол-3-карбоновых кислот (36a-f).

Авторами работ [21], амидоксимы (40a,b) были получены при нагревании тиамидов 1-R'-индол-3-карбоновых кислот (41a,b) с эквивалентными количествами гидрохлорида гидроксиамина и  $K_2CO_3$  в водном спирте или диоксане. Наиболее приемлемым для получения амидоксимов (40a,b) взаимодействие иминоэфиров (37a,b) с гидрохлоридом гидроксиламина и  $Na_2CO_3$  в водном диоксане (рис.1.13).

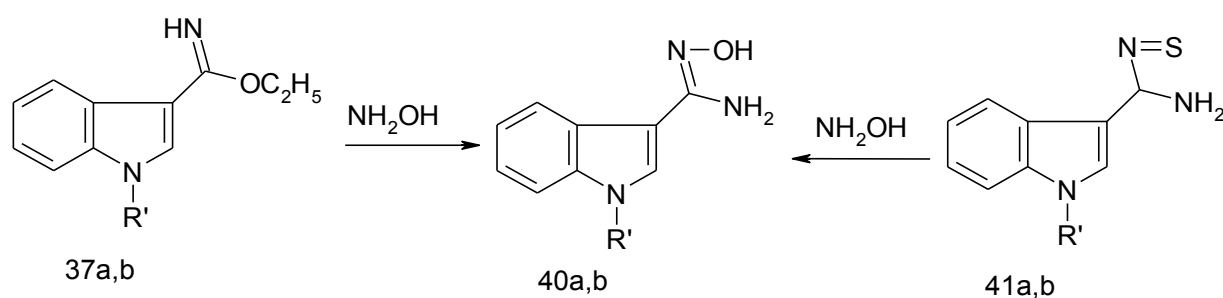


Рис.1.13. Схема получения амидоксимов

где R':

40a = H    40b = CH<sub>3</sub>

41a = H    41b = CH<sub>3</sub>

Для получения индол-2-иламидинов используют классический вариант получения амидинов - соответствующие нитрилы переводят в иминоэфиры и последние подвергают аммонолизу.

Авторами работы [22] был получен индол-2-ил-амидин (44) по схеме представленной на рисунке 1.14.

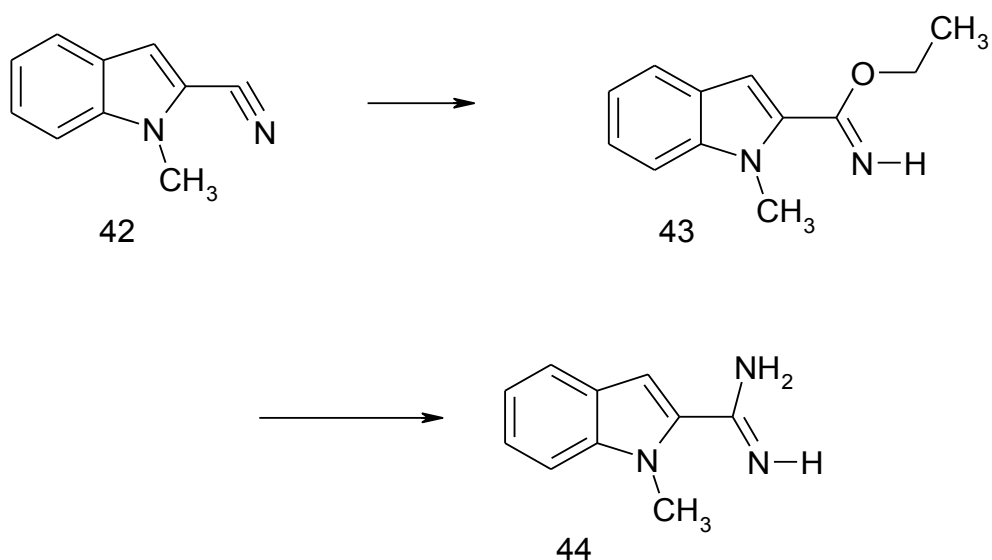


Рис.1.14. Схема получения индол-2-ил-амидин

Batt D., Knabb R., Houghton G. работы [23], использовали аналогичную методику получения производных 5-амидиноиндолов (45), представляющих интерес с точки зрения изучения их биологических свойств (рис.1.15.).

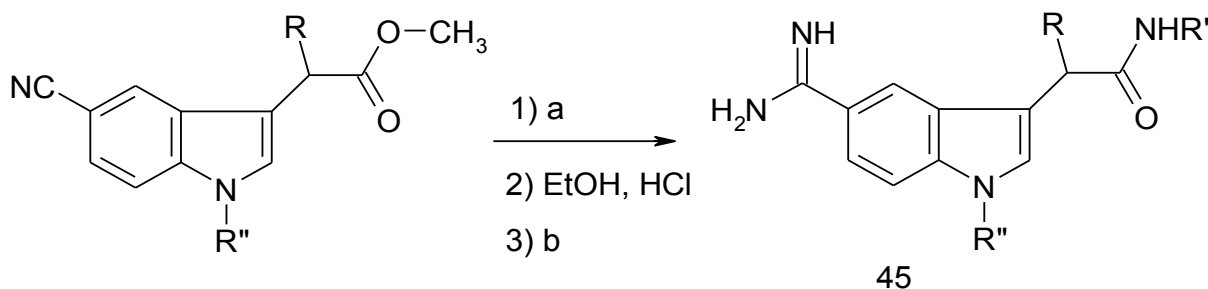


Рис.1.15. Схема синтеза

где:

a –  $\text{Me}_3\text{Al}$ ,  $\text{R}'\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , pyridine/DMSO

b –  $\text{NH}_3$ , MeOH,  $\text{NH}_4\text{OAc}$

Амидинокислоты (48a-d) были получены из 5-цианоиндол-2-карбоксилата (46), конденсацией с алифатическими аминоэфирами и последующим превращением их в соответствующие амидины по синтезу Пиннера [24].

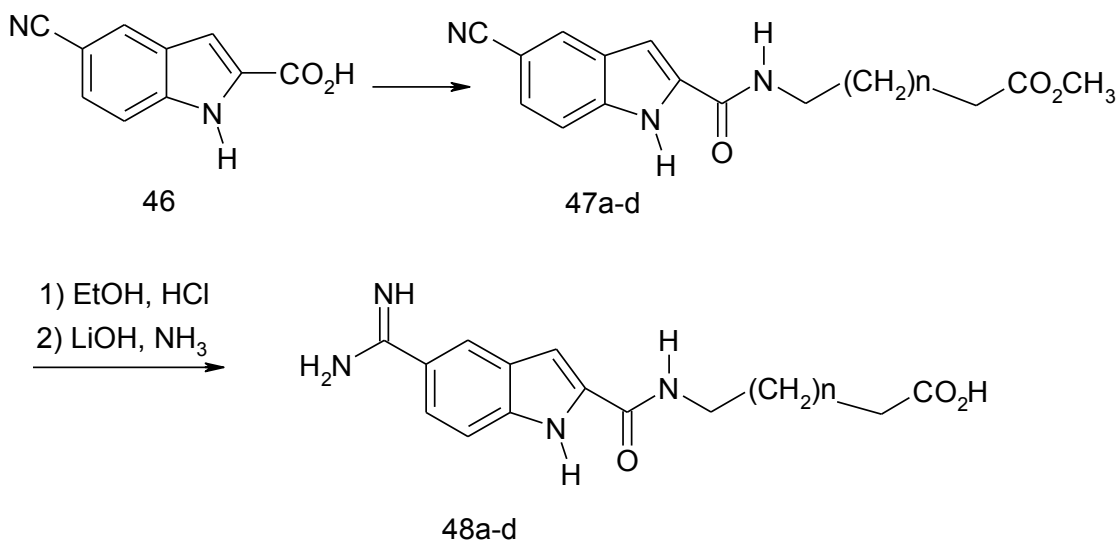


Рис.1.16. Схема синтеза амидиноkest

где: 47a, 48a – n=2

47b, 48b – n=3

47c, 48c – n=4

47d, 48d – n=5

На рисунке 1.17. представлен путь синтеза 3,6-дизамещенных карбазолов из карбазола. Дибромкарбазол (49) взаимодействует с цианидом меди (I) по реакции Розенмунда-фон Брауна [25,26] с получением динитрилов (50a,b). Диамидины (52a-b) были получены по реакции Пиннера [24,27,28]. Из динитрилов (50a,b) были получены соответствующие диимидазолины (51a,b) [29].

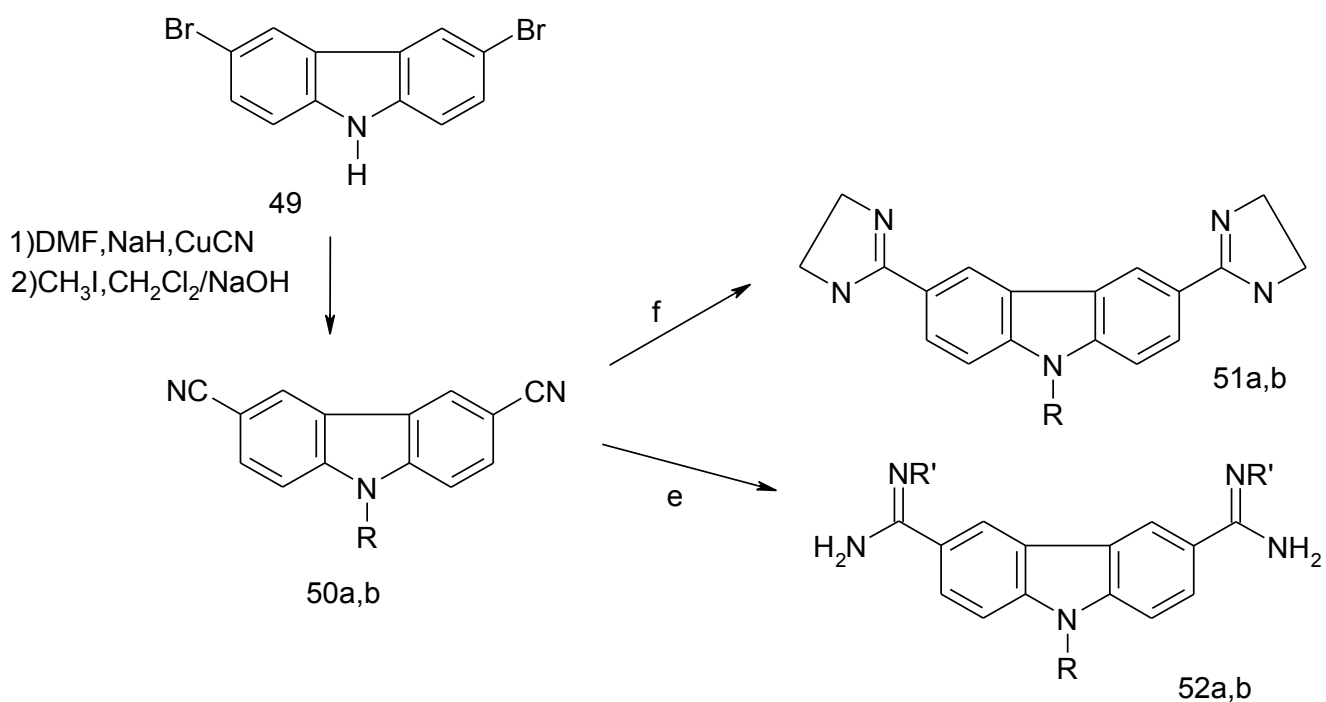


Рис.1.17. Схема синтеза 3,6-дизамещенных карбазолов

где: 50a, 51a – R = H

50b, 51b – R = CH<sub>3</sub>

52a – R = R' = H

52b – R = CH<sub>3</sub>, R' = H

e – EtOH, HCl, 1,4-диоксан

f – NH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>

На рисунке 1.18. показан синтез индол бис-амидинов и их аналогов. Индолборные кислоты (53 и 53') реагируют с 4-цианофенилйодидом и дает соответствующие (54 и 54'). Они могут быть преобразованы в соответствующие бис амидины (56 и 57) путем образования O-этилимидатов с последующей реакцией с аммиаком. Моноамидины (55 и 60) получают, используя йодбензол с последующим образованием амидина. Бензимидазол бис-амидин (63) получают из диамина (61) с последующим образованием амидина [30].

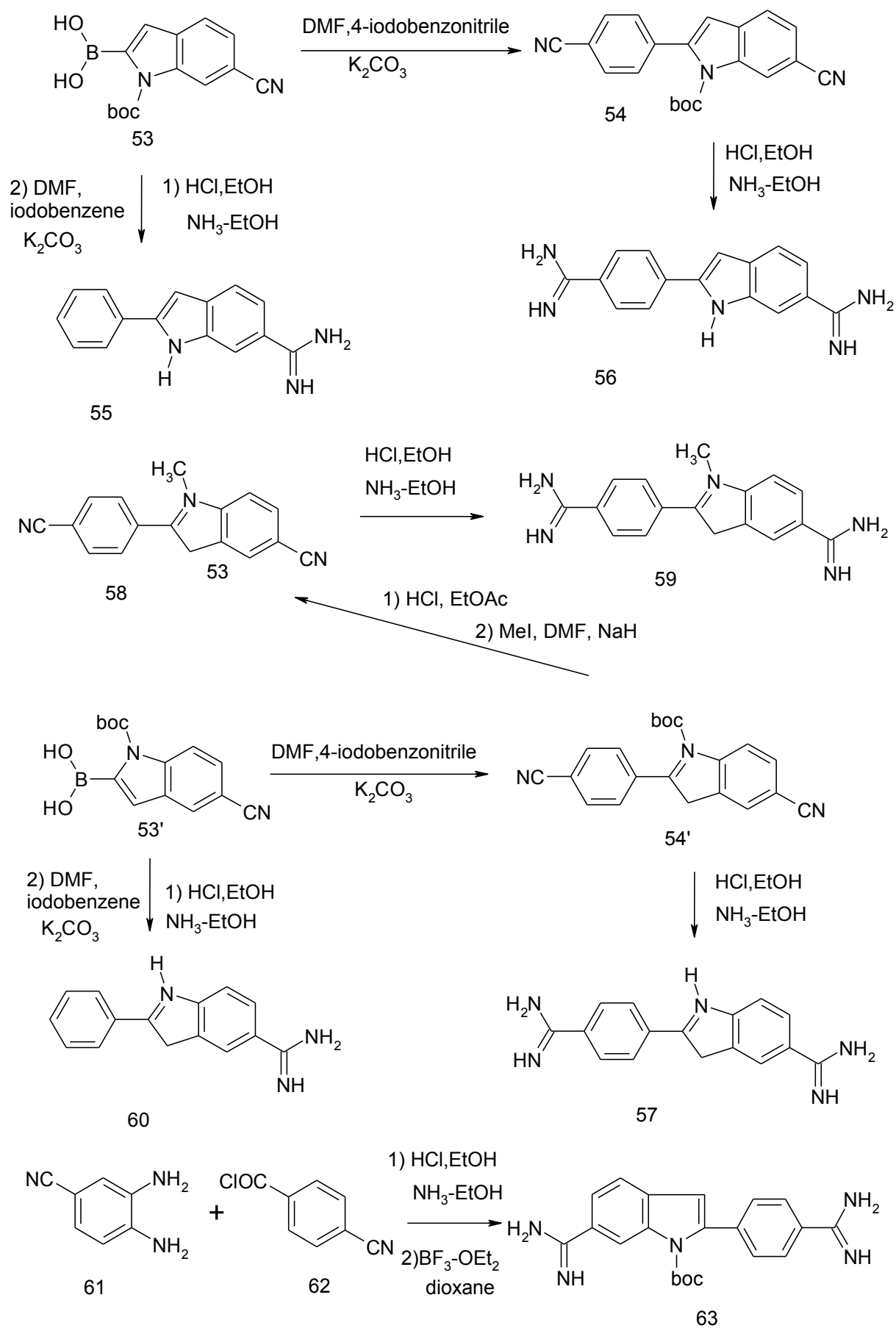


Рис.1.18. Схема синтеза индол бис-амидинов и их аналогов



Синтез иодида (64) был осуществлён из 2-индолборной кислоты (53b) с использованием N-йодсукцинимида (NIS) в  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Образование амидина (65) проходит с одновременным удалением защитной группы. Последующее взаимодействие с соответствующими производными борной кислоты приводит к 2-замещённым 5-индолиламидинам (66) (рис.1.19) [31].

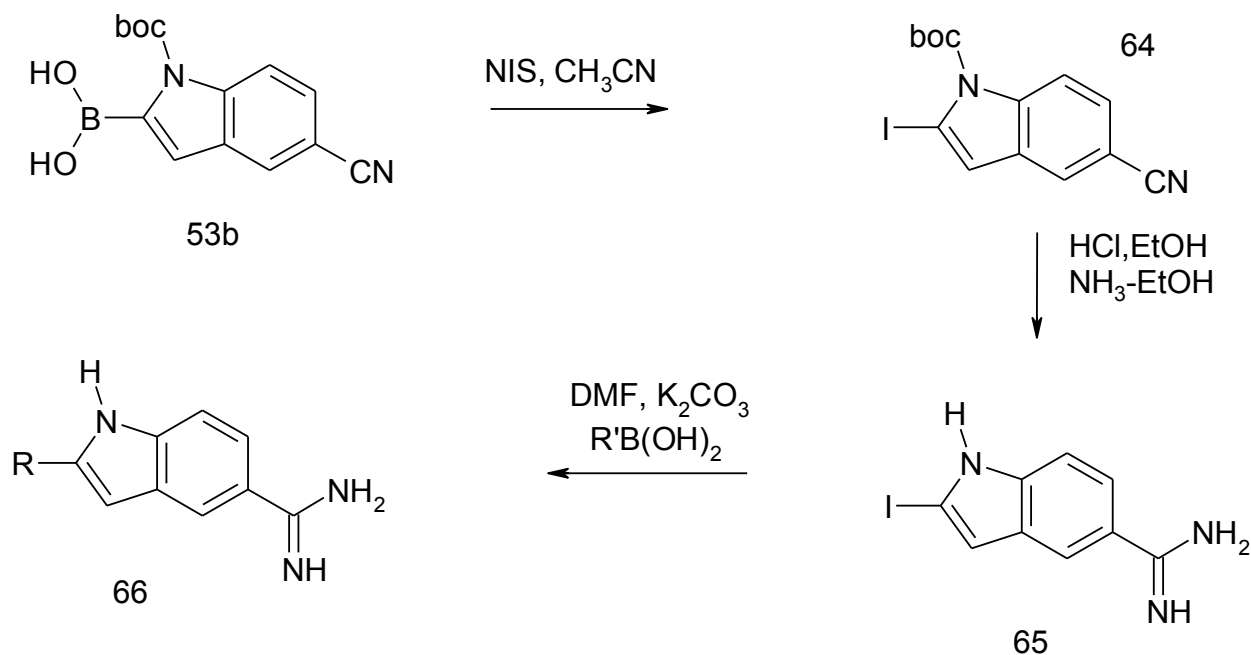


Рис.1.19. Схема получения аналогов 5-индолиламидинов

Авторы работы [32] для получения 6-цианоиндола использовали восстановительную циклизацию 2-нитро-4-циано-N,N-диметилвинилбензола. Затем из полученного 6-цианоиндола были синтезированы амидины, содержащие ацетиленовый фрагмент.

На рисунке 1.20. представлена схема получения индол-ацетиленов (72a-d). Енамин (66) подвергается циклизации с образованием 1H-индол-6-карбонитрила (67) [33]. Защищенный Boc индол (68) был получен с использованием ди-, трет-бутилдикарбоната ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ) и 4-диметиламин-пиридина (DMAP) в дихлорметане. Для получения йодиндола (70), индол станнан (69) перемешивают с йодом в тетрагидрофуране. Динитрилы (71a-d) взаимодействуют с бис(триметилсилил)амидом лития в ТГФ для получения гидрохлоридных солей диамидинов (72a-d).

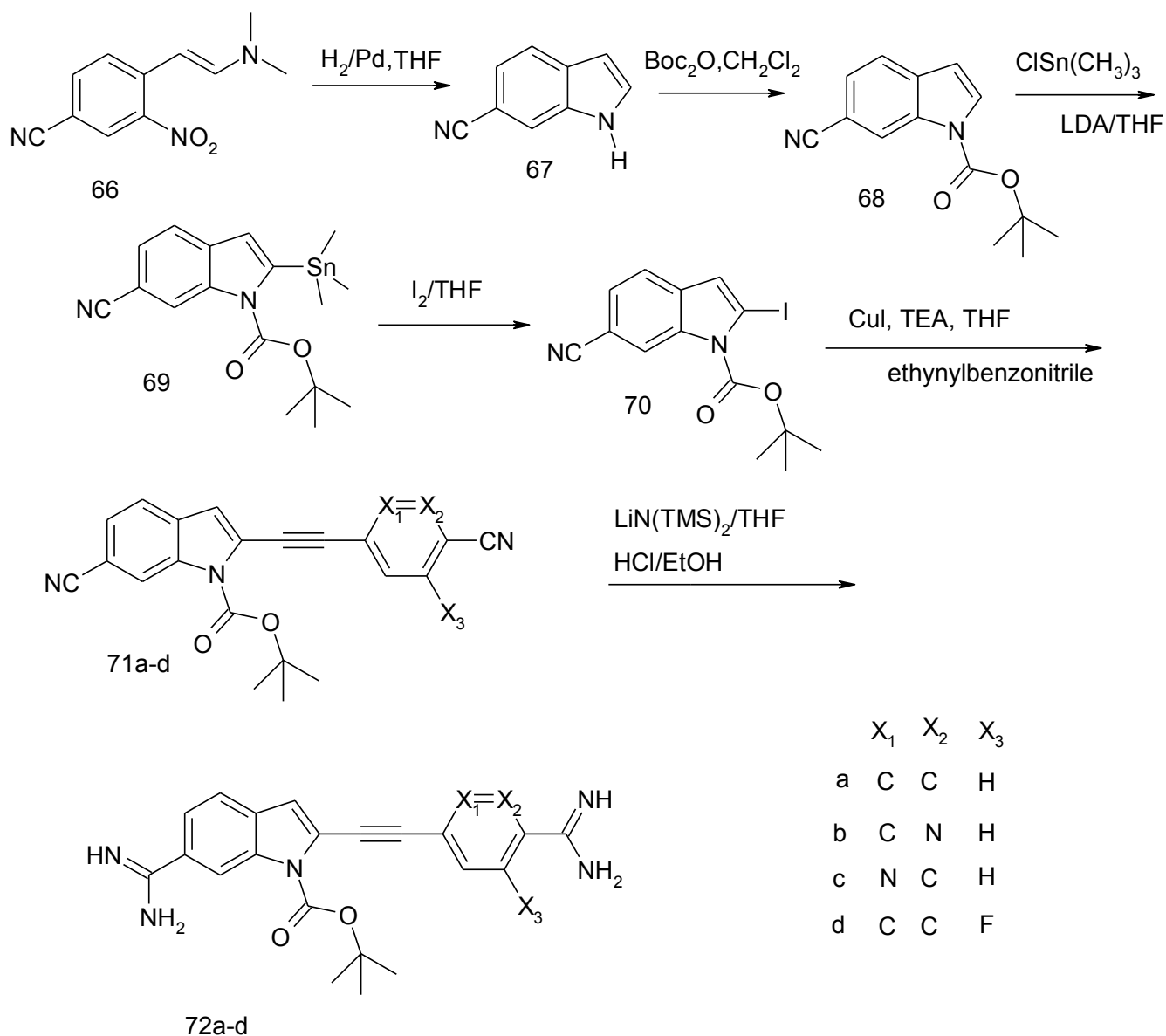


Рис.1.20.Схема получение индол-ацетиленов

Схема на рис.1.21. описывает синтез дифенил-индоладиамина (77a,b). 4,4'-Бромбифенилбензонитрила (75) получают взаимодействием иодбензонитрила (74) с борной кислотой (73). Затем из 4,4'-Бромбифенил бензоила (75) с использованием 6-карбонитрила и 1,4-диоксана получают динитрилы (76a,b) с последующим превращением в диамидины (77a,b), используя литий бис(триметилсилил)амид [32,34].

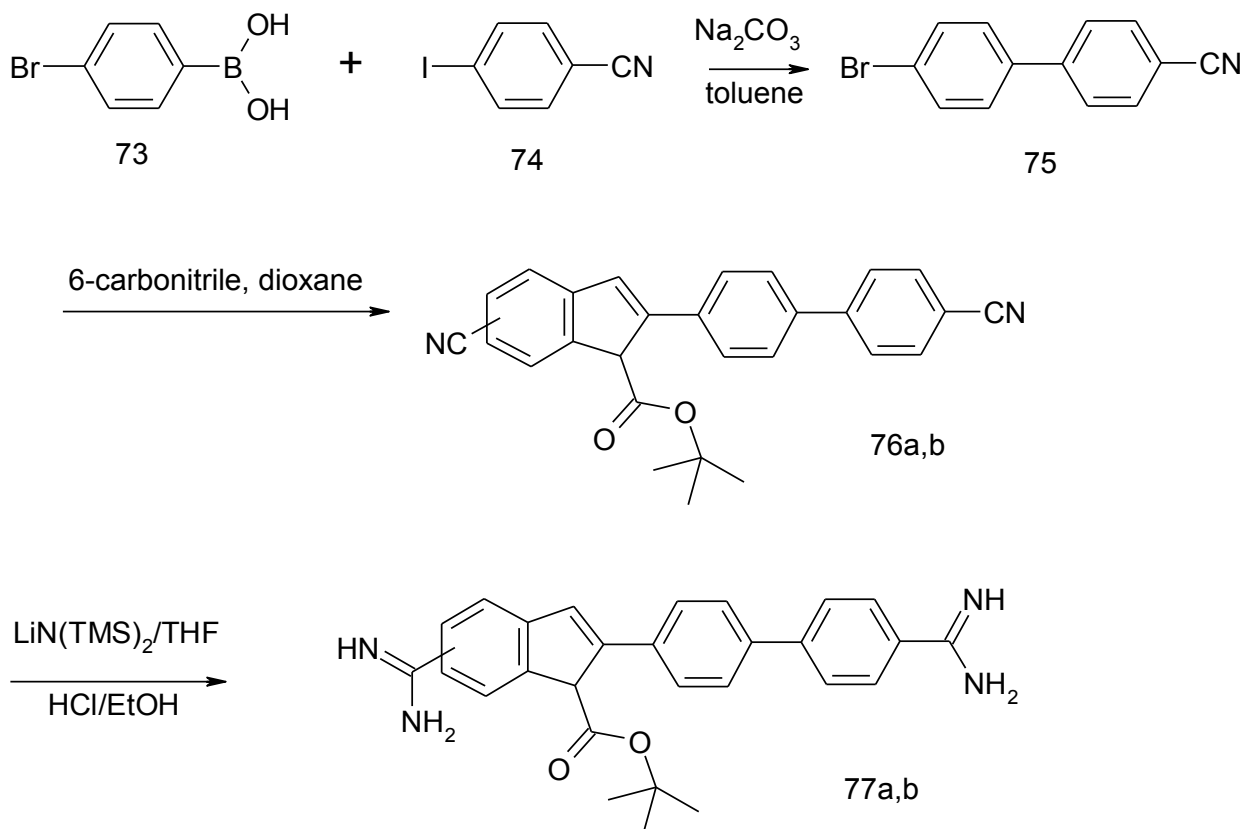


Рис.1.21. Схема получения дифенил-индоладиамидина

В работе [35] описан способ получения амидинов, содержащих помимо амидинового фрагмента диазогруппу в положении 3 индольного кольца. Амидиновые фрагменты получены стандартным методом – превращением нитрила в иминоэфир, а последний в амидин. В этой же работе приведен синтез индолов содержащие амидиновые группировки в индольном кольце и пара-положений фенильного заместителя (рис.1.22.).

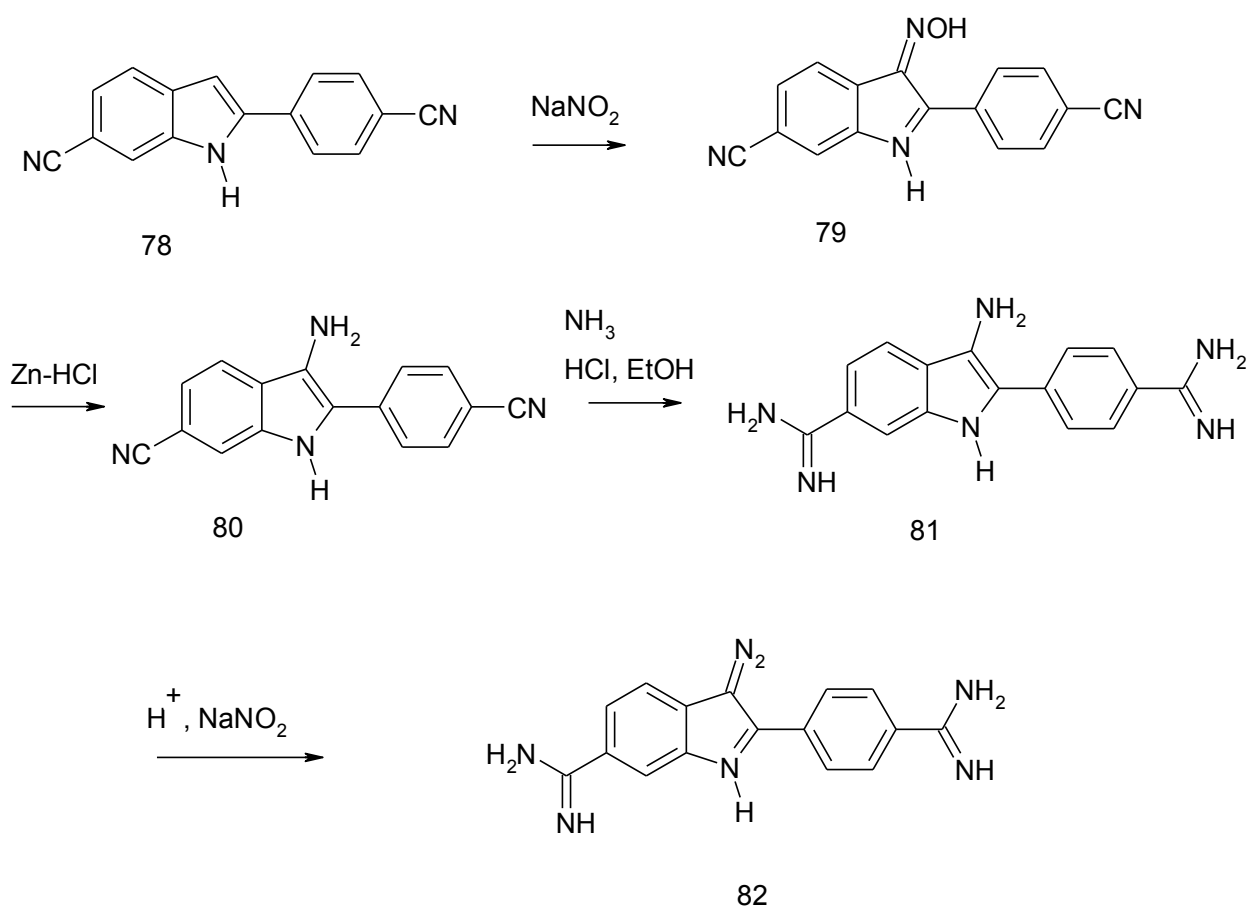


Рис.1.22. Схема получения амидинов

В работе [36], предложены способы синтеза 5-амидининдолов (85) (рис.1.23).

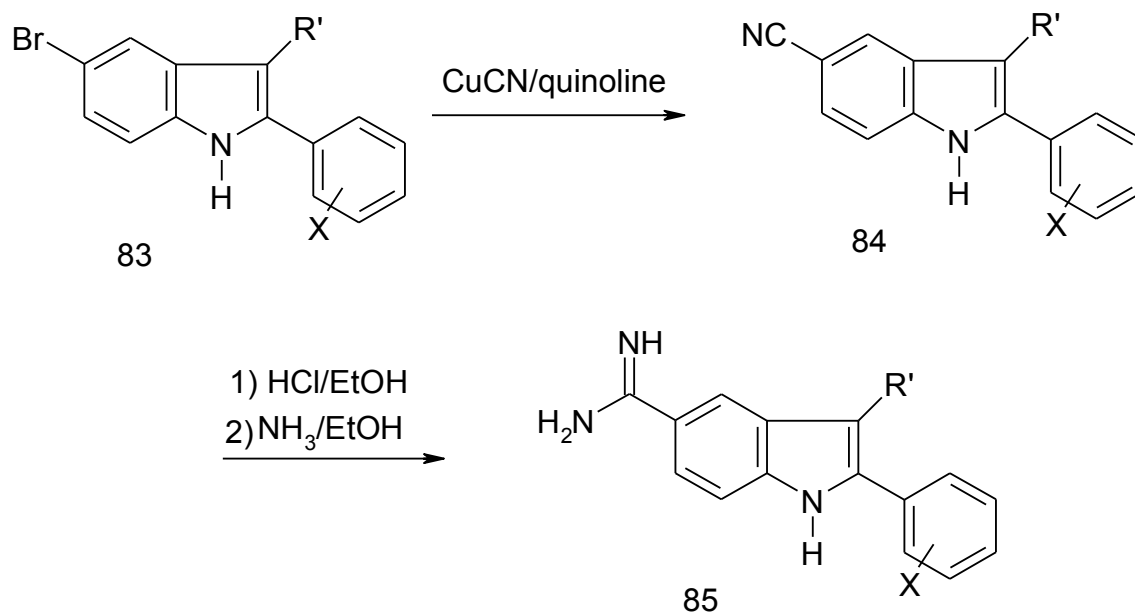


Рис.1.23. Схема синтеза 5-амидининдола

В работе [37] из 3-цианопиридина (86) растворённого в хлороформе получают иминоэфир (87) к которому добавляют хлорид аммония для получения 3-амидинопиридин (88) (рис.1.24).

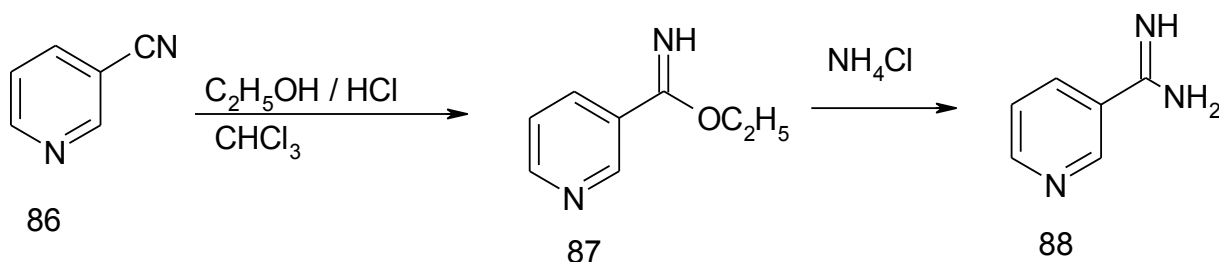


Рис.1.24. Синтез 3-Амидинопиридина

Амидины используются для синтеза гетероциклических соединений. На рис.1.25. показана схема взаимодействия амидина (89) с производными малонового или циануксусного эфира с образованием замещенных пиримидинов (90) [38].

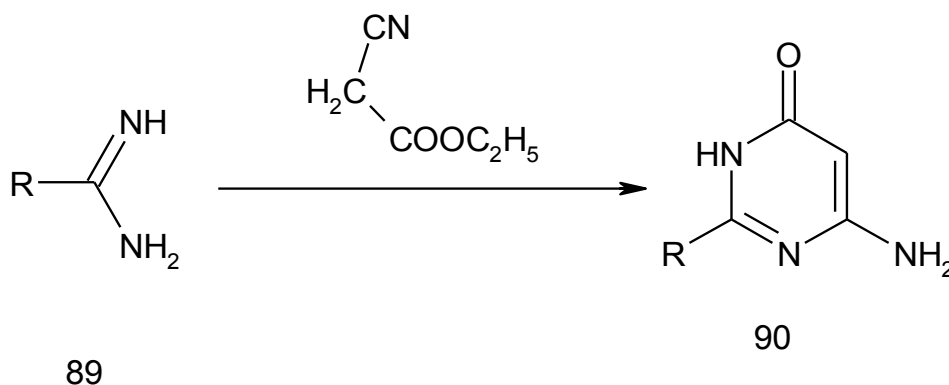


Рис.1.25. Схема синтеза гетероциклических соединений

### 1.5 Одностадийный метод синтеза амидинов

Разработан удобный метод прямого превращения нитрилов в амидины с высокими выходами - прямым нуклеофильным добавлением амина к исходному нитрилу [39]. При реакции амида алюминия со сложными эфирами карбоновых кислот в одну стадию получают соответствующие карбоксамиды, предполагалось, что эти амиды алюминия могут аналогичным образом реагировать и с нитрилами с образованием амидинов [40].

Реакция между диэтилалюминий диметиламидом и бензонитрилом впервые была исследована в 1969 году [41]. Взаимодействие алкилхлоралюминий амида, получаемого из хлорида триметилалюминия и хлорида аммония с нитрилами действительно позволяет получить амидины [41,42].

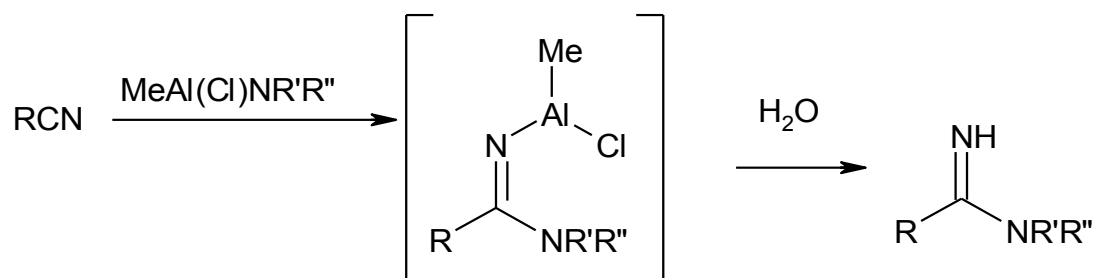


Рис. 1.26. Общая схема синтеза

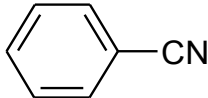
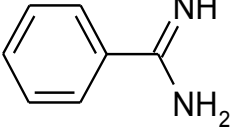
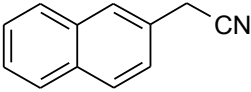
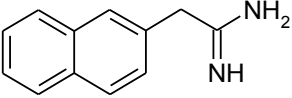
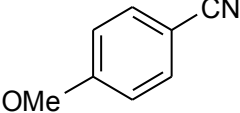
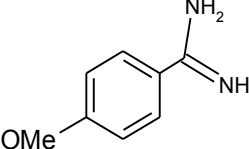
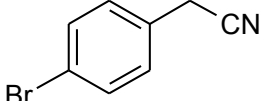
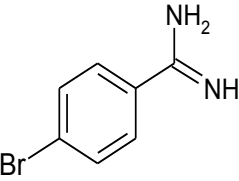
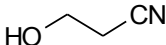
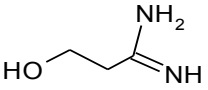
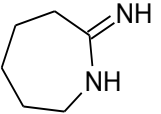
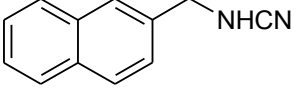
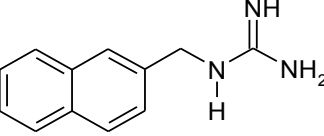
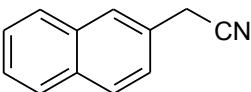
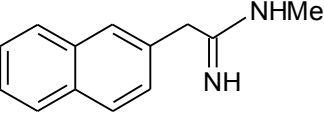
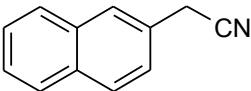
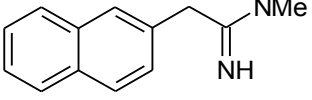
Взаимодействие амидов метилхлоралюминия с нитрилами является общим, результаты данной реакции приведены в таблице 1.1.

Алкил, бензил и ариламидины могут быть получены из соответствующих нитрилов, для получения моно- и дизамещенных амидинов добавляют соответствующие N-замещенные метилхлоралюминиевые амиды.

По этой методике так же можно получать гуанидины, например, из N-2-нафтилметил-цианамид [43] получают соответствующий гуанидин. Таким образом, взаимодействие алкилхлоралюминиевых амидов с нитрилами и N-замещенным цианамидом позволяет получить амидины и гуанидины в одну стадию [44].

Таблица 1.1.

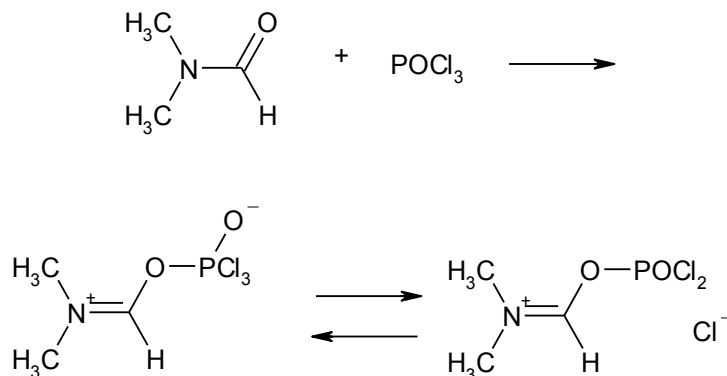
## Продукты взаимодействия нитрилов с амидомметилхлоралюминия

Номер	Нитрил	Амид алюминия	Амидин	Выход, (%)
1		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$		80
2		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$		95
3		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$		96
4		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$		88
5		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$		78
6	$\text{HCl H}_2\text{N(CH}_2)_6\text{CN}$	-		88
7		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NH}_2$		77
8		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NHMe}$		94
9		$\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NMe}_2$		60

## 2 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

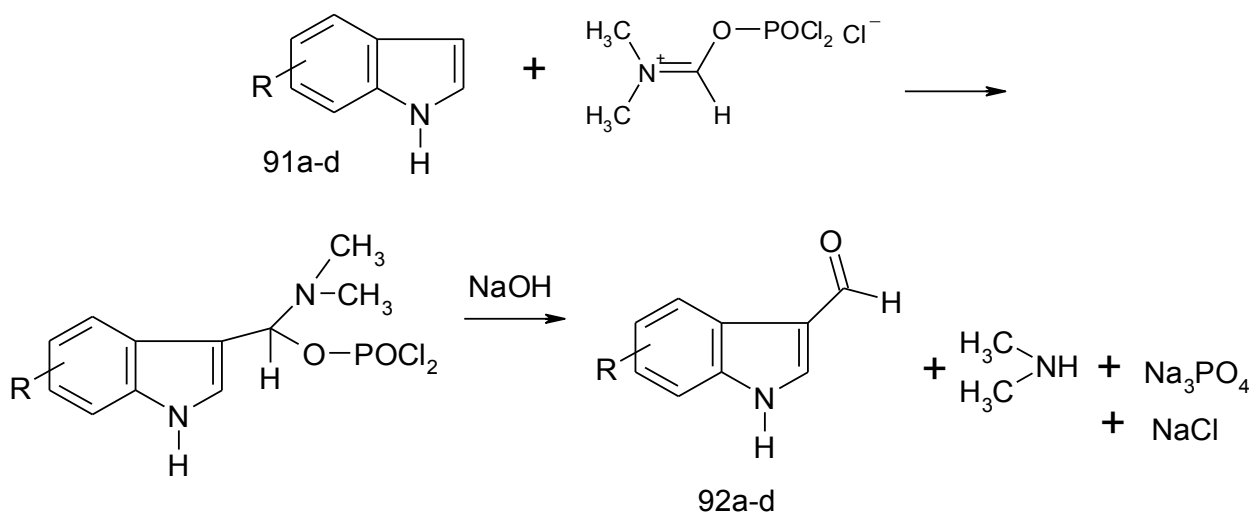
### 2.1 Общая методика синтеза индол-3-карбальдегидов

#### 2.1.1 Получение комплекса Вильсмейера



К 175 мл (2.3 моль) диметилформаида при интенсивном перемешивании и температуре не выше 20<sup>0</sup>С по каплям добавляют 50 мл (0.55 моль) POCl<sub>3</sub>. Реакционную массу перемешивают при указанной температуре в течение получаса.

#### 2.1.2 Синтез индол-3-карбальдегидов



К полученному комплексу Вильсмейера медленно приливают раствор индола в диметилформаида, поддерживая температуру не выше 30<sup>0</sup>С. Затем повышают температуру до 40<sup>0</sup>С и реакционную смесь перемешивают в течение 1ч. Полученную массу выливают в воду со льдом (1л воды и 0.5 кг



льда) и приливают заранее приготовленный, раствор 20%-ного едкого натра до рН больше 8. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодной водой до нейтральной реакции в промывных водах и сушат при 80<sup>0</sup>С. Сухой осадок перекристаллизовывают из этилового спирта.

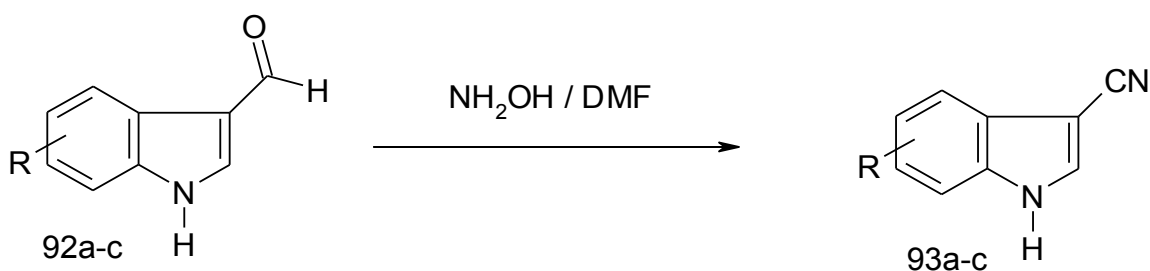
Количества реагентов, выходы и температура плавления приведены в таблице 2.1.

Таблица 2.1.

## Выходы полученных продуктов и температуры их плавления

	Исходный индол 91a-d	Количества		Полученный индол-3-карбальдегид 92a-d	Температура плавления, °С	Выход, %
		моль	г			
a	R = 5-CH <sub>3</sub>	0.5	65.5	R = 5-CH <sub>3</sub>	148-149	85
b	R = 5-Br	0.5	98	R = 5-Br	227-230	80
c	R = 4-OCH <sub>3</sub>	0.5	73.5	R = 4-OCH <sub>3</sub>	181-182	79
d	R = 6-Cl	0.5	75.7	R = 6-Cl	215-216	78

## 2.2 Общая методика синтеза индол-3-нитрилов



Смесь индол-3-карбальдегида, 10мл (0.3 моль) гидроксилamina и 50мл диметилформаида кипятят в течении 10 минут, реакциюнную массу охлаждаюот до 20<sup>0</sup>С, выливаюот в 500мл воды, выпавший осадок

отфильтровывают и сушат при температуре не выше 100 °C в сушильном шкафу. Нитрилы перекристаллизовывают из этилового спирта.

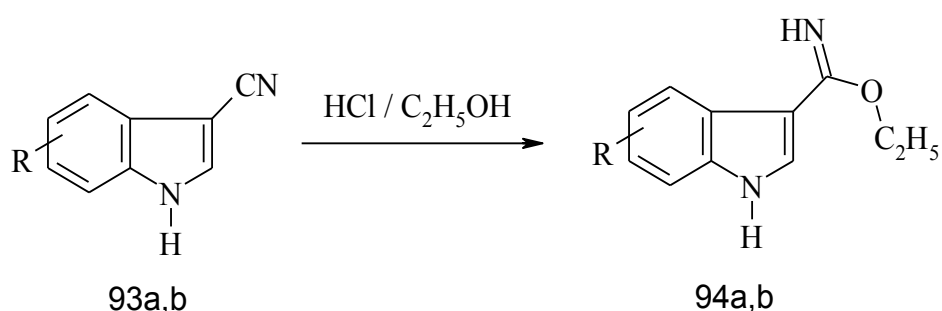
Количества реагентов, выходы и температура плавления приведены в таблице 2.2.

Таблица 2.2.

## Выходы полученных продуктов и температуры их плавления

	Исходный индол-3-карбальдегид 92a-c	Количества		Полученный индол-3-нитрил 93a-c	Температура плавления, °C	Выход, %
		моль	г			
a	R = 5-CH <sub>3</sub>	0.3	47	R = 5-CH <sub>3</sub>	116-117	82
b	R = 5-Br	0.3	67.5	R = 5-Br	181	76
c	R = 4-OCH <sub>3</sub>	0.3	53	R = 4-OCH <sub>3</sub>	126	70

## 2.3 Общая методика синтеза индол-3-иминоэфиров



В перемешиваемый раствор нитрила и этилового спирта в безводном хлороформе при температуре не выше 35 °C пропускают ток сухого HCl до привеса 7-8г. Затем реакционную смесь охлаждают до 20 °C и выдерживают при этой температуре 72ч. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре

безводным эфиром до нейтральной реакции и сушат в вакууме над КОН. Сухой осадок перекристаллизовывают из смеси 2-пропанол-вода в соотношении 1:2,5.

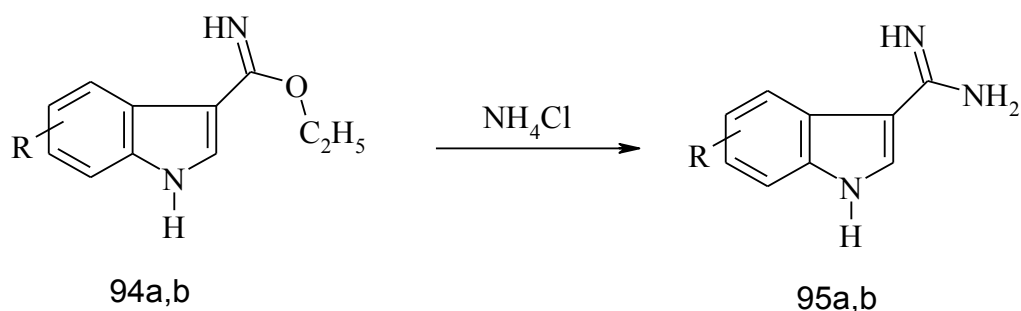
Количества реагентов, выходы и температура плавления приведены в таблице 2.3.

Таблица 2.3.

Выходы полученных продуктов и температуры их плавления

	Исходный индол-3-нитрил 93a,b	Количества		Полученный индол-3-иминоэфир 94a,b	Температура плавления, °С	Выход, %
		моль	г			
a	R = 5-CH <sub>3</sub>	0.2	31.5	R = 5-CH <sub>3</sub>	132	81
b	R = 5-Br	0.2	44.5	R = 5-Br	133,5	79

#### 2.4 Общая методика синтеза индол-3-амидинов



Смесь иминоноэфира и NH<sub>4</sub>Cl в 75%-ном этаноле нагревают до температуры 60<sup>0</sup>С и перемешивают в течении 5ч. Затем реакционную смесь охлаждают до температуры 10<sup>0</sup>С и выдерживали при этой температуре 2ч. Осадок фильтруют и сушат под вакуумом над КОН.

Количества реагентов, выходы и температура плавления приведены в таблице 2.4.

Таблица 2.4.

## Выходы полученных продуктов и температуры их плавления

	Исходный индол-3- иминоэфир 94a,b	Количества		Полученный индол- 3-амидин 95a,b	Температура плавления, °C	Выход, %
		моль	г			
a	R = 5-CH <sub>3</sub>	0.1	15.7	R = 5-CH <sub>3</sub>	167	74
b	R = 5-Br	0.1	24.5	R = 5-Br	170	70

### 3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На основании изученных литературных данных был выбран оптимальный в наших условиях метод синтеза индол-3-ил-амидинов – реакцией Пинненра, представленный на рисунке 3.1.

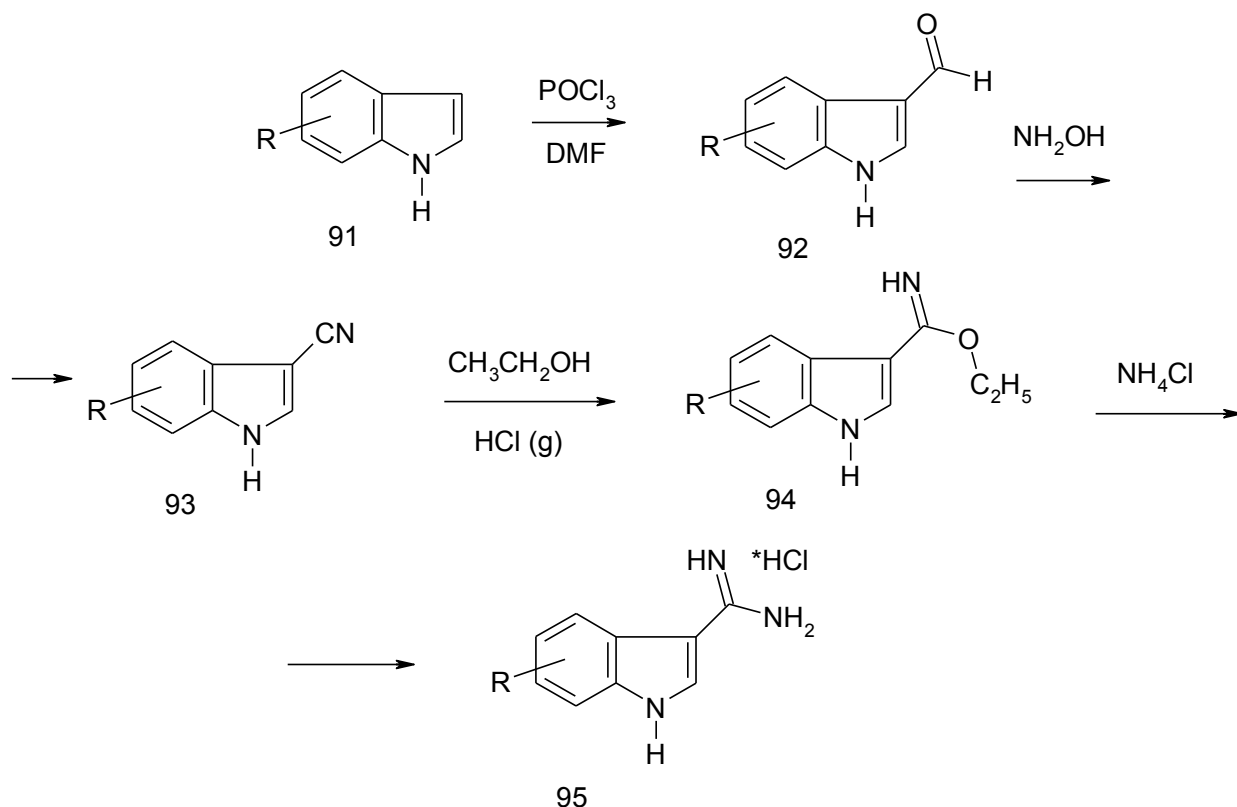


Рис.3.1. Схема синтеза индол-3-ил-амидинов

Данная схема включает в себя 4 стадии синтеза: получение индол-3-карбальдегидов (92) из соответствующих индолов (91) по реакции Вильсмейера – Хаака, превращение альдегидов в нитрилы (93), перевод последних в иминоэфиры (94) и, наконец, аммонолиз последних с получением целевых амидинов (95).

На первой стадии осуществлялся синтез индол-3-карбальдегидов (92) по реакции Вильсмейера – Хаака, которая заключается во взаимодействии индола (91) с комплексом Вильсмейера на основе оксихлорида фосфора и диметилформаида. Полученные с достаточно высокими выходами (78-85%) индол-3-карбальдегиды перекристаллизовывались из этилового спирта. Чистота индол-3-ил-карбальдегидов контролировалась методом ТСХ. Их

температуры плавления совпадали с температурами с температурами плавления, приводимыми в литературе.

Вторая стадия заключается в синтезе индол-3-нитрилов (93) кратковременным кипячением (29 мин) индол-3-карбальдегидов с гидроксиламином в диметилформамиде, что привело превращению формильной группы в нитрильную. Полученные с также довольно высокими выходами (70-82%) индол-3-ил-нитрилы перекристаллизовывались из этилового спирта. Чистота их контролировалась методом ТСХ.

Температуры плавления полученных нами нитрилов совпадали с температурами с температурами плавления, приводимыми в литературе. В ИК-спектрах нитрилов наблюдалась полоса поглощения при 2200-2250 1/см. Полоса поглощения при 1650-1700 1/см, типичная для альдегидов, отсутствовала.

На третьей стадии был осуществлён синтез индол-3-иминоэфиров (94a,b) путём насыщения хлористым водородом растворов соответствующих индол-3-нитрилов (93a,b) в этиловом спирте. Полученные иминоэфиры непосредственно использовались для перевода их в амидины.

На последней стадии были получены индол-3-амидины (95a,b) действием хлорида аммония на спиртовой раствор соответствующих иминоэфиров (94 a,b).

## ВЫВОДЫ

1. На основе анализа литературных данных был выбран наиболее оптимальный в наших условиях метод синтеза индол-3-амидинов.
2. Проведена экспериментальная проверка выбранного метода.
3. Осуществлены синтезы индол-3-амидинов, содержащие различные заместители бензольном фрагменте молекулы индола, ранее не описанные в научной литературе.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина. 1971. 160 с.
2. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина. 1983. 166 с.
3. Яхонтов Л.Н., Глушков Р.Г. Синтетические лекарственные средства. М.: Медицина. 1989. 234 с.
4. Gilman H., Adams R. Organic syntheses // Chemical Catalog. 1958. V.8. P. 62–64.
5. Gilman H., Adams R. Organic syntheses // Chemical Catalog. 1949. V.1. P. 42–44.
6. Dox A. Organic Compounds of Mercury // Chemical Catalog. 1921. V.14. P. 397–403.
7. Whitmore F. Organic Synthesis // Chemical Catalog. 1932. V. 12. P. 96–98.
8. Gilman H., Adams R., Noller C. Organic syntheses // Chemical Catalog. 1949. V. 1. P. 66–67.
9. Patent. DBP 1470284. Farmitalia / F. Arcamone; заявл. 26.07.1963; опубл. 22.07.1964.
10. Patent. USP 3420844. Farmitalia / M. J. Weiss; заявл. 26.07.1963; опубл. 07.01.1969.
11. Kleemann A., Sucker H. Pharmazeutische Wirkstoffe // Synthesen. 1982. V. 29. P. 784–791.
12. Patent. USP 3141019. Farmitalia / Angelini Francesco; заявл. 29.09.1959; опубл. 14.07.1964.
13. Patent. RU 2480452 C1. Способ получения N-4-нитрофенилбензамидина / Федорова Е.В., Куваева Е.В., Яковлев И.П.; заявл. 11.01.2012; опубл. 27.04.2013.



14. Вейганд К. Методы эксперимента в органической химии. М.: «Химия», 1968. 461 с.
15. Schaefer F., Peters G. Novel synthesis of heterocyclic // *Journal of Organic Chemistry*. 1961. V. 26. P. 405–412.
16. Graham W. Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry // Journal of the American Chemical Society*. 1965. V. 5. P. 4387–4396.
17. Moss R., Terpinski J. Synthesis and Applications. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry // Journal of the American Chemical Society*. 1985. V. 107. P. 2743–2748.
18. Овсепян Т.Р., Арсенян Ф.Г. Синтез, превращения и изучение некоторых биологических свойств новых 3,4,5-замещенных 1,2,4-триазолов // *Химия гетероциклических соединений*. 2008. № 11. С. 1712–1715.
19. Ароян А.А. Бабаян Н.А. Синтезы гетероциклических соединений. АН Армянской ССР. Ереван, 1972. 314с.
20. Ароян А.А. Африкян В.Г., Мнджоян А.Л. Синтезы гетероциклических соединений. АН Армянской ССР. Ереван, 1969. 51с.
21. Келарев В., Гасанов Р. СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 8-МЕТИЛ-8-АЗАБИЦИКЛО[3,2,1]ОКТ-3-ИЛОВОГО ЭФИРА ИНДОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ // *Журнал органической химии*. 1992. Т. 28. № 12. С. 2561–2567.
22. Douglas G. Batt, Jennifer X. Qiao, Dilip P. Modi. 5-Amidinoindolesasdual inhibitors of coagulation factors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004. V. 12. P. 4623–4628.
23. Batt G., Qiao X., Modi P. 5-Amidinoindolesasdual inhibitors of coagulation factors // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2004. V. 14. P. 5269–5273.
24. Pinner A. Klein F. Ueber die Umwandlung der Nitrile in Imide // *Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft*. 1883. V.16. P. 1643–1655.

25. Rosenmund K., Struck E. Dae am Ringkohlenstoff gebundene Halogen und sein Ersatz durch andere Substituenten // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1919. V. 52. P. 1749–1756.
26. von Braun J., Manz G. Enantioselektive Synthese N-substituierter  $\alpha$ -Aminocarbonsäuren aus  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren // *Liebigs Ann. Chem.* 1931. V.48. P. 111–126.
27. Pinner A., Klein F. Umwandlung der Nitrile in Imide // *Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft.* 1878. V. 11. P. 1475–1487.
28. Pinner A., Klein F. Umwandlung der Nitrile in Imide // *Berichte der deutschenchemischen Gesellschaft.* 1877. V. 10. P. 1889–1897.
29. Patrick D., Boykin D., Wilson W. Anti-Pneumocystis carinii pneumonia activity of dicationic carbazoles // *J. Med. Chem.* 1997. V. 32. P. 781–793.
30. Scott D., Ronald K., Christina N. Amidine derived inhibitors of acid-sensing ion channel-3 (ASIC3) // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2009. V. 19. P. 4059–4063.
31. Thiebes C., Prakash G., Petasis N. Mild Preparation of Haloarenes by Ipso-Substitution of Arylboronic Acids with N-Halosuccinimides // *Synlett.* 1998. V. 14. P. 141–142.
32. Abdelbasset A., Arvind K., Martial S. Synthesis, DNA binding, fluorescence measurements and antiparasitic activity of DAPI related diamidines // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* 2010. V. 18. P. 557–566.
33. Clark R., Repke D. A facile route to 1-acetoxy- and 1-methoxyindols // *Heterocycles.* 1974. V. 22. P. 121–125.
34. Kumar A., Boykin D. In vitro metabolism of an orally active O-methyl amidoxime prodrug for the treatment of CNS trypanosomiasis // *Synthesis* 2008. V.5. P. 707–712.
35. Tidwell R., Geratz J., Dann O. Diarylamidine Derivatives with One or Both of the Aryl Moieties Consisting of anIndole or Indole-like Ring, Inhibitors of

Arginine-Specific Esteroproteases // *Journal of Medicinal Chemistry*. 1978. V. 21. P. 613–623.

36. Edwin J., Daniel G., Roberts M. Derivatives of 5-amidine indole as inhibitors of thrombin catalytic activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 1996. V. 6. № 12. P. 1339–1344.

37. Barber H., Slack R. 3-Amidinopyridine // *Chemical Research Department*. 1944. V. 45. P. 1602–1607.

38. Граник В. Использование амидинов в синтезе гетероциклов // *Успехи Химии*. 1983. Т. 52. № 4. С. 669-702.

39. Gauter M., Farnoux C. *The Chemistry of Amidines and Imidates* // John Wiley & Sons. 1975. P. 276–283.

40. Basha A., Weinreb M. N-ALKYLATION OF AMIDES AND RELATED COMPOUNDS // *Journal Art. Chem*. 1977. V. 18. P. 4171–4176.

41. Hoberg H. Reactions with Condensed Heterocycles R'X // *Journal Organometal. Chem*. 1969. V. 17. P. 105–115.

42. Boere R., Reed R. The only preparative conversion of nitriles to amidines was reported in a stepwise process via N,N,N'-tris(trimethylsilyl) amidines // *Journal Organometal. Chem*. 1987. V. 21. P. 161–168.

43. Kishi Y., Aratani M., Sugiura S. N-(2-Naphthylmethyl) cyanamide was prepared by alkylation of 2-naphthylamine with cyanogen bromide // *J. Am. Chem. Soc*. 1972. V. 94. P. 217–224.

44. Ravi S. AN Efficient conversion of nitriles to amidines // *Tetrahedron Letters*. 1990. V. 31. № 14. P. 1969–1972.