

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
2,3-ДИГИДРОТИОПИРАНО[3,2-*b*]ИНДОЛА

В. В. ДАБАЕВА, С. Г. ПИЛОСЯН, А. С. НОРАВЯН и М. Р. БАГДАСАРЯН

Институт тонкой органической химии им. А.Л. Мнджояна  
НАН Республики Армения, Ереван

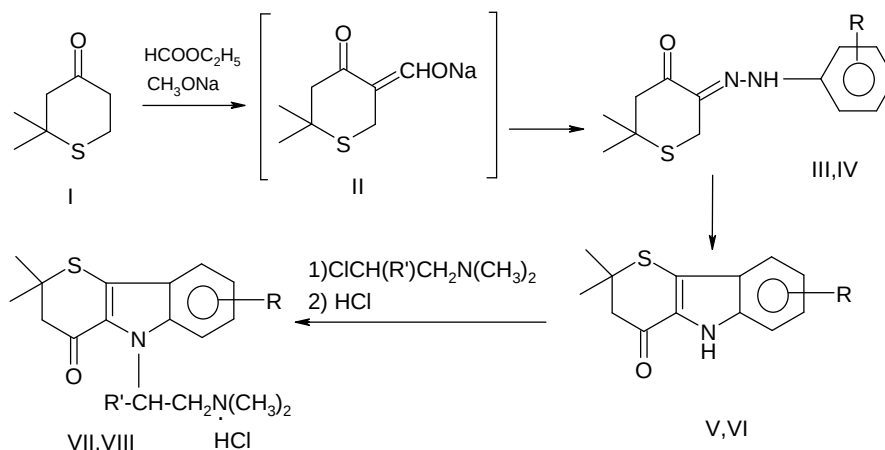
Поступило 4 VI 2007

На основе 2,2-диметилтетрагидротиопиран-4-она разработаны методы синтеза новых производных 2,3-дигидротиопирано[3,2-*d*]индола.

Табл. 1, библи. ссылок 3.

Тиопирано[3,2-*b*]индолы и их соли обладают широким спектром биологического действия [1,2]. Целью настоящего исследования является поиск фармакологически активных соединений в ряду 5-замещенных 2,2,6(7)-триметил-4-оксо-2,3-дигидротиопирано[3,2-*b*]индолов. С этой целью 2,2-диметилтетрагидротиопиран-4-он I [3] был формилирован в присутствии алкоголята натрия в натриевое производное 5-гидроксиметиленпроизводного II, из которого после обработки водой и хлористым арилдиазонием получены соответствующие 5-толилгидразоны III, IV. Последние при нагревании с 10% спиртовым раствором хлористого водорода вступают в реакцию индолизации по Фишеру с образованием 2,2,6(7)-триметил-4-оксо-2,3-дигидротиопирано-[3,2-*b*]индолов V, VI по нижеприведенной схеме.

Алкилированием последних диметиламиноалкилхлоридами и последующей обработкой эфирным раствором хлористого водорода получены гидрохлориды производных тиопираноиндолов VII, VIII.



III: R=о-CH<sub>3</sub>; IV: R= м-CH<sub>3</sub>; V: R=6-CH<sub>3</sub>; VI: R=7-CH<sub>3</sub>; VII: R=6-CH<sub>3</sub>,  
 R'=CH<sub>3</sub>; VIII: R=7-CH<sub>3</sub>, R'=H;

### Экспериментальная часть

ИК спектры сняты на приборе "UR-20" в вазелиновом масле, спектры ЯМР <sup>1</sup>H – на приборе «Mercury 300» в ДМСО-d<sub>6</sub>, масс-спектры – на приборе "MX-1320" с системой прямого ввода образца в источник ионов. ТСХ проведена на пластинках «Silufol-254», проявитель – пары йода.

**5-(о-,м)-Толилгидразоны 2,2-диметилтетрагидротиопиран-4-она (III,IV).** К смеси 1,42 г (0,01 моля) I и 1,13 г (0,015 моля) этилового эфира муравьиной кислоты, охлажденной до 0-(5)°С, прибавляют метанольный раствор метилата натрия, приготовленный из 0,23 г (0,01 моля) металлического натрия и 2,3 мл абсолютного метилового спирта. Выпавший осадок оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем к осадку, охлажденному до 0-(5)°С, прибавляют 5 мл холодной воды. Готовят раствор хлористого о-, (м-)-толилдиазония из 1,11 г (0,01 моля) о-, (м-)-толуидина, 3 мл концентрированной соляной кислоты и 0,72 г (0,01 моля) нитрита натрия и доводят рН раствора до 5-6 прибавлением ацетата натрия. Затем раствор хлористого о-, (м-)-толилдиазония добавляют при перемешивании к водному раствору 2,2-диметил-5-гидроксиметилтетрагидротиопиран-4-она. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, высушивают. Перекристаллизовывают из этанола. Константы соединений III, IV приведены в таблице. В ИК спектрах имеются следующие полосы поглощения: ν, см<sup>-1</sup>: 1600 (аром.), 1630 (C=N), 1680 (C=O). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H III (CCl<sub>4</sub>), δ, м. д.: 13,80 (с, 1H, NH), 7,55-6,66 (м, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 3,66 (с, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,60 (с, 2H, 3-CH<sub>2</sub>), 2,26 (с, 3H, 6-CH<sub>3</sub>), 1,40 [с, 6H, 2-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

Таблица

**Толилгидразоны III, IV, -[3,2-b]индолы V, VI и гидрохлориды аминоалкил-[3,2-b]индолов VII, VIII**

| Соединение | Выход, % | Т <sub>пл.</sub> , °C | Найдено, % |      |       |       | Брутто-формула                                      | Вычислено, % |      |       |       | R <sub>f</sub> (система) |
|------------|----------|-----------------------|------------|------|-------|-------|-----------------------------------------------------|--------------|------|-------|-------|--------------------------|
|            |          |                       | C          | H    | N     | S     |                                                     | C            | H    | N     | S     |                          |
| III        | 80,0     | 44-45                 | 64,42      | 7,35 | 10,43 | 12,51 | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS   | 64,09        | 6,91 | 10,68 | 12,22 | 0,74                     |
| IV         | 81,8     | 66-67                 | 64,51      | 7,28 | 10,51 | 12,52 | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> OS   | 64,09        | 6,91 | 10,68 | 12,22 | 0,76                     |
| V          | 65,22    | 224-225               | 68,82      | 5,95 | 5,73  | 13,22 | C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NOS                 | 68,54        | 6,16 | 5,74  | 13,07 | 0,50                     |
| VI         | 80,03    | 254-255               | 68,70      | 6,02 | 5,81  | 13,25 | C <sub>14</sub> H <sub>15</sub> NOS                 | 68,54        | 6,16 | 5,71  | 13,07 | 0,55                     |
| VII        | 62,31    | 166-168               | –          | –    | 7,85  | 10,12 | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> SOCl | –            | –    | 7,94  | 10,05 | 0,56                     |
| VIII       | 60,22    | 272-276               | –          | –    | 7,73  | 10,40 | C <sub>18</sub> H <sub>25</sub> N <sub>2</sub> SOCl | –            | –    | 7,94  | 10,05 | 0,50                     |

Система: III-VI (этилацет-гептан), III 3:5; IV,V-4:5; VI 3:5; VII,VIII (этилацет- петр. эфир), 1:3; 2:3).

**2,2,6(7)Триметил-4-оксо-2,3-дигидротиопирано[3,2-*b*]индолы (V,VI).** Смесь 2,59 г (0,01 моля) III, IV и 20 мл 10% спиртового раствора хлористого водорода кипятят в течение 2 ч. Отгоняют спирт, к остатку добавляют воду и оставляют на ночь. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Перекристаллизовывают из этанола. Константы приведены в таблице. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600-1620 (аром.), 1635 (C=O, сопр.), 3280 (NH). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  V ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 9,86 (с, 1H, 5-NH), 7,33-7,16 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 2,86 (с, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2,40 (с, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ), 1,53 [с, 6H, 2-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>].

**Гидрохлориды N-диметиламиноалкил-2,2,6(7)-триметил-4-оксо-2,3-дигидротиопирано[3,2-*b*]индолов (VII, VIII).** К суспензии 2,50 г (0,01 моля) V, VI в 5 мл абсолютного диоксана прибавляют метанольный раствор метилата натрия, приготовленный из 0,23 г (0,01 моля) металлического натрия и 2,3 мл абсолютного метилового спирта. Растворитель отгоняют, к остатку добавляют 0,01 моля диметиламиноалкилхлорида в 10 мл абсолютного диметилформамида и нагревают 1 ч при 130-140°C. Образовавшуюся массу обрабатывают водой, затем экстрагируют бензолом. После удаления бензола остаток растворяют в абсолютном эфире. К охлажденному эфирному раствору прибавляют эфирный раствор хлористого водорода до кислой реакции. Выделившийся осадок гидрохлорида отфильтровывают, промывают абсолютным эфиром. Перекристаллизовывают из смеси спирт-эфир. Константы соединений приведены в таблице.

ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1600-1620 (аром.), 1635  $\text{см}^{-1}$  (C=O, сопр.). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  VII ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ),  $\delta$ , м. д.: 7,68-6,80 (м, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ), 3,40 (м, 1H, 5-N-CH), 2,80 (д, 2H, 5-N-CH- $\text{CH}_2$ ), 2,60 (с, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ), 2,26 (с, 3H, 6- $\text{CH}_3$ ), 2,00 [с, 6H, 5-N-(3'-N( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>)], 1,40 [с, 6H, 2-( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>], 1,20 (д, 3H, 5-N-CH- $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр, VII,  $m/z$  (%): 316 (M) (53), 272 (29), 258 (8), 245 (32), 230 (18), 216 (8), 115 (21), 72 (50), 58 (100).

#### **2,3-ԴԻՄԵԹԻԼԱՄԻՆՈՒԴԻՐԱՆՈ[3,2-*b*]ԻՆԴՈԼՆԵՐԻ ՆՈՐ ԱԾԱՆՅՅԱԼՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶ**

**Վ. Վ. ԴԱԲԱԵՎԱՆ, Ս. Գ. ՓԻԼՈՍՅԱՆ, Ա. Ս. ՆՈՐԱՎՅԱՆ և Մ. Ռ. ԲԱՂԴԱՍԱՐՅԱՆ**

2,2-Դիմեթիլտետրահիդրոթիոպիրան-4-օնի բազայի վրա մշակվել են կոնդենսված N-դիմեթիլամինոալկիլ-2,2,6(7)-տրիմեթիլ-4-օքսո-2,3-դիհիդրոթիոպիրանո[3,2-*b*]ինդոլների նոր ածանցյալների ստացման եղանակներ:

**SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES  
OF 2,3-DIHYDROTHIOPYRANO-[3,2-b]INDOLES**

**W. W. DABAEVA, S. G. PILOSAN, A. S. NORAVYAN and M. P. BAGDASARYAN**

Methods of synthesis of new derivatives of N-dimethylaminoalkyl-2,2,6(7)-trimethyl-4-oxo-2,3-dihydrothiopyrano[3,2-b]indoles are elaborated on the basis of 2,2-dimethyltetrahydrothiopyrano-4-ones.

It is shown that with the formation 2,2-dimethyltetrahydropyran-4-one it is formed 5-hydroxymethylen derivative. By the interaction of it with chloride aryldiazonium is obtained appropriate 5-tolilhydrazones. Heating by the alcoholic solution of hydrogen chloride the latters entered into the reaction of hydrolysatation according to Fischer with formation 2,2,6(7)- trimethyl-4-oxo-2,3- dihydrothiopyran [3,2- b]indoles.

By the alkylation of the latters by dimethylaminoalkyl chlorides is obtained the hydrochlorides of derived thiopyranindoles.

**ЛИТЕРАТУРА**

- [1] Пат. США 3,971,806 (1976) // С.А., 86, 5436 g (1977).
- [2] Европ. пат. 0,035,259 (1981) // С.А., 96, 199658 f (1982).
- [3] *Вартанян С.А., Норавян А.С., Жамагорцян В.Н.* // Изв. АН Арм. ССР, 1965, №18, с.124.