



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013134102/04, 19.07.2013

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.07.2013

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 19.07.2013

(45) Опубликовано: 10.12.2014 Бюл. № 34

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 2003/0195244 A1, 16.10.2003. RU
2425031 C1, 27.07.2011

Адрес для переписки:

150023, г.Ярославль, Московский пр., 88,
ФГБОУВПО "ЯГТУ"

(72) Автор(ы):

Чиркова Жанна Вячеславовна (RU),
Филимонов Сергей Иванович (RU),
Абрамов Игорь Геннадьевич (RU),
Кабанова Мария Валерьевна (RU)

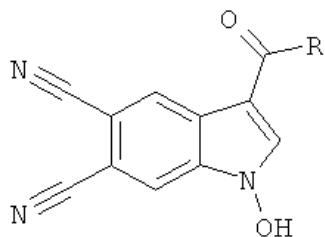
(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Ярославский государственный технический
университет" (ФГБОУВПО "ЯГТУ") (RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 1-ГИДРОКСИ-3-R-ИНДОЛ-5,6-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения
1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрилов
структурной формулы:

, где R=C₆H₅ или 4-

СН₃С₆H₄, или 4-ОСН₃С₆H₄, или 2-тиенил,
который включает две стадии, при этом на первой
стадии замещенные 4-нитро-5-(2-оксоэтил)
фталонитрилы реагируют с хлорокисью фосфора
POCl₃, взаимодействие указанных реагентов
протекает при температуре 90...110°C и мольном
соотношении 1:2-3, соответственно, в течение
2.5-5 часов в растворе ДМФА, затем реакцию
массу охлаждают, выливают в холодный 5...40-
ный % раствор гидрокарбоната натрия, далее

выпавший кристаллический осадок
отфильтровывают и перекристаллизовывают из
спирта, сушат на воздухе, а на второй стадии к
раствору двухлористого олова в
концентрированной соляной кислоте при
температуре 30...50°C при интенсивном
перемешивании прибавляют раствор полученного
4-замещенного 5-нитрофталонитрила в этиловом
спирте при мольном соотношении 2.8-4.5:1,
соответственно, и времени реакции 1-2 часа,
полученную реакцию массу охлаждают,
образовавшийся осадок 1-гидрокси-3-R-индол-
5,6-дикарбонитрилов отфильтровывают и
перекристаллизовывают из спирта, сушат на
воздухе. Технический результат: разработан
способ получения индол-дикарбонитрилов,
которые могут быть использованы в качестве
прекурсоров для синтеза биологически активных
веществ, для синтеза фталоцианинов,
гексазацикланов. 1 табл. 4 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: 2013134102/04, 19.07.2013

(24) Effective date for property rights:
19.07.2013

Priority:

(22) Date of filing: 19.07.2013

(45) Date of publication: 10.12.2014 Bull. № 34

Mail address:

150023, g.Jaroslavl', Moskovskij pr., 88, FGBOUVPO
"JaGTU"

(72) Inventor(s):

**Chirkova Zhanna Vjacheslavovna (RU),
Filimonov Sergej Ivanovich (RU),
Abramov Igor' Gennad'evich (RU),
Kabanova Marija Valer'evna (RU)**

(73) Proprietor(s):

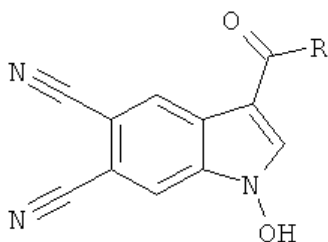
**Federal'noe gosudarstvennoe bjudzhetnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Jaroslavskij
gosudarstvennyj tekhnicheskij universitet"
(FGBOUVPO "JaGTU") (RU)**(54) **METHOD OF PRODUCING 1-HYDROXY-3-R-INDOLE-5,6-DICARBONITRILES**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of
producing 1-hydroxy-3-R-indole-5,6-dicarbonitriles of

structural formula:



where R=C₆H₅ or 4-CH₃C₆H₄, or 4-OCH₃C₆H₄, or 2-thienyl, which includes two steps, wherein at the first step, substituted 4-nitro-5-(2-oxoethyl)phthalonitriles react with phosphorus oxychloride POCl₃, reaction of said reactants takes place at 90...110°C and molar ratio of 1:2-3, respectively, for 2.5-5 hours in a

dimethylformamide solution, the reaction mass is then cooled, poured into a cold 5...40% sodium bicarbonate solution, further the crystalline precipitate is filtered and recrystallised from an alcohol, dried on air, and at the second step, tin dichloride solution in concentrated hydrochloric acid at 30...50°C is mixed with intense agitation with the a solution of the obtained 4-substituted 5-nitrophthalonitrile in ethyl alcohol in molar ratio of 2.8-4.5:1, respectively, and reaction time of 1-2 hours, the obtained reaction mass is cooled, the formed precipitate of 1-hydroxy-3-R-indole-5,6-dicarbonitriles is filtered and recrystallised from an alcohol and dried on air.

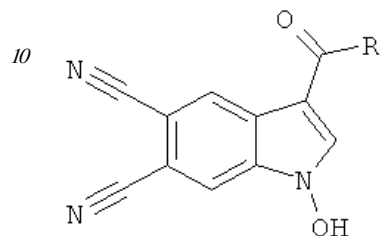
EFFECT: method of producing indole-dicarbonitriles, which can be used as precursors for synthesis of biologically active substances, for synthesis of phthalocyanines and hexazocyclanes.

1 tbl, 4 ex

Изобретение относится к способу получения новых азотсодержащих гетероциклических соединений, а именно 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрилов, которые могут быть использованы в качестве прекурсоров для синтеза биологически активных веществ, для синтеза фталоцианинов, гексазоцикланов.

5 Данные соединения являются новыми, и из уровня техники нам не известны способы получения таких соединений.

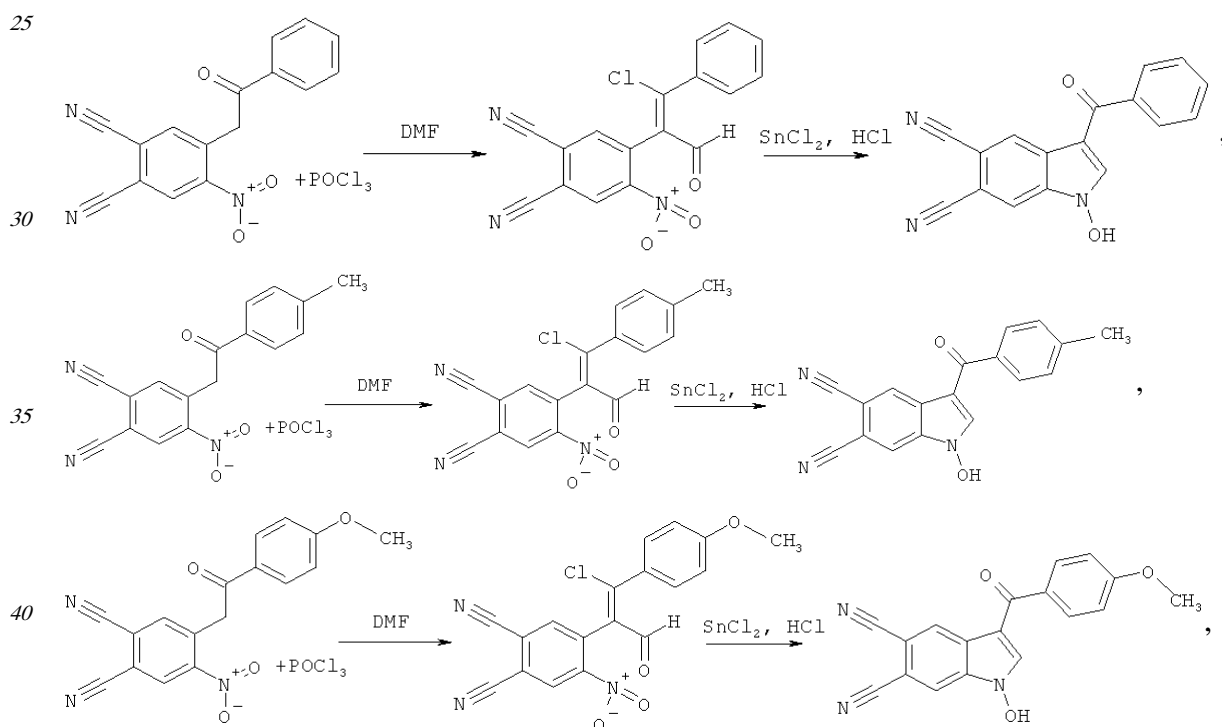
Задачей изобретения является разработка способа получения 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрилов структурной формулы:



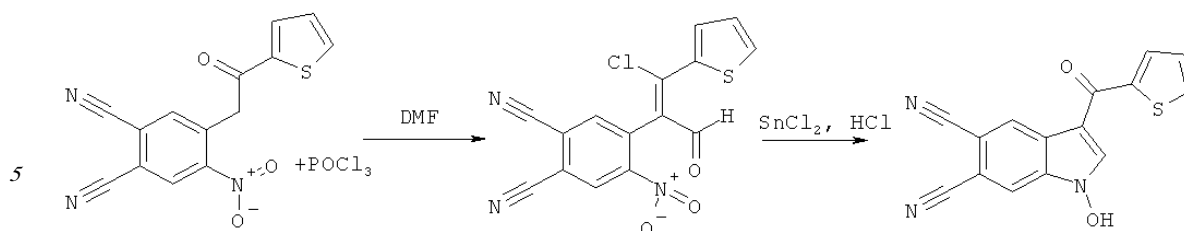
15 где R=C₆H₅ или 4-CH₃C₆H₄, или 4-OCH₃C₆H₄, или 2-тиенил.

Поставленная задача достигается тем, что способ синтеза 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрилов включает две стадии. На первой стадии при взаимодействии замещенных 4-нитро-5-(2-оксоэтил)фтало-нитрилов, полученных по патенту RU 2443681
20 С2, опуб. 27.02.2012, и хлорокиси фосфора POCl₃ происходит образование соответствующих 4-замещенных 5-нитрофтало-нитрилов. На второй стадии 4-замещенные 5-нитрофтало-нитрилы восстанавливают двухлористым оловом с получением 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрилов.

Вышеуказанные соединения получают следующей реакцией:



45



при условиях, описанных ниже.

На первой стадии взаимодействие реагентов протекает при температуре 90...110°C и мольном соотношении 1:2-3, соответственно, в течение 2.5-5 часов в растворе ДМФА. Полученную реакционную массу охлаждают, выливают в холодный 5...20-ый % раствор гидрокарбоната натрия. Выпавший кристаллический осадок 4-замещенного 5-нитрофтalonитрила отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Сушат на воздухе. На второй стадии к раствору двухлористого олова в концентрированной соляной кислоте при температуре 30...50°C при интенсивном перемешивании прибавляют раствор полученного 4-замещенного 5-нитрофтalonитрила в этиловом спирте при мольном соотношении 2.8-4.5:1, соответственно, и времени реакции 1-2 часа. Выпавший осадок 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрилов отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Сушат на воздухе.

Все приведенные отличительные признаки являются существенными, и только заявляемая совокупность признаков позволяет достичь технического результата.

Строение всех синтезированных соединений определено на основании совокупности данных ИК-, ЯМР-спектроскопий и масс-спектрометрии.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Пример 1. 3-бензоил-1-гидрокси-1H-индол-5,6-дикарбонитрил:

К раствору 0.018 моль POCl₃ в 3 мл ДМФА прибавляют 0.006 моль 4-нитро-5-(2-оксо-2-фенилэтил)фтalonитрила, перемешивают при температуре 100°C в течение 4 часов, затем реакционную массу охлаждают, выливают в холодный 10%-ый раствор гидрокарбоната натрия. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Сушат на воздухе. Далее к раствору 0.01 моль двухлористого олова в 2 мл концентрированной соляной кислоты прибавляют раствор 0.003 моль 4-[(E)-2-хлор-1-формил-2-фенилвинил]-5-нитрофтalonитрила в 2 мл спирта и перемешивают при температуре 40°C в течение полутора часов. Полученную реакционную массу охлаждают, а образовавшийся осадок 1-гидрокси-3R-индол-5,6-дикарбонитрила отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Получают 0.46 г (53% от теории) 3-бензоил-1-гидрокси-1H-индол-5,6-дикарбонитрила - аморфный осадок бледно-желтого цвета, T_{пл.}=205-206°C.

Пример 2. 1-гидрокси-3-(4-метилбензоил)-1H-индол-5,6-дикарбо-нитрил:

К раствору 0.018 моль POCl₃ в 3 мл ДМФА прибавляют 0.006 моль 4-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтил]-5-нитрофтalonитрила, перемешивают при температуре 105°C в течение 3.5 часов, затем реакционную массу охлаждают, выливают в холодный 15%-ый раствор гидрокарбоната натрия. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Сушат на воздухе. Далее к раствору 0.01 моль двухлористого олова в 2 мл концентрированной соляной кислоты прибавляют раствор 0.003 моль 4-[(E)-2-хлор-1-формил-2-(4-метилфенил)винил]-5-нитрофтalonитрила в 2 мл спирта и перемешивают при температуре 45°C в течение 2 часов. Полученную реакционную массу охлаждают, а образовавшийся осадок 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрила отфильтровывают

и перекристаллизовывают из спирта. Получают 0.72 г (80% от теории) 1-гидрокси-3-(4-метилбензоил)-1Н-индол-5,6-дикарбонитрила - аморфный осадок бледно-желтого цвета, $T_{пл.}=272-273^{\circ}\text{C}$.

Пример 3. 1-гидрокси-3-(4-метоксибензоил)-1Н-индол-5,6-дикарбо-нитрил:

К раствору 0.018 моль POCl_3 в 3 мл ДМФА прибавляют 0.006 моль 4-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил]-5-нитрофтalonитрила, перемешивают при температуре 110°C в течение 5 часов, затем реакционную массу охлаждают, выливают в холодный 20%-ый раствор гидрокарбоната натрия. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Сушат на воздухе. Далее к раствору 0.01 моль двухлористого олова в 2 мл концентрированной соляной кислоты прибавляют раствор 0.003 моль 4-[(E)-2-хлор-1-формил-2-(4-метоксифенил)винил]-5-нитрофтalonитрила в 2 мл спирта и перемешивают при температуре 50°C в течение 2 часов. Полученную реакционную массу охлаждают, а образовавшийся осадок 1-гидрокси-3-*R*-индол-5,6-дикарбонитрила отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Получают 0.68 г (71% от теории) 1-гидрокси-3-(4-метоксибензоил)-1Н-индол-5,6-дикарбонитрила - аморфный осадок бледно-желтого цвета, $T_{пл.}=291-293^{\circ}\text{C}$.

Пример 4. 1-гидрокси-3-(3-тиенилкарбонил)-1Н-индол-5,6-дикарбо-нитрил:

К раствору 0.018 моль POCl_3 в 3 мл ДМФА прибавляют 0.006 моль 4-нитро-5-[2-оксо-2-(3-тиенил)этилен]фтalonитрила, перемешивают при температуре 90°C в течение 2.5 часов, затем реакционную массу охлаждают, выливают в холодный 5%-ый раствор гидрокарбоната натрия. Выпавший кристаллический осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и перекристаллизовывают из спирта. Сушат на воздухе. Далее к раствору 0.01 моль двухлористого олова в 2 мл концентрированной соляной кислоты прибавляют раствор 0.003 моль 4-[(E)-2-хлор-1-формил-2-тиофен-2-илэтилен]-5-нитро-фтalonитрила в 2 мл спирта и перемешивают при температуре 30°C в течение 1 часа. Полученную реакционную массу охлаждают, а образовавшийся осадок 1-гидрокси-3-*R*-индол-5,6-дикарбонитрила отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта. Получают 0.42 г (48% от теории) 1-гидрокси-3-(4-метоксибензоил)-1Н-индол-5,6-дикарбонитрила - аморфный осадок бледно-желтого цвета, $T_{пл.}=234-235^{\circ}\text{C}$.

Физико-химические характеристики 1-гидрокси-3-*R*-индол-5,6-дикарбонитрилов приведены в Таблице 1.

Техническим результатом изобретения является получение новых химических соединений достаточной степени чистоты, которые могут быть использованы в качестве прекурсоров для синтеза биологически активных веществ, для синтеза фталоцианинов, гексазоцикланов.

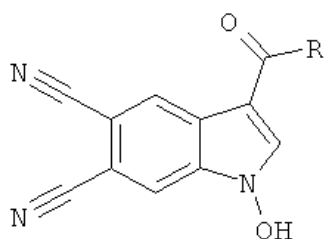
Таблица 1

Пример	R	$T_{пл.}, ^{\circ}\text{C}$	Выход, %	ИК-спектр (ν, cm^{-1})	Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}$ (%))	Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 δ , м.д., J/Гц)	Элементный анализ
1	2	3	4	5	6	7	8
1	C_6H_5	205-206	53	2742 (-ОН), 22290 (ОН), 1659 (C=O), 1613 (OC),		7.58 (t, 2H, H-3', H-5', J=7.6), 7.68 (t, 1H, H-4', J=7.8), 7.85 (d, 2H, H-2', H-6', J=7.8), 8.46 (s, 1H, H-4), 8.61 (s, 1H, H-2), 8.81 (s, 1H, H-7), 12.89 (s, 1H, NOH)	
2	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	291-293	71	2723 (-ОН), 2240 (ОН), 1665 (C=O),	Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 187.20, 162.59, 137.22, 133.64, 131.09, 129.07, 128.59, 124.80,	3,87 (s, 3H, OMe), 7.10 (d, 2H, H-3', H-5', J=8.7), 7.87 (d, 2H, H-2', H-6', J=8.7), 8.44 (s, 1H, H-4), 8.62 (s,	Найдено (%): C, 67.92; H, 3.32; N, 13.14. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$.

				1614 (C=C), 1582 (Ar).	117.16, 116.86, 116.58, 114.01, 110.80, 107.34, 106.63, 55.56.	1H, H-2), 8.77 (s, 1H, H-7), 12.86 (s, 1H, OH).	Вычислено (%): C, 68.14; H, 3.49; N, 13.24.	
5	3	4-CH ₃ C ₆ H ₄	272-273	80	2718 (-OH), 2229 (ON), 1731 (C=O), 1607, 1585 (Ar).	285 [M ⁺ -OH] (46), 270 (29), 194 (100), 155 (42), 155 (46). Спектр ЯМР ¹³ C (DMCO-d ₆ δ, м.д.): 188.26, 142.46, 137.61, 136.05, 133.73, 129.26, 128.92, 128.52, 124.72, 117.11, 116.91, 116.82, 110.70, 107.46, 106.81, 21.16.	2.42 (s, 3H, Me), 7.38 (d, 2H, H-3', H-5', J=8.0), 7.77 (d, 2H, H-2', H-6', J=8.0), 8.44 (s, 1H, H-4), 8.61 (s, 1H, H-2), 8.80 (s, 1H, H-7), 12.87 (s, 1H, OH).	Найдено (%): C, 71.53; H, 3.52; N, 13.88. C ₁₈ H ₁₁ N ₃ O ₂ . Вычислено (%): C, 71.75%; H, 3.68; N, 13.95.
10	4	2-тиенил	234-235	48	2703 (-OH), 2238 (ON), 1664 (C=O), 1614 (C=C), 1586 (Ar).	293 [M ⁺] (31), 276 [M ⁺ -OH] (27), 111 (100).	7.31 (d.d, 1H, H-4', J=3.9, J=4.9), 8.06 (d.d, 1H, H-3', J=4.9, ⁴ J=0.8), 8.07 (d.d, 1H, H-5', J=3.9, ⁴ J=0.8), 8.45 (s, 1H, H-4), 8.79 (s, 1H, H-2), 8.99 (s, 1H, H-7), 12.93 (s, 1H, OH).	Найдено (%): C, 61.32; H, 2.28; N, 17.24. C ₁₅ H ₇ N ₃ O ₂ S. Вычислено (%): C, 61.43; H, 2.41; N, 14.33.

Формула изобретения

Способ получения 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-дикарбонитрилов общей формулы:



где R=C₆H₅ или 4-CH₃C₆H₄, или 4-OCH₃C₆H₄, или 2-тиенил,

закрывающийся в том, что метод синтеза включает две стадии, при этом на первой
стадии замещенные 4-нитро-5-(2-оксоэтил)фталонитрилы реагируют с хлорокисью
фосфора POCl₃, взаимодействие указанных реагентов протекает при температуре
90...110°C и мольном соотношении 1:2-3, соответственно, в течение 2.5-5 часов в
растворе ДМФА, затем реакционную массу охлаждают, выливают в холодный 5...40-
ный % раствор гидрокарбоната натрия, далее выпавший кристаллический осадок
отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта, сушат на воздухе, а на второй
стадии к раствору двухлористого олова в концентрированной соляной кислоте при
температуре 30...50°C при интенсивном перемешивании прибавляют раствор
полученного 4-замещенного 5-нитрофталонитрила в этиловом спирте при мольном
соотношении 2.8-4.5:1, соответственно, и времени реакции 1-2 часа, полученную
реакционную массу охлаждают, образовавшийся осадок 1-гидрокси-3-R-индол-5,6-
дикарбонитрилов отфильтровывают и перекристаллизовывают из спирта, сушат на
воздухе.