

На правах рукописи

СОТНИКОВ АЛЕКСАНДР МИХАЙЛОВИЧ

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ ИНДОЛЬНОГО РЯДА НА ОС-  
НОВЕ ПРОДУКТОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ *ОРТО*-  
АЛКЕНИЛАНИЛИНОВ С ГАЛОГЕНСОДЕРЖАЩИМИ РЕАГЕНТАМИ

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук



Уфа - 2004

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН и Уфимском государственном нефтяном техническом университете.

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Гатауллин Р. Р.

Научный консультант: доктор химических наук,  
профессор  
Абдрахманов И. Б.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
доцент Зайнуллин Р. А.  
  
кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Султанова Р. М.

Ведущая организация: Башкирский государственный  
университет

Защита диссертации состоится 23 апреля 2004 года в 14<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке УНЦ РАН.

Автореферат разослан 23 марта 2004 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук



Ф. А. Валеев

Общая характеристика работы.

Актуальность. Гетероциклизация алкениланилинов и их производных под действием электрофильных реагентов является эффективным методом построения бензконденсированных гетероциклических систем, служащих ключевыми веществами для получения ряда биологически активных веществ, в том числе противоопухолевых препаратов. Для получения данных систем предложены реагенты, позволяющие синтезировать целевые продукты с высокими выходами. Но несмотря на широкое применение в лабораторных исследованиях в большинстве этих методов используются образующие высокотоксичные и трудноотделяемые побочные продукты - органические соединения селена, олова, а также тяжелые металлы. В то же время циклизация алкениланилинов под действием галогенсодержащих реагентов остается малоисследованной. Поэтому систематическое изучение взаимодействия орто-алкениланилинов с галогенами и разработка методов циклизации в новые гетероциклы в настоящее время имеет актуальность.

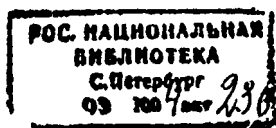
Работа выполнена в рамках плановых исследований Института органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, проведенных в соответствии с темой «Разработка новых методов направленной гетероциклизации алкенилариламинов» (№ государственной регистрации 01.20.00 13597), Уфимского государственного нефтяного технического университета в рамках программы «Государственная поддержка интеграции высшего образования и фундаментальной науки», Гранта президента РФ № HLLM488.2003.3 «На поддержку молодых российских ученых и ведущих научных школ», а также ГК № 36 (10002-251/П-09/118-141/010403-419) от 1 апреля 2003 «Синтез биологически активных природных соединений и их аналогов с целью создания эффективных препаратов медицинского и с/х назначения».

Цель работы. Исследование превращений орто-(алк-2-енил)- и орто-(алк-1-енил)анилинов и их производных под действием галогенирующих реагентов и разработка новых методов получения аналогов 1,2-дигидро-3-метиленидола, а также 2-циклогексенил-4-алкениланилинов - синтонов для синтеза 6-алкенилкарбазолов.

Научная новизна.

- Установлено, что структура продуктов взаимодействия N-сульфонил-, N-ацетил- и амидинпроизводных 2-(алк-1-енил)анилинов с молекулярным бромом, N-бромсукцинимидом, треп-бутил-N,N-дибромкарбаматом и дибромидом меди зависит от природы галогенирующего реагента, заместителя у атома азота, ортозаместителя ароматического ядра и строения алкенильного фрагмента. В результате этих реакций образуются продукт аллильного или винильного бромирования, анилинзамещенный циклопентенон, галогенэфир, метоксиаллиловый эфир, бензоксазин или хинозолин.

- Впервые установлено, что при алкенилировании анилинов пипериленом в присутствии избытка хлорида алюминия происходит преимущественное образование пара-алкениланилинов.



**Практическая значимость.** В результате проведенных исследований реакций гетероциклизации ортоалкениланилинов и их производных разработаны и предложены препаративные методы получения индольных гетероциклов с функционализированными заместителями; предложены оптимальные условия и реагенты для получения N-мезилатов анилинзамещенных циклопентенонов, орто-(бром)алкениланилинов.

**Апробация работы.** Результаты исследований доложены на Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2000 г., 2002 г.), региональной конференции «Молодых ученых, аспирантов и студентов посвященная 40-летию химического факультета Башгосуниверситета» (Уфа, 2002 г.), второй всероссийской научной internet-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем» (Уфа, 2003 г.), молодежной научной школе-конференции по органической химии «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2003 г.).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 2 статьи и тезисы 6 докладов.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Методы получения соединений индольного строения» (Глава 1), обсуждения результатов (Глава 2), экспериментальной части (Глава 3), выводов и списка цитируемой литературы. Ее содержание изложено на 124 страницах машинописного текста и включает список литературы из 138 наименований.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

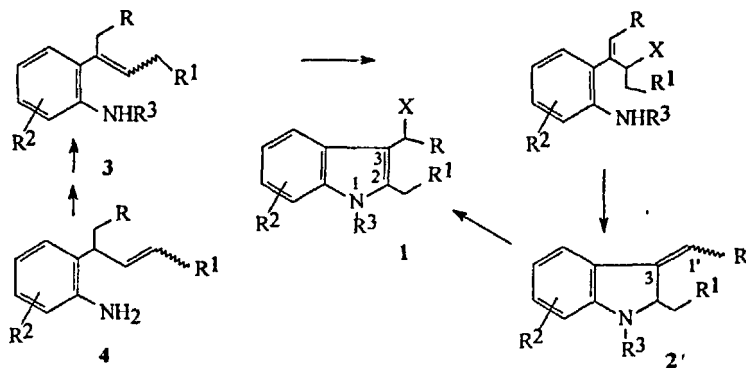
В синтезе некоторых биологически активных соединений индолы 1 с 3-(о>функционализированным)алкильным заместителем служат ключевыми веществами. Индолины 2 с экзо-расположенной олефиновой  $C^3-C^{1'}$ -связью для получения таких индолов могут оказаться особенно перспективными, так как обладают более широкими возможностями для введения разнообразных функциональных групп. Однако, применение таких олефинбвых систем ограничивается из-за высокой лабильности двойной связи и быстрой изомеризацией получаемых соединений в нормальный индол в условиях реакции циклизации, отсутствием приемлемого варианта наведения такой связи. Там, где удастся избежать изомеризации, выходы целевого продукта не высоки применяются тяжелые металлы или реагенты, образующие высокотоксичные трудно отделяемые побочные вещества. Поэтому работы, направленные на разработку высокоэффективных методов получения индолов с экзо-C=C-связью в настоящее время имеют свою актуальность.

Одним из легкодоступных объектов для применения в качестве исходных аминов для выхода к индолиновым системам с  $C^3=C^{1'}$ -двойной связью могут оказаться недостаточно исследованные в этом направлении алкениланилины 3 с

винильным расположением двойной связи (схема 1). Поэтому синтез и изучение свойств таких виниланилинов, имеет также и большое практическое значение.

Соединения с винильным расположением олефиновой связи 3 легко и с высокими выходами получают при нагревании соответствующих аллильных изомеров 4.

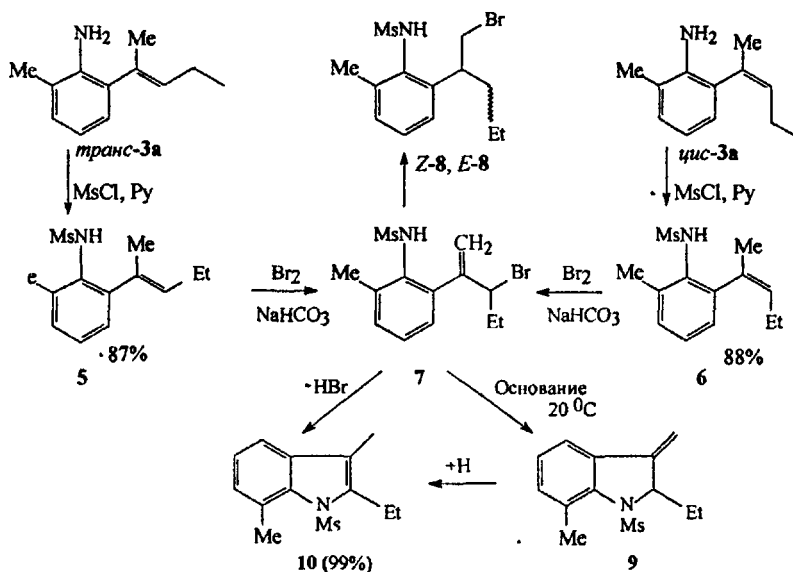
Схема 1



#### 1. Взаимодействие *M*-метансульфонил-2-(алк-1-енил)анилинов с галогенидами

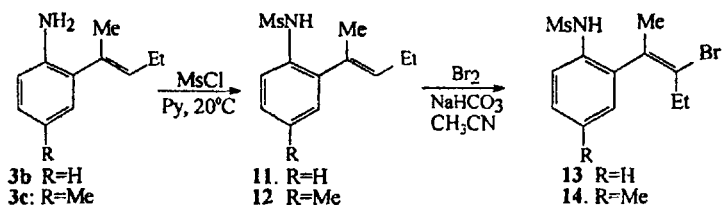
С целью разработки новых методов синтеза 3-метилениндолов мы изучали взаимодействие метансульфониламидов 5 и 6 с молекулярным бромом. Последние образуются при метансульфонилировании аминов *цис*-3а и *транс*-3а хлористым мезилом в пиридине с высокими выходами. Смесь изомеров *цис*-5б и *транс*-5а, полученных нагреванием амина 4а в присутствии КОН при 300°C разделяли на ректификационной колонке, с целью изучения влияния пространственной изомерии на прохождение реакций галогенирования.

При бромировании мезилатов 5 и 6 был получен относительно стабильный аллильный галогенид 7. В присутствии аминного основания ( $\text{Et}_2\text{NH}$  или  $\text{NH}_3$ ) бромид 7 легко дает индолин 9 с  $\alpha/\omega$ -метиленовой группой. В отсутствие же аминов соединение 7 самопроизвольно медленно циклизуется в индол 10 практически с количественным выходом-99%. Вероятно, реакция идет через стадию образования индолина 9. Было показано, что обработка последнего раствором  $\text{HBr}$  также приводит к индолу 10. Попытка очистки соединения 7 методом колоночной хроматографии на силикагеле, приводит к изомеризации в бромиды *Z*-8 и *E*-8, которые индивидуализировать не удается, соотношение их в смеси -1:1 (схема 2).

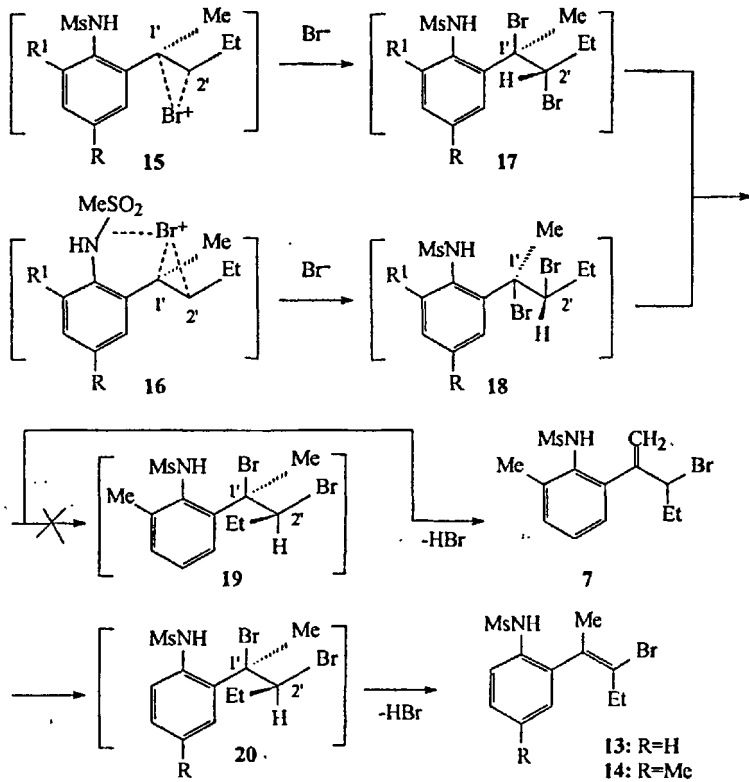


В отличие от алкенилтолуидинов 5 и 6, в качестве продуктов реакции сульфаниламидов 11 или 12 с  $\text{Br}_2$  получены только винильные бромиды 13 и 14 (схема 3).

Схема 3



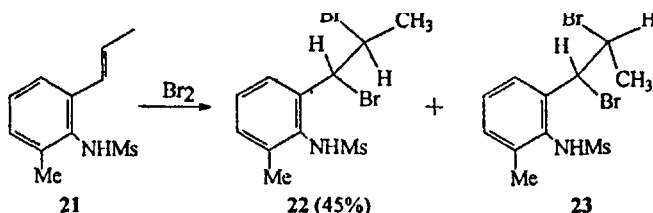
Такому различию в поведении мало отличающихся по структуре алкениланилидов 5, 6, 11 и 12 при взаимодействии с одним и тем же реагентом в одинаковых условиях можно, вероятно, дать следующее объяснение. Образование оиевых комплексов в реакциях олефинов с галогенами является общепринятым предположением. Исходя из этого, в нашем случае первоначально образующиеся координируемый или не координируемый сульфамидной группой  $\pi$ -комплексы 15 или 16 в результате *транс-атаки* анионом  $\text{Br}^-$  дают *транс*-дибромиды 17 или 18 (схема 4).



Следует допустить, что полученные дибромиды 17, 18 в отсутствии стерических препятствий могут свободно вращаться вокруг углерод-углеродной  $\text{C}'\text{-C}''$ -связи, углеродных атомов, несущих атомы галогена. В случае орто-толуидинов 5 или 6, вероятно, из-за стерических причин, которые создаются в результате отталкивания довольно объемной метансульфонильной группы метильным заместителем ароматического ядра в сторону дибромалкильного фрагмента, не происходит приобретение конформации 19, в которой могло бы произойти наиболее предпочтительное элиминирование с отрывом *транс*-расположенных по отношению друг к другу протона  $\text{H}''$  и брома  $\text{Br}'$ . Поэтому элиминирование идет в сторону образования терминального алкена 7. Когда отсутствует орто-метильный заместитель стерических затруднений для свободного вращения вокруг связи  $\text{C}'\text{-C}''$  не создается и поэтому дибромид 17 или 18 приобретает конформацию 20. В данной конформации происходит *транс*-элиминирование протона  $\text{H}''$  и галогена  $\text{Br}'$ , приводя в случае амидов 11 и 12 к винильным бромидам 13 и 14.

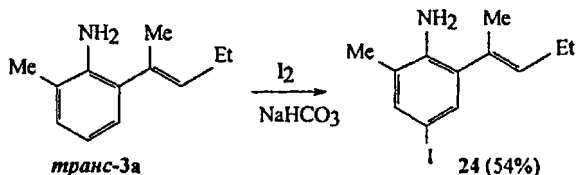
Следует отметить, что существенный вклад в возможность легкого элиминирования образующихся дибромидов вносит наличие *сс*-метильного звена в алкенильном фрагменте. При отсутствии этого заместителя элиминирование не наблюдается. Так, галогенирование *K*-метансульфонил-6-метил-2-[(*г*)-проп-1-енил]анилина  $\text{Br}_2$  в среде  $\text{CH}_3\text{CN}$  в присутствии  $\text{NaHCO}_3$ , приводит к смеси двух стерео-изомерных дибромидов 22, 23. *Эритро*-изомер 22 был выделен перекристаллизацией с выходом 45 % (схема 5).

Схема 5



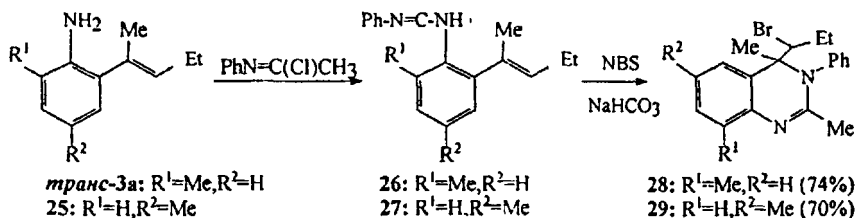
Попытка-получить индолин с *жз*-метиловой группой со свободным атомом азота действием  $\text{Br}_2$  на амин *транс*-3а приводит к смолаобразным продуктам из-за бурного протекания реакции. При действии же  $\text{I}_2$  в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  образуется соединение 24 (схема 6). Что, вероятно связано с отсутствием метансульфонильной группы.

Схема 6



При взаимодействии алкениланилинов *транс*-3а, 25 с 1-хлор-1-(*M*-фенил)-иминоэтаном образуются соответствующие амидины 26, 27. Реакция амидинов 26 и 27 с  $\text{Br}_2$  идет бурно, и выделить продукты взаимодействия не представляется возможным. Действие же NBS на *сцис*-пентенильные производные 26, 27 селективно приводит к циклизации в 4*H*-4-(*Г*-бромпропил)-3-фенил\иназолины 28, 29, выход которых после хроматографической очистки составил -70% (схема 7).

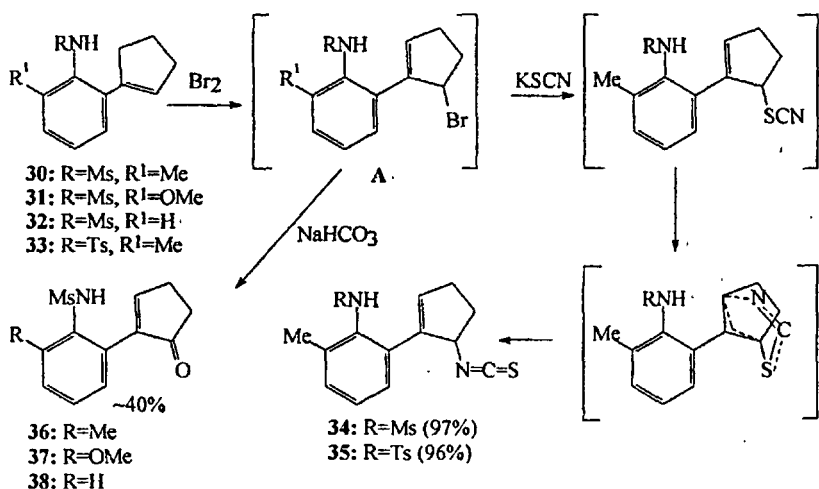
Схема 7





При изучении реакции галогенирования циклопентеновых аналогов выявлены её другие неожиданные направления. Так, при бромировании сульфониламидов 30-33 1 экв. молекулярного брома в MeCN в присутствии KSCN получены соединения 34, 35 с высокими выходами. Образование изогиоционатов 34, 35 очевидно протекает через несколько стадий. При взаимодействии с  $\text{Br}_2$  как в присутствии KSCN так и  $\text{NaHCO}_3$  первоначально образуется аллильный бромид А. Далее, в зависимости от условий, реакция идет по двум направлениям. В случае KSCN происходит замещение неустойчивого атома брома на SCN-группу, которая в свою очередь претерпевает аллильную перегруппировку и дает соединения 34, 35. В присутствии же  $\text{NaHCO}_3$ , замещение брома не происходит и в качестве основного продукта реакции образуются сопряженные кетоны 36-38. При действии 1 моля  $\text{Br}_2$ , реакционная смесь состоит из кетона и не прореагировавшего исходного амида (схема 8).

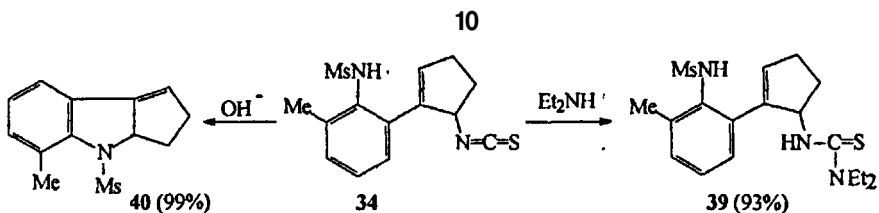
Схема 8



Образование кетонов в условиях бромировании алкиланилинов в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  в литературе не описано. Известные реакции стильбена и производных дифенилэтана с  $\text{Br}_2$ ,  $\text{I}_2$  или же  $\text{HBr}$  приводят к дифенилэтандикетонам при 110-155 °C. Все эти реакции, а также окисление бензилбромидов по Корнблему в альдегиды проходят в диметилсульфоксиде и условия в этих примерах существенно отличаются от приводимых в нашей работе.

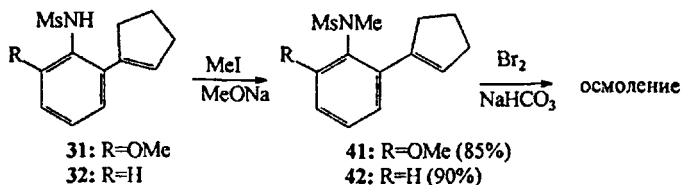
При конденсации 34 с  $\text{Et}_2\text{NH}$  идет присоединение по углеродному атому в NCS-группе с образованием соединения 39. Взаимодействие соединения 34 с KOH при кипении ацетонитрила приводит к отщеплению  $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$  группы и циклизации в соединение с ненасыщенной  $\text{C}^{\text{sp}}=\text{C}^{\text{sp}}$ -олефиновой связью 40 (схема 9).

Схема 9



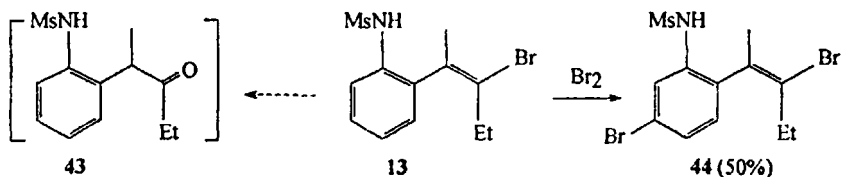
Было обнаружено, что в случае наличия у атома азота метильной группы кетон не образуется. Так, при взаимодействии соединений 41, 42, полученных метилированием амидов 31, 32 с Br<sub>2</sub> в тех же условиях происходит осмоление реакционной массы (схема 10).

Схема 10



Вероятно, образование кетона при галогенировании N-мезилатов циклопентениланилинов связано со структурными особенностями циклопентенового фрагмента. Поскольку другие циклические или ациклические аналоги в этих реакциях кетоны не дают. Так, при попытке получения аналогичного циклопентенильным, кетона 43 из винильного бромида 13 добавлением галогена, происходит бромирование в ме/яа-положение ароматического ядра с образованием соединения 44. Вероятно, (+I)-эффект бромвинильного фрагмента в амиде 13 превосходит слабовыраженный (+I)-эффект метансульфониламидного звена (схема 11), что способствует направлению галогена в мета-положение.

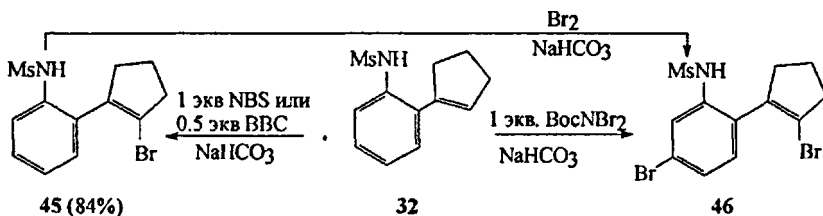
Схема 11



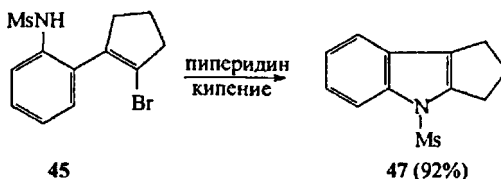
Нами обнаружено образование винильных бромидов при взаимодействии N-мезилата 32 с трет-бутил-N,N-дибромкарбаматом (ВВС), новым реагентом, который недавно был предложен для аминобромирования терминальных олефинов. Так, реакция сульфониамида 32 с 1 эквивалентом ВВС дает дибромид 46 с высоким выходом. При снижении количества ВВС до 0.5 экв. удастся получить монобромид 45 с выходом 85%. Причем, в случае применения 1 экв второй галоген замещает водород в ароматическом ядре. Соединение 45 образуется также в реакции сульфониамида 33 с 1 экв NBS с высоким выходом. При дей-

ствии молекулярного брома, монобромид 45 практически количественно превращается в дибромид 46 (схема 12).

Схема 12

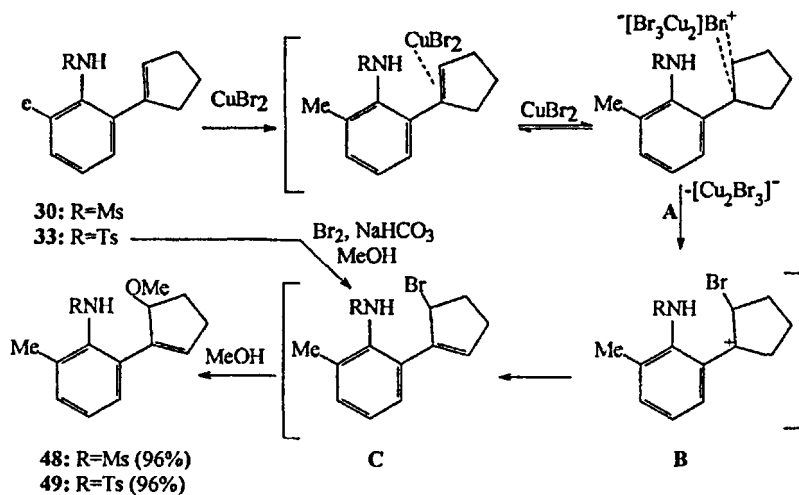


При кипячении бромида 45 в пиперидине в течении 4 ч с выходом 92% образуется тетрагидроциклопент[б]индол 47.



Поскольку механизм образования кетонов 36-38 оставался не выясненным, нами были проведены дополнительные исследования по установлению вероятной структуры промежуточной молекулы, которая подвергается дальнейшему окислению в карбонильное соединение. Для этого мы изучили две реакции. Было установлено, что N-мезилат и N-тозилат циклопентениланилина 30, 33 подвергаются легкому окислению при перемешивании в метаноле в присутствии  $\text{CuBr}_2$  с образованием метиловых эфиров 48 или 49 с высоким выходом. Механизмы, превращения олефинов под действием бромида меди достаточно хорошо изучены для циклопентадиена. Основываясь на литературных данных и проведенные эксперименты с аллильным бромидом циклогексениланилина позволили предположить, что данная реакция и в нашем случае идет последовательно через несколько стадий. На начальной стадии образуется переходный комплекс А, от которого отрывается частица  $[\text{Cu}_2\text{Br}_3]^-$  и образуется соединение В, где имеется положительный заряд на атоме углерода С-1'. Следующей стадией является замещение атома брома на  $\text{OCH}_3$ -группу. Присоединение отрицательной частицы по положительно заряженному атому углерода по видимому невозможно, из-за стерических затруднений связанных с наличием объемных сульфамидных групп, происходит стабилизация карбокатиона С с выбросом протона (схема 13).

Схема 13

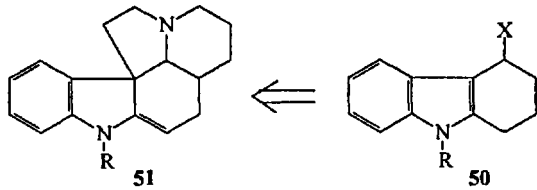


В случае бромирования анилидов 30, 33 молекулярным бромом реакция идет также через стадию образования аллильного бромида С, который подвергается легкой трансформации в результате замещения чрезвычайно подвижного атома брома. Структура продукта замещения галогена зависит от присутствующей в растворе нуклеофильной компоненты. Проведенное нами бромирование тозилата 33 в метаноле практически с количественным выходом дает метоксильное производное 49. Вероятно, когда в растворе вместо метанола присутствует вода, нуклеофильной частицей является ОН-группа воды и получаемые нами кетоны 36-38 могут быть результатом последующего окисления аллильного спирта галогеном.

Реакция циклогексенильных аналогов с  $\text{Vn}$  приводит к аллильным бромидам, которые оказались ценными промежуточными веществами в синтезе труднодоступного другими методами 1,2,3,9а-тетрагидрокарбазола и позволило нам предложить новый способ получения тетрагидрокарбазолов варьируя условия реакции.

## 2. Новый способ получения М-мезил-1,2,3,9а-тетрагидрокарбазола

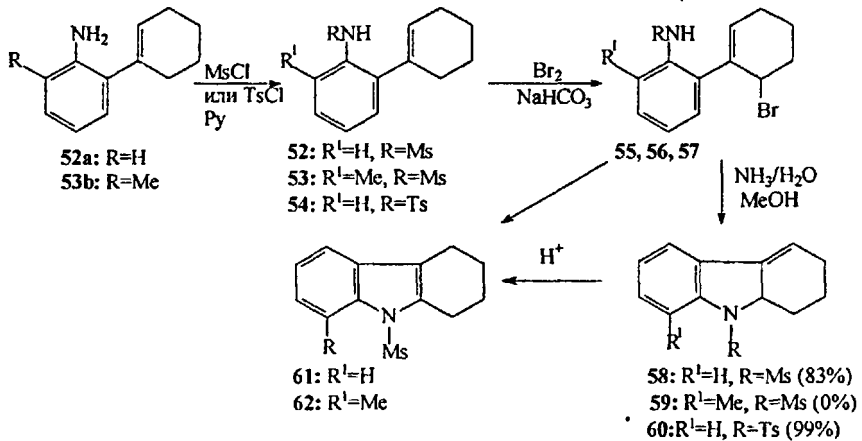
Некоторыми зарубежными исследователями интенсивно ведутся работы по разработке методов получения известных природных алкалоидов, в частности пентациклических систем 51» составляющих основу некоторых высокоэффективных противоопухолевых веществ. Ретросинтетический анализ показывает, что такие системы могут быть получены из 4-замещенных тетрагидрокарбазолов 50.



Попытки получения тетрагидрокарбазола 58 зарубежными исследователями, применяя образующий трудно отделяемые и высокотоксичные побочные продукты  $\text{BHSiH}$  привели к смеси тетрагидрокарбазолов 58 и 61 с выходами 46 и 23%, соответственно.

Нами было обнаружено, что образующийся в реакции суфониламида 52 с  $\text{Br}_2$  аллильный галогенид 55 без растворителя в течение ~5 дней самопроизвольно превращается в 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол 61 практически с количественным выходом. При растворении соединения 55 в метаноле и прибавлении водного аммиака, а также под действием органического основания ( $\text{Et}_2\text{NH}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ), происходит циклизация в 1,2,3,9a-тетрагидрокарбазол 58 с выходом 85%. Подкисление раствора гетероцикла 58 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  бромистоводородной кислотой приводит к тетрагидрокарбазолу 61 (схема 14).

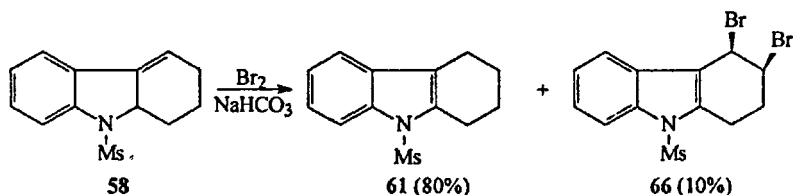
Схема 14



Менее устойчивый аллильный галогенид 56 получается при bromировании циклогексенильного производного орто-толуидина 53. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  смеси продуктов реакции амида 53, снятого по прошествии 2-х часов после окончания bromирования соотношение соединений 56 и 62 составляет -1:1. Полное превращение же аллильного бромида 56 в тетрагидрокарбазол 62 происходит за 24 часа. Тетрагидрокарбазол 59 в данной реакционной смеси не обнаруживается. Вероятно, ароматизация соединения 56 в индол 62 под действием выделившегося  $\text{HBr}$  происходит мгновенно.

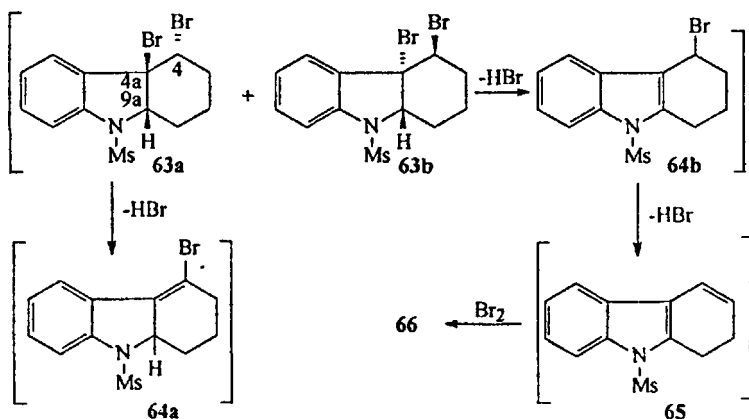
С целью приложения реакции бромирования циклогексенилсульфанилида 52 для синтеза 4-замещенного карбазола мы исследовали превращения гетероцикла 58. Попытка галогенирования соединения 58 молекулярным бромом в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  в MeCN приводит к сложной смеси продуктов, в которой преобладающим веществом является тетрагидрокарбазол 61 (схема 15).

Схема 15



Прибромировании субстрата 58 возможно образование как дибромидов **63а**, так и **63б**, соотношение которых в данных условиях трудно установить. Очевидно, что в условиях гетерофазной системы, выделяющийся в результате элиминирования дибромидов **63а** или **63б** бромистоводородная кислота успевает прореагировать с молекулами исходного карбазола 58 изомеризуя его в гетероцикл 61 до того, как произойдет нейтрализация гидрокарбонатом натрия. Целевой бромид **64б** может образоваться при элиминировании дибромидов **63б**. Однако, вероятно, соединение **64б** неустойчиво и разлагается с образованием дигидрокарбазола 65. Соединение 65 реагирует с  $\text{Br}_2$ , что приводит к *цис*-дибромиду 66, который выделен с выходом около 10% (схема 16).

Схема 16

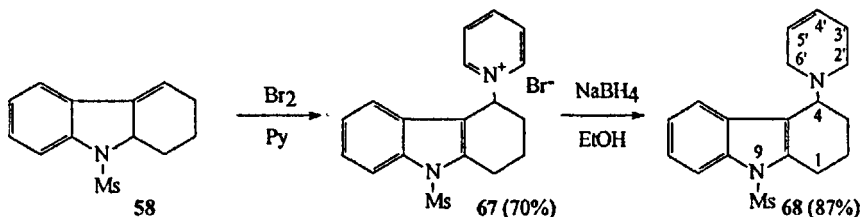


Высокая подвижность атома галогена в бромиде **64б** доказывается тем, что при бромировании гетероцикла 58 в присутствии пиридина образуется исключительно четвертичная соль 67. Соль 67, вероятно, образуется в последующей реакции кватернизации бромидов **64б** с пиридином. Образование такой соли

достаточно легким путем создает неплохие перспективы её применения в синтезе гетероциклов, труднодоступных другими методами.

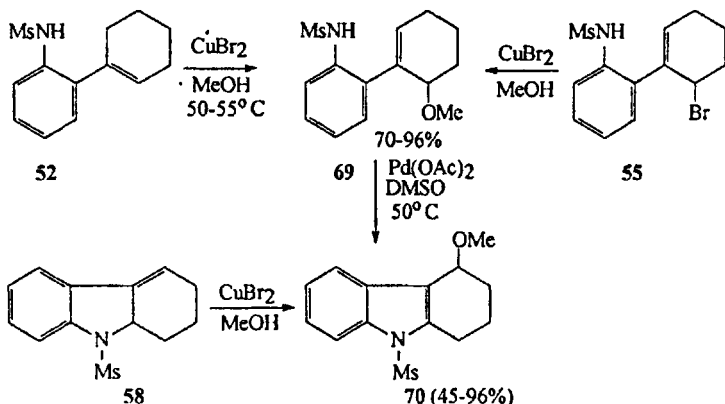
Одним из направлений синтетического приложения превращений этой соли является получение 4-пиперидинилзамещенных карбазолов, имеющих ненасыщенную С=C-связь в пиперидиновом кольце. Как известно, четвертичные соли пиридиния в реакции с  $\text{NaBH}_4$  дают N-замещенные 4,5-дигидропиридины. С целью превращения четвертичной соли в 4-аминозамещенный тетрагидрокарбазол мы применили эту реакцию для восстановления гетероцикла 67. При обработке четвертичной соли 67 боргидридом натрия в этаноле при  $0^\circ\text{C}$  образуется соединение 68 с высоким выходом (схема 17).

Схема 17



Учитывая высокую подвижность двойной связи в тетрагидрокарбазоле 58 с целью однозначного доказательства протекания реакции с образованием 4-замещенного карбазола нами был проведен синтез 4-метокси-1,2,3,4-тетрагидрокарбазола 70 двумя путями. При взаимодействии гетероцикла 58 с  $\text{CuBr}_2$  в MeOH образуется соединение 70 с хорошим выходом. Это же соединение можно получить при циклизации метилового эфира 69 под действием ацетата палладия (схема 18).

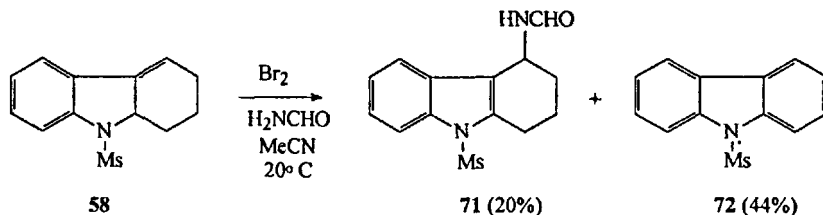
Схема 18



Попытки получения 4-аминозамещенных тетрагидрокарбазолов исходя из амида 58 другими способами оказались менее удачными. Так, при галогениро-

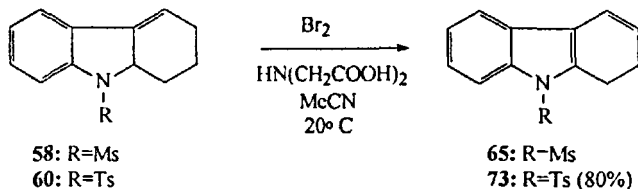
вании тетрагидрокарбазола 58 в присутствии формамида в ацетонитриле молекулярным бромом в положение С-4 вводится амидный фрагмент HNCHO. Наряду с целевым веществом 71 в реакционной смеси выделен также карбазол 72. Образование гетероцикла 72, вероятно, связано с легкой ароматизацией образующегося в этой реакции дигидрокарбазола 65 (схема 19).

Схема 19



Бромирование амида 58 в присутствии иминодиуксусной кислоты  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{COOH})_2$  обнаружило другое направление реакции. В этом случае основным продуктом реакции был выделен малоустойчивый дигидрокарбазол 65. Соединение 65 претерпевает дальнейшие превращения даже при обработке реакционной смеси водой. Однако, то обстоятельство, что иминодиуксусная кислота не растворима в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  позволило нам зафиксировать спектральные характеристики соединения 65. Однако, дальнейшая очистка этого соединения невозможна. Поэтому для изучения влияния защитной группы на устойчивость образующегося дигидрокарбазола, вместо метансульфогруппы нами была применена толуолсульфаниловая защитная группа, которая как оказалось, серьезно увеличивает стабильность образующегося дигидрокарбазола, получаемого при бромировании в тех же условиях тетрагидрокарбазола 60. Полученный карбазол 73 устойчивее метансульфанильного аналога 65 достаточно длительное время и был выделен методом колоночной хроматографии в индивидуальном виде (схема 20).

Схема 20

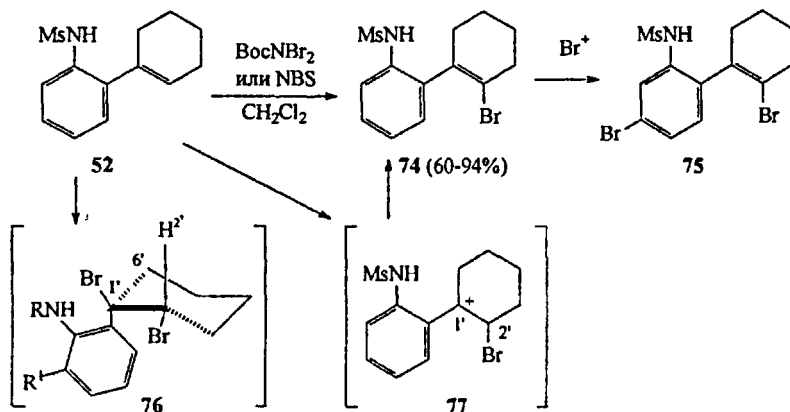


При исследовании реакции сульфониламида 52 с NBS, оказалось, что она идет по аналогичному механизму циклопентенового гомолога 32 и приводит к винильному бромиду 74 с хорошим выходом. Это же соединение в смеси с бромированным в ароматическое ядро дибромидом 75 получено в реакции вещества 52 с ВВС. Образование этих продуктов позволяет нам предположить разные



механизмы реакций амида 52 с  $\text{Br}_2$  и NBS, ВВС. По нашему мнению, при взаимодействии амида 52 с молекулярным бромом реакция идет по механизму 1,2-/иранс-присоединения приводя к дибромиду 76 с /я/юис-ориентацией атомов брома. Дибромид 76 неустойчив и подвергается элиминированию. При этом происходит отщепление атома брома от третичного узлового углеродного атома  $\text{C}^{1'}$  и протона. Наиболее предпочтительным направлением должен был быть отрыв более "кислого" протона, находящегося у углеродного атома  $\text{C}^{2'}$ . Но поскольку по правилу Зайцева цис-элиминирование не может осуществиться, происходит отрыв протона от углерода противоположной стороны  $\text{C}^{6'}$ . В результате которого образуются аллильные бромиды 55-57. В случае взаимодействия амида 52 с NBS или ВВС аниона  $\text{Br}^-$  в реакционной среде нет и для карбокатиона 77 правило Зайцева разрешает транс-элиминирование с отрывом протона  $\text{H}^{2'}$  и атома  $\text{Br}^{1'}$ , в результате которого становится возможным образование винильного бромида 74 (схема 21).

Схема 21

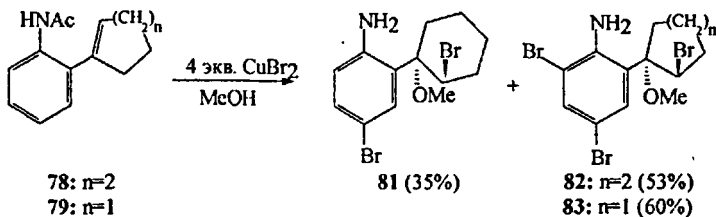


Таким образом, обнаружены реакции, специфично протекающие при галогенировании амидин- или сульфамидных производных орто-(алк-1-енил)- и ор/я0-(циклоалк-1-енил)анилинов, приводящие в зависимости от структурных факторов к продуктам циклизации в хиназолины, индолины, индолы или окислению алкенильного звена в кетон. Разработан препаративный способ получения N-метил-7-метил-3-метил-2-этилиндола и 1,2,3,9а-тетрагидрокарбазола реакцией N-метил-2-(алк-1-енил)анилинов с  $\text{Br}_2$  и последующей обработкой продуктов галогенирования аминами.

### 3. Взаимодействие 2-(циклоалкен-1-ил)- и 1М-ацетил-2-(циклоалкен-1-ил)анилинов с $\text{CuBr}_2$

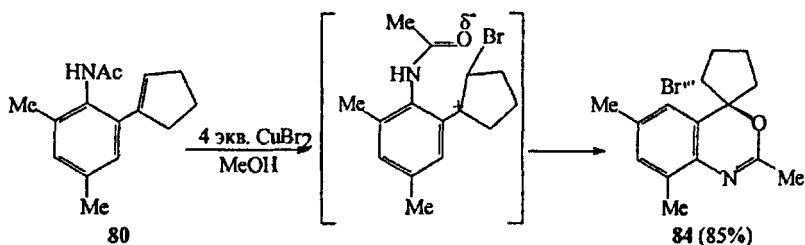
Ацетильная группа является более удобным аминопротектором по сравнению с алкилсульфонильной, поскольку она легче удаляется при действии кислотных или щелочных реагентов. Однако, применить в этом случае по аналогии с выше описанными сульфониламидами галогены для получения соответствующих аллилбромидов не удастся, так как ранее было показано, что при этом образуются 3,1-бензоксазины с высокими выходами. Поэтому в поисках метода получения метоксиаллиловых эфиров, подобных мезилатам 48, 73 и тозилату 49, для последующей их циклизации в индолы, нами изучалось взаимодействие ацетанилидов 78-80 с  $\text{CuBr}_2$  в метаноле. При этом обнаружено anomальное протекание реакции с образованием бромэфиров 81-83, причем одновременно происходит и неожиданный процесс деацетилирования. Так, в случае амида 78, при использовании 1 экв.  $\text{CuBr}_2$  в  $\text{MeOH}$  при 40-50°C реакция идет достаточно долго и не удается добиться полной конверсии исходного амида. В то же время, при использовании 4 экв.  $\text{CuBr}_2$  хотя и достигается полная конверсия, однако при этом из реакционной смеси были выделены бромэфир 81 и продукт галогенирования в ароматическое ядро 82. При реакции анилида 79 с  $\text{CuBr}_2$  в тех же условиях, удалось выделить только соединение 83. Удаление ацетильной группы в ходе реакции, вероятно, объясняется реакцией перэтерификации под действием выделяющейся бромистоводородной кислоты (схема 22).

Схема 22



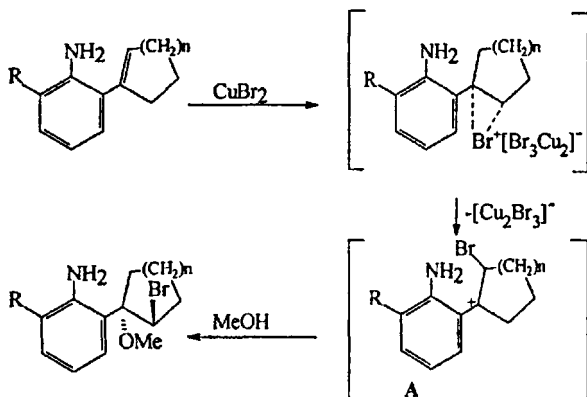
В случае же N-ацетил-2-(циклопентен-1-ил)-4,6-диметиланилина 80 с 4 экв.  $\text{CuBr}_2$  наблюдается образование бензоксазина 84, что возможно связано с общим положительным индуктивным эффектом метильных групп ароматического ядра, который приводит также к увеличению нуклеофильных свойств атома кислорода амидной группы в молекуле (схема 23).

Схема 23



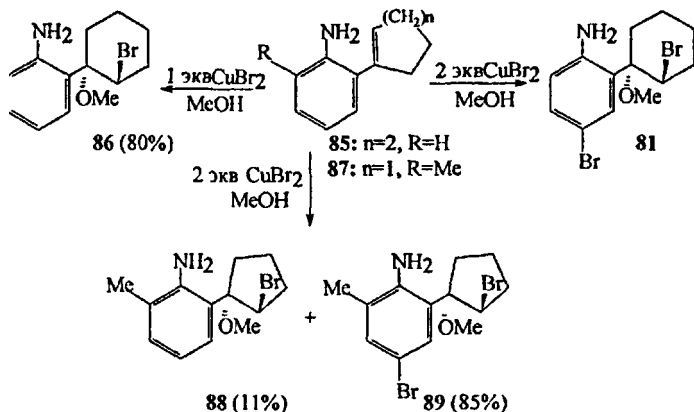
В отличие от этого, взаимодействие соединения 85 с 2 экв.  $\text{CuBr}_2$  в среде  $\text{MeOH}$  дает дибромэфир 81, а с 1 экв. монобромэфир 86. Подобная ситуация наблюдается и в случае циклопентениланилина 87, где вместо ожидаемого циклопент[б]индола образуются бромэфиры 88,89 (схема 25). Механизм образования подобных структур представляется нам следующим. В отличие от *N*-метан и *N*-толуолсульфамидов 30, 33 в данном случае нет объемной аминопротекторной группы и стабилизация карбокатиона А происходит при присоединении частицы  $\text{Br}^+$  с отрицательным зарядом по положительно заряженному атому углерода (схема 24).

Схема 24



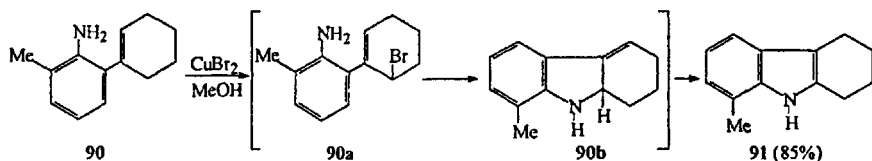
Поскольку как в первом, так и во втором случае реакция внутримолекулярной конденсации не идет, вероятно, метоксигруппа и атом брома имеют транс-расположение. При таком расположении заместителей в циклоалкильном фрагменте в результате стерических факторов отсутствует необходимое для циклизации условие наибольшего сближения атомов азота и углерода **C-2'**

Схема 25



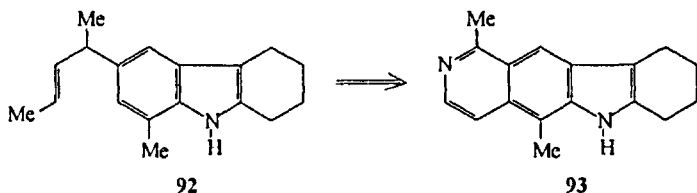
При взаимодействии амина 90 с  $CuBr_2$  в MeOH образуется тетрагидрокарбазол 91 без аминопротекторной группы с хорошим выходом. Вероятно, в первоначально образующемся бромиде 90а из-за отталкивающего влияния метильного заместителя  $NH_2$ -группы обеспечивается наибольшее сближение атома азота и С-6 углеродного атома с последующей циклизацией в индолин 90б, который изомеризуется в карбазол 91 (схема 26).

Схема 26



#### 4. Синтез 6-алкенилгексагидрокарбазолов

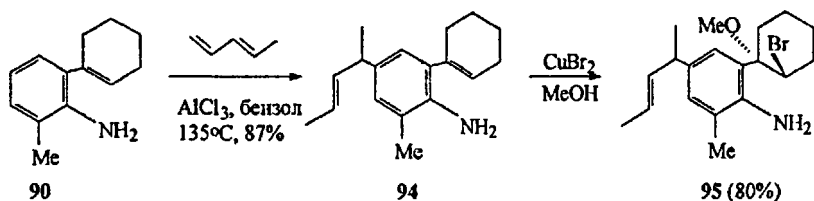
Обнаруженный нами этот неожиданный метод гетероциклизации мы хотели применить для получения гексагидрокарбазола 92, который можно было бы использовать как промежуточное вещество в синтезе соединений оливаинового ряда 93.



Для этого из циклогексенитолуидина 90 реакцией с пипериленом в бензоле в присутствии  $AlCl_3$  получили диалкенилированный амин 94 с выходом

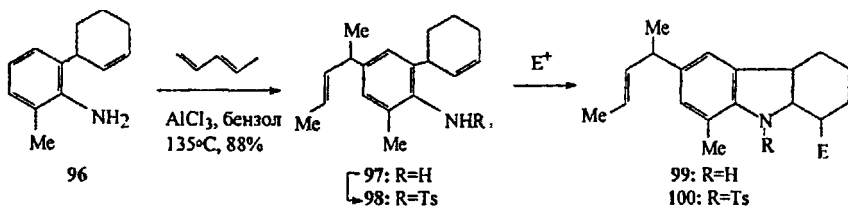
87%. Однако, взаимодействие последнего с  $CuBr$  в  $MeOH$  дает только бромэфир 95 (схема 27).

Схема 27



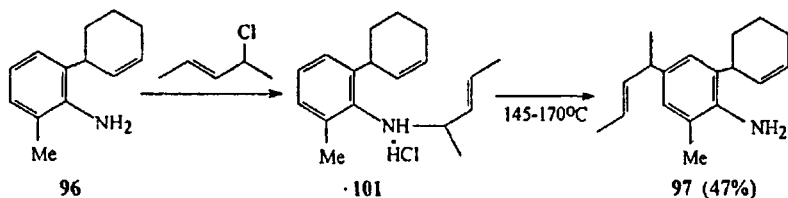
Примененный для получения диалкениланилина 94 метод оказался эффективным и для синтеза аллильного изомера 97 из циклогексенилтолуидина 96. Алкинирование последнего пипериленом в присутствии  $AlCl_3$  приводит к анилину 97 с выходом 88%. Циклизация амина 97 и, полученного из него тозилата 98, под действием электрофильных реагентов приводит к карбазольным структурам 99, 100. Причем, -пентенильный фрагмент в данных условиях не затрагивается (схема 28).

Схема 28

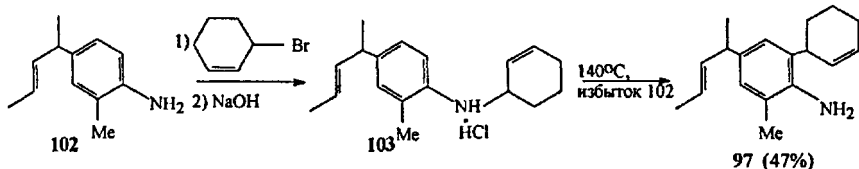


В более ранних работах по этому направлению, мы получали соединение 97 реакцией орто-циклогексениланилина 96 и 4-хлорпентена-2 с последующей, перегруппировкой N-алкениланилина 101, при этом выход составил 47% (схема 29).

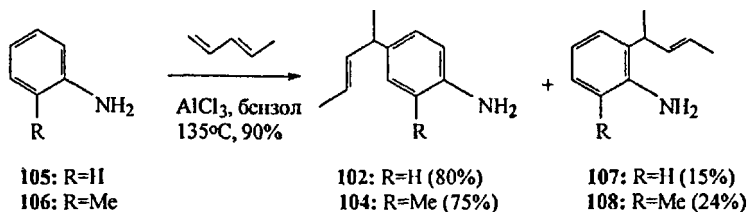
Схема 29



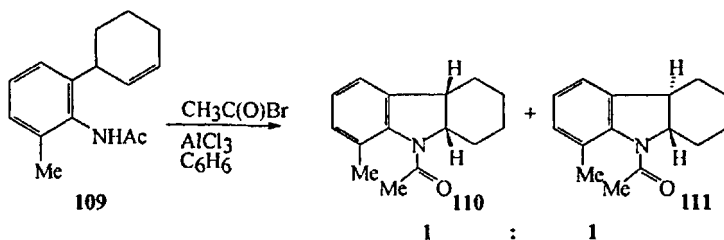
В случае использования шра-пентениланилина 102 для синтеза амина 97 выход также составил 47%. Однако, в данном случае исходный амин 102 является минорным продуктом аминоперегруппировки Кляйзена и выход его составляет 10-20% (схема 30).



Для увеличения выхода аминов **102**, **104** мы алкилировали анилины **105**, **106** пипериленом в присутствии избытка  $\text{AlCl}_3$ , при этом образовалась смесь *орто*- и *пара*-изомеров, соотношение которых резко отличается от полученных в условиях перегруппировки Кляйзена и составляет ~85:15. Однако, проблема разделения изомеров остается нерешенной (схема 31).

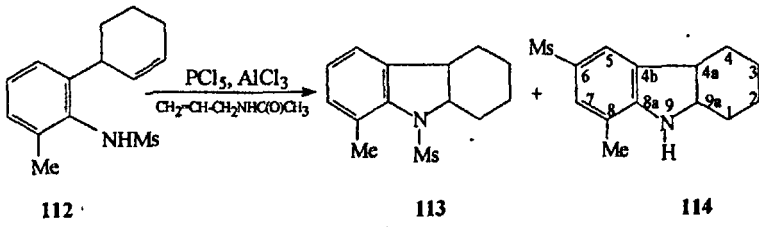


В поисках приемлимого метода получения 4-замещенных анилинов мы попытались синтезировать 6-ацетил-8-метилкарбазол непосредственным ацилированием N-анилида **109** бромистым ацетилем в условиях реакции Фриделя-Крафтса, что приводит только к образованию стерео-изомерных гексагидрокарбазолов **110**, **111** с *цис*- и *транс*-сочленением колец (схема 32).



общий выход 65-70%

А при взаимодействии мезилата **112** с 1-(М-аллил)-1-хлорэтанаминимом в присутствии  $\text{PCl}_5$  и  $\text{AlCl}_3$  при  $130^\circ\text{C}$  в течении 5 часов, оказалось, что реакционная смесь содержит гексагидрокарбазолы **113** и **114** в соотношении 3:1 соответственно. В данном случае оказался интересным тот факт, что образующийся гексагидрокарбазол **113** претерпевает миграцию  $\text{MeSO}_2$ -фрагмента в 6-положение ароматического ядра и дает гетероцикл **114** (схема 33).



ВЫВОДЫ

1. Изучено взаимодействие N-замещенных 2-(алкен-1-ил)- и 2-(циклоалкен-1-ил)анилинов с галогенсодержащими реагентами; на основе образующихся продуктов предложены новые методы получения аналогов 3-метилениндола.
2. Обнаружено, что в реакции N-метансульфонил-2-(алкен-1-ил)анилинов с бромом при наличии в *орто*-положении ароматического ядра метильного заместителя, образуется аллильный бромид, тогда как в отсутствие этого заместителя - исключительно продукт винильного бромирования.
3. Установлено, что взаимодействие K-сульфониланилидов-(2-циклопентен-1-ил)анилинов с бромом в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  приводит к анилинциклопентенону, а в присутствии  $\text{KSCN}$  к анилинизотиоцианатам.
4. Разработаны новые препаративные методы получения N-сульфонамид-1,2,3,9a-тетрагидрокарбазолов и N-мезил-2,3,3a,4-тетрагидроциклопент[б]-индола, изучен ряд их превращений.
5. Обнаружено, что взаимодействие M-сульфонамид-2-(циклоалк-1-енил)анилинов с дибромидом меди в среде  $\text{MeOH}$  приводит к образованию метоксиаллильных эфиров, а в случае N-ацетамидов-, или в отсутствие защитной группы - к соответствующим бромэфирам.
6. Показано, что взаимодействие 2-(циклогексенил)-*орто*-толуидинов с пиперидином в присутствии  $\text{AlCl}_3$  дает исключительно 4-пентенилзамещенные производные ортоциклоалкениланилины с высокими выходами.



**Основные результаты диссертации изложены в публикациях:**

1. Rail R. Gataullin, Alexander M. Sotnikov, Ildus B. Abdrakhmanov, Genrikh A. Tolstikov. New synthesis of 9-methanesulfonyl-1,2,3,9a-tetrahydro- and 1,2,3,4-tetrahydrocarbazoles from *m*-methanesulfonyl-2-(cyclohex-1-enyl)aniline. // Mend. Commun. - 2003. - № 5. - P. 235-236.
2. Гатауллин Р.Р., Сотников А.М., Фатыхов А.А., Кантор Е.А, Абдрахманов И.Б. Циклизация N-мезил-орто-(циклогекс-2-енил)анилина в карбазол при действии кислот Льюиса. // Башкирский химический журнал. 2001. - Т. 8, № 8.- С. 3-4.
3. Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Синтез N-тетрагидропиранилариламинов. // Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Екатеринбург, 2000. - С. 29
4. Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б., Толстиков Г. А. Синтез лара-(галогеналкенил)анилинов. // Молодежная научная школа-конференция по органической химии. Екатеринбург, 2002. - С. 422.
5. Такаева А. З., Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Реакции переалкилирования Ы-(1-метилбут-2-ен-1-ил)-2-(циклоалк-2-ен-1-ил)анилинов - как метод получения промежуточных синтонов в синтезе биологически активных веществ. // Региональная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов посвященная 40-летию химического факультета. Уфа, 2002. - С. 170.
6. Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Новый способ синтеза 2-(5-оксо-1-циклопентенил)анилинов. // Региональная конференция молодых ученых, аспирантов и студентов посвященная 40-летию химического факультета. Уфа, 2002. - С. 171.
7. Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Синтез N-метансульфонил- и N-толуолсульфонилдигидрокарбазолов. // Вторая всероссийская научная internet-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем». Уфа, 2003. - С. 129.
7. Сотников А. М., Гатауллин Р. Р., Абдрахманов И. Б. Взаимодействие N-метансульфонил-(2-циклопент-1-енил) и M-метансульфонил-(2-циклогекс-1-енил)анилинов с галогенсодержащими реагентами. // Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, 2003.- С. 160.





№ - 5879