

На правах рукописи

Учускин Максим Григорьевич

**ТРАНСФОРМАЦИИ ФУРАНА
В СИНТЕЗЕ АЦИЛВИНИЛИНДОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



005048231

10 ЯНВ 2013

Ростов-на-Дону – 2013

Работа выполнена на кафедре органической химии и в НИИ ХГС
ФГБОУ ВПО «Кубанский государственный технологический университет»

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Бутин Александр Валерианович
Официальные оппоненты:	доктор химических наук, доцент Аксенов Александр Викторович (ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь) кандидат химических наук, с.н.с. Лукьянов Борис Сергеевич (Научно- исследовательский институт физической и органической химии ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет»)
Ведущая организация:	ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

Защита состоится “ 18 ” января 2013 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.208.14 при Южном федеральном университете по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, НИИ физической и органической химии, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Южного федерального университета (344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Пушкинская, 148).

Ваш отзыв в одном экземпляре, скрепленный гербовой печатью, просим направить по адресу: 344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2, НИИ физической и органической химии ЮФУ, ученому секретарю диссертационного совета (e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru).

Автореферат диссертации разослан “ 17 ” декабря 2012 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.208.14,
доктор химических наук



Морковник А. С.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Индол, вероятно, самый распространенный гетероцикл в природе, поэтому не удивительно, что он является структурным компонентом многих лекарственных препаратов. В связи с этим синтез и функционализация индолов - одно из главных направлений современной синтетической органической химии. На сегодняшний день существует множество подходов к синтезу индольного каркаса, многие из них уже стали классическими. В то же время существует проблема синтеза индольного ядра в мягких условиях с одновременным введением широкого спектра функциональных групп, ключевыми причинами которой является доступность исходного материала и степень толерантности вводимых заместителей к реакционным условиям.

Данным требованиям удовлетворяют подходы к построению индольного каркаса, разрабатываемые в НИИ ХГС КубГТУ на протяжении последних лет. В основу методологии положена трансформация фурановых субстратов в индолы и другие гетероциклы (бензофураны, хинолины, изокумарины, изохинолоны, изохромены). Разработанные методы, использующие мягкие реакционные условия, позволяют одновременно с формированием индольного каркаса вводить алканоновые и алкеноновые заместители в гетероциклическое ядро. Актуальность этих исследований обусловлена также и тем, что для предлагаемых трансформаций используются фурановые субстраты легкодоступные из фурфурола, который, в свою очередь, получают из сельскохозяйственных и лесных отходов.

Учитывая важность производных индола как потенциальных биологически активных веществ, а также теоретический интерес к химии соединений этого класса, создание новых и модификация известных методов синтеза представителей ряда индола, изучение их химических и физико-химических свойств является важной и перспективной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР кафедры органической химии и НИИ ХГС КубГТУ, проводимой по тематическому плану Министерства науки и образования Российской Федерации: «Разработка новых методов синтеза и изучение механизмов реакций образования гетероциклических соединений с направленным биологическим действием: развитие теории взаимосвязи «химическая структура – биологическое действие»; государственному контракту с министерством образования и науки РФ «Внутримолекулярные

взаимодействия фурана с электрофильным углеродом - нестандартные пути синтеза веществ с потенциальной биологической активностью» (П2347 от 17 ноября 2009 года); по гранту РФФИ «Внутримолекулярные трансформации фуранов, катализируемые кислотами» (10-03-00254-а) и в рамках аналитической ведомственной программы министерства образования и науки РФ «Внутримолекулярные рециклизации фуранов в синтезе азаетероциклов» (2.1.1/4628).

Целью работы является разработка подходов к синтезу производных ацилвинлиндола на основе реакции рециклизации 2-(2-аминоарил)фуранов и 2-(2-аминобензил)фуранов, изучение влияния реакционных условий и строения субстратов на ход превращений, исследование трансформации 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)арилиндолов в 2-(гетарил)арилиндола.

В связи с этим были поставлены следующие **задачи исследования**:

- изучить реакцию рециклизации дифурил(2-нитроарил)метанов в производные 2-(2-ацилвинил)индола в присутствии хлорида олова (II); изучить влияние строения исходных субстратов на ход реакции рециклизации;
- определить границы применимости превращения 2-(2-аминоарил)фуранов при взаимодействии с альдегидами в 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)арилиндола в условиях кислого катализа;
- оптимизировать условия реакции производных 2-тозиламинобензиловых спиртов с ацилированными производными фурфуриламина; изучить влияние строения исходных субстратов на ход реакции рециклизации;
- разработать методы получения производных 2-(гетарил)арилиндолов на основе 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)арилиндолов.

Научная новизна. Изучена рециклизация дифурил(2-нитроарил)метанов в 2-(2-ацилвинил)индола под действием хлорида олова (II). Показано влияние заместителей в 5-ом положении фурана и в *para*-положении к нитрогруппе в бензольном ядре на протекание реакции, тем самым определены границы ее применимости. Оптимизированы реакционные условия синтеза производных 2-(2-ацилвинил)индола в условиях реакции псевдоокислительного раскрытия фуранового ядра. Показано влияние защитной группы при атоме азота фурфуриламина на ход рециклизации. Найдено, что взаимодействие 2-(2-аминоарил)фуранов с широким рядом ароматических или гетероароматических альдегидов в протолитических условиях приводит к образованию 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)арилиндолов. Разработан эффективный метод син-

теза производных 2-(гетарил)ариндола путем взаимодействия 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)ариндолов с гидрохлоридом фенилгидразина.

Практическая значимость работы. На основе реакции рециклизации дифурил(2-нитроарил)метанов и 2-(2-аминобензил)фуранов разработаны препаративные методы синтеза широко ряда производных 2-(2-ацилвинил)индола. Предложен новый метод синтеза 2-(гетарил)-ариндолов из 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)ариндолов, который позволяет получать с высокими выходами 2-фурилиндола, являющиеся перспективными исходными соединениями для дальнейших превращений. Все разработанные способы синтеза просты в исполнении и могут быть адаптированы для технологических процессов. Полученные продукты представляют интерес для поиска среди них веществ, обладающих фармакологической активностью.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на III международной конференции «Химия гетероциклических соединений» (Москва, 2010); II международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011); XIV молодежной конференции по органической химии (Екатеринбург, 2011); всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012).

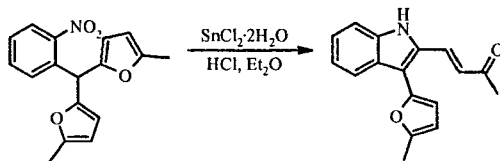
Публикации. По материалам диссертации получен патент РФ, опубликовано 2 статьи и тезисы 4 докладов.

Структура и объём работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Работа изложена на 106 страницах, содержит 70 схем и 31 таблицу. Список цитируемой литературы включает 156 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез 2-(2-ацилвинил)индолов восстановлением дифурил(2-нитроарил)метанов $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Ранее в НИИ ХГС КубГТУ на одном примере была описана реакция рециклизации бис(5-метил-2-фурил)(2-нитрофенил)метана в 2-(2-ацилвинил)индол под действием хлорида олова (II) в кислой среде (схема 1).



В этой связи первоочередной задачей нашего исследования стало детальное изучение реакции рециклизации широкого ряда производных дифурил(2-нитроарил)метанов, имеющих различные заместители в фурановом и ароматическом циклах.

1.1 Синтез исходных дифурил(2-нитроарил)метанов

Исходными соединениями для синтеза 2-(2-ацилвинил)индолов **2** являются дифурил(2-нитроарил)метаны **1а-м**, которые получены катализируемой HClO_4 конденсацией бензальдегидов **3** и алкилфуранов **4**. Аналогично получены дитиенил(2-нитроарил)метаны **1н,о** (схема 2, таблица 1).¹

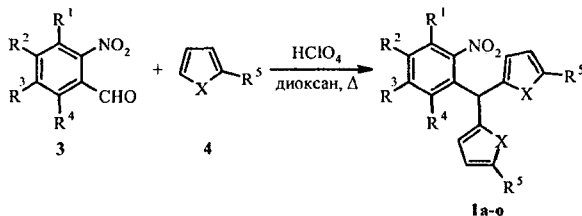


Таблица 1 – Выходы дигетарил(2-нитроарил)метанов **1а-о**

Соединение I	X	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %
а	O	H	H	H	H	Me	74
б	O	H	H	H	H	Et	72
в	O	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	92
г	O	H	H	Br	H	<i>t</i> -Bu	73
д	O	H	Br	H	H	<i>t</i> -Bu	71
е	O	H	H	Cl	H	<i>t</i> -Bu	76
ж	O	H	CO ₂ Me	H	H	<i>t</i> -Bu	72
з	O	OMe	H	Me	OMe	Me	70
и	O	OMe	H	Me	OMe	Et	76
к	O	OMe	H	Me	OMe	<i>t</i> -Bu	87
л	O	H	OMe	OMe	H	<i>t</i> -Bu	94
м	O	H	H	OMe	H	<i>t</i> -Bu	81
н	S	H	H	H	H	Me	88
о	S	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	78

¹ Структура всех синтезированных в ходе исследований соединений подтверждена комплексом спектральных методов (ЯМР- и ИК-спектроскопии; масс-спектрометрии) и данными элементного анализа.

1.2 Рециклизация производных дифурил(2-нитроарил)метана

Исследование трансформации дифурил(2-нитроарил)метанов **1а-к** в 2-(2-ацилвинил)индолы **2а-к** мы начали с модельной реакции рециклизации метана **1а** (схема 3).

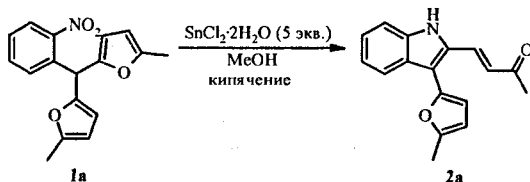


Схема 3

Кипячение смеси **1а** и хлорида олова (II) (5 экв.) в метаноле в течение 40 минут приводит к индолу **2а** с выходом 37%. Установлено что, замена метанола на этанол существенным образом не влияет на выходы целевых продуктов. Данная трансформация достаточно быстрый процесс, полная конверсия метанов **1** достигается кипячением смеси в течение 40-60 минут (схема 4, таблица 2).

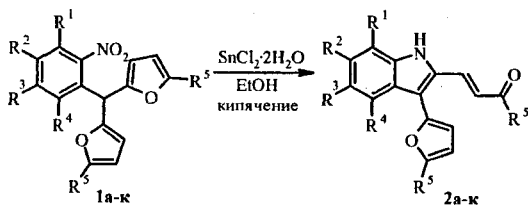


Схема 4

Таблица 2 – Выходы индолов **2а-к**

Соединение 2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %
а	H	H	H	H	Me	37
б	H	H	H	H	Et	40
в	H	H	H	H	<i>t</i> -Bu	60
г	H	H	Br	H	<i>t</i> -Bu	65
д	H	Br	H	H	<i>t</i> -Bu	61
е	H	H	Cl	H	<i>t</i> -Bu	73
ж	H	CO ₂ Me	H	H	<i>t</i> -Bu	62
з	OMe	H	Me	OMe	Me	30
и	OMe	H	Me	OMe	Et	44
к	OMe	H	Me	OMe	<i>t</i> -Bu	67

Как видно из таблицы 2, максимальные выходы 2-(2-ацилвинил)индолов **2** наблюдаются для дифурил(2-нитроарил)метанов, содержащих объемный *трет*-бутильный заместитель в 5-ом положении фурановых колец. Рециклизация метанов, содержащих метильный или этильный заместитель, протекает с более низкими выходами, что, вероятно, связано с протеканием побочных процессов.

Тщательное разделение реакционной смеси при восстановлении соединения **16** позволило наряду с индолом **26** выделить в небольших количествах трикетониндол **5** (схема 5).

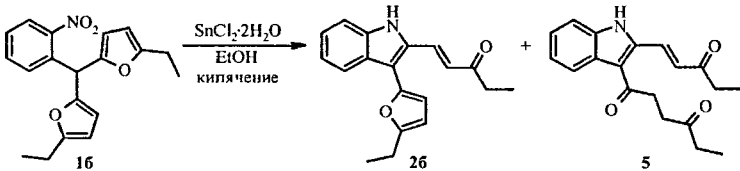


Схема 5

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 6. Восстановление дифурил(2-нитроарил)метанов **1** приводит к образованию нитрозопроизводных **7**. Атом азота нитрозогруппы атакует 2-е положение фуранового ядра с образованием σ -комплекса **8**, который далее перегруппировывается в 2-(2-ацилвинил)индол **2**.

При восстановлении дифурил(2-нитрофенил)метанов **1л,м** (схема 7, таблица 3), содержащих в *para*-положении к нитрогруппе донорную метоксигруппу, из реакционной смеси выделены анилины **6л,м**, что, вероятно, связано с дезактивацией электрофильной нитрозогруппы. В этой связи интересно отметить, что *ortho*-метоксигруппа в дифурил(2-нитроарил)метанах **1з-к** не препятствует образованию индолов **2з-к**.

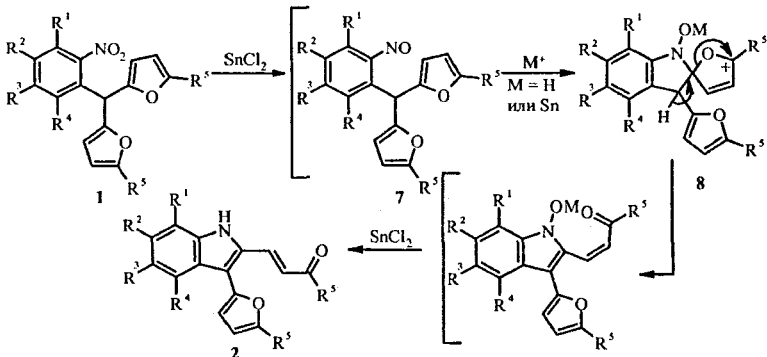


Схема 6

Восстановление дитиенил(2-нитрофенил)метанов **1н,о** (схема 7, таблица 3) хлоридом олова (II) в кипящем этаноле также приводит к соответствующим анилинам **6н,о**. Возможно, это связано с тем, что тиофены менее нуклеофиль-

ны, чем фураны, поэтому образующаяся нитрозогруппа в условиях реакции не взаимодействует с тиофеновым циклом, а восстанавливается до аминогруппы.

Схема 7

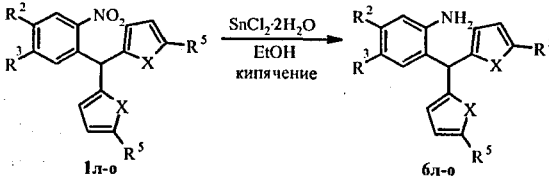


Таблица 3 – Выходы анилинов бл-о

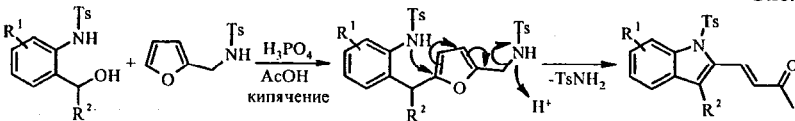
Соединение б	X	R ²	R ³	R ⁵	Выход, %
л	O	OMe	OMe	<i>t</i> -Bu	51
м	O	H	OMe	<i>t</i> -Bu	55
н	S	H	H	Me	63
о	S	H	H	<i>t</i> -Bu	54

Таким образом нами показано, что восстановление дифурил(2-нитроарил)метанов хлоридом олова (II) приводит к 2-(2-ацилвинил)индолам, реакция, вероятно, протекает через взаимодействие промежуточно образующейся нитрозогруппы с фурановым ядром, приводящее к окислительному раскрытию фуранового цикла. Менее нуклеофильные тиофены не реагируют с образующейся нитрозогруппой, которая подвергается восстановлению до аминогруппы. Также нужно отметить, что образующиеся индолы функционализированы и могут быть использованы в синтезе различных веществ, проявляющих широкий спектр биологической активности.

2 Синтез производных 2-(2-ацилвинил)индолов по пути псевдоокислительной рециклизации 2-тозиламинобензилфуранов

Недавно в НИИ ХГС КубГТУ был разработан метод синтеза замещенных индолов (схема 8), основанный на рециклизации 2-тозиламинобензилфуранов, которые образуются при кипячении 2-тозиламинобензиловых спиртов и *N*-тозилфурфуриламина в уксусной кислоте в присутствии *орто*-фосфорной кислоты.

Схема 8

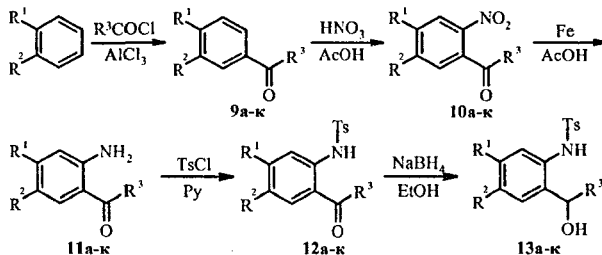


Выходы продуктов данной реакции оказались низкими, поэтому следующей нашей задачей стала оптимизация реакционных условий синтеза 2-(2-ацилвинил)индолов. Особое внимание мы уделили изучению влияния заместителя у атома азота фурфуриламина на ход реакции рециклизации.

Синтез исходных спиртов **13** осуществляли согласно последовательности превращений, указанной на схеме 9. Кетоны **9** получали ацилированием вератрола или 1,4-бензодиоксана хлорангидридами соответствующих кислот. Нитрование кетонов **9** дымящей азотной кислотой приводит к соединениям **10**, восстановление которых в системе железо/уксусная кислота позволяет получить аминокетоны **11**. Тозилирование последних в пиридине приводит к соединениям **12**. В результате восстановления карбонильной группы тозиламидами **12** NaBH_4 в спирте образуются целевые 2-тозиламинобензиловые спирты **13**.

Оптимизацию реакционных условий мы начали с исследования модельной реакции 2-тозиламинобензилового спирта **13e** и *N*-тозилфурфуриламина **14**. Нами изучено влияние на выход целевых продуктов природы растворителя, кислоты Бренстеда и значения температуры реакции (схема 10, таблица 4).

Схема 9

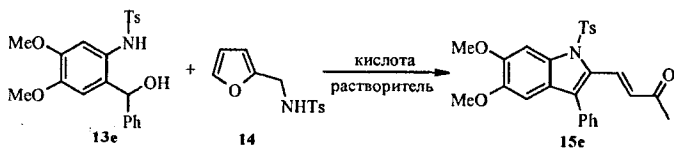


Соединение 9-13	R ¹	R ²	R ³
а	OMe	OMe	Me
б	OMe	OMe	Et
в	OCH ₂ CH ₂ O		Me
г	OCH ₂ CH ₂ O		Et
д	H	H	Ph
е	OMe	OMe	Ph
ж	OMe	OMe	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄
з	OMe	OMe	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄
и	OMe	OMe	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄
к	OCH ₂ CH ₂ O		Ph

Высокие выходы индола **15e** наблюдаются при кипячении реакционной смеси в системах бензол/трифторуксусная кислота и бензол/Amberlist 15 (методы 3, 4, таблица 4). Нагревание реакционной смеси при 40 °С в течении 48 ча-

сов в системе бензол/ Me_3SiCl (метод 5) приводит к индолу **15e** с выходом 55 %. Максимальный выход целевого индола наблюдается при использовании системы AcOH/HCl при 40 °C (метод 7). Применение трифторуксусной кислоты в дихлорметане приводит к индолу **15e** с низким выходом (метод 1). Использование серной, хлорной или *орто*-фосфорной кислот в уксусной кислоте не позволяет выделить индол **15e** с высоким выходом (методы 6, 8, 9). Системы бензол/толуолсульфокислота и хлорная кислота/1,4-диоксан также оказались малоэффективными для синтеза индола **15e** (методы 2, 10).

Схема 10

Таблица 4 – Выходы 2-(2-ацилвинил)индола **15e**

Метод	Растворитель	Кислота	T, °C	Время, ч	Выход, %
1	CH_2Cl_2	TFA	25	4	35
2	бензол	TCK ^a	кипячение	0.25	40
3	бензол	TFA	кипячение	1	57
4	бензол	Amberlist 15	кипячение	1	52
5	бензол	Me_3SiCl	40	48	55
6	AcOH	H_2SO_4	40	1	21
7	AcOH	HCl	40	24	59
8	AcOH	HClO_4	40	3	31
9	AcOH	H_3PO_4	кипячение	11	39
10	1,4-диоксан	HClO_4	40	72	17

^a насыщенный безводный раствор TCK в бензоле

Для синтеза целевого индола **15e** нам представилось интересным протестировать некоторые кислоты Льюиса (таблица 5).

При использовании $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в качестве кислоты Льюиса мы выделили целевой продукт с выходом 64 % (метод 12, таблица 5). Умеренный выход индола **15e** наблюдается при использовании $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (метод 13). Такие кислоты Льюиса, как $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ или $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ оказались неэффективными для данной трансформации (методы 11, 14, 15).

Таблица 5 – Выходы 2-(2-ацилвинил)индола **15e**

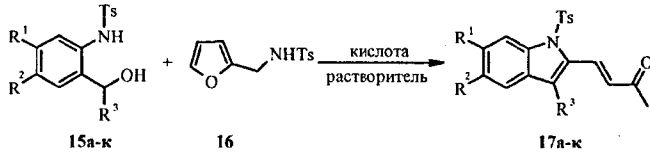
Метод	Растворитель	Кислота Льюиса	T, °C	Время, мин	Выход, %
11	CH_2Cl_2	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2^a$	-20	30	8
12	AcOH	$\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}^b$	кипячение	240	64
13	AcOH	$\text{Yb}(\text{OTf})_3^a$	кипячение	10	50
14	AcOH	$\text{Cu}(\text{OTf})_2^a$	кипячение	20	14
15	AcOH	$\text{Cu}(\text{OAc})_2^b$	кипячение	240	17

^a 10 % мол.; ^b 200 % мол.

Ряд индолов **15а-к** был синтезирован в системах AcOH/HCl, бензол/трифторуксусная кислота и AcOH/CuSO₄·5H₂O (схема 11, таблица 6).

На следующем этапе наших исследований мы решили протестировать фурфуриламины с различными защитными группами при аминофункции. Оказалось, что защитная группа коренным образом влияет на ход рециклизации.

Схема 11

Таблица 6 – Выходы 2-(2-ацилвинил)индолов **15а-к**

Соединение 15	R ¹	R ²	R ³	Выход, %		
				Метод А ¹	Метод Б ²	Метод В ³
а	OMe	OMe	Me	29	57	59
б	OMe	OMe	Et	-	62	60
в	OCH ₂ CH ₂ O		Me	-	54	58
г	OCH ₂ CH ₂ O		Et	-	55	61
д	H	H	Ph	55	51	-
е	OMe	OMe	Ph	59	57	64
ж	OMe	OMe	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	56	-	61
з	OMe	OMe	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	65	-	61
и	OMe	OMe	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	66	-	64
к	OCH ₂ CH ₂ O		Ph	54	-	60

¹AcOH/HCl; ²бензол/CF₃COOH; ³AcOH/CuSO₄·5H₂O. «-»реакцию в данных условиях не проводили

Так, в результате термостатирования спирта **13е** и фурфуриламина **16** при 40 °С в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств соляной кислоты образуются метаны **17а-в**, которые затем превращаются в индолы двух типов (схема 12, таблица 7). Образование индола **15е** объясняется псевдоокислительным механизмом, а индолов **18а-в** – протолитическим раскрытием фуранового ядра.

Схема 12

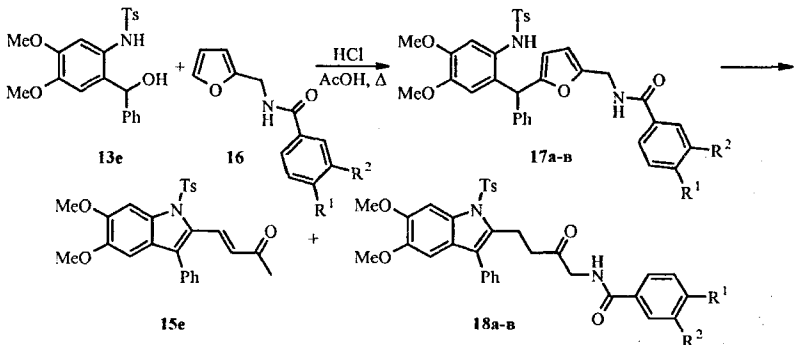
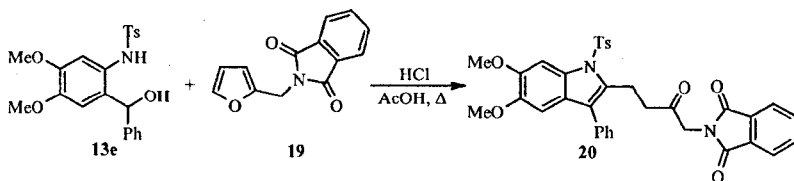


Таблица 7 – Выходы индолов **15e** и **18a-в**

Соединение 18	R ¹	R ²	Выход, %	
			15e	18
a	H	H	21	66
б	NO ₂	H	4	59
в	OMe	OMe	10	47

Заинтересованные полученным результатом, мы протестировали в данной реакции фурфурилфталимид **19** (схема 13). Оказалось, что в данном случае реакция идет только по пути протолитической рециклизации 2-тозиламинобензилфурана с образованием индола **20**.

Схема 13



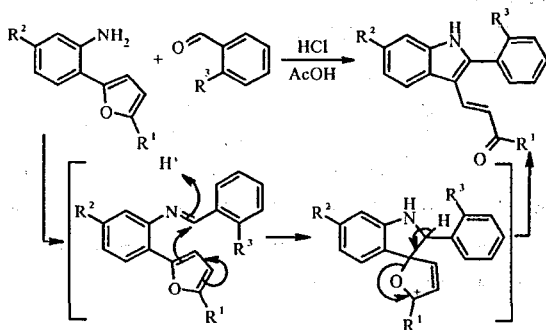
Таким образом, нами проведен анализ взаимодействия 2-тозиламинобензилфуранов с ацилированными производными фурфуриламина катализируемого кислотами в синтезе 2-(2-ацилвинил)индолов, найдены оптимальные условия ее проведения. Синтезирован широкий ряд замещенных 2-(2-ацилвинил)индолов. Показано влияние защитной группы в фурфуриламинах на ход реакции рециклизации.

3 Синтез 2-(гетарил)арлиндолов

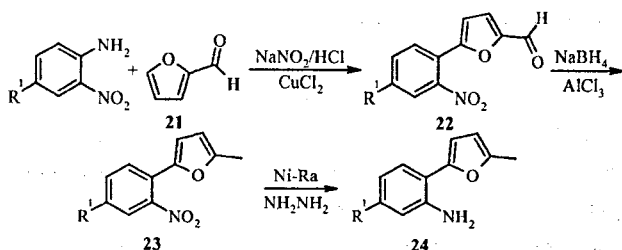
3.1 Синтез исходных 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)арлиндолов

Ранее в ходе исследований реакций рециклизации фурановых субстратов в синтезе функционализированных гетероциклов в НИИ ХГС КубГТУ обнаружено, что взаимодействие 2-(2-аминоарил)фуранов с альдегидами в условиях реакции Пикте-Шпенглера приводит к 2,3-дизамещенным индолам (схема 14). Метод заключается в генерации $N-C^+$ фрагмента при взаимодействии 2-(2-аминоарил)фуранов с бензальдегидами в кислой среде и последующей атаке этой частицей фуранового ядра, приводящей к его окислительному раскрытию.

Эта реакция была изучена на ряде 2-нитробензальдегидов. Однако применение в ней других бензальдегидов, содержащих различные заместители, и различных гетероциклических альдегидов было описано всего на нескольких примерах. Поэтому перед нами стояла задача определить границы применимости указанной реакции.



Исходными соединениями для синтеза 3-(2-ацилвинил)индолов **25а-п** являются 2-(2-аминоарил)фураны **24**, которые получены согласно последовательности превращений, приведенной на схеме 15. 2-Нитроарилфурфурылы **22** синтезированы арилированием фурфурыла **21** соответствующими солями диазония. Последовательное восстановление карбонильной группы фуранов **22** NaBH_4 в присутствии безводного хлористого алюминия и нитрогруппы соединений **23** в системе $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ /никель Ренея приводит к целевым 2-(2-аминоарил)фуранам **24**.



Синтез индолов **25а-п** осуществляли термостатированием смеси 2-(2-аминоарил)фуранов **24** и различных ароматических или гетероароматических альдегидов в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств соляной кислоты при температуре 40 °С (схема 16, таблица 8).

Как видно из таблицы, выходы 3-(2-ацилвинил)индолов **25а-п** составляют 65-80%. Бензальдегиды, содержащие галоген, донорные или акцепторные заместители, легко вступают в реакцию с образованием 3-(2-ацилвинил)индолов. Производные фурфурыла и тиофенкарбальдегид также легко взаимодействуют с 2-(2-аминоарил)фуранами с образованием индолов, содержащих во 2-ом по-

ложении гетероциклический заместитель. Однако альдегиды пиридинового и хинолинового ряда не вступают в эту реакцию, что, вероятно, связано с неустойчивостью образующего иминиевого катиона и, как следствие, невозможностью протекания рециклизации.

Схема 16

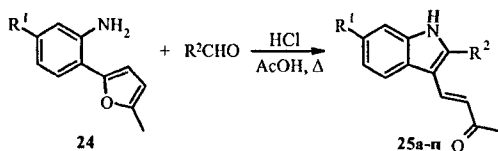


Таблица 8 – Выходы 3-(2-ацилвинил)индолов 25а-п

Соединение 25	R ¹	R ²	Выход, %
а	H	Ph	78
б	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	70
в	Me	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	74
г	Cl	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	76
д	Cl	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	74
е	Cl	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	72
ж	Cl		80
з	OMe		76
и	Cl		73
к	H		69
л	H		74
м	H		77
н	H		75
о	H		65
п	Cl		75

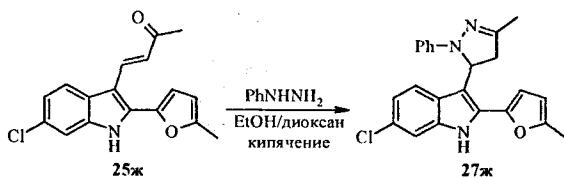
Таким образом, нами определены границы применимости метода получения 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)ариндолов, основанного на взаимодействии 2-(2-аминоарил)фуранов с замещенными бензальдегидами или гетероароматическими альдегидами в протолитических условиях. Метод позволяет формировать индольное ядро и одновременно вводить во 2-ое положение арильный или гетарильный заместитель, а в 3-е положение ацилвинильный заместитель, что делает полученные 2,3-дизамещенные индолы привлекательными объектами для дальнейшего применения.

3.2 Синтез 2-(гетарил)ариндолов

Учитывая, что полученные 3-(2-ацилвинил)индолы являются прекурсорами многих классов гетероциклов, дальнейшим этапом наших исследований стал синтез ряда 5-[2-гетероариндол-3-ил]пиразолинов и пиразолов. Наш интерес к этим соединениям объясняется широким спектром биологической активности индолилпиразолов и индолилпиразолинов. Исследование мы начали с изучения модельной реакции между индолом **25ж** и фенилгидразином.

По аналогии с известными методами в качестве растворителя мы выбрали этанол. Однако исходный индол **25ж** оказался трудно растворимым в этаноле. Для увеличения растворимости исходного индола, мы решили использовать смесь этанола и 1,4-диоксана (1:2). Оказалось, что взаимодействие соединения **25ж** и фенилгидразина в кипящей смеси этих растворителей приводит к ярко-желтому кристаллическому пиразолину **27ж**, выход которого составил 21 % (схема 17).

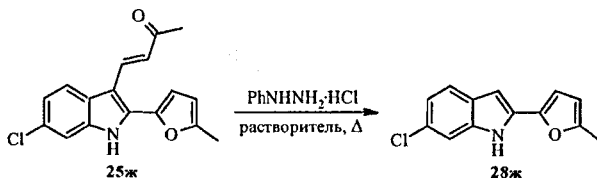
Схема 17



Для увеличения выхода пиразолина **27ж** мы исследовали другие реакционные условия этой трансформации и обнаружили, что кипячение смеси 3-ацилвинилиндола **25ж** с гидрохлоридом фенилгидразина в этанол-диоксановой смеси приводит к образованию трудно растворимой соли ярко-красного цвета, которая отличается от пиразолина **27ж**, полученного ранее. Попытки растворить эту соль при нагревании в таких органических растворителях как ацетон, ацетонитрил, этилацетат, хлористый метилен, 1,2-дихлорэтан, толу-

ол и др. не увенчались успехом. Установлено, что осадок растворяется при нагревании в ДМФА, ДМАА, ДМСО, нитробензоле и муравьиной кислоте, а при комнатной температуре только в трифторуксусной кислоте. Во всех случаях растворение сопровождается обесцвечиванием раствора, а из полученных растворов мы выделили индол **28ж** вместо ожидаемого пиразолина **27ж** (схема 18).

Схема 18

Таблица 9 – Выходы 6-хлор-2-(5-метил-2-фурил)-1H-индола (**28ж**)

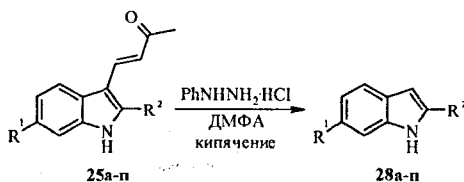
Условия	Растворитель	Время кипячения, мин	Выход, %
1	ДМФА	2	80
2	ДМАА	2	76
3	PhNO ₂	5	68
4	ДМСО	10	30
5	1,4-диоксан	150	60
6	HCOOH	7	54



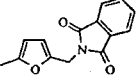
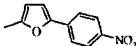
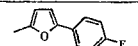
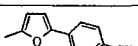
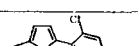
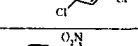
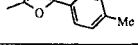
Заинтересованные полученным результатом, мы предприняли попытку оптимизировать реакционные условия одностадийного синтеза индола **28ж**. Оказалось, что растворитель играет важную роль в этой трансформации. Так, при кратковременном кипячении 3-(2-ацилвинил)индола **25ж** и гидрохлорида фенолгидразина в ДМФА или ДМАА образуется целевой индол **28ж** с высоким выходом (таблица 9). Кипячение реакционной смеси в ДМСО уже через 10 минут приводит к расходованию исходных соединений, при этом выход продукта **28ж** составляет 30 %, что, вероятно, связано с осмолением реакционной массы. При кипячении в муравьиной кислоте в течение 7 минут целевой индол **28ж** выделен с выходом 54 %. Использование нитробензола или 1,4-диоксана в качестве растворителей позволяет получить индол **28ж** с умеренными выходами, однако использование нитробензола накладывает трудности на выделение целевого продукта, а 1,4-диоксана – существенно увеличивает длительность реакции.

Таким образом, оптимальными условиями реакции является кратковременное кипячение исходных веществ в ДМФА. Используя данные реакционные

условия, мы синтезировали ряд незамещенных по 3-му положению индолов **28а-п** (схема 19, таблица 10) из соответствующих 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)аринидолов **25а-п**. Установлено, что данный метод позволяет получать индолы, содержащие во 2-ом положении индольного ядра фурильный, тинильный и арильный заместитель.

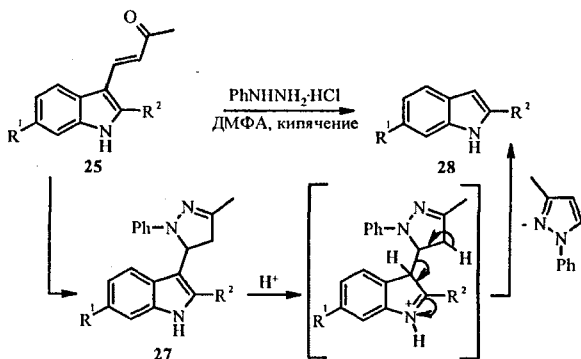
Схема 19

Таблица 10 – Выходы 2-(гет)аринидолов **28а-п**

Соединение 28	R ¹	R ²	Выход, %
а	H	Ph	76
б	H	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	71
в	Me	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	73
г	Cl	3,4-(OMe) ₂ C ₆ H ₃	80
д	Cl	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	83
е	Cl	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	62
ж	Cl		71
з	OMe		70
и	Cl		65
к	H		59
л	H		67
м	OMe		71
н	H		76
о	H		61
п	Cl		71

Предполагаемый механизм трансформации 3-(2-ацилвинил)индолов **25** в индолы **28** представлен на схеме 20. Реакция начинается с образования 5-(индол-3-ил)пиразолина **27**, протонирование которого по 3-му положению индольного ядра приводит к элиминированию индола **28**. Подтверждением этому предположению является тот факт, что при добавление кислоты на любом этапе данной трансформации с использованием фенолгидразина приводит к образованию 3-незамещенных 2-(гетарил)арилиндолов **28**, вместо ожидаемых 5-(индол-3-ил)пиразолинов **27**, которые обычно получают с умеренными выходами в нейтральных или основных условиях. Необходимо отметить, что 5-(индол-3-ил)пиразолины ранее уже были признаны «ацидофобными»², что вполне согласуется с полученными нами результатами.

Схема 20



Такое необычное поведение 3-(2-ацилвинил)индолов **25** в реакции с гидрхлоридом фенолгидразина объясняется, по нашему мнению двумя факторами. Первый фактор – легкое протонирование индольного ядра по 3-му положению, второй – процесс ароматизации пиразолина, который является движущей силой данной трансформации.

Таким образом, нами разработан метод синтеза 2-(гетарил)арилиндолов, основанный на взаимодействии 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)арилиндолов с гидрхлоридом фенолгидразина в кипящем ДМФА. Метод позволяет получать, как замещенные 2-арилиндолы, так и труднодоступные 2-фурилиндолы в мягких условиях.

² Cocconcelli G., Diodato E., Caricasole A., Gaviraghi G., Genesio E., Ghiron C., Magnoni L., Pecchioli E., Plazzi P. V., Terstappen G. C. Aryl azoles with neuroprotective activity—Parallel synthesis and attempts at target identification // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 2043-2052.

ВЫВОДЫ

1. Разработана новая стратегия синтеза 2-(2-ацилвинил)индолов, основанная на рециклизации дифурил(2-нитроарил)метанов под действием хлорида олова (II), показано, что данный метод имеет некоторые ограничения.

2. Изучена кислотнокатализируемая реакция производных 2-тозил-аминобензиловых спиртов с тозилфурфуриламином, приводящая к производным 2-(2-ацилвинил)индола по пути псевдоокислительного раскрытия фуранового цикла. Найдено, что оптимальными системами, дающими высокие выходы конечных продуктов, являются AsOH/HCl , бензол/трифторуксусная кислота и $\text{AsOH/CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

3. Установлено, что взаимодействие производных 2-тозиламинобензиловых спиртов с фурфурилфталимидом в кислых условиях приводит к продукту гидролитического раскрытия фуранового ядра. Взаимодействие же с *N*-бензоилфурфуриламинами – к смеси индолов, образующихся как по пути гидролитического раскрытия фурана, так и по пути его псевдоокислительного раскрытия.

4. Найдено, что кислотнокатализируемая реакция электрофильной рециклизации 2-(2-аминоарил)фуранов с участием альдегидов в производные 3-(2-ацилвинил)индола имеет широкие границы применения.

5. Показано, что взаимодействие 3-(2-ацилвинил)-2-(гетарил)арилиндолов и гидрохлорида фенилгидразина в высококипящих растворителях приводит к 2-(гетарил)арилиндолам. Реакция протекает через промежуточное образование пиразолина и отщепление пиразола в кислых условиях, что было доказано встречным синтезом.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Butin A. V., Uchuskin M. G., Pilipenko A. S., Serdyuk O. V., Trushkov I. V. Unusual reactivity of β -(3-indolyl)- α,β -unsaturated ketones. 2-Acetylvinyl group removal by phenylhydrazine hydrochloride // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 5255 – 5258.

2. Uchuskin M. G., Molodtsova N. V., Abaev V. T., Trushkov I. V., Butin A. V. Furan ring opening–indole ring closure: SnCl_2 -induced reductive transformation of difuryl(2-nitroaryl)methanes into 2-(2-acylvinyl)indoles // *Tetrahedron.* – 2012. – Vol. 68. – P. 4252 – 4258.

3. Патент РФ № 2439056, МПК C07D 405/06. Способ получения 2-арил(гетарил)-1H-индолов. / Учускин М. Г., Пилипенко А. С., Молодцо-

ва Н. В., Бутин А. В. – Заявка № 2010127792/04 от 05.07.2010. Приоритет 05.07.10; Пуб.: 10.01.12, Бюл. № 1.

4. Учускин М. Г., Молодцова Н. В., Сердюк О. В., Бутин А. В. Новый эффективный метод синтеза 2-(фуран-2-ил)индолов // Материалы III международной конференции «Химия гетероциклических соединений». – Москва, 2010. – С. 205.

5. Учускин М. Г., Молодцова Н. В., Бутин А. В. Индолы из (2-нитроарил)дифурилметанов // Материалы II международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений». – Железноводск, 2011. – С. 92.

6. Учускин М. Г., Пилипенко А.С., Бутин А. В. Новый синтез и превращения 3-(2-ацилвинил)-2-(гетеро)арилиндолов // Материалы XIV молодежной конференции по органической химии. – Екатеринбург, 2011. – С. 240.

7. Учускин М. Г., Молодцова Н. В., Гомель И. Г., Бутин А. В. Трансформация (2-нитроарил)дифурилметанов в 2-(2-ацилвинил)индолы в присутствии $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ // Материалы всероссийской научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва, 2012. – С. 283.

Подписано в печать 27.11.2012. Печать трафаретная.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл. печ. л. 1,35. Тираж 100 экз. Заказ № 754.
Отпечатано в ООО «Издательский Дом-ЮГ»
350072, г. Краснодар, ул. Московская, 2, корп. «В», оф. В-120,
тел. 8-918-41-50-571