

005539214

На правах рукописи

СКЛАДЧИКОВ ДМИТРИЙ АНАТОЛЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
ЦИКЛОПЕНТА[b]ИНДОЛОВ**

02.00.03 – Органическая химия

21 НОЯ 2013

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа – 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Гатауллин Раил Рафкатович

Официальные оппоненты: **Ахметова Взира Рахимовна**
доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений Института нефтехимии и катализа УНЦ РАН

Яковлева Марина Петровна
доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биорегуляторов насекомых Института органической химии УНЦ РАН

Ведущая организация: ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»

Защита состоится "13" декабря 2013 г. в 16⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября 71, зал заседаний. Тел./факс: +7(347) 2356066. E-mail: chemorg@anrb.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра Российской академии наук.

Автореферат разослан "12" ноября 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук,
профессор



Валеев Ф.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Циклопента[*b*]индольное ядро представлено в составе природных соединений, таких как алкалоиды *paxilline*, *paspaline*, *paspalicine*, *paspalinine*, *леканиндолы*, *нодулиспорная кислота А*, *polyvalinamide*, *polyveoline* и др. Высокая устойчивость к разрушению при фотооблучении послужила определяющим фактором при выборе циклопента[*b*]индольного фрагмента в качестве составной части молекул с фотохромными свойствами, необходимыми для использования в сенсibilизированных красителях фотоэлементов. Известны также циклопента[*b*]индолы, обладающие биологической активностью или же проявляющие свойства ингибитора кислотной коррозии металлов. В этом ряду обнаружены представители с цитотоксической активностью, мощные и высокоселективные LXR-модуляторы и антагонисты рецепторов простагландина D₂.

Известны различные методы синтеза замещенных тетрагидроциклопента[*b*]индолов. В то же время, для получения 1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов из анилинов предложен способ, основанный на использовании межмолекулярной реакции Хека с применением сложной каталитической системы, где не во всех случаях реакция завершается образованием целевого продукта. В связи с тем, что олефиновая связь при углеродных атомах C¹ = C² или C² = C³ тетрагидроциклопента[*b*]индолов является удобным фрагментом при дальнейшей функционализации, разработка методов, однозначно приводящих к производным 1,3а,4,8b- и 3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индола, представляется актуальной.

Работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии Уфимского научного центра РАН по темам: «Развитие новых методов синтеза гетероциклических систем» (№ государственной регистрации 0120.0801444) и «Направленные синтезы азот-, кислород- и серусодержащих гетероциклических систем с заданными свойствами» (№ государственной регистрации 01201152190).

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза новых функционализированных производных циклопента[*b*]индола на основе *N*- и 2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие задачи:

- получение *N*-ацил-3-иод-1,2,3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов и исследование их дегидрогалогенирования в гетероциклы тетрагидроциклопента[*b*]индольного строения в аминных основаниях;
- исследование циклизации 2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов и их *N*-ацилпроизводных под действием металлокомплексных катализаторов в тетрагидроциклопента[*b*]индолы;
- исследование функционализации ароматического ядра и циклопентенового фрагмента полученных тетрагидроциклопента[*b*]индолов.

224

Научная новизна и практическая значимость. Обнаружено существование *syn*- и *anti*-атропоизомерии в *N*-ацетил-*N*-(2-циклопентен-1-ил)-, *N*-ацил-*N*-(1-метилбут-2-ен-1-ил)- и *N*-ацил-*N*-(4-метил-5,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-галогенанилинах, при наличии в *ortho*-положении 2-галогенанилина метильной группы выделены их индивидуальные *syn*- и *anti*-формы, установлены ЯМР-спектрометрические критерии для отнесения к этим формам.

Впервые синтезированы новые представители соединений 1,4а,9а-тетрагидропирано[3,4-*b*]индольного строения циклизацией по Хеку *N*-ацетил-*N*-(4-метил-5,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-галогенанилинов.

Обнаружена лабильность двойной связи в *N*-ацетил-7-метил-3,3а,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индолах, которая приводит к их изомеризации в 1,3а,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индолы.

Предложен новый эффективный способ снятия нитробензолсульфонильной защиты кипячением *N*-(2-нитробензол)сульфонил-1,3а,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индолов в пиперидине.

Разработаны методы синтеза *N*-ацилтетрагидроциклопента[*b*]индолов, а также способ получения на их основе хиноидных структур, включающий региоселективное нитрование *N*-ацил-7-метил-3,3а,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индола в положение С⁵ ароматического кольца с последующим восстановлением нитрогруппы до амина и окислением солью Фреми в индолохиноны.

Обнаружено существование амидного сопряжения в *N*-ацетил-1,3а,4,8*b*-тетрагидро- и *N*-ацетил-7-метил-3,3а,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индолах, способствующее образованию двух метастабильных геометрических изомеров. Это сопряжение проявляется в удвоении пиков сигналов ядер ¹H и ¹³C в спектрах ЯМР, обнаружена зависимость соотношения удвоенных пиков от природы дейтерорастворителя, положения и природы заместителя в ароматическом кольце.

Предложен новый одnoreакторный способ получения нитропроизводных 3,1-бензоксазинов из замещенных *N*-[2-(циклопент-2-ен-1-ил)фенил]амино]ацетамидов.

Апробация работы. Результаты работы доложены на Второй Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (г. Железноводск, 2011 г.), Международной конференции «Current Topics in Organic Chemistry» (г. Новосибирск, 2011 г.), 5-м Международном симпозиуме «Химия и химическое образование» (г. Владивосток, 2011 г.), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Волгоград, 2011 г.), I Всероссийской конференции с Международным участием «Химия и современность» (г. Чебоксары, 2011 г.), Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и её приложения в естествознании» (г. Уфа, 2011 г.), Международной молодежной конференции «Катализ в органическом синтезе» (г. Новочеркасск, 2012 г.), XV Молодежной школе-конференции по

органической химии, (Уфа, 2012 г.), Всероссийской научно-технической конференции «Инновационные технологии в области химии и биотехнологии» (г. Уфа, 2012 г.), IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (г. Уфа, 2013 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 статей в рецензируемых журналах и тезисы 11 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов, списка литературы. Список цитируемой литературы включает 148 наименований. Материал работы изложен на 146 страницах, включает 11 рисунков и 2 таблицы.

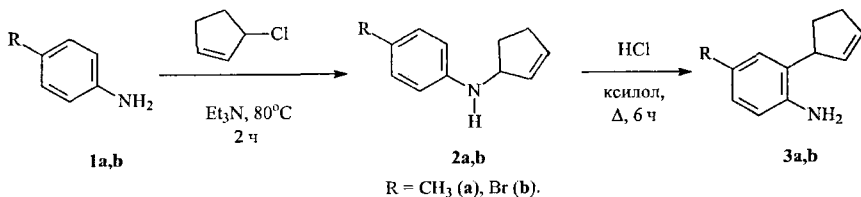
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез циклоалка[b]- и циклогетероалка[b]индолов.

Известно несколько методов конструирования циклопента[b]индолов, в которых при углеродных атомах $C^1=C^2$ или $C^2=C^3$ имеется олефиновая связь. За исключением нескольких примеров, при получении таких соединений могут образовываться также смеси региоизомеров.* Нами для получения производных 1,3a,4,8b- и 3,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[b]индола были предложены следующие способы.

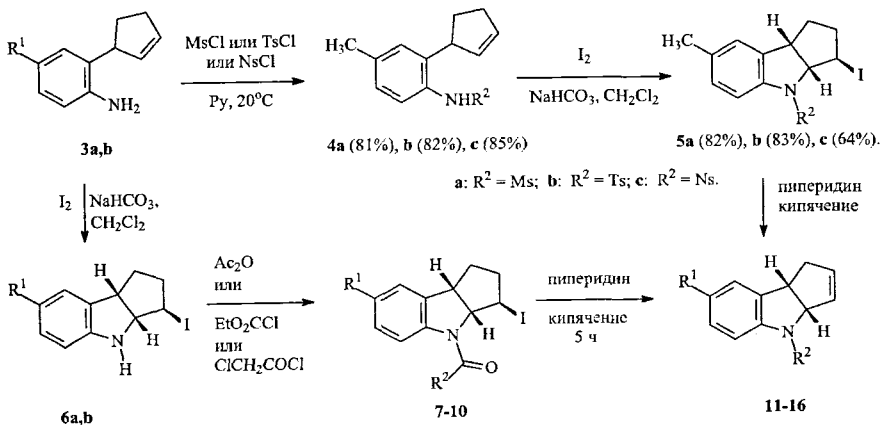
1.1. Получение 1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[b]индолов дегидрогалогенированием продуктов подциклизации орто-циклопентениланилинов.

Выбор в качестве исходного вещества 2-(2-циклопентен-1-ил)-4-метиланилина для получения соединений индолохиноновой структуры из циклопента[b]индолинов обусловлен тем, что данное соединение содержит заместитель в *para*-положении, и реакция нитрования может протекать только по *орто*-положению ароматического ядра. Для получения фенилэтинил- и азидо-замещенных в *para*-положении циклопента[b]индолинов использовали *para*-броманилин **1b**. По известным методикам получали соответствующие *орто*-циклопентениланилины **3a,b**.



* В литературном обзоре описаны различные методы получения тетрагидроциклопента[b]индолов.

С целью получения производных индола с аннелированным к азотсодержащему кольцу циклопентенильным фрагментом исследовали несколько вариантов построения трициклического остова. В первом варианте использовали реакцию замыкания азотуглеродной цепи внутримолекулярным аминированием под действием иода. Полученные из соединений **3a,b** сульфониланилиды **4a-c**, при взаимодействии с I_2 образуют 3-идо-1,2,3,3a,4,8b-гексагидроциклопента[*b*]индолы **5a-c**. Как было установлено, ацетильная или этоксикарбонильная группа у атома азота затрудняют аналогичную, хорошо протекающую с *N*-тозилатами, реакцию иодциклизации. Поэтому индолы с *N*-ацетил-, *N*-этоксикарбонил- или *N*-хлорацетильными группами у атома азота синтезировали взаимодействием продукта иодциклизации **6a,b** с соответствующими ангидридами и хлорангидридами карбоновых кислот. Таким образом были получены иодпроизводные **7-10**. Кипячение гетероциклов **5a-c** и **7-10** в пиперидине приводит к продуктам дегидрогалогенирования **11-16** с хорошими выходами. В случае хлорацетильного производного **9** наряду с дегидроидированием происходит также замещение атома хлора на пиперидин с образованием соединения **15**.

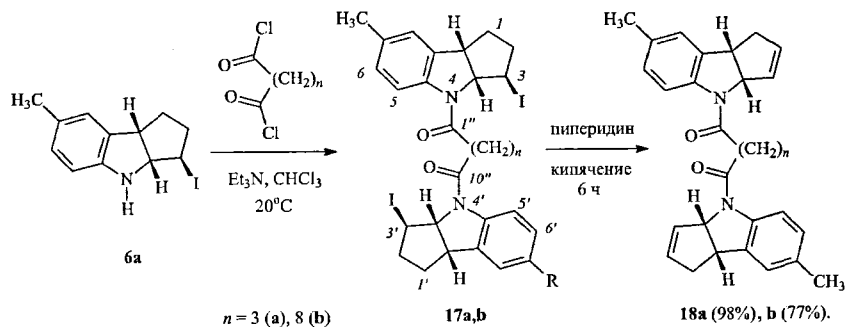


$\text{R}^1 = \text{CH}_3$ (a), Br (b)

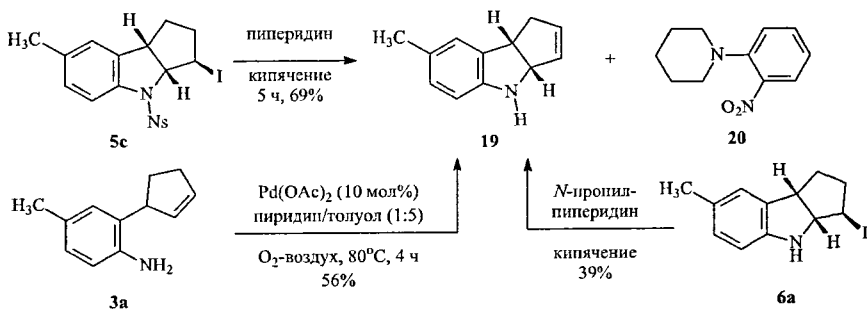
7: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$;
 8: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$;
 9: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{ClCH}_2$;
 10: $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$.

11: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Ms}$, 83%;
 12: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Ts}$, 84%;
 13: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3\text{C}(\text{O})$, 60% из **3a**;
 14: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{EtOC}(\text{O})$, 67% из **3a**;
 15: $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5\text{-N-CH}_2\text{C}(\text{O})$,
 61% из **3a**;
 16: $\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$, 49% из **3b**.

Реакцией соединения **6a** с дихлорангидридом декандикарбоновой или глутаровой кислот синтезировали диамиды **17a,b**, кипячение в пиперидине которых приводит к соответствующим продуктам дегидрогалогенирования **18a,b**.



При кипячении нитробензолсульфонильного производного **5c** в пиперидине протекает реакция дегидрогалогенирования и нуклеофильного замещения сульфонильной группы в нитробензолсульфонильном фрагменте с образованием индолина **19** и *N*-(2-нитрофенил)-пиперидина **20**.



7-Метил-1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индол **19** образуется и при дегидроодировании соединения **6a** в *N*-пропилпиперидине с выходом 39%, а также при циклизации амина **3a** под действием $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с выходом 56%.

1.2. Получение 1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов окислительной циклизацией *N*-ацил-2-(2-циклопентен-1-ил)анилинов.

Для получения 1,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов, кроме реакций иодциклизации – дегидроодирование, исследовали окислительную циклизацию *орто*-циклопентениланилинов **4b**, **21–27** под действием ацетата палладия. В качестве растворителя применяли смесь толуол-пиперидин в соотношении 5:1. В этом случае, при нагревании и пропускании через раствор воздуха *N*-тозилные производные **4b**, **24**, *N*-этоксикарбонильные аналоги **22**, **27** под действием ацетата палладия образовывали индолины **12**, **14**, **29** или **32** с высокими выходами (таблица 1). Вероятно, в случае соединения **23** некоторый стерический эффект *орто*-метильной группы способствует увеличению времени превращения. Циклизация соединения **23** в аналогичных условиях наблюдалась с конверсией 66%. Хроматографирова-

нием на силикагеле (элюент – бензол) из реакционной смеси выделяли гетероцикл **28** с выходом 52%. В то же время, образование гетероциклов **13**, **30**, **31** из *N*-ацетилированных *орто*-циклопентениланилинов **21**, **25**, **26** не превышало 59%. Из соединения **27** в аналогичных условиях получали тетрагидрокарбазол **32**, в котором, судя по спектрам ЯМР ^1H , циклогексанный и азотсодержащий циклы имеют *цис*-сочленение.

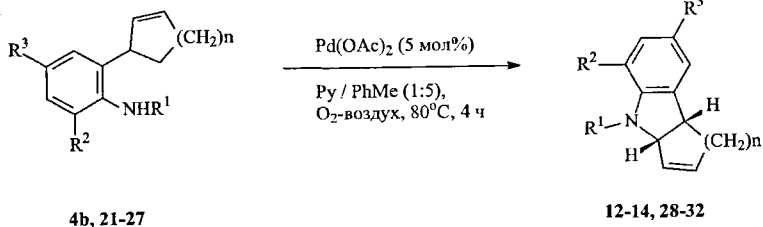
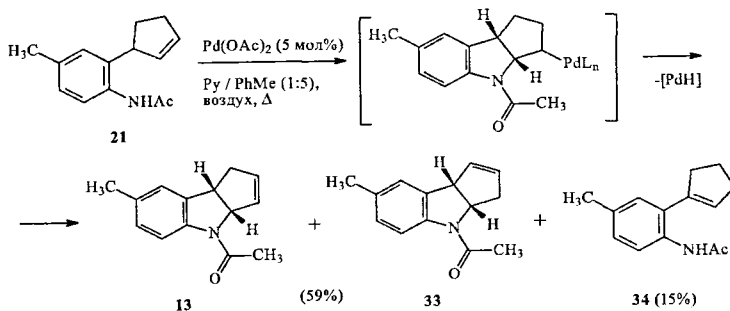


Таблица 1. Конверсия и выходы продуктов циклизации анилинов **4b, 21-27**.

Исходное вещество	n	R ¹	R ²	R ³	Конверсия, %	Продукт	Выход, %
4b	1	Ts	H	Me	100	12	82
21	1	Ac	H	Me	100	13	59*
22	1	EtO ₂ C	H	Me	100	14	92
23	1	Ts	Me	H	66	28	52
24	1	Ts	H	H	100	29	89
25	1	Ac	Me	H	92	30	38
26	1	Ac	MeO	H	90	31	49
27	2	EtO ₂ C	H	H	100	32	92

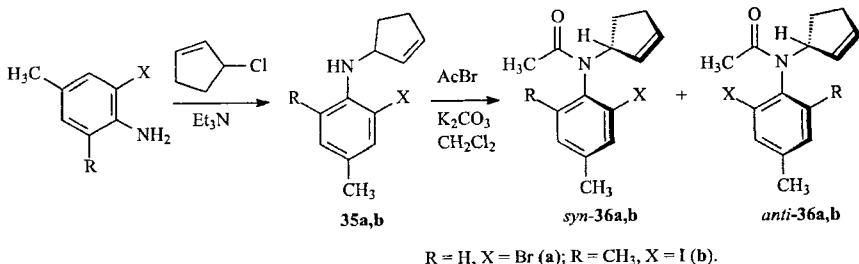
* - Соединение **13** получено с примесью 3,3a,4,8b-тетрагидрированного изомера.

Обнаружено, что в катализируемой палладием окислительной циклизации *орто*-циклопентениланилида **21** образуется смесь изомеров **33** и **13** в соотношении 1:3 с общим выходом 59%, а также значительное количество анилида **34**.

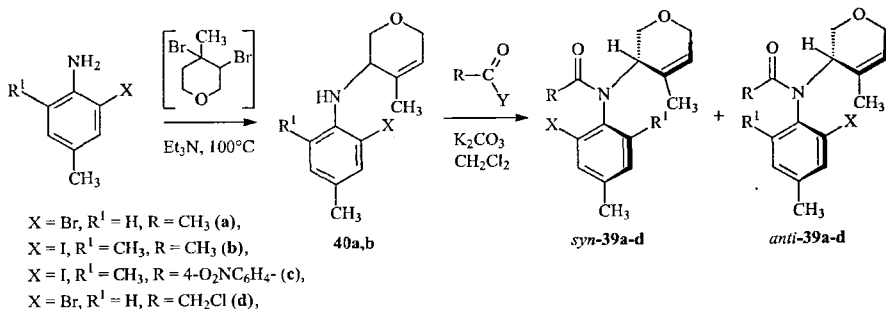
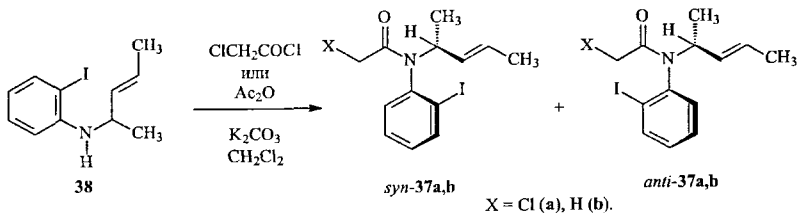


1.3. Атропизомерия в *N*-ацил-*N*-алкениланилинах. Получение *N*-ацетил-7-метил- и -5,7-диметил-3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов и пираноиндолов.

С целью получения гетероциклов на основе *N*-ацил-*N*-алкениланилинов реакцией бромистого ацетила с *N*-циклопентениланилинами **35a,b** синтезированы *N*-ацетильные производные **36a,b**. При изучении спектральных характеристик соединений **36a,b** обнаружено, что они существуют в виде двух атропизомерных форм *syn*-**36a,b** и *anti*-**36a,b**.



Наличие хирального атома углерода как в *N*-ацетильных производных **37a,b**, получаемых из *N*-пентениланилина **38**, так и в *N*-пиранильных аналогах **39a-d** также способствует возникновению атропизомерии. При этом проявление атропизомерии не зависит от природы ацильного заместителя при атоме азота.



При отсутствии метильного заместителя в *орто*-положении ароматического кольца в *орто*-галогенпроизводных **36a**, **37a,b**, **39a,d** взаимный переход атропоизомеров происходит уже при комнатной температуре, из-за чего их разделение не представляется возможным, хотя при ТСХ анализе они проявляются различными пятнами. В то же время появление *орто*-метильного заместителя создает стерические факторы, повышая устойчивость к переходу *зул*-атропоизомеров **36b**, **39b,c** в *анти*-атропоизомеры и наоборот. Изомеры удается разделить хроматографированием, использовать индивидуальные образцы для ЯМР-исследований и найти ЯМР-спектрометрические критерии для их отнесения. В качестве опорного соединения для отнесения сигналов ^1H и ^{13}C использовано нитробензойное производное *анти*-**39c**, полученное из *N*-пиранилалилина **40b** (соединения **40a,b** были синтезированы взаимодействием 2-бром-4-метил- или 2-нод-4,6-диметиланилинов с

продуктом дигалогенирования тетрагидропирана молекулярным бромом в CCl_4).

Кристаллы *анти*-атропоизомера **39c** выращен из метилтретбутилового эфира, проведенные рентгеноструктурные исследования* подтвердили ориентацию фрагментов в молекуле. Общий вид молекулы *анти*-**39c** показан на рис. 1.

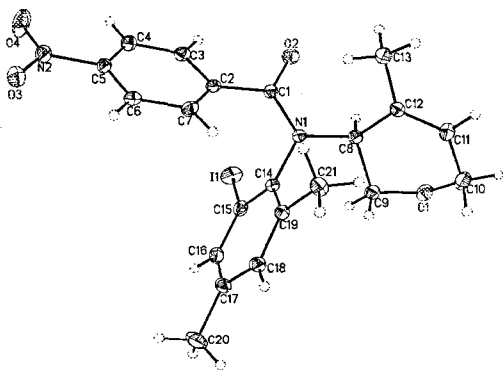
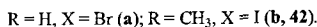
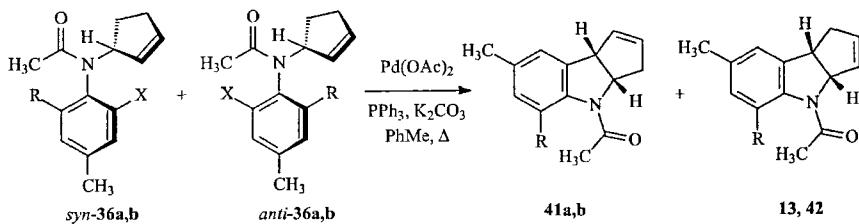


Рис. 1. Общий вид молекулы *анти*-атропоизомера **39c** в кристалле (50%).

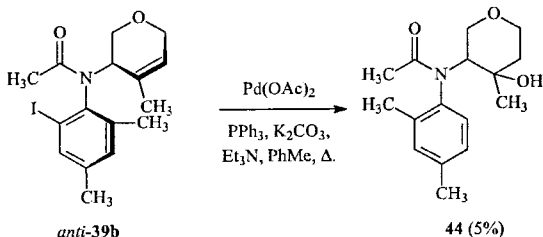
Все полученные атропоизомеры вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации по Хеку. При этом выходы и региохимический состав продуктов зависят от строения исходного соединения. При циклизации *зул*- и *анти*- атропоизомеров **36a,b**, кроме ожидаемых 3,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов **41a,b**, также образовалось значительное количество 1,3a,4,8b-изомеров **13**, **42**.

Вероятно, образование индолов **13**, **42** в данной реакции является результатом 1,3-гидридного сдвига в 3,3a,4,8b-изомерах **41a,b** под действием температуры и палладиевого катализатора.

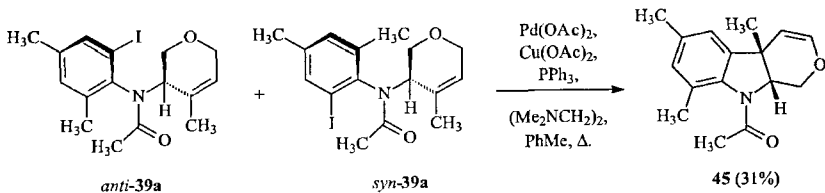
* Выполнено в ИНЭОС РАН д.ф.-м.н Сувошицким К.Ю.



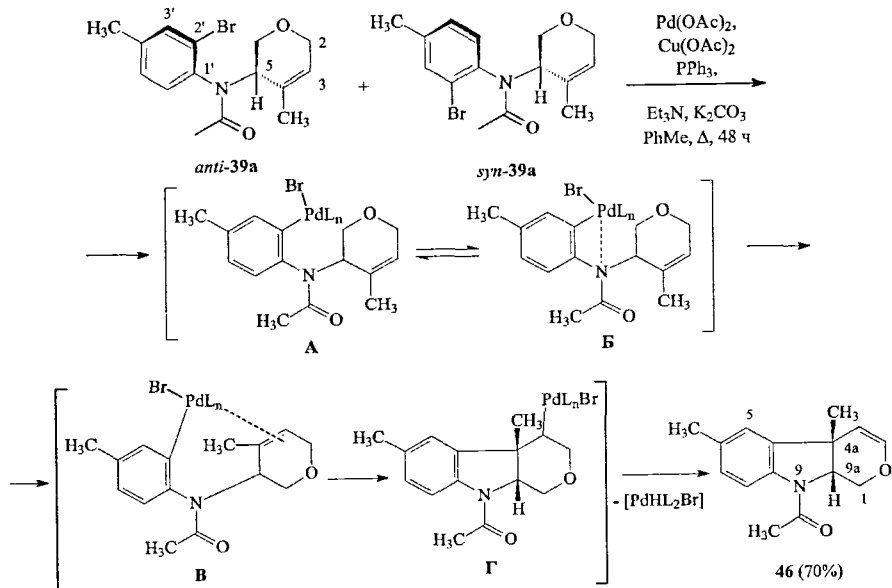
Амиды *syn-39b* и *anti-39b* попытались циклизовать под действием ацетата палладия, ацетата меди (или без него) с добавлением PPh₃, триэтиламина и K₂CO₃ в пираноиндолные структуры. В случае *anti-39b* наблюдается возврат исходного амида и образование небольшого количества соединения **44**.



При использовании в качестве добавки в каталитическую систему тетраметилэтилендиамина при нагревании смеси атропоизомеров **39b** образуется пираноиндол **45** с невысоким выходом. При этом из реакционной смеси выделено значительное количество (35%) непрореагировавших исходных атропоизомеров.



Применение каталитических количеств системы ацетат меди – ацетат палладия с добавлением PPh₃ (1:1:2), триэтиламина и K₂CO₃ для гетероциклизации смеси атропоизомеров **39a** приводит к пираноиндолу **46** с хорошим выходом.



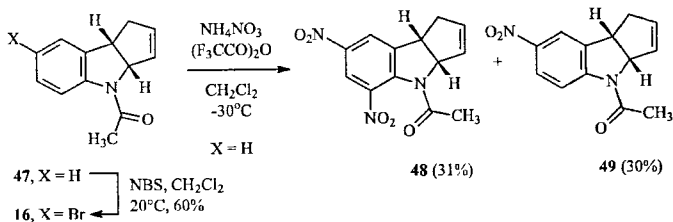
Механизм данного превращения может проходить стадии первоначального образования палладиевых интермедиатов А или Б. Оба варианта предполагаемых промежуточных веществ литературным данным не противоречат. Образовавшееся в результате последовательных трансформаций палладиевое производное Г претерпевает *syn*-элиминирование, приводя к пираноиндолу 46.

1.4. Синтез 7-бром-, 7-фенилэтинил-, 7-азидо- и 7-нитро-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[b]индолов.

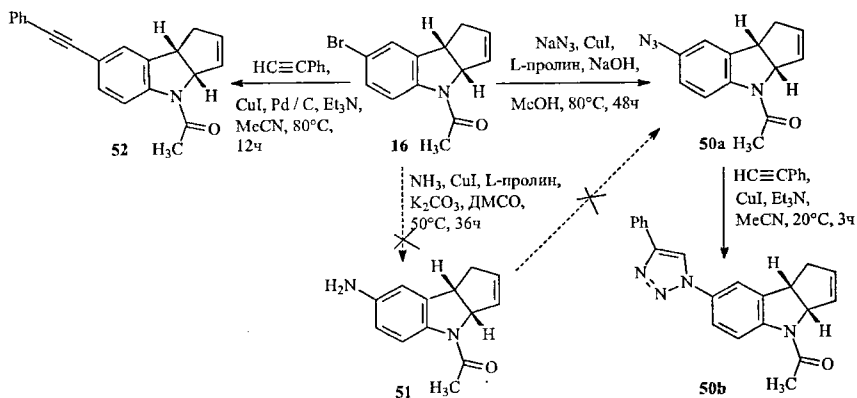
Исследована возможность введения в *para*-положение тетрагидроциклопента[b]индолина фенилэтинильной и азидной группы, для использования в дальнейшем в *click*-реакциях. Для введения фенилэтинильного фрагмента рассматривалась схема получения через 7-бромпроизводное 16, которое получено как последовательными трансформациями анилина 1b, так и бромированием *N*-ацетил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[b]индола 47 *N*-бромсукцинимидом. Причем, наряду с целевым бромированным гетероциклом 16, выделено также до 15% непрореагировавшего исходного соединения 47.

Попытка получения 7-азидпроизводного 50 через стадию введения в *para*-положение ароматического кольца нитрогруппы с последующими её трансформациями оказалась синтетически неудобной уже при взаимодействии индолина 47 с трифторацетилнитратом в мягких условиях. В реакции образуется смесь веществ, из которой кристаллизацией из

хлороформа выделено динитропроизводное **48**, хроматографированием маточника получено *пара*-нитропроизводное **49**.



Более эффективным оказалось получение 7-азидопроизводного **50** нагреванием соединения **16** с азидом натрия в присутствии CuI и L-пролина в смеси вода-метанол в щелочной среде. Реакция замещения протекает длительно и с неполной конверсией бромпроизводного **16**. Попытка получения 7-аминопроизводного **51** взаимодействием соединения **16** с аммиаком в присутствии CuI и L-пролина оказалась безуспешной. После длительного нагревания при 50°C выделен исходный индолин **16** без образования каких-либо продуктов реакции. Взаимодействием азида **50a** с фенилацетиленом синтезирован триазид **50b**.



Соединение **52** с фенилацетиленовой группой в положении C^7 получено реакцией алкилирования бромпроизводного **16** фенилацетиленом.

2. Изучение спектральных характеристик 1,3a,4,8b- и 3,3a,4,8b-тетрагидроциклопента[b]индолов.

При изучении спектральных характеристик полученных веществ обнаружено, что сигналы некоторых протонов и атомов углерода соединений **13**, **33**, **18a,b** удваиваются.

Соотношение удвоенных сигналов протонов соединения **13** в растворе CDCl_3 составляет 3:1 (Рис. 2).

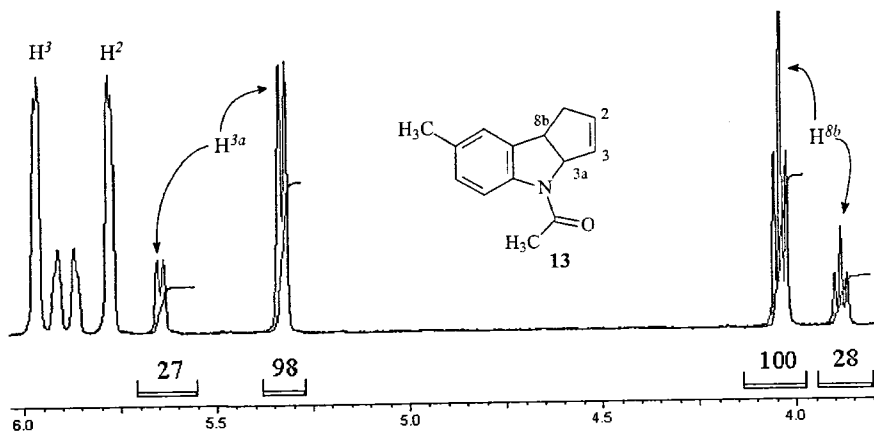


Рис. 2. Область сигналов протонов H^{1A} , H^{8b} , H^{3b} , H^2 , H^3 и ароматического ядра в спектре соединения **13**, снятого в CDCl_3 .

При замене растворителя на дейтероацетон это соотношение меняется на 8:1 (Рис. 3).

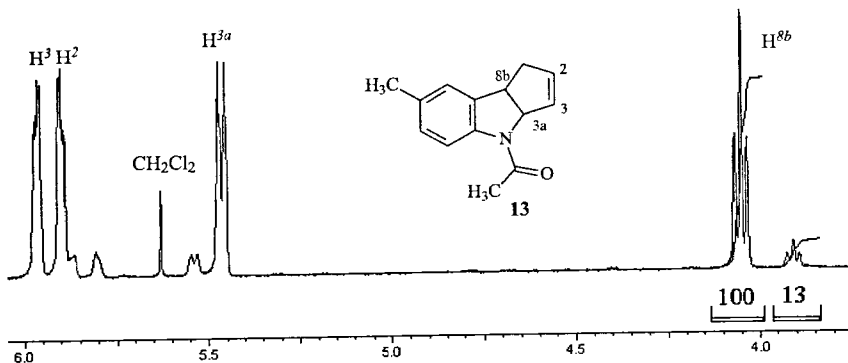


Рис. 3. Область сигналов протонов H^{8b} , H^{3b} , H^2 , H^3 и ароматического ядра в спектре соединения **13**, снятого в ацетоне- d_6 .

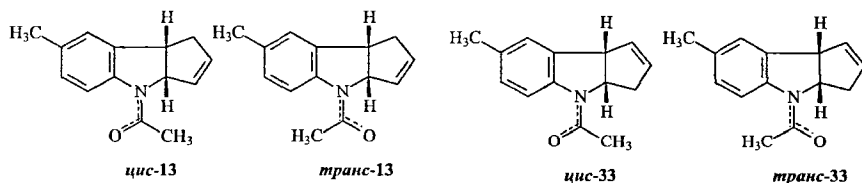
Соотношение интегралов удвоенных сигналов протона H^{8b} или H^{3a} соединения **33** также зависит от природы дейтерорастворителя, которое в CDCl_3 составляет 4:1, а в C_6D_6 – 8:1.

Поскольку для удвоения сигналов нет каких-либо существенных структурных причин, мы предположили, что это может быть обусловлено существованием этих соединений в

растворе с различными ориентациями амидной группы, вызванных амидным сопряжением, которое является известным литературным фактом.

Благодаря наличию амидного сопряжения возможно присутствие в растворе метастабильных изомеров, как индолинов *цис*-13,33, так и индолинов *транс*-13,33.

Одномерные разностные NOE-эксперименты с соединением **13** позволили выявить, что насыщение протона H^{3a} , резонирующего в области 5.34 м.д., приводит к увеличению интенсивности сигналов протонов метильной группы ацетильного звена на 3.35%, что возможно для *мета*-стабильной структуры *цис*-13.



При снятии спектра ЯМР 1H соединения **33** в $CDCl_3$ при $55^\circ C$ или в дейтеробензоле при $38^\circ C$ удвоение сигналов протонов исчезает.

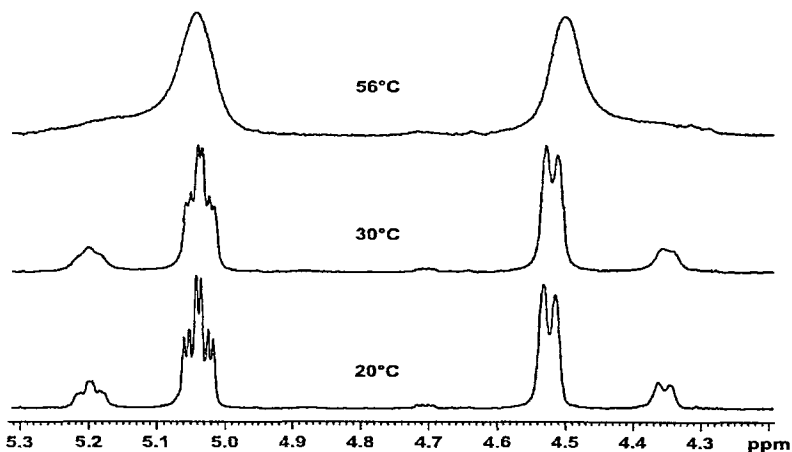


Рис. 4. Область протонов H^2 и H^3 в спектре ЯМР 1H соединения **33**, снятого при разных температурных режимах в $CDCl_3$.

Одномерными разностными NOE-экспериментами также установлено, что преобладающие пики сигналов протонов в спектре ЯМР 1H принадлежат индолину *цис*-33. Насыщение протонов метильной группы ацетильного фрагмента приводит к увеличению

интегральной интенсивности сигнала протона H^{3a} только преобладающего изомера *цис*-**33**, не затрагивая при этом сигнал минорного изомера в области 5.16 м.д.

Применение спектроскопии инфракрасного поглощения для определения существования амидного сопряжения в данном случае оказалось не информативным. В ИК спектре соединения **33** в области 1649 см^{-1} прослеживается интенсивный пик поглощения, который по литературным данным может являться как полосой поглощения $C=O$ группы, так и фрагмента с *цис*-двойной связью $C'=C^2$ циклопентенового кольца.

Тенденция к удвоению сигналов некоторых протонов в спектре ЯМР 1H *N*-ацил-7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов сохраняется и при увеличении длины алифатической цепи фрагмента алканкарбоновой кислоты, находящегося у атома азота. Соотношения интенсивности удвоенных сигналов протонов H^{8b} , H^{3a} , H^2 , H^3 соединений **18a,b** в $CDCl_3$ оказались приблизительно в тех же пределах (Рис. 5).

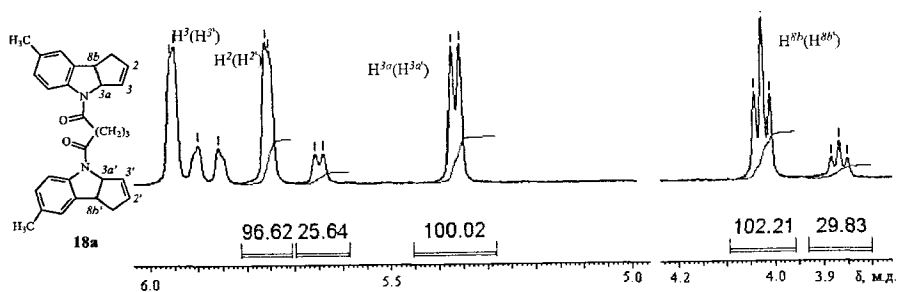


Рис. 5. Область сигналов протонов H^{8b} , H^{3a} , H^2 , H^3 в спектре соединения **18a** (в $CDCl_3$).

Для 7-бром-, 7-азид- и 7-фенилэтинильного производных **16**, **50** и **52** также характерно аналогичное амидное сопряжение.

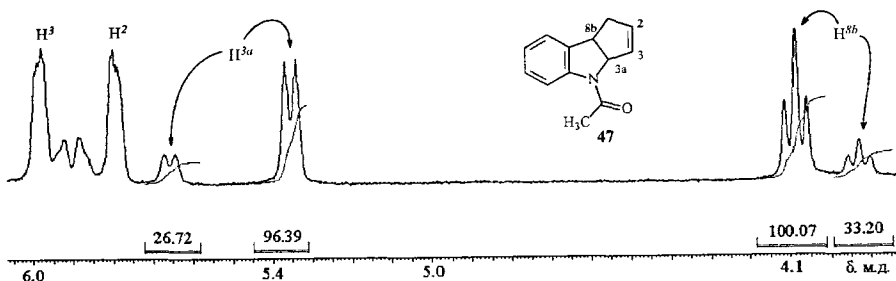


Рис. 6. Область сигналов протонов H^{8b} , H^{3a} , H^2 и H^3 в спектре ЯМР 1H индолина **47** ($CDCl_3$).

Электроноакцепторная группа в ароматическом ядре соединения **49** способствует исчезновению удвоения некоторых сигналов, наблюдаемых для исходного индолина **47**, не содержащего *орто*-заместителя (рис. 7).

Вероятно, возможность существования частично двойной связи C=N между углеродным атомом ацетильного фрагмента и атомом азота именно в такой системе обусловлена несколькими факторами. В ходе исследований установлены 2 фактора, препятствующие удвоению сигналов некоторых протонов, а именно: 1) наличие электронодонорного или электроноакцепторного заместителя в *орто*-положении (-NO₂, -CH₃, -OCH₃, -NH₂), либо 2) отсутствие заместителя в *орто*-положении при наличии электроноакцепторной NO₂-группы в *пара*-положении.

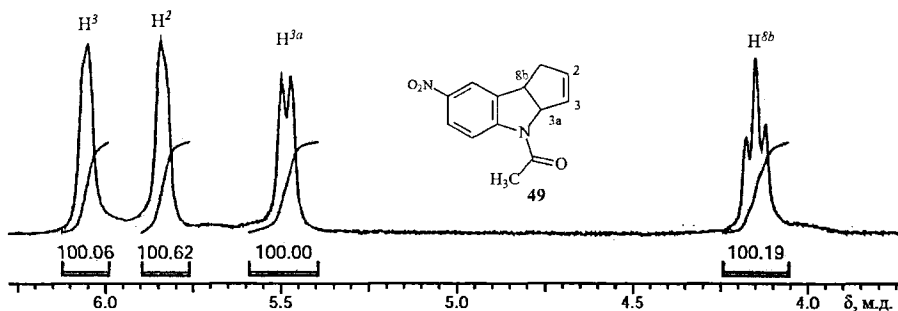
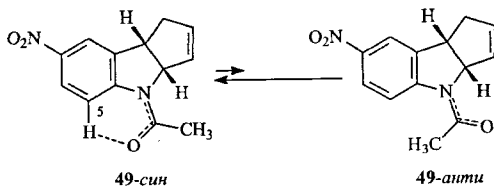


Рис. 7. Область сигналов протонов H^{5b}, H^{3a}, H² и H³ в спектре ЯМР ¹H индолина **49** (CDCl₃).

В случае нитропроизводного **49** предполагали два возможных варианта: наличие либо отсутствие частично двойной связи в молекуле. Для выяснения геометрии вероятной частично двойной связи между атомами C=N провели ЯМР-эксперимент по выявлению ядерного эффекта Оверхаузера между протонами метильной группы с протоном H⁵ ароматического кольца и протонами H^{3a} и H³ цикlopентенового фрагмента соединения **49**. При насыщении протона H^{3a} происходит увеличение интенсивности сигналов протонов CH₃-группы на 2.5%. Насыщение протонов метильной группы увеличивает интенсивность на 1.2% у протона H^{3a} и на 0.8% у протона H³. При насыщении протона при двойной связи H⁵ интенсивность протонов CH₃-группы увеличивается на 1.5%. В то же время, насыщение протона H⁵ ароматического фрагмента показало отсутствие NOE-эффекта на CH₃-группу.

Вероятно, частично двойная связь в этой молекуле образуется, но равновесие, в отличие от незамещенных в *пара*-положении аналогов, не обладающих (-M) и (-I)-эффектами, практически полностью смещено в сторону изомера **49-син**, в котором группа CH₃ и атом углерода C^{3a} имеют взаимную *син*-ориентацию.

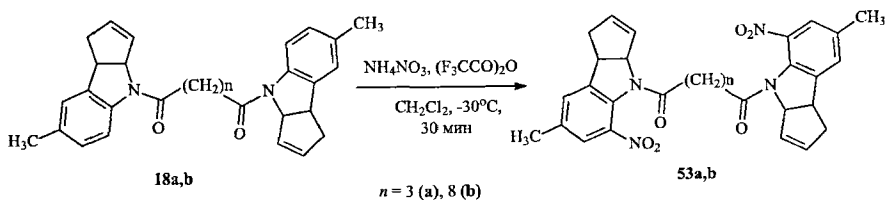
Дополнительным фактором, способствующим стабилизации ацетильной группы в таком *син*-положении, вероятно, является усиление водородной связи между протоном H^5 и атомом кислорода вследствие увеличения С-Н-кислотности под действием электроотрицательной нитрогруппы.



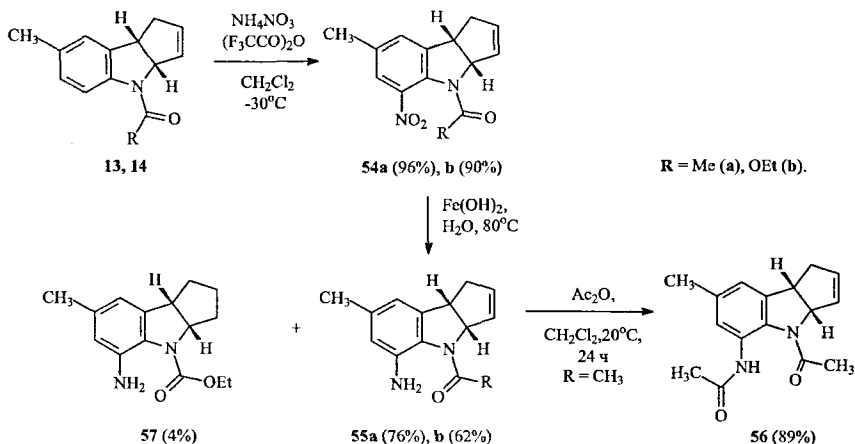
При наличии заместителя в *орто*-положении циклопента[*b*]индолов **31**, **32** удвоения сигналов протонов не обнаружено.

3. Получение хиноидных и макроциклических структур на основе тетрагидроциклопента[*b*]индолов.

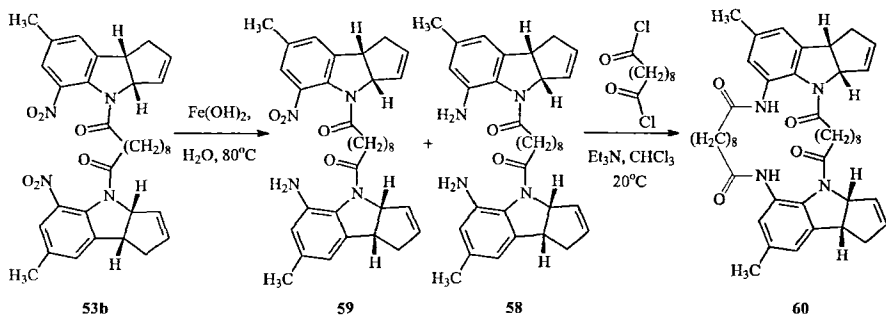
С целью выхода к соединениям индолохиноидной и макроциклической структуры осуществлена функционализация ароматического кольца индолинов **13**, **14**, **18a,b**. Нитрованием смесью нитрата аммония и $(F_3CCO)_2O$ в дихлорметане в мягких условиях синтезированы соответствующие индолины **53a,b**, **54a,b** с выходом до 96%.



Нитрогруппу соединения **54a** восстанавливали нагреванием со свежеприготовленным $\text{Fe}(\text{OH})_2$ в аммиачном растворе и получали 5-аминопроизводное **55a**. Ацетилированием соединения **55a** уксусным ангидридом синтезировали амид **56**. При взаимодействии нитропроизводного **54b** с гидроксидом железа (II) в аналогичных условиях в качестве основного продукта реакции образуются ожидаемый 5-аминоиндолин **55b** и незначительное количество продукта восстановления двойной связи – гексагидропроизводное **57**.



Соединение **53a** попытались восстановить гидразингидратом в присутствии никеля Ренея в диметилформамиде. Вероятно, из-за плохой растворимости этого соединения в растворителе в итоге был только возврат исходного диамида **53a**. Соединение **53a** плохо растворимо и в других растворителях.



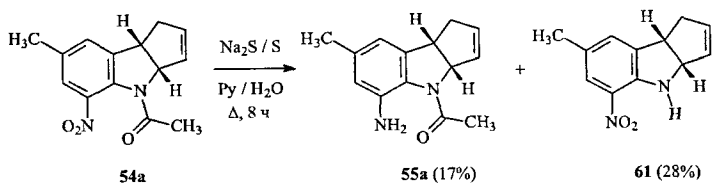
Восстановление соединения **53b** свежеприготовленным Fe(OH)_2 приводит к диаминопроизводному **58** с выходом 16%. Низкий выход продукта восстановления связан с большими потерями при обработке реакционной смеси в результате высокой адсорбции диаминна **58** на поверхности Fe_2O_3 , а также образованием некоторого количества продуктов восстановления только одной нитрогруппы **59**.

Перемешиванием соединения **58** с хлорангидридом себадиновой кислоты получен макроцикл **60**, в масс-спектре которого молекулярный ион $[M]^+$ представлен с $m/z=704.4$ а.е.

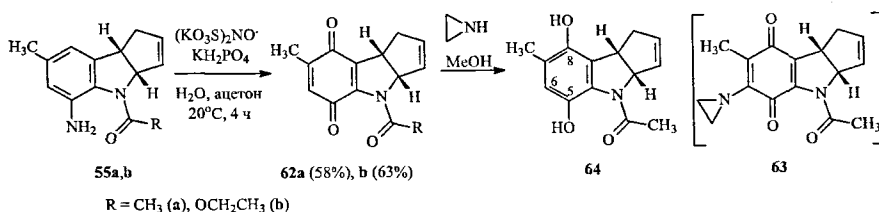
При восстановлении нитропроизводных **53** гидроксидом железа (II) образование вязких консистенций из соединений Fe^{2+} и Fe^{3+} создает определенную трудность выделения

продукта реакции. В поисках альтернативного селективного восстановителя нитрогруппы, не затрагивающего двойную связь циклопентенового кольца, исследовали восстановление нитроиндолинов сульфидом натрия, который используется в промышленном синтезе анилинов.

После кипячения гетероцикла **54a** с Na_2S в водном пиридине образуется смесь аминопроизводного **55a** и индола **61** с низкими выходами. Вероятно, в соединении **61** существует водородная связь между атомом кислорода нитрогруппы и протоном при атоме азота N^{δ} , так как сигнал этого протона представлен в виде уширенного однопротонного синглета в области 6.90 м.д., тогда как химический сдвиг его аналога **19**, не имеющего нитрогруппы в *орто*-положении, прослеживается около $\delta=3.50$ м.д.

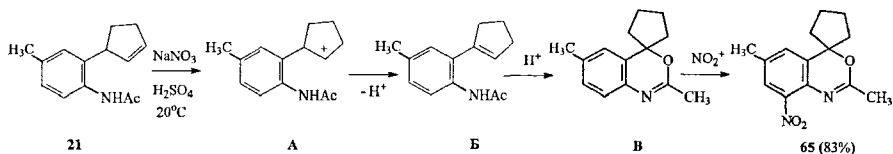


Окислением индолинов **55a,b** солью Фреми получали соединения с хиноидной структурой **62a,b**. При попытке синтеза 6-азиридинилпроизводного **63** перемешиванием соединения **62a** с азиридином произошло восстановление хиноидной структуры до гидрохиноновой с образованием гетероцикла **64**.



Образование соединения **57** – продукта восстановления двойной связи, в реакции с гидроксидом железа (II) оказалось достаточно интересным. Поэтому с целью получения данного соединения другим способом попытались произвести замыкание цикла в индолиновый взаимодействием амида **21** с серной кислотой в присутствии нитрата натрия. Однако, в реакции, завершающейся практически мгновенно, вместо ожидаемого продукта с высоким выходом выделили гетероцикл спиробензоксазиновой структуры.

Вероятно, реакция проходит несколько стадий протонирования – депротонирования. Образовавшийся карбокатион **A** претерпевает депротонирование с образованием соединения **B**, которое вновь протонируется и приводит к бензоксазиновой структуре **B**. Одновременно происходит нитрование в *орто*-положение с образованием 8-нитробензоксазина **65**.

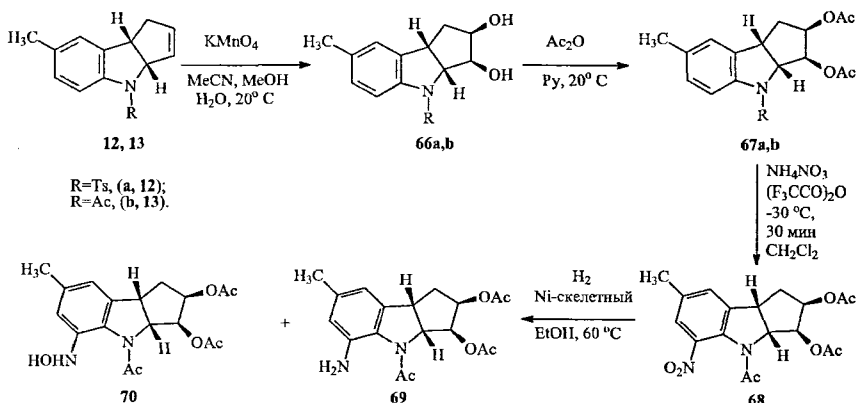


Появление в ароматическом ядре электроакцепторной группы приводит к подавлению основных свойств атома азота бензоксазинового ядра соединения **65**. Поэтому из сильноокислого раствора бензоксазин **65** легко экстрагируется хлороформом.

4. Реакции по двойной связи циклопентенового кольца циклопента[*b*]индолов.

С целью получения аналогов с кислородсодержащими заместителями в циклопентеновом кольце исследовали окисление соединений **12**, **13** перманганатом калия, в ходе которого синтезированы диолы **66a,b**. Соединение с *N*-ацетильным фрагментом **66b** плохо растворяется в различных растворителях, использованных для извлечения продукта окисления из реакционной смеси. Вероятно, по этой причине выход диола **66b** оказался на уровне лишь 10-42%, тогда как для тозилъного аналога **66a** выход составляет 63%.

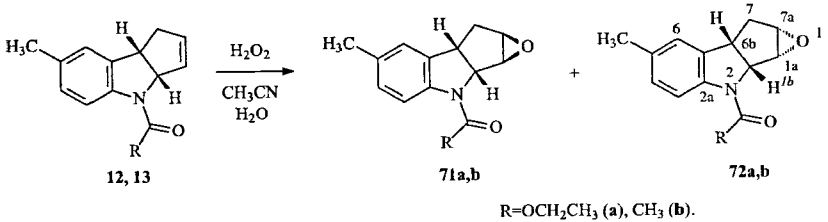
Ацетилированием диолов **66a,b** в пиридине синтезированы дифиры **67a,b**. Соединение **67a** получено также взаимодействием диола **66a** с изопропенилацетатом в ацетонитриле в присутствии TsOH , где выход этого дифиры оказался примерно на том же уровне, что и при использовании Ac_2O . Нитрование триацетата **67b** смесью NH_4NO_3 и $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ в хлористом метиле при -20°C ведет к 6-нитроиндолу **68**. Тозильный аналог в этих условиях нитровать не удастся.



Гидрированием соединения **68** водородом на скелетном никеле получена смесь практически не растворимых в легкокипящих растворителях *орто*-амино- **69** и *орто*-

гидроксиламинопроизводного **70** примерно в равных соотношениях. Соединения **69**, **70** разделить не удалось.

Окисление соединений **12**, **13** пероксидом водорода в присутствии муравьиной кислоты приводит к смеси *транс*- и *цис*-эпоксидов **71a,b** и **72a,b** примерно в равных соотношениях.



Структура эпоксида **72b** однозначно установлена рентгеноструктурным анализом (рис. 8) * кристалла этого вещества.

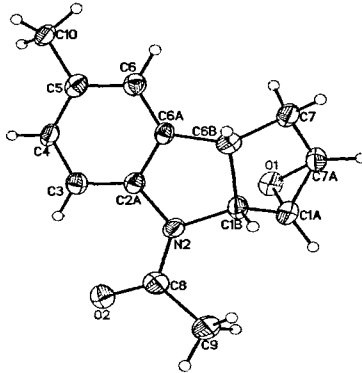


Рис. 8. Общий вид молекулы **72b** (50%).

* Выполнено в ИНЭОС РАН д.ф.-м.н Супоничким К.Ю.

ВЫВОДЫ

1. Проведен цикл исследований по разработке методов синтеза производных 1,3а,4,8b- и 3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индола и предложены три способа их получения: галогенциклизация 2-(2-циклопентен-1-ил)-4-метиланилина в 7-метил-3-нод-1,2,3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индол с последующим ацилированием и дегидроидированием до *N*-ацил-7-метил-3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов; окислительная циклизация *орто*-циклоалкениланилинов, катализируемая комплексами палладия; гетероциклизация по Хеку *суп*- и *анти*- атропоизомеров *N*-ацетил-*N*-(2-циклопентен-1-ил)-2-галогенанилинов.

2. Впервые синтезированы производные 1,4а,9,9а-тетрагидропирано[3,4-*b*]индола циклизацией по Хеку из *N*-ацетил-*N*-(4-метил-5,6-дигидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-галогенанилинов под действием палладиевого катализатора.

3. Предложен эффективный способ получения 4,4'-(1,5-диоксопента-1,5-диил)бис- и 4,4'-(1,10-диоксодскан-1,10-диил)бис(7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов) из продуктов галогенцикликации *орто*-(2-циклопентен-1-ил)-4-метиланилина.

4. Разработана высокопродуктивная методика селективного нитрования *N*-ацил-7-метил-3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов в 5-нитропроизводные, восстановлением в которых нитрогруппы до амина и окислением солью Фреми, получены новые циклопента[*b*]индолохиноновые структуры.

5. Установлено, что *N*-ацетил-7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидро- и *N*-ацетил-7-метил-3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолы имеют два метастабильных геометрических изомера, существование которых возможно благодаря наличию амидного сопряжения, проявляющегося в удвоении пиков сигналов ядер ^1H и ^{13}C в спектрах ЯМР. Обнаружена зависимость соотношения удвоенных пиков от природы дейтерорастворителя, положения и природы заместителя в ароматическом кольце.

6. Окисление *N*-ацил-7-метил-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов KMnO_4 проходит по олефиновой двойной связи с образованием соответствующих *N*-ацил-7-метил-1,2,3,3а,4,8b-гексагидроциклопента[*b*]индол-1,2-диолов, а окисление пероксидом водорода в MeCN в присутствии HCOOH дает эпоксиды с взаимным *цис*- и *транс*-расположением азотсодержащего и оксиранового циклов.

7. На основе *N*-ацетил-7-бром-3,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индола разработаны методики получения 4-ацетил-7-азидо-, 4-ацетил-7-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)- и 4-ацетил-7-(фенилэтинил)-1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индолов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Складчиков Д.А., Фатыхов А.А., Гатауллин Р.Р. Получение 1-{4а,6-диметил-4а,9а-дигидропирано[3,4-*b*]индол-9(1*H*)-ил}этанона. // *Журн. орг. химии.* – 2012. – Т. 48. – №3. – С. 388-391.
2. Складчиков Д.А., Супоницкий К.Ю., Абдрахманов И.Б., Гатауллин Р.Р. Реакции *N*- и *S*-алкениланилинов. IX. Получение, окисление и нитрование некоторых 7-метил-1,3а,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индолов. // *Журн. орг. химии.* – 2012. – Т. 48. – №7. – С. 762-771.
3. Складчиков Д.А., Буранбаева Р.С., Фатыхов А.А., Иванов С.П., Гатауллин Р.Р. Получение производных *N*-ацетил-3,3а,4,8*b*- и -1,3а,4,8*b*-тетрагидроциклопента[*b*]индола из *N*- и *o*-(2-циклопентен-1-ил)анилинов. // *Журн. орг. химии.* – 2012. – Т. 48. – №12. – С. 1579-1585.
4. Гатауллин Р.Р., Складчиков Д.А., Фатыхов А.А. Получение тетрагидроциклопента[*b*]индолохинонов. // *Журн. орг. химии.* – 2013. – Т. 49. – №2. – С. 280-283.
5. Андриянова О.А., Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Новый способ получения нитропроизводных 3,1-бензоксазинов. // *Журн. орг. химии.* – 2013. – Т. 49. – №6. – С. 904-908.
6. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Синтез и исследование превращений *N*-ацетил- и *N*-(2-хлорацетил)-*N*-[(2*E*)-1-метилбут-2-ен-1-ил]-2-ноданилинов. // *Журн. общей химии.* – 2013. – Т. 83. – №2. – С. 313-317.
7. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Получение *N*-тозил-5-метил-3-метилен-2-этилиндола. // *Журн. общей химии.* – 2013. – Т. 83. – №2. – С. 345-348.
8. Мазгарова Г.Г., Складчиков Д.А., Николаев В.П., Гатауллин Р.Р. Получение производных 2-винилиндолина окислительной циклизацией 2-алкениланилинов. // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2013. – №5. – С. 739-747.
9. Складчиков Д.А., Супоницкий К.Ю., Гатауллин Р.Р. Синтез, установление структуры *сис*- и *анти*-атропоизомеров *N*-ацил-*N*-пиранил-2-иод-4,6-диметиланилина. Исследование циклизации по Хеку. // *Журн. орг. химии.* – 2013. – Т. 49. – №10. – С. 1507–1511.
10. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р., Боцман Л.П. Синтез, атропоизомерия и озонирование *N*-алкениланилинов. // *Материалы Второй Международной научной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений».* – Железноводск. – 2011. – С. 127.
11. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Oxidation of *N*-acyl-2-(pentenyl)anilines. // *Материалы международной конференции «Current Topics in Organic Chemistry».* – Новосибирск. – 2011. – С. 194.

12. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Синтез и озонирование *N*-(хлорацетил)-*N*-пентенил-2-иодапилина. Неожиданная реакция восстановления галогена при взаимодействии с трифенилфосфином. // *Сборник научных трудов 5-го Международного симпозиума «Химия и химическое образование»*. – Владивосток. – 2011. – С. 40.
13. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р., Нигматуллин Н.Г. Синтез гетероциклов из *N*- и *S*-алкениланилинов. // *Тезисы докладов XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии*. – Волгоград. – 2011. – № 4. – С. 225.
14. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р., Ишбердина Р.Р. Синтез некоторых производных 1,3а,4,8b-тетрагидроциклопента[*b*]индола и их превращения. // *Материалы I Всероссийской конференции с Международным участием «Химия и современность»*. – Чебоксары. – 2011. – С. 8-11.
15. Складчиков Д.А. Синтез производных *N*-ацетил-1,2,4а,9а-тетрагидропирано[2,3-*b*]индола. // *Тезисы докладов Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых*. – Уфа. – 2011. – С. 202.
16. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р., Супоницкий К.Ю. Синтез *syn*- и *anti*-атропоизомеров *N*-ацил-*N*-пиранил-2-галоген-4,6-диметил- и 4-метиланилина. Получение пираноиндола. // *Сборник тезисов и статей международной молодежной конференции «Катализ в органическом синтезе»*. – Новочеркасск. – 2012. – С. 150-152.
17. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Синтез новых производных циклопента[*b*] и пирано[2,3-*b*]индолов. // *Материалы XV Молодежной школы-конференции по органической химии*. – Уфа. – 2012. – С. 67.
18. Иванов С.П., Буранбаева Р.С., Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Разделение атропоизомерных производных *N*-ацетил-*N*-пиранил-2-ид-2,4-ксилидина методом ВЭЖХ. // *Материалы XV Молодежной школы-конференции по органической химии*. – Уфа. – 2012. – С. 233.
19. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Получение тетрагидроциклопента[*b*]индолохинонов. // *Материалы Всероссийской научно-технической конференции «Инновационные технологии в области химии и биотехнологии»*. – Уфа. – 2012. – С. 122.
20. Складчиков Д.А., Гатауллин Р.Р. Синтезы индолинов и бензоксазинов на основе орто-(2-циклопен-1-ил)анилинов. // *Тезисы докладов IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии*. – Уфа. – 2013. – С. 110.

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 11.11.2013 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Формат 60x84 1/16. Усл.печ.л. 1,5. Уч.-изд.л.1,5.
Тираж 150 экз. Заказ №304

Типография ГОУ ВПО
«Башгосмедуниверситет РОСЗДРАВА»
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3