

# ОДНОРЕАКТОРНЫЙ СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ N-ВИНИЛ-4,5-ДИГИДРОБЕНЗО[g]ИНДОЛА ИЗ 1-ТЕТРАЛОНА И АЦЕТИЛЕНА В СИСТЕМЕ $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ -KOH-DMCO

**Ключевые слова:** ацетилен, бензо[g]индол, супероснования, тетралон, мультикомпонентная реакция.

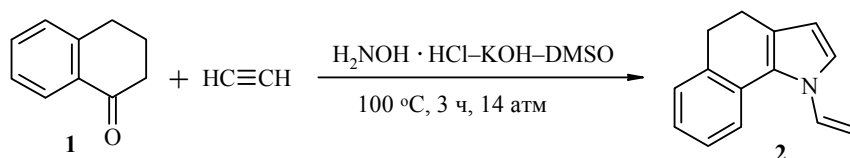
Химия бензоиндолов интенсивно развивается в связи с открытием индольных антибиотиков (СС-1065 и дуокармицин) [1, 2]. Производные бензо[g]индола обладают антиаритмической, противовоспалительной, гипотензивной активностью, а также проявляют свойства депрессантов центральной нервной системы [3]. 4,5-Дигидробензо[g]индол и его метоксипроизводное были использованы для сборки новых высокоэффективных флуорофоров семейства боррадизаиндаценов, излучающих в длинноволновой области ( $\lambda_{\text{max}}$  673 нм) с квантовым выходом 0.38, которые рекомендованы как высокоэффективные флуоресцентные метки [4]. Бензо[g]индол получают окислением гидроксинафтопиперидина (выход 27%) [5] или циклизацией пировиноградной кислоты с нафтилгидразином с последующим декарбоксилированием (выход 55%) [6].

Особый интерес в синтетическом отношении представляют 4,5-дигидробензо[g]индолы, так как они открывают новые возможности для функционализации бензо[g]индольного остова. Это обусловлено тем, что в отличие от других представителей этого ряда, в 4,5-дигидроизомерах положение 2 обладает высокой и селективной чувствительностью к электрофильной атаке, поскольку по своей химической природе они являются пирролами. Таким образом, открывается путь к труднодоступным 2-функционализированным бензо[g]индолам. В то же время, методы синтеза 4,5-дигидробензо[g]индолов ограничены и основываются, насколько нам известно, исключительно на реакции оксима 1-тетралона с ацетиленом в системах KOH-DMCO [7] или LiOH-DMCO [4] (реакция Трофимова [8–10]).

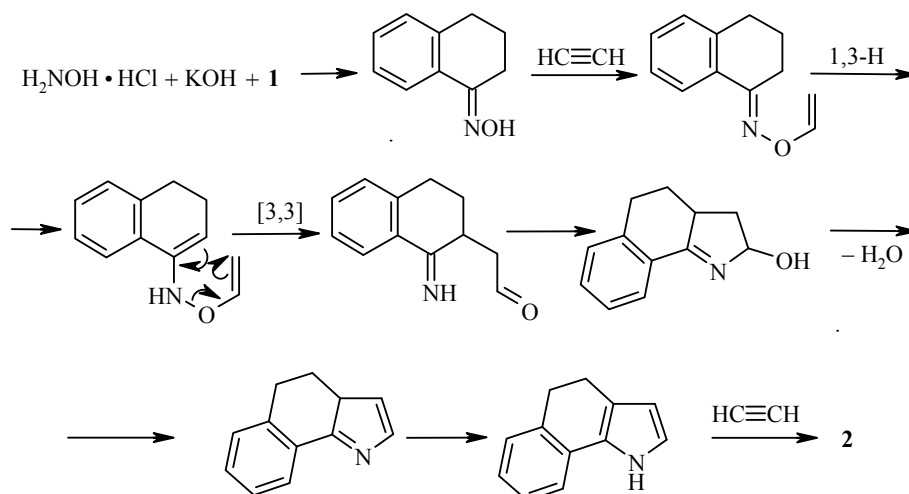
Недавно 4,5-дигидробензо[g]индол и его N-винильное производное синтезированы в виде смеси из 1-тетралона обработкой его последовательно  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ - $\text{NaHCO}_3$  в DMCO и реакцией образующегося оксима

с ацетиленом (после отдувки выделяющегося углекислого газа) в системе KOH–DMCO (100 °C, 5 ч, 1 атм, выход невинилированного продукта 72%) [11]. Используя эти же реагенты, удалось получить селективно N-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индол, проводя завершающую стадию под давлением ацетилена (100–105 °C, 3 ч, 14 атм, выход 79%) [12]. Очевидным преимуществом этого метода является то, что устраняется необходимость выделения и очистки оксима. В то же время, этот синтез предполагает использование вспомогательного основания (NaHCO<sub>3</sub>) и предварительное полное освобождение реакционной смеси от углекислого газа (остатки CO<sub>2</sub> понижают каталитическую активность системы KOH–DMCO).

Здесь мы описываем новый селективный одnoreакторный синтез N-винил-4,5-дигидробензо[*g*]индола (**2**) из 1-тетралона (**1**) и ацетилена в системе NH<sub>2</sub>OH·HCl–KOH–DMCO (молярные соотношения **1** : NH<sub>2</sub>OH·HCl–KOH, 1 : 1 : 2.5). Синтез не требует применения вспомогательного основания и операции удаления углекислого газа из реакционной среды. Выход хроматографически очищенного индола **2** составляет 71%.



Синтез протекает в одном реакторе как типичный мультикомпонентный процесс, включающий ряд последовательных и параллельных реакций, в том числе: взаимодействие солянокислого гидроксиламина с KOH, оксимирование кетона **1**, винилирование образующегося оксима ацетиленом с последующим домино-превращением O-винилоксима в промежуточный 4,5-дигидро-1Н-бензо[*g*]индол и его дальнейшим винилированием.



Новый, простой, селективный метод синтеза соединения **2** принципиально расширяет перспективы его применения в качестве прекурсора лекарств и мономера для дизайна оптоэлектронных материалов.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker 400DPX (400 и 100 Гц соответственно) в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.).

**N-Винил-4,5-дигидробензо[g]индол (2).** Смесь 5.00 г (34 ммоль) 1-тетралона (1), 2.34 г (34 ммоль)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  и 5.52 г (85 ммоль)  $\text{KOH}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  в 50 мл ДМСО помещают в стальной вращающийся автоклав ( $V = 0.5$  л). Нагревают 0.5 ч при  $100^\circ\text{C}$ , после чего обрабатывают ацетиленом при той же температуре. Начальное давление в автоклаве составляет 14 атм. При температуре реакции оно достигает максимального значения (28 атм) и начинает быстро падать. После выгрузки из автоклава реакционную смесь разбавляют 150 мл воды, экстрагируют диэтиловым эфиром ( $5 \times 30$  мл), эфирные вытяжки промывают водой, сушат над  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . После удаления эфира остаток очищают флэш-хроматографией на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (элюент бензол–эфир с градиентом от 1 : 0 до 1 : 0.5). Выделяют 4.74 г (71%) соединения **2**, физико-химические характеристики которого соответствуют литературным данным [13], в виде ярко-красной вязкой жидкости. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.48 (1H, м, H Ar); 7.39 (2H, м, H Ar); 7.36 (1H, д, д,  $^3J_{\text{B-X}} = 15.6$ ,  $^3J_{\text{A-X}} = 8.9$ , H<sub>X</sub>); 7.19 (1H, м, H Ar); 7.02 (1H, м, H-2); 6.25 (1H, м, H-3); 5.35 (1H, д,  $^3J_{\text{B-X}} = 15.6$ , H<sub>B</sub>); 4.94 (1H, д,  $^3J_{\text{A-X}} = 8.9$ , H<sub>A</sub>); 2.97 (2H, м, H-5); 2.76 (2H, м, H-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 137.7 (C-5a); 136.2 (C-9b); 133.3 (C- $\alpha$ ); 128.2 (C-7); 127.9 (C-9a); 127.9 (C-6); 125.4 (C-8); 125.1 (C-3a); 122.0 (C-9); 120.6 (C-2); 110.0 (C-3); 100.7 (C- $\beta$ ); 30.8 (C-5); 22.3 (C-4). Найдено, %: C 86.21; H 6.68; N 7.22.  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}$ . Вычислено, %: C 86.12; H 6.71; N 7.17.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. L. Boger, J. Desharnais, K. Capps, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 4138 (2003).
2. L. F. Tietze, H. J. Schuster, K. Schmuck, I. Schuberth, F. Alves, *Bioorg. Med. Chem.*, **16**, 6312 (2008).
3. G. C. Helsley, R. C. Effland, L. Davies, US Pat. 3997557; *Chem. Abstr.*, **86**, 139850 (1977).
4. J. Chen, A. Burghart, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess, *J. Org. Chem.*, **65**, 2900 (2000).
5. F. C. Penniton, M. Jellinek, R. D. Thurn, *J. Org. Chem.*, **24**, 565 (1959).
6. Л. Б. Шагалов, В. Н. Еракшина, Т. А. Ткаченко, Н. Н. Суворов, Пат. СССР 371223; *Chem. Abstr.*, **79**, 31866 (1973).
7. Б. А. Трофимов, А. И. Михалева, Р. Н. Нестеренко, *ЖОрХ*, **14**, 1119 (1978).
8. E. Abele, E. Lukevics, *Heterocycles*, **53**, 2285 (2000).
9. *The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids*, Z. Rappoport, J. F. Liebman (Eds.), Wiley, Chichester, 2008, p. 241.
10. Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Wiley, London, 2009, Pt 3, Paragraph No. 626.
11. E. Yu. Schmidt, A. I. Mikhaleva, A. B. Zaitsev, A. M. Vasil'tsov, N. V. Zorina, *ARKIVOC*, vii, 11 (2005).
12. А. И. Михалева, Е. Ю. Шмидт, А. В. Иванов, А. М. Васильцов, Е. Ю. Сенотру-сова, Н. И. Процук, *ЖОрХ*, **43**, 236 (2007).
13. А. И. Михалева, И. А. Алиев, Р. Н. Нестеренко, Г. А. Калабин, *ЖОрХ*, **18**, 2229 (1982).

**Б. А. Трофимов,\* А. В. Иванов, Е. Ю. Шмидт,  
А. И. Михалева**

Иркутский институт химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН,  
Иркутск 664033, Россия  
e-mail: boris\_trofimov@iirioch.irk.ru

Поступило 22.03.2010