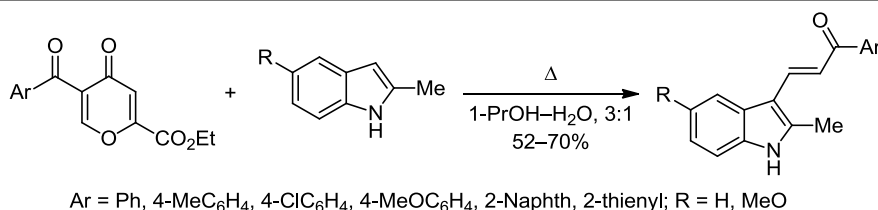


Некатализируемая деструкция эфиров 5-ацилкомановой кислоты под действием 2-метилиндолов как новый метод синтеза индолилхалконов

Дмитрий Л. Обыденнов^{1*}, Екатерина О. Панькина¹, Вячеслав Я. Сосновских¹

¹Институт естественных наук и математики
Уральского федерального университета
им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: dobydennov@mail.ru

Поступило 29.05.2017
Принято после доработки 1.08.2017



Реакция этиловых эфиров 5-ацилкомановых кислот с 2-метилиндолами в смеси пропанол–вода, 3:1, протекает в отсутствие катализаторов с раскрытием пиранового цикла и сопровождается деструкцией углеродного скелета, в результате чего с выходами 52–70% образуются *транс*-индолилхалконы.

Ключевые слова: индолы, 4-пироны, халконы, алкенилирование, деструкция цикла.

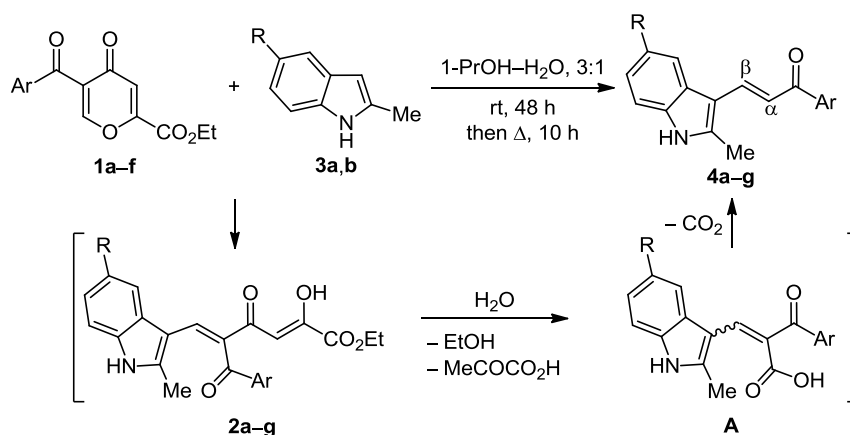
Индолилхалконы (1-арил-3-индолилпроп-2-ен-1-оны) – это важный класс производных индола, которые привлекают значительное внимание исследователей благодаря высокой противораковой активности¹ и синтетической значимости.² Основным методом получения этих соединений является альдольная конденсация индолкарбальдегидов с ацетофенонами.¹ В последние годы активно развиваются и новые подходы, в которых используется кислотно-катализируемое взаимодействие индолов с 1,3-дикетонами³ или енонами, содержащими в β-положении хорошую уходящую группу.⁴ Однако, в отличие от реакций алкилирования и арилирования индолов, которые разработаны достаточно хорошо,⁵ сведения по прямому алкенилированию индолов остаются ограниченными.⁶

Недавно⁷ нами было показано, что этиловые эфиры 5-ацилкомановых кислот **1** реагируют с индолом, а также с 1- и 2-метилиндолами в этаноле в присутствии MeSO₃H, образуя эфиры *Z*-индолилдикетогексеновых кислот **2** при температурах от 0 до 60 °С. В настоящей работе мы обнаружили, что при проведении взаимодействия пиранов **1a–f** с 2-метилиндолом (**3a**) при длительном нагревании в этаноле или гексафторизопропанолу помимо дикетогексеноатов **2a–f** образуется небольшое количество *E*-индолилхалконов **4a–f** как

результат частичной деструкции углеродного скелета и изомеризации относительно связи C=C (схема 1). Отметим, что для 4-пиранов известны реакции раскрытия цикла, сопровождающиеся расщеплением связи C–C, однако они обычно протекают под действием нуклеофилов в кислой^{8a} или щелочной^{8b} среде. В связи с этим представляло интерес более подробно изучить условия, способствующие тандемной трансформации пиранов **1** под действием производных 2-метилиндола без использования каких-либо катализаторов, и таким образом разработать еще один метод получения ценных с точки зрения медицинской химии индолилхалконов **4**. Очевидно, что данную реакцию нельзя отнести к атом-экономным превращениям, однако она демонстрирует новое свойство высокоактивных эфиров 5-ацилкомановой кислоты **1** и безусловно заслуживает внимания.

Установлено, что наиболее оптимальными условиями для синтеза халконов **4a–g** являются первоначальное выдерживание соответствующих 2-метилиндолов **3a,b** и пиранов **1a–f** в течение 2 сут в смеси пропанол–H₂O, 3:1, при комнатной температуре (на этой стадии происходит раскрытие пиранового цикла) и последующее кипячение реакционной смеси в течение 10 ч (контроль методом ТСХ). Целевые

Схема 1



индолилхалконы **4a–g**, из которых соединения **4e–g** синтезированы впервые, в этих условиях образуются без примеси промежуточных соединений **2a–g** с выходами 52–70% (схема 1, табл. 1). При проведении реакции без предварительного выдерживания смеси исходных веществ при комнатной температуре выходы продуктов уменьшались на 5–20%. Самым подходящим растворителем для проведения этого превращения оказался пропанол, так как он имеет относительно высокую температуру кипения, легко смешивается с водой и способен растворять исходные вещества. При замене пропанола на этанол или гексафторизопропанол наблюдалась неполная конверсия эфира **2** в халкон **4** даже при более длительном кипячении. Использование безводного пропанола ведет к увеличению времени кипячения и связано, по-видимому, с тем, что вода является нуклеофилом, который и обеспечивает деструкцию углеродного скелета. Ароильный заместитель у цикла пирона практически не влияет на ход превращения, тогда как природа заместителя в положении 2 индольного цикла играет очень важную роль. Так, менее нуклеофильные 2-фенилиндол и незамещенный индол не вступают в эту реакцию, а либо возвращаются в неизменном виде, как в случае с 2-фенилиндолом, либо дают продукты полимерного строения.

Полученные соединения **4a–g** имеют *транс*-конфигурацию двойной связи, о чем свидетельствует большое значение вицинальной константы спин-спиновой взаимодействия ($J = 15.1–15.5$ Гц) между протонами α -СН (δ 7.35–7.65 м. д.) и β -СН (δ 7.99–8.10 м. д.), что отличает их от дикетогексеноатов **2**, у которых ароильный и индольный фрагменты находятся в *цис*-положении друг к другу.⁷

Возможный механизм описанного превращения включает кетонное расщепление эфира дикетогексеновой кислоты **2** под действием молекулы воды, в результате чего образуется 2-ацил-3-индолилакриловая кислота **A**, которая подвергается декарбоксилированию с образованием *транс*-халкона **4**. Изменение конфигурации двойной связи при переходе от эфиров **2** к халконам **4** может быть связано как с изомеризацией соединения **2**, так и интермедиата **A**. Главной причиной, способствующей легкой деструкции угле-

Таблица 1. Выходы халконов **4a–g**

Халкон	Ar	R	Выход, %
4a	Ph	H	59
4b	4-MeC ₆ H ₄	H	64
4c	4-ClC ₆ H ₄	H	65
4d	4-MeOC ₆ H ₄	H	52
4e	2-Нафтил	H	70
4f	2-Тиенил	H	61
4g	Ph	MeO	68

родного скелета, вероятно, являются неблагоприятные взаимодействия, вызванные присутствием метильной группы в положении 2 индола.

Таким образом, нами разработан новый метод получения *транс*-индолилхалконов на основе некатализируемой реакции этил 5-ацилкоманоатов с 2-метил-индолами, которая сопровождается раскрытием пиронного цикла и деструкцией углеродного скелета. Полученные продукты представляют интерес с точки зрения их высокой биологической активности и для последующих синтезов на их основе.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе PerkinElmer Spectrum BX-II с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance II (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСO-*d*₆, внутренний стандарт ТМС. Протоны индольного цикла обозначены как H Ind, нафталинового – H Naphth, тиофенового – H Th. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP30.

Исходные пироны **1a–f** получены по методике.⁹

Получение соединений **4a–g** (общая методика). Смесь 0.35 ммоль пирона **1a–f** и 0.42 ммоль 2-метил-индола (**3a**) или 2-метил-5-метоксииндола выдерживают (**3b**) в 1 мл смеси 1-PrOH–H₂O, 3:1, в течение 2 сут при комнатной температуре. К образующемуся при этом осадку дикетогексеноата **2a–g** добавляют дополнительно 1 мл смеси 1-PrOH–H₂O, 3:1, полученную реакционную смесь нагревают в течение 10 ч при

100 °С и выдерживают ночь при комнатной температуре, осадок отфильтровывают и промывают холодным EtOH.

(E)-3-(2-Метил-1H-индол-3-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (4a). Выход 54 мг (59%), желтый порошок, т. пл. 182–183 °С (т. пл. 183 °С^{4a}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.59 (3H, с, CH₃); 7.16–7.24 (2H, м, H-5,6 Ind); 7.37–7.43 (1H, м, H-7 Ind); 7.54 (1H, д, J = 15.5, α-CH); 7.54–7.60 (2H, м, H-3,5 Ph); 7.60–7.66 (1H, м, H-4 Ph); 7.99–8.04 (1H, м, H-4 Ind); 8.06 (1H, д, J = 15.5, β-CH); 8.09–8.13 (2H, м, H-2,6 Ph); 11.86 (1H, с, NH).

(E)-3-(2-Метил-1H-индол-3-ил)-1-(п-толил)проп-2-ен-1-он (4b). Выход 62 мг (64%), оранжевый порошок, т. пл. 233–234 °С (т. пл. 210 °С^{4a}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.44 (3H, с, CH₃C₆H₄); 2.60 (3H, с, CH₃ Ind); 7.08–7.18 (2H, м, H-5,6 Ind); 7.30 (2H, д, J = 8.1, H-3,5 Ar); 7.34 (1H, д, J = 7.0, J = 1.6, H-7 Ind); 7.44 (1H, д, J = 15.3, α-CH); 7.89 (1H, д, J = 6.9, J = 1.2, H-4 Ind); 7.93 (2H, д, J = 8.1, H-2,6 Ar); 8.00 (1H, д, J = 15.3, β-CH); 11.61 (1H, с, NH).

(E)-3-(2-Метил-1H-индол-3-ил)-1-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-он (4c). Выход 67 мг (65%), желтый порошок, т. пл. 227–228 °С (т. пл. 215 °С^{4a}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.64 (3H, с, CH₃); 7.11–7.20 (2H, м, H-5,6 Ind); 7.37 (1H, д, J = 6.8, J = 1.5, H-7 Ind); 7.44 (1H, д, J = 15.3, α-CH); 7.52 (2H, д, J = 8.5, H-3,5 Ar); 7.93 (1H, д, J = 7.1, J = 1.3, H-4 Ind); 8.06 (1H, д, J = 15.3, β-CH); 8.07 (2H, д, J = 8.5, H-2,6 Ar); 11.70 (1H, с, NH).

(E)-3-(2-Метил-1H-индол-3-ил)-1-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-он (4d). Выход 53 мг (52%), оранжевый порошок, т. пл. 171–172 °С (т. пл. 170 °С^{4a}). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.58 (3H, с, CH₃); 3.86 (3H, с, CH₃O); 7.08 (2H, д, J = 8.8, H-3,5 Ar); 7.14–7.23 (2H, м, H-5,6 Ind); 7.36–7.42 (1H, м, H-7 Ind); 7.54 (1H, д, J = 15.3, α-CH); 8.02 (1H, д, J = 15.3, β-CH); 8.00–8.04 (1H, м, H-4 Ind); 8.11 (2H, д, J = 8.8, H-2,6 Ar); 11.81 (1H, с, NH).

(E)-3-(2-Метил-1H-индол-3-ил)-1-(нафталин-2-ил)проп-2-ен-1-он (4e). Выход 80 мг (70%), желтый порошок, т. пл. 238–239 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3179, 1699, 1599, 1564, 1456, 1434, 1284, 1260, 743 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.65 (3H, с, CH₃); 7.08–7.24 (2H, м, H-5,6 Ind); 7.37 (1H, д, J = 7.8, H-7 Ind); 7.53–7.63 (2H, м, H Naphth); 7.65 (1H, д, J = 15.1, α-CH); 7.93 (1H, д, J = 7.5, H Ar); 7.97 (1H, д, J = 8.5, H Ar); 8.02 (1H, д, J = 7.8, H Ar); 8.10 (1H, д, J = 15.1, β-CH); 8.10 (1H, д, J = 8.7, J = 1.4, H Naphth); 8.15 (1H, д, J = 7.8, H Naphth); 8.69 (1H, с, H-1 Naphth); 11.69 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.9; 109.3; 111.5; 114.1; 120.3; 121.2; 122.1; 124.4; 125.9; 126.7; 127.6; 128.2 (2C); 129.1; 129.6; 132.4; 134.7; 136.0; 136.2; 137.9; 144.3; 188.5. Найдено, %: С 81.08; Н 5.60; N 4.35. C₂₂H₁₇NO·0.75H₂O. Вычислено, %: С 81.33; Н 5.74; N 4.31.

(E)-3-(2-Метил-1H-индол-3-ил)-1-(тиофен-2-ил)проп-2-ен-1-он (4f). Выход 57 мг (61%), оранжевый порошок, т. пл. 197–198 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3222, 2919, 1619, 1533, 1452, 1272, 710. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.62 (3H, с, CH₃); 7.09–7.18 (2H, м, H-5,6 Ind); 7.21 (1H, т, J = 4.2, H Th); 7.36 (1H, д, J = 15.5, α-CH);

7.32–7.37 (1H, м, H-7 Ind); 7.79 (1H, д, J = 4.8, H Th); 7.92 (1H, д, J = 7.3, H-4 Ind); 7.99 (1H, д, J = 15.5, β-CH); 7.99–8.04 (1H, м, H Th); 11.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.9; 109.0; 111.5; 113.8; 120.2; 121.2; 122.1; 125.8; 128.7; 131.7; 133.8; 136.1; 137.0; 144.2; 146.4; 181.3. Найдено, %: С 71.64; Н 4.86; N 5.38. C₁₆H₁₃NOS. Вычислено, %: С 71.88; Н 4.90; N 5.24.

(E)-3-(2-Метил-5-метокси-1H-индол-3-ил)-1-фенилпроп-2-ен-1-он (4g). Выход 69 мг (68%), желтый порошок, т. пл. 190–191 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3244, 2982, 2921, 1635, 1544, 1278, 695. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 2.60 (3H, с, CH₃); 3.87 (3H, с, CH₃O); 6.75 (1H, д, J = 8.7, H Ind); 7.24 (1H, д, J = 8.7, H Ind); 7.31 (1H, д, J = 2.2, H-4 Ind); 7.35 (1H, д, J = 15.3, α-CH); 7.47–7.59 (3H, м, H Ph), 7.97–8.04 (3H, м, H Ph); 11.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 12.0; 55.5; 103.2; 109.0; 110.6; 112.0; 113.8; 126.6; 127.8; 128.5; 130.9; 131.9; 137.8; 138.9; 144.2; 154.9; 188.7. Найдено, %: С 78.23; Н 5.86; N 5.05. C₁₉H₁₇NO₂. Вычислено, %: С 78.33; Н 5.88; N 4.81.

Список литературы

- (a) Yan, J.; Chen, J.; Zhang, S.; Hu, J.; Huang, L.; Li, X. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 5264. (b) Robinson, M. W.; Overmeyer, J. H.; Young, A. M.; Erhardt, P. W.; Maltese, W. A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1940. (c) Valdameri, G.; Gauthier, C.; Terreux, R.; Kachadourian, R.; Day, B. J.; Winnischofer, S. M. B.; Rocha, M. E. M.; Frachet, V.; Ronot, X.; Di Pietro, A.; Boumendjel, A. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3193. (d) Kumar, D.; Kumar, N. M.; Akamatsu, K.; Kusaka, E.; Harada, H.; Ito, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3916. (e) Trabbic, C. J.; George, S. M.; Alexander, E. M.; Du, S.; Offenbacher, J. M.; Crissman, E. J.; Overmeyer, J. H.; Maltese, W. A.; Erhardt, P. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *122*, 79.
- (a) Mohanakrishnan, A. K.; Srinivasan, P. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1939. (b) Rajeshwaran, G. G.; Mohanakrishnan, A. K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1418.
- Sanap, A. K.; Shankarling, G. S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34938.
- Devi, A. S.; Helissey, P.; Nongkhaw, R. L.; Vishwakarma, J. N. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 1653. (b) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 344.
- (a) Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449. (b) Shiri, M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3508. (c) Broggin, G.; Beccalli, E. M.; Fasana, A.; Gazzola, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1730. (d) *Indoles*; Sundberg, R. J., Ed.; Academic Press: London, 1996. (e) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608.
- (a) Xiang, S.-K.; Zhang, B.; Zhang, L.-H.; Cui, Y.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8097. (b) Garcia-Rubia, A.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6511. (c) Su, Y.; Gao, S.; Huang, Y.; Lin, A.; Yao, H. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 15820. (d) Nakao, Y.; Kanyiva, K. S.; Oda, S.; Hiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8146. (e) Yu, H.; Yu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2929. (f) Taheri, A.; Liu, C.; Lai, B.; Cheng, C.; Pan, X.; Gu, Y. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3715.
- Obydenov, D. L.; Pan'kina, E. O.; Sosnovskikh, V. Ya. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12532.
- (a) Obydenov, D. L.; Rösenthaller, G.-V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 472. (b) Usachev, S. A.; Usachev, B. I.; Eltsov, O. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 8863.
- Obydenov, D. L.; Goncharov, A. O.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2016**, *65*, 2233. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2016**, 2233.]