

На правах рукописи



МЕРКУШЕВ Антон Андреевич

**РЕЦИКЛИЗАЦИИ ФУРАНОВ
ЧЕРЕЗ РЕАКЦИИ ЭЛИМИНИРОВАНИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Екатеринбург – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор,
БУТИН Александр Валерианович
доктор технических наук, профессор,
СТРЕЛЬНИКОВ Владимир Николаевич

Официальные оппоненты: **БАБАЕВ Евгений Вениаминович**,
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»,
ведущий научный сотрудник кафедры органической химии;
ОБЫДЕННОВ Дмитрий Львович,
кандидат химических наук,
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», доцент кафедры органической химии и высокомолекулярных соединений института естественных наук и математики

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь

Защита состоится «02» октября 2017 года в 14:00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?id=51&rid=270392>.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета



Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. На протяжении многих лет синтез и превращения гетероциклических соединений образуют один из важнейших разделов органической химии ввиду огромного разнообразия полезных свойств, характерных для гетероциклов. Особое внимание в последние годы уделяется химии фурана, что связано с уникальной реакционной способностью фуранового ядра. Вследствие низкой энергии ароматичности замещенные фураны способны выступать в качестве синтетических эквивалентов алкенов, диенов, простых эфиров енолов, 1,4-дикетонных и т.д. Кроме того, повышенный интерес к этим соединениям обусловлен доступностью простейших фуранов, являющихся продуктами переработки биомассы.

На протяжении многих лет группой профессора Бутина А. В. изучается реакционная способность замещенных фуранов. Особое внимание уделяется разработке методов синтеза перспективных гетероциклов, используя последовательность «Раскрытие фуранового кольца - замыкание гетероциклического ядра». Разработка таких методов позволяет синтезировать широкий набор функционализированных гетероциклических каркасов, используя простые реакционные условия и легкодоступные фураны. Разработанные методы позволяют конструировать целевое гетероциклическое ядро, содержащее ряд легко функционализуемых заместителей, что делает полученные продукты многообещающими для дальнейших исследований.

Учитывая ценность замещенных гетероциклов как перспективных объектов для фармацевтики и промышленности, а также теоретический интерес к химии гетероциклических соединений, создание новых и модификация известных методов синтеза полизамещенных гетероциклов из легкодоступных фуранов является важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом НИР лаборатории синтеза активных реагентов ИТХ УрО РАН в соответствии с темой «Разработка методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических систем», номер госрегистрации 01201360211.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на многочисленные исследования реакционной способности фуранов, реакции рециклизации производных фурана, содержащих подходящие функциональные группы, с образованием новых гетероциклических соединений остаются

малоизученной областью. Основоположником этого направления являлся профессор А. В. Бутин, который предложил использовать кислотно-катализируемые превращения «Раскрытие фуранового ядра – образование нового гетероцикла» для синтеза разнообразных гетероциклических систем, от относительно простых (индолы, бензофураны, изохромоны и т.д.) до сложных полициклических структур. В настоящей работе проведены обширные исследования реакционной способности производных фурана, содержащих подходящую нуклеофильную функцию, под действием окислителей или в результате элиминирования уходящих групп и сформулированы критерии, позволяющие предсказывать хемоселективность процесса и строение образующихся продуктов.

Целью работы является разработка новых методов синтеза замещенных 2-(2-ацилвинил)индолы и 2-(2-ацилвинил)бензофураны, основанных на реакциях рециклизации производных 2-(2-аминобензил)фураны и 2-(2-гидроксибензил)фураны, изучение влияния реакционных условий и строения исходных соединений на протекание ключевых реакций и выходы целевых продуктов.

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

- изучить влияние реакционных условий и строения исходных соединений на направление и эффективность их окислительной рециклизации с образованием 2-(2-ацилвинил)индолы;
- изучить возможность применения полученных 2-(2-ацилвинил)индолы для синтеза биологически активных соединений и/или их структурных аналогов;
- оптимизировать условия взаимодействия замещенных 2-гидроксибензиловых спиртов с производными фурана, приводящего к образованию замещенных 2-(2-ацилвинил)бензофураны; изучить влияние строения исходных субстратов на протекание реакции.

Научная новизна и теоретическая значимость работы. Изучена реакция окислительной рециклизации замещенных 2-(2-аминобензил)фураны в 2-(2-ацилвинил)индолы под действием *m*-хлорпербензойной кислоты. Исследовано влияние заместителей на протекание этого превращения, определены границы применимости разработанного метода синтеза 2-(2-ацилвинил)индолы. На основе предложенного подхода разработан метод синтеза структурного аналога бисиндольного алкалоида флиндерола С. Изучена кислотно-катализируемая рециклизация 2-(2-гидроксибензил)фураны,

образующихся в результате взаимодействия замещенных 2-гидроксибензиловых спиртов с *N*-тозилфурфуриламином. Исследовано влияние заместителей в исходных соединениях на направление реакции и выходы образующихся продуктов.

Практическая значимость работы. На основе реакции рециклизации производных 2-(2-аминобензил)фуранов и 2-(2-гидроксибензил)фуранов разработаны препаративные методы синтеза широкого ряда производных 2-(2-ацилвинил)индолов и 2-(2-ацилвинил)бензофуранов. Предложен оригинальный метод синтеза аналогов бисиндольного алкалоида флиндерола С, обладающего антималярийной активностью. Все разработанные методы просты в исполнении, не требуют использования труднодоступных и агрессивных реагентов или специфических реакционных условий, и при необходимости легко могут быть масштабированы. Полученные продукты функционализированы и представляют интерес для дальнейших исследований, например, в синтезе потенциальных биологически активных соединений.

Методология и методы исследования. В процессе выполнения работы использовались классические методы органического синтеза, выделения и очистки продуктов реакций. Для установления структуры полученных соединений использовался стандартный набор современных методов физико-химического анализа: ИК- и ЯМР-спектроскопия, хромато-масс и масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализы. Контроль за ходом реакции и определение чистоты полученных веществ осуществляли методом газовой и тонкослойной хроматографии.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработка метода синтеза замещенных 2-(2-ацилвинил)индолов на основе реакции окислительной рециклизации замещенных 2-(2-аминобензил)фуранов, изучение границ применимости этого метода и синтез широкого ряда 2-(2-ацилвинил)индолов.

2. Изучение химических свойств полученных 2-(2-ацилвинил)индолов и разработка нового метода синтеза структурных аналогов бисиндольного алкалоида флиндерола С.

3. Разработка метода синтеза 2-(2-ацилвинил)бензофуранов в результате рециклизации 2-(2-гидроксибензил)фуранов, образующихся при взаимодействии 2-гидроксибензиловых спиртов и производных фурана, изучение границ применимости метода и синтез серии целевых 2-(2-ацилвинил)бензофуранов.

Степень достоверности результатов. Структура и чистота всех полученных соединений подтверждены с использованием современных методов физико-химического анализа.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014); IV международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2014); международном конгрессе по гетероциклической химии «КОСТ-2015» (Москва, 2015); международной конференции «Современные направления в органической химии» (Домбай, 2016); всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета «Современные достижения химических наук» (Пермь, 2016); V международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2016).

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в проведении научных экспериментов, обработке и интерпретации экспериментальных данных, участии в апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях из перечня ВАК, подана заявка и получен патент РФ, тезисы 6 докладов.

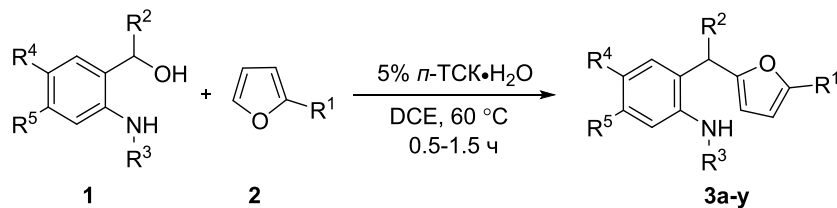
Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы. Работа изложена на 112 страницах машинописного текста, содержит 63 схемы, 25 таблиц и 2 рисунка. Список литературы включает 216 ссылок.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Синтез 2-(2-ацилвинил)индолов

1.1 Синтез исходных 5-алкил- и 5-арил-2-(2-аминобензил)фуранов

Исходными соединениями для синтеза 2-(2-ацилвинил)индолов являются замещенные 2-(2-аминобензил)фураны **3a-y**, получаемые взаимодействием производных 2-аминобензилового спирта **1** и замещенных фуранов **2** при нагревании в дихлорэтаноле до 60 °С в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты (*n*-ТСК) (таблица 1).

Таблица 1 – Выходы 5-алкил- и 5-арил-2-(2-аминобензил)фуранов **3а-у**

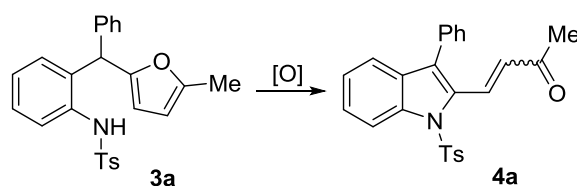
Соединение 3	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %
а	Me	Ph	Ts	H	H	98
б	Et	Ph	Ts	H	H	89
в	<i>t</i> -Bu	Ph	Ts	H	H	88
г	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Ts	H	H	94
д	Me	Me	Ts	H	H	72
е	Me	<i>i</i> -Pr	Ts	H	H	85
ж	Me	4-MeC ₆ H ₄	Ts	H	H	79
з	Me	4-MeOC ₆ H ₄	Ts	H	H	75
и	Me	<i>c</i> -hexyl	Ts	H	H	85
к	Me	Ph	Ph	H	H	95
л	Me	Ph	Ts	Cl	H	81
м	Me	Ph	Ts	OCH ₂ CH ₂ O		65
о	Me	Me	Ts	OMe	OMe	80
п	Me	Et	Ts	OMe	OMe	76
р	Me	Ph	Ts	OMe	OMe	93
с	Me	4-MeC ₆ H ₄	Ts	OMe	OMe	79
т	Me	4-ClC ₆ H ₄	Ts	OMe	OMe	96
у	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Ts	OMe	OMe	81

Строение и состав всех синтезированных исходных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии и масс-спектрометрии.

1.2 Синтез 2-(2-ацилвинил)индолов

На следующем этапе исследований нами был осуществлен поиск оптимальных условий для превращения 2-(2-аминобензил)фуранов **3** в 2-(2-ацилвинил)индолы **4** на примере модельной реакции 5-метил-2-[(2-тозил-амино)бензгидрил]фурана **3а** (таблица 2). Для осуществления его рециклизации были протестированы наиболее часто используемые окислительные системы. Оказалось, что целевой индол **4а** может быть получен в виде единственного (*Z*)-изомера с выходом 88 % при окислении исходного 2-аминобензилфурана **3а** *m*-CPBA в дихлорметане при 0 °C с последующим добавлением каталитических количеств TFA (пример 13).

Таблица 2 – Оптимизация реакционных условий получения 2-(2-ацилвинил)-индола **4a**



Опыт	Реакционные условия	Конверсия 3a , %	Выход 4a , % (<i>Z/E</i>) ^a
1	NBS, Py, THF/ацетон/H ₂ O, -20 °C, 1 ч → rt, 4 ч	>99	- ^b
2	MMPP, MeOH, rt, 12 ч	75	17 (1:2)
3	MnO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , rt, 4 ч	30	- ^b
4	Pb(OAc) ₄ , CH ₂ Cl ₂ , -20 °C → rt, 1 ч	85	15 (2:1)
5	DDQ, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C → rt, 22 ч	90	16 (3:1)
6	PCC, CH ₂ Cl ₂ , rt, 2 ч	30	- ^b
7	Br ₂ , MeCN/H ₂ O, -10 °C, 15 мин → rt, 2 ч	60	30 (2:1)
8	NaClO ₂ , NaH ₂ PO ₄ , <i>t</i> -BuOH/H ₂ O, rt, 2 ч	>95	20 (>19:1)
9	Oxone, NaHCO ₃ , CH ₂ Cl ₂ /ацетон/H ₂ O, 0 °C, 1 ч	55	18 (>19:1)
10	CAN, MeCN/H ₂ O, rt, 0.5 ч	>95	45 (>19:1)
11	NBS, Cu(OAc) ₂ , AcOH, THF/H ₂ O, rt, 0.5 ч; затем 80 °C, 18 ч	80	65 (1:4)
12	<i>m</i> -CPBA, CHCl ₃ , rt, 20 ч	>99	95 (2:1)
13	<i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ , 0 °C, 1 h; затем TFA (0.1 экв), rt, 20 ч	>99	88 ^b (>19:1)

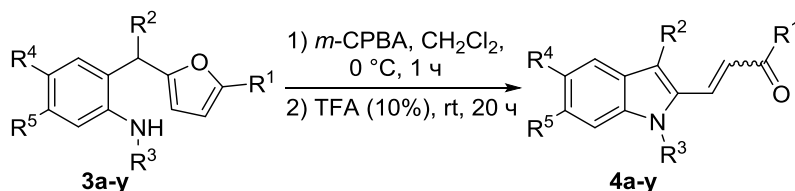
^a Конверсия, выход и соотношение *Z/E*-изомеров определены методом ЯМР. ^b Не обнаружено.

^b Выход выделенного продукта.

Используя оптимизированные реакционные условия, нами осуществлен синтез широкого ряда 2-(2-ацилвинил)индолов **4a-y** с выходами от умеренных до высоких (таблица 3). Как видно из таблицы 3, на выход реакции не оказывают существенного влияния алкильные заместители при атоме C(5) фуранового ядра (R¹) и заместители в бензильном положении (R²). При этом значительное снижение выхода продукта наблюдается при наличии электроноакцепторных групп в *para*-положении к атому азота. Так, при рециклизации субстрата **3л**, содержащего атом хлора (R⁴ = Cl) индол **4л** был получен с выходом 44 %, а в случае субстрата с нитрогруппой (R⁴ = NO₂) мы вообще не наблюдали образование целевого продукта. Далее, в случае фурана, незамещенного по атому C(5), а также при наличии свободной аминогруппы (R¹, R³ = H) происходит сильное осмоление реакционной массы, и каких-либо индивидуальных продуктов из реакционной смеси выделить не удалось.

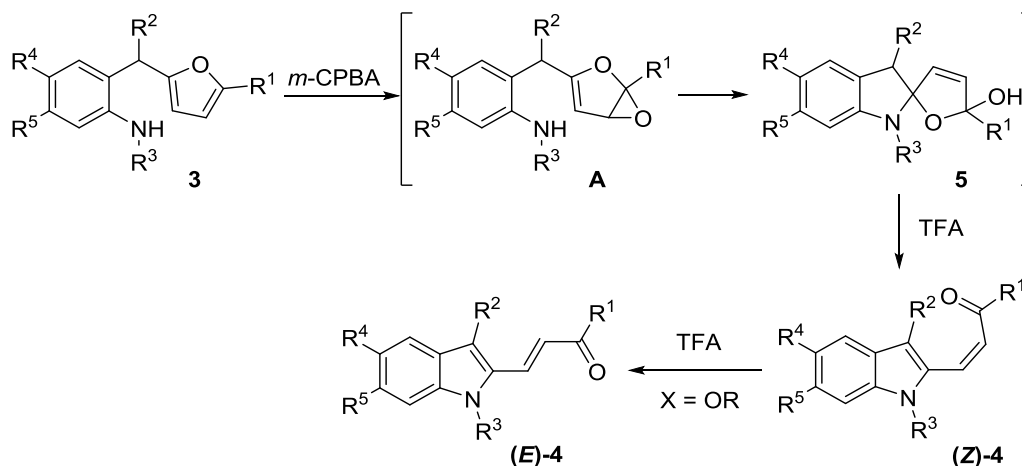
При наличии донорных заместителей в фенильном фрагменте (R^4 , R^5) исходных 2-аминобензилфуранов **3м-у** происходит изменение стереоселективности процесса, и в результате образуются исключительно (*E*)-2-(2-ацилвинил)индолы **4м-у**.

Таблица 3 – Выходы 2-(2-ацилвинил)индолов **4а-у**



Соединение 4	Конфигурация	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	Выход, %
а	<i>Z</i>	Me	Ph	Ts	H	H	88
б	<i>Z</i>	Et	Ph	Ts	H	H	82
в	<i>Z</i>	<i>t</i> -Bu	Ph	Ts	H	H	85
г	<i>Z</i>	4-ClC ₆ H ₄	Ph	Ts	H	H	65
д	<i>Z</i>	Me	Me	Ts	H	H	90
е	<i>Z</i>	Me	<i>i</i> -Pr	Ts	H	H	85
ж	<i>Z</i>	Me	4-MeC ₆ H ₄	Ts	H	H	89
з	<i>Z</i>	Me	4-MeOC ₆ H ₄	Ts	H	H	88
и	<i>Z</i>	Me	<i>c</i> -hexyl	Ts	H	H	83
к	<i>Z</i>	Me	Ph	Ph	H	H	89
л	<i>Z</i>	Me	Ph	Ts	Cl	H	44
м	<i>E</i>	Me	Ph	Ts	OCH ₂ CH ₂ O		90
н	<i>E</i>	Me	H	Ts	OMe	OMe	81
о	<i>E</i>	Me	Me	Ts	OMe	OMe	86
п	<i>E</i>	Me	Et	Ts	OMe	OMe	82
р	<i>E</i>	Me	Ph	Ts	OMe	OMe	84
с	<i>E</i>	Me	4-MeC ₆ H ₄	Ts	OMe	OMe	82
т	<i>E</i>	Me	4-ClC ₆ H ₄	Ts	OMe	OMe	88
у	<i>E</i>	Me	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃	Ts	OMe	OMe	83

Предполагаемый механизм реакции заключается в окислении фуранового кольца соединения **3** *m*-CPBA с формированием промежуточного эпоксида **А**. Образование аналогичных эпоксидов ранее было доказано методом ЯМР-спектроскопии. Дальнейшее раскрытие трехчленного эпоксидного цикла приводит к образованию спироиндолина **5**, который под действием кислоты подвергается дегидратации и раскрытию фуранового ядра, что дает искомый *Z*-индол **4**. При наличии в структуре электроно-донорных заместителей в фенильном кольце протекает быстрая *Z/E* изомеризация и образование *E*-продукта (схема 1).



Подтверждением предложенного механизма является выделение промежуточного продукта **5a** при окислении 5-фенил-2-(2-аминобензил)фурана **3a** *m*-CPBA с последующей обработкой реакционной смеси не TFA, а водным раствором NaHCO_3 (схема 2). Структура соединения **5a** подтверждена всеми современными методами физико-химического анализа, в том числе методом РСА (рис. 1). Обработка полученного спиро-аддукта **5a** TFA в дихлорметане при комнатной температуре приводит к образованию индола **4a** с количественным выходом.

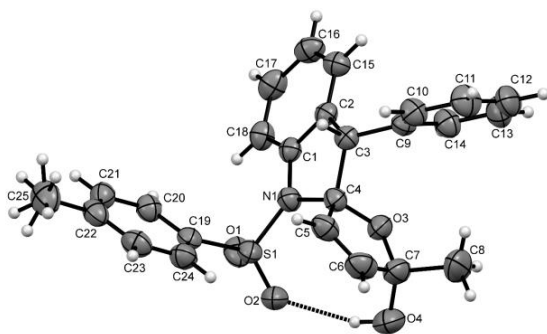
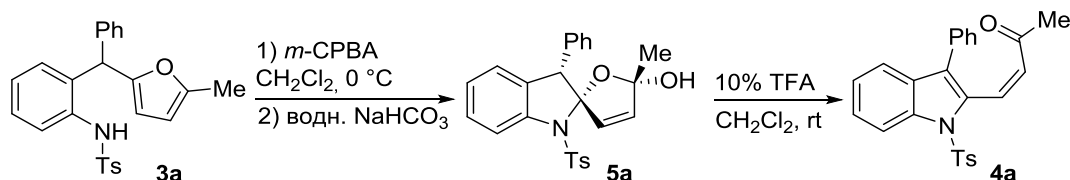


Рисунок 1 – Молекулярная структура соединения **5a** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью. Метильная группа толильного фрагмента разупорядочена по двум равнозаселенным позициям.

Кроме того мы изучили возможность окисления *m*-CPBA и других производных 2-(2-аминобензил)фурана. Например, введение в оптимизированные условия реакции окислительной рециклизации 5-аминометил-, 5-бензоиламинометил- и 5-фтальимидометил-2-(2-тозиламинобензил)фуранов сопровождалось деструкцией исходных соединений, а окисление 2-[2-(этиламино)бензил]фурана и *N*-{2-[бис(5-этилфуран-2-ил)метил]фенил}-4-метилбензсульфонамида приводило к образованию трудноразде-

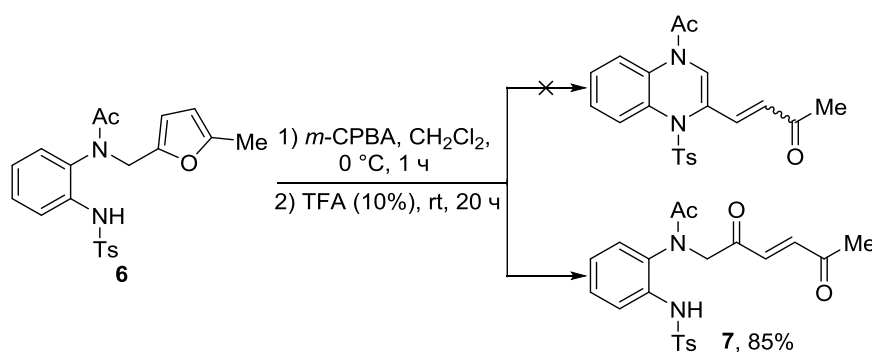
лимой смеси продуктов. Варьирование соотношения реагентов и параметров реакции не позволило нам добиться селективного образования какого-либо продукта.

Таким образом, нами была изучена окислительная перегруппировка 2-(2-аминобензил)фуранов под действием *m*-CPBA, приводящая к функционализированным 2-(2-ацилвинил)индолам с высокими выходами, предложен механизм протекания данной реакции и показана зависимость стереоселективности процесса от природы заместителей в фенильном кольце.

1.3 Синтез (*Z*)-2-бензил-3-(3-оксобут-1-ен-1-ил)изохинолин-1(2*H*)-она

С целью определения сферы применимости обнаруженной реакции окислительной рециклизации мы изучили возможность её использования для получения в оптимизированных реакционных условиях других гетероциклов, для чего синтезировали ряд субстратов с увеличенной длиной линкера между нуклеофильной группой и фурановым ядром. Мы нашли, что при окислении *N*-[(5-метилфуран-2-ил)метил]-*N*-{2-[(4-метилфенил)сульфамидо]фенил}ацетамида **6** вместо целевого 4-(4-ацетил-1-тозил-1,4-дигидрохиноксалин-2-ил)бут-3-ен-2-она с высоким выходом был получен 1,4-непредельный дикетон **7** (схема 3).

Схема 3

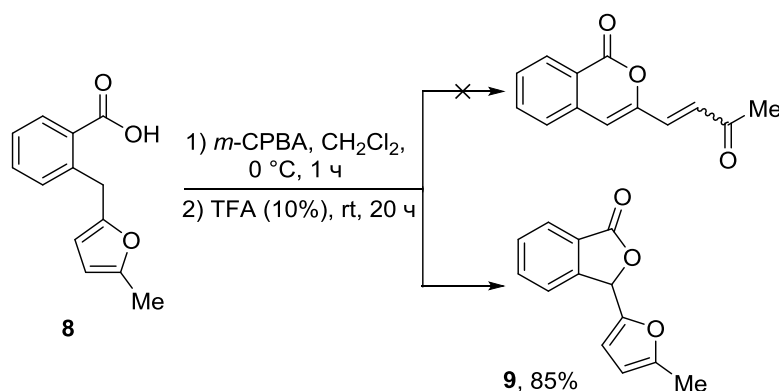


Этот результат можно объяснить тем, что исходный субстрат **6** существует преимущественно в конформации с внутримолекулярной водородной связью TsN–H...O=C, вследствие чего тозиламино-группа не способна проявлять свои нуклеофильные свойства. Поэтому преобладающим направлением превращения образовавшегося эпоксифурана становится образование 2-ен-1,4-диона **7**.

Далее мы изучили действие *m*-CPBA на 2-((5-метилфуран-2-ил)метил)-бензойную кислоту **8**. Мы нашли, что в этом случае также не образуется

ожидаемый 3-(3-оксобут-1-ен-1-ил)-1*H*-изохромен-1-он. Единственным продуктом окисления соединения **8** был фурилфталид **9**, полученный с выходом 85 % (схема 4).

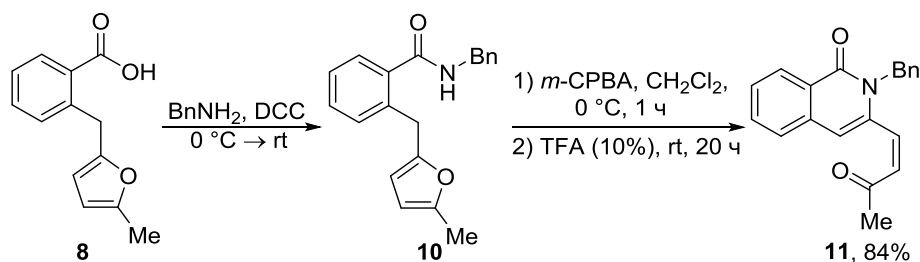
Схема 4



Мы полагаем, что при обработке 2-карбоксивинилфурана **8** *m*-CPBA происходит окисление метиленового звена с последующей циклизацией. В литературе были описаны подобные процессы окисления других субстратов с пониженной энергией связи C–H, в том числе по бензильному положению.

В то же время при окислении *N*-бензил-2-(5-метилфурил)бензамида **10**, полученного взаимодействием 2-[(5-метилфуран-2-ил)метил]бензойной кислоты **8** с бензиламином в присутствии *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (DCC), с высоким выходом образуется целевой (*Z*)-2-бензил-3-(3-оксобут-1-ен-1-ил)изохинолин-1(2*H*)-он **11** (схема 5).

Схема 5



Причины такого различия в поведении субстратов **8** и **10** до конца не ясны. Возможно, образование фталида **9** включает в себя предварительное быстрое превращение **8** в надкислоту в результате обмена с *m*-CPBA, после чего происходит внутримолекулярный процесс окисления-восстановления. Амид **10** в подобную обменную реакцию вступить не может, и *m*-CPBA атакует фурановый цикл. Последний процесс протекает медленнее, чем обмен гидроксигруппы на гидропероксигруппу, поэтому не вносит заметного вклада при окислении соединения **8**.

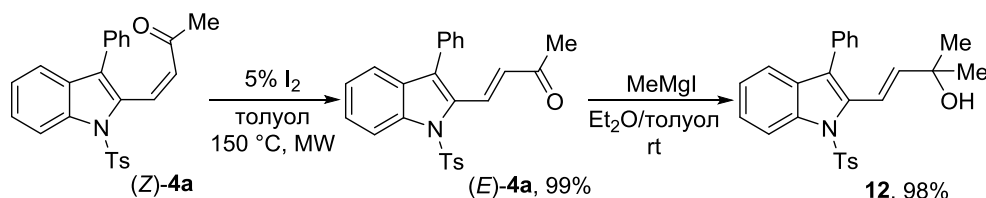
Таким образом, нами изучена сфера применимости разработанной реакции окислительной рециклизации и показано, что в зависимости от длины и характера линкера, связывающего фурановое ядро и нуклеофильную функцию, образуются различные продукты циклического или ациклического строения.

1.4 Синтез аналога флиндерола С

Дальнейший этап наших исследований посвящен разработке диастерео-селективного метода синтеза аналогов флиндерола А-С – проявляющих противомаларийную активность алкалоидов, выделенных из *Flindersia* sp., используя полученные 2-(2-ацилвинил)индолы в качестве исходных соединений.

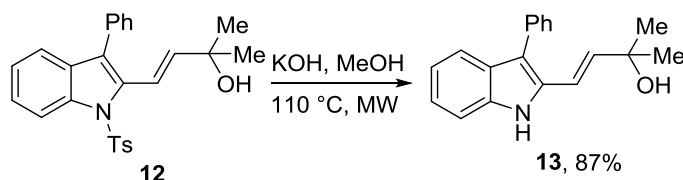
В качестве модельного соединения нами был выбран (*Z*)-2-(2-ацилвинил)-индол **4a**. Нагреванием его раствора в толуоле при 150 °С под действием микроволнового облучения в присутствии каталитических количеств йода мы осуществили его изомеризацию с количественным выходом в индол (*E*)-**4a** (схема 6). Обработкой полученного 2-(2-ацилвинил)индола (*E*)-**4a** метилмагниййодидом мы получили третичный аллиловый спирт **12** (схема 6).

Схема 6



Детозилирование спирта **12** проводили, нагревая его метанольный раствор при температуре 110 °С под действием микроволнового облучения в присутствии четырехкратного избытка КОН. В результате с выходом 87 % был получен *N*-незамещенный аллиловый спирт **13** (схема 7).

Схема 7



Основываясь на литературных данных, при использовании Cu(OTf)₂ в качестве катализатора димеризации аллилового спирта **13** выход целевого продукта **14** составляет 58 % при соотношении *транс*-**14**:*цис*-**14** = 1:1 (таблица 4, пример 1). Применение каталитических количеств TfOH в CH₂Cl₂ при

комнатной температуре и охлаждении (-78 °С) приводит к целевому продукту **14** с сопоставимыми выходами и соотношением диастереомеров (примеры 2,3). Однако при использовании концентрированной соляной кислоты в хлороформе

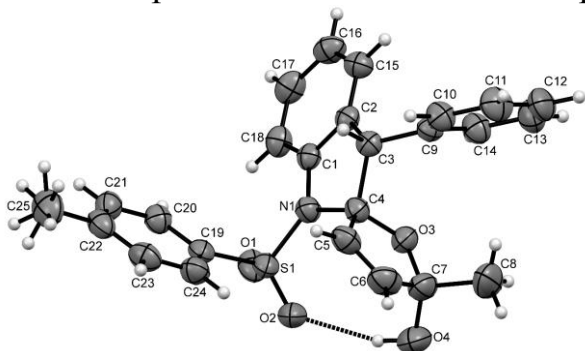
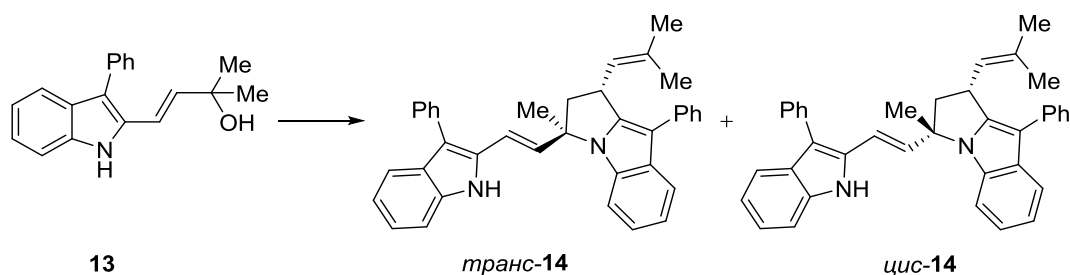


Рисунок 2 – Молекулярная структура соединения *цис*-**14** в представлении неводородных атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

мы получили целевой продукт **14** с выходом 90 % при соотношении диастереомеров 1:6.7 (пример 4). Кроме того, мы нашли, что *цис*-изомер **14** можно выделить в чистом виде кристаллизацией из диметилсульфоксида (DMSO). Структура соединения **14** подтверждена методом РСА (рис. 2) и соответствует конфигурации флиндерола С. Преимущественное образование продукта **14** с *цис*-расположением алкенильных групп можно объяснить

его большей стабильностью по сравнению с *транс*-изомером **14**, что согласуется с квантово-химическими расчетами.

Таблица 4 – Оптимизация реакционных условий димеризации спирта **13**



№	Кислота (мол %)	Растворитель	T, °C	Выход, % ^a	Соотношение <i>транс</i> - 14 : <i>цис</i> - 14
1	Cu(OTf) ₂ (20)	CH ₂ Cl ₂	rt	58	1:1
2	TfOH (0.5)	CH ₂ Cl ₂	rt	65	1:1
3	TfOH (0.5)	CH ₂ Cl ₂	-78	63	1:1
4	HCl (150)	CHCl ₃	rt	90	1:6.7

^a Выход и соотношение *Z*/*E*-изомеров определены методом ЯМР.

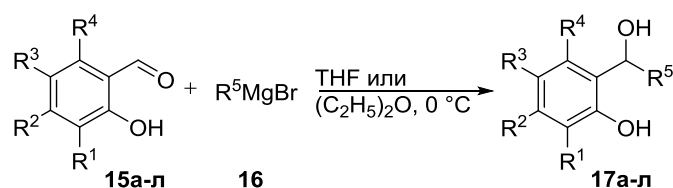
Таким образом, в ходе выполнения данной работы был разработан простой, эффективный диастереоселективный метод синтеза структурных аналогов природного алкалоида флиндерола С, основанный на трансформации полученного ранее 2-(2-ацилвинил)индола.

2 Синтез замещенных 2-(2-ацилвинил)бензофуранов

2.1 Синтез исходных соединений для получения 2-(2-ацилвинил)бензофуранов

Исходными соединениями для синтеза 2-(2-ацилвинил)бензофуранов являются замещенные 2-гидроксибензиловые спирты **17а-л** и 2-замещенные фураны **18**. 2-Гидроксибензиловые спирты **17а-л** были получены реакцией салициловых альдегидов **15а-л** с соответствующими реактивами Гриньяра **16** в абсолютном ТНФ или диэтиловом эфире при 0 °С (таблица 5).

Таблица 5 - Выходы 2-гидроксибензгидролов **17а-л**



Соединения 17	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Выход, %
а	H	H	H	H	Ph	75
б	H	H	Me	H	Ph	94
в	H	Me	Me	H	Ph	61
г	H	H	Br	H	Ph	81
д	Me	H	Br	H	Ph	96
е	H	H	H	H	4-MeC ₆ H ₄	56
ж	H	Me	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	70
з	Me	Me	H	H	4-MeC ₆ H ₄	55
и	Me	H	Br	H	4-MeC ₆ H ₄	87
к	H	H	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	86
л	H	H	H	H	<i>i</i> -Pr	95

N-Тозилфурфуриламин **18а** был получен взаимодействием фурфурил-амина с *n*-толуолсульфонилхлоридом в присутствии пиридина. Фурфуриламмин **18б** и фурфуриловый спирт **18е** являются коммерчески доступными реагентами. *N*-(Фуран-2-илметил)анилин **18в** получен в результате взаимодействия фурфурола с анилином. *N*-Бензил- и *N,N*-дибензил-1-(фуран-2-ил)метанамины (**18г** и **д**, соответственно) были получены реакцией фурфуриламина с бензил-бромидом в присутствии основания. Производные фурфурилового спирта **18ж-и** получены реакцией Мицунобу. Взаимодействием фурфурилового спирта с *n*-толуолсульфонилхлоридом в присутствии 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) и основания синтезировано соединение **18к**. Конденсацией фурфурола с кислотой Мельдрума в присутствии каталитических количеств пиперидина и последующим восстановлением было получено соединение **18л**.

Таким образом, действием реактивов Гриньяра **16** на замещенные салициловые альдегиды **15a-l** был получен широкий ряд исходных 2-гидроксибензиловых спиртов **17a-l** с высокими выходами. Серию 2-замещенных фуранов получали функционализацией фурфуриламина или фурфурола по описанным процедурам.

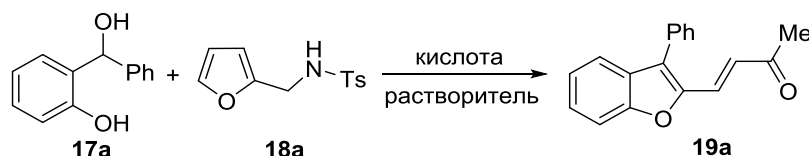
2.2 Синтез 2-(2-ацилвинил)бензофуранов

Изучение взаимодействия 2-гидроксибензиловых спиртов **17** с фуранами **18** с образованием 2-(2-ацилвинил)бензофуранов мы начали с оптимизации условий для проведения модельной реакции между 2-[гидрокси(фенил)метил]-фенолом **17a** и *N*-тозилфурфуриламином **18a**. Конверсию исходных соединений и выход целевого продукта определяли методом газовой хроматографии с использованием внутреннего стандарта. В ходе оптимизации было изучено влияние различных кислот Льюиса, Бренстеда, температуры и растворителя на ход реакции, а также влияние характера уходящей группы на хемоселективность процесса и выход целевого продукта.

Мы нашли, что при нагревании (120 °C) смеси исходных соединений **17a** и **18a** в толуоле в присутствии PdCl₂, AcOH, H₂SO₄, CuBr₂ или трифлатов металлов (таблица 6, пункты 1–7) целевой бензофуран **19a** образуется с низким выходом. Незначительное увеличение выхода продукта **19a** достигалось при использовании TFA и TMSCl (пункты 8, 9) в толуоле. Наибольший выход был получен при использовании H₃PO₄ в толуоле (пункт 10), однако при попытке масштабировать реакцию наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси, и целевой продукт **19a** был выделен с выходом только 16 %. Ранее в нашей группе было показано, что многие реакции рециклизации фуранов в другие гетероциклы эффективно протекают при использовании в качестве растворителя уксусной кислоты. К сожалению, использование H₃PO₄, TFA, 2-нитробензойной кислоты, H₂SO₄, Amberlyst 15 и *n*-ТСК в уксусной кислоте оказалось неэффективным (пункты 11–17). Однако мы обнаружили, что при использовании соляной кислоты в уксусной кислоте (пункт 18) выход целевого продукта **19a** увеличивается до 54 % и сохраняется при масштабировании реакции. Таким образом, лучшим инициатором данной рециклизации оказалась система HCl/AcOH. Далее мы изучили влияние температуры, концентрации исходных соединений и количества кислотного инициатора на эффективность рециклиза-

ции. Проведение реакции при более высокой температуре (140 °С) не способствует увеличению выхода бензофурана **19a** (пункт 19), а при более низкой температуре наблюдается значительное снижение выхода продукта (пункт 20). Изменение концентрации исходных соединений, а также увеличение количества HCl приводит к снижению выхода целевого бензофурана **19a** (пункты 21–23).

Таблица 6 – Оптимизация синтеза 2-(2-ацилвинил)бензофурана **19a**



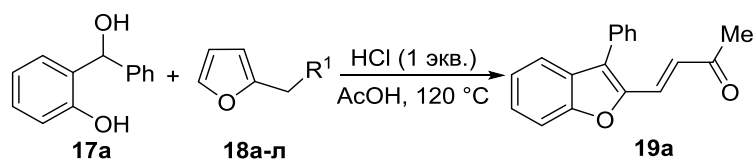
№	Инициатор	Растворитель	С, М	T, °С	t, ч	Выход, % ^a
1	PdCl ₂	толуол	0.2	120	2.5	21
2	AcOH	толуол	0.2	120	18	25
3	H ₂ SO ₄	толуол	0.2	120	1	25
4	CuBr ₂	толуол	0.2	120	2.5	30
5	AgOTf	толуол	0.2	120	0.1	26
6	Cu(OTf) ₂	толуол	0.2	120	0.1	28
7	Yb(OTf) ₃	толуол	0.2	120	4.5	33
8	TFA	толуол	0.2	120	5.5	36
9	TMSCl	толуол	0.2	120	27	40
10	H ₃ PO ₄	толуол	0.2	120	1.5	61 (16) ^o
11	H ₃ PO ₄	AcOH	0.2	80	1.5	следы
12	-	AcOH	0.2	120	1	16
13	TFA	AcOH	0.2	80	24	9
14	<i>o</i> -NO ₂ PhCOOH	AcOH	0.2	120	5	24
15	H ₂ SO ₄	AcOH	0.2	120	0.4	24
16	Amberlyst 15	AcOH	0.2	120	5	25
17	<i>n</i> -TCK	AcOH	0.2	120	0.4	27
18	HCl	AcOH	0.2	120	0.5	58 (56) ^o
19	HCl	AcOH	0.2	140	0.5	50
20	HCl	AcOH	0.2	90	0.5	37
21	HCl	AcOH	0.4	120	0.5	38
22	HCl	AcOH	0.05	120	0.5	20
23	HCl (2 экв.)	AcOH	0.2	120	1	20

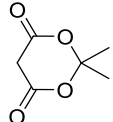
^aВыходы определены методом ГХ-МС. ^o Выход выделенного продукта.

Используя оптимизированные условия проведения реакции, мы изучили влияние характера уходящей группы на выход целевого 2-(2-ацилвинил)-бензофурана **19a** (таблица 7). При вовлечении в реакцию фурфуриламинов **18б-д** (пункты 2-5) образование продукта **19a** наблюдается в следовых количествах или не наблюдается вовсе. При осуществлении реакции спирта **17a** с фурфуриловым спиртом **18e** и его эфирами **18ж-и** (пункты 6-9) 2-(2-ацил-

винил)бензофуран **19a** образуется с выходами 11-30 %. Низкие выходы продукта **19a** связаны с осмолением реакционной массы за счет протекания побочных процессов (например, реакции Пианкателли). При использовании фуранов **18к,л** (пункты 10,11) образование целевого бензофурана **19a** не происходит. Таким образом, среди изученных производных фурана с различными уходящими группами наилучшие результаты были получены для *N*-тозилфурфуриламина **18a**.

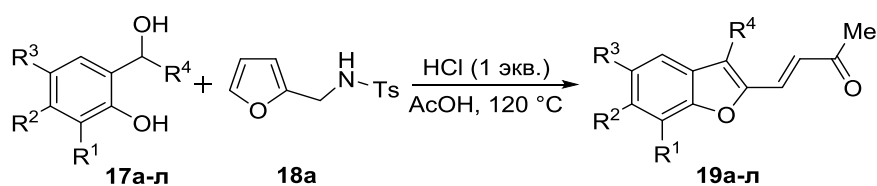
Таблица 7 - Выходы 2-(2-ацилвинил)бензофурана **19a**



№	Соединения 18	R ¹	Выход 19a , % ^a
1	а	NHTs	58 (56) ^б
2	б	NH ₂	следы
3	в	NHPh	- ^б
4	г	NHBn	следы
5	д	NBn ₂	следы
6	е	ОН	20
7	ж	PhO	27
8	з	4-MeC ₆ H ₄ O	29
9	и	4-ClC ₆ H ₄ O	30
10	к	TsO	- ^б
11	л		- ^б

^a Выходы определены методом ГХ-МС. ^б Выход выделенного продукта. ^в Продукт не идентифицирован.

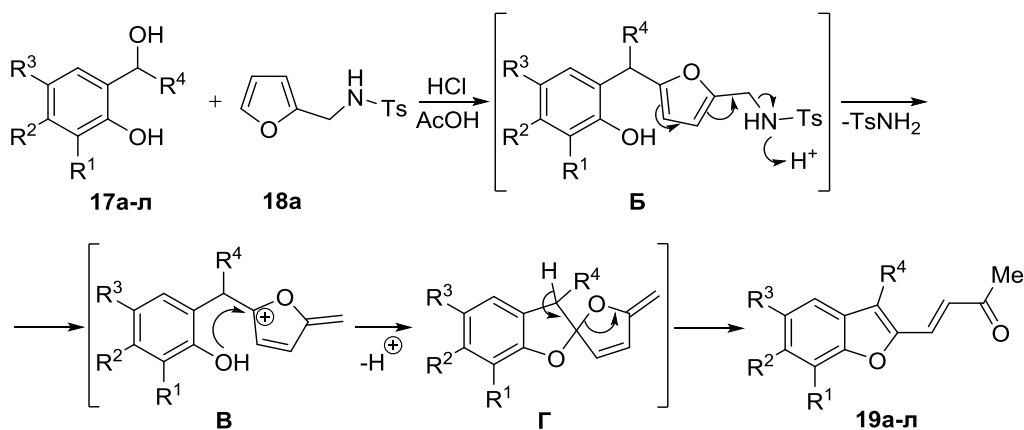
В результате, максимальный выход бензофурана **19a** достигается при кипячении смеси 2-[гидрокси(фенил)метил]фенолов **17a** и *N*-тозилфурфурил-амина **18a** в уксусной кислоте с добавлением HCl. Используя оптимизированные условия, нами был осуществлен синтез широкого ряда 2-(2-ацилвинил)бензофуранов **19a-л** из соответствующих бензиловых спиртов **17a-л** с выходами от умеренных до высоких (таблица 8).

Таблица 8 - Выходы 2-(2-ацилвинил)бензофуранов **19а-л**

Соединения 17, 19	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход 19 , %
а	H	H	H	Ph	56
б	H	H	Me	Ph	55
в	H	Me	Me	Ph	58
г	H	H	Br	Ph	53
д	Me	H	Br	Ph	60
е	H	H	H	4-MeC ₆ H ₄	55
ж	H	Me	Me	4-MeC ₆ H ₄	57
з	Me	Me	H	4-MeC ₆ H ₄	58
и	Me	H	Br	4-MeC ₆ H ₄	58
к	H	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	54
л	H	H	H	<i>i</i> -Pr	35

Как видно из таблицы 8, заместители в фенильном фрагменте (R¹, R², R³) не оказывают существенного влияния на выход продуктов реакции. Однако, значительное снижение выхода продукта наблюдается при переходе от бензгидриловых спиртов ко вторичным бензиловым спиртам. Так, бензофуран **19л** был получен с выходом 35 %, а в случае введения в реакцию спиртов содержащих разветвленные алифатические заместители (R⁴ = Me, *c*-hexyl) наблюдались лишь следовые количества целевых продуктов.

Предполагаемый механизм образования 2-(2-ацилвинил)бензофуранов **19а-л** представлен на схеме 15. Реакция протекает через взаимодействие *N*-тозилфурфуриламина **18а** с 2-гидроксибензиловыми спиртами **17а-л** в уксусной кислоте в присутствии HCl с образованием 2-гидроксибензилфуранов **Б**. Последующее протонирование амидного фрагмента фурфуриламина приводит к элиминированию тозиламида и формированию катиона **В**, который в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки преобразуется в интермедиат **Г**. Последующее раскрытие исходного фуранового цикла приводит к бензофуранам **19а-л** (схема 8).



Таким образом, в ходе выполнения данной работы нами были найдены оптимальные условия кислотно-катализируемого взаимодействия замещенных 2-гидроксибензиловых спиртов **17a-l** с *N*-тозилфурфуриламином **18a**, предложен механизм данного процесса, изучено влияние различных уходящих групп в α -положении исходного фурана на эффективность данной реакции рециклизации и осуществлен синтез ряда полизамещенных (*E*)-2-(2-ацилвинил)бензофуранов **19a-l** с выходами от умеренных до высоких.

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый метод синтеза 2-(2-ацилвинил)индолов, основанный на окислительной рециклизации производных 2-(2-аминобензил)фурана. Найдено, что лучшие выходы целевых продуктов достигаются при использовании *m*-хлорпербензойной кислоты в дихлорметане с последующим подкислением реакционной смеси трифторуксусной кислотой. Выявлено влияние строения исходных соединений на стереоселективность реакции. Предложен и подтвержден механизм окислительной рециклизации производных 2-(2-аминобензил)фурана в 2-(2-ацилвинил)индолы. Показано, что реакция протекает через промежуточное образование спиро-аддукта. Изучены границы применимости и показаны ограничения разработанного метода.

2. Используя полученные (*Z*)-2-(2-ацилвинил)индолы в качестве исходных соединений, разработан эффективный метод синтеза структурных аналогов флиндеролов А–С, алкалоидов, проявляющих значительную противомалярийную активность.

3. Разработан эффективный метод синтеза замещенных 2-(2-ацилвинил)бензофуранов, основанный на кислотнo-катализируемой реакции рециклизации 2-(2-гидроксибензил)фуранов, образующихся в результате взаимодействия 2-гидроксибензиловых спиртов и *N*-тозилфурфуриламина. Найдено, что оптимальные реакционные условия заключаются в нагревании раствора исходных соединений в уксусной кислоте в присутствии соляной кислоты. Предложен механизм протекания данной реакции. Изучено влияние различных уходящих групп на эффективность процесса. Изучены границы применимости и показаны ограничения разработанного метода.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования основаны на изучении реакций рециклизации производных фурана, содержащих подходяще расположенную нуклеофильную функцию с целью синтеза различных гетероциклов, перспективных для фармации и промышленности.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. **Merkushev, A.** *meta*-Chloroperoxybenzoic acid (m-CPBA) / A. Merkushev // Synlett. – 2015. – V.26. – №.15. – P.2187-2188 (0,13 п.л./0,13 п.л.).

2. **Merkushev, A.A.** Oxidative Furan-to-Indole Rearrangement. Synthesis of 2-(2-Acylvinyl)indoles and Flinderole C Analogues / A.S. Makarov, A.A. Merkushev, M.G. Uchuskin, I.V. Trushkov // Org. Lett. – 2016. – V.18. – №.9. – P.2192-2195 (0,25 п.л./0,06 п.л.).

3. **Меркушев, А.А.** Фотохимическое окисление фуранов в синтезе природных соединений / А.А. Меркушев // Химия гетероциклических соединений. – 2016. – Т. 52. – № 6. – С. 359–361 (0,19 п.л./0,19 п.л.).

Патент Российской Федерации на изобретение

4. Патент РФ № 2570421, МПК C07D 209/12. Способ получения производных 2-(2-ацилвинил)индолов. / А.А. Меркушев, А.С. Макаров, М.Г. Учускин, А.В. Бутин – Заявка № 2014151092 от 16.12.2014. Приоритет 16.12.14; Оpub.: 10.12.2015, Бюл. № 34.

Другие публикации

5. **Меркушев, А.А.** Окислительная рециклизация фуранов в синтезе производных 2-(2-ацилвинил)индола / А.А. Меркушев, Д.А. Долгих, М.Г. Учускин, А.В. Бутин // Материалы Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии». – Екатеринбург, 2014. – С. 124 (0,06 п.л./0,02 п.л.).
6. **Меркушев, А.А.** О механизме окислительной рециклизации фурана в синтезе производных 2-(2-ацилвинил)индола / А.А. Меркушев, А.С. Макаров, М.Г. Учускин, А.В. Бутин // Материалы IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике». Сборник тезисов докладов. – Пермь, 2014. – С. 131 (0,06 п.л./0,02 п.л.).
7. **Merkushev, A.A.** Oxidative recyclization of 2-(*N*-tosylamino)benzyl furans as a new approach toward 2-(2-acylvinyl)indoles / A.S. Makarov, A.A. Merkushev, M.G. Uchuskin, A.V. Butin // Materials of International congress on heterocyclic chemistry “KOST-2015” dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost: Book of abstracts. – Moscow, 2015. – P. 209 (0,06 п.л./0,02 п.л.).
8. **Merkushev, A.A.** Oxidative furan-to-indole rearrangement. A new approach to 2-(2-acylvinyl)indoles / A.S. Makarov, A.A. Merkushev, M.G. Uchuskin // Materials of International conference “Modern Trends in Organic Chemistry” 9th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry: Book of abstracts. – Dombay, 2016. – P. 130 (0,06 п.л./0,02 п.л.).
9. **Меркушев, А.А.** Синтез замещенных 2-(2-ацилвинил)бензофуранов / А.А. Меркушев, М.Г. Учускин // Материалы V Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике». Сборник тезисов докладов. – Пермь, 2016. – С.104 (0,06 п.л./0,03 п.л.).
10. **Меркушев, А.А.** Окислительная рециклизация замещенных фуранов в 2-(2-ацилвинил)индолы / А.А. Меркушев, М.В. Ханжин, М.Г. Учускин // Материалы всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета. Сборник тезисов докладов. – Пермь, 2016. – С.154 (0,06 п.л./0,02 п.л.).