


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна
Кафедра органічної хімії

УДК


До захисту допускаю
Завідувач кафедри
д.х.н., проф. А. О. Дорошенко
«__» _____ 2024 р.

**СИНТЕЗ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ
1,5,6,7-ТЕТРАГІДРО-4Н-ІНДОЛ-4-ОНУ**

Кваліфікаційна робота магістра
2 курсу хімічного факультету
ГРИНЬКО ВЛАДИСЛАВИ ІВАНІВНИ

Науковий керівник
д.х.н., професор



Надія КОЛОС

ХАРКІВ 2024

РЕФЕРАТ

Обсяг роботи становить 55 сторінок. Робота містить 2 розділи, 3 рисунки, 37 схем, 2 додатки та 29 літературних джерел.

Об'єктом дослідження є похідні 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону.

Метою даної роботи є розгляд методів синтезу похідних тетрагідроіндолів з використанням багатокomпонентних реакцій, мультикомпонентний синтез та дослідження хімічних властивостей похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону, проведення перегрупування Бекмана, реакції Пасеріні, а також циклізації за о-положенням 2-фенільного радикалу.

Методи дослідження включають літературний огляд багатокomпонентних реакцій, що дозволяють отримати похідні тетрагідроіндолу, огляд хімічних властивостей даних сполук, а також синтез досліджуваних речовин та їх трансформація.

В результаті роботи описані методи синтезу похідних тетрагідроіндолів, проведено трикомпонентний синтез тетрагідроіндол-4-онів виходячи з енамінону димедону, арилглюксалу та малононітрилу, отримано похідні тетрагідроіндолоцтової кислоти, проведено перегрупування Бекмана, реакцію Пасеріні та термічну циклізацію.

Похідні тетрагідроіндолу проявляють різноманітну біологічну дію та використовуються у фармації. Також вони є цінними вихідними речовинами для проведення циклізацій та синтезу складних полігетероциклічних сполук.

Ключові слова: ТЕТРАГІДРОІНДОЛИ, БАГАТОКОМПОНЕНТНІ РЕАКЦІЇ, ТЕТРАГІДРОІНДОЛОЦТОВА КИСЛОТА, ОКСИМИ, ПЕРЕГРУПУВАННЯ БЕКМАНА, РЕАКЦІЯ ПАСЕРІНІ, α -АЦИЛОКСИКАРБОКСАМІДИ, ЦИКЛІЗАЦІЯ, БЕНЗО[а]КАРБАЗОЛИ.

ABSTRACT

The scope of the work consists of 55 pages. The study includes 2 sections, 3 figures, 37 scheme, 2 appendices and 29 literary sources.

The object of the research is derivatives of 1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one.

The aim of this work is to review synthesis methods for tetrahydroindole derivatives using multicomponent reactions, investigate the chemical properties of 1,5,6,7-tetrahydro-4H-indol-4-one derivatives, and conduct studies on the Beckmann rearrangement, Passerini reaction, and cyclization at the ortho-position of the 2-phenyl radical.

The research methods include a literature review of multicomponent reactions for obtaining tetrahydroindole derivatives, an analysis of the chemical properties of these compounds, as well as the synthesis of the studied substances and their transformations.

As a result of the work, synthesis methods for tetrahydroindole derivatives were described, a three-component synthesis of tetrahydroindol-4-ones was performed using enamino of dimedone, arylglyoxal, and malononitrile. Derivatives of tetrahydroindole acetic acid were obtained, along with studies of the Beckmann rearrangement, the Passerini reaction, and thermal cyclization.

Tetrahydroindole derivatives exhibit diverse biological activity and are used in pharmacy. They are also valuable starting materials for cyclizations and the synthesis of complex polyheterocyclic compounds.

Keywords: TETRAHYDROINDOLES, MULTICOMPONENT REACTIONS, TETRAHYDROINDOLE ACETIC ACID, OXIMES, BECKMANN REARRANGEMENT, PASSERINI REACTION, α -ACYLOXYCARBOXAMIDES, CYCLIZATION, BENZO[a]CARBAZOLES.

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	6
1.1 Синтез похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону з використанням багатокomпонентних реакцій	6
1.1.1 Поняття БКР	6
1.1.2 Синтетичний підхід для синтезу похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону	7
1.2 Хімічні властивості похідних похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону.....	14
1.2.1 Синтез [1,2]-анельованих полігетероциклічних структур.....	14
1.2.2 Синтез [2,3]-анельованих полігетероциклічних структур.....	15
1.2.3 Синтез [3,4]-анельованих полігетероциклічних структур.....	17
1.2.4 Синтез [4,5]-анельованих полігетероциклічних структур.....	18
1.3 БКР з використанням ізонітрилів. Реакція Пасеріні	21
1.4 Перегрупування Бекмана як спосіб отримання піролазепінових циклів	23
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	28
2.1 Синтез єнамінонів димедону.....	28
2.2 Синтез похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону.....	30
2.3 Циклізація за о-положенням 2-фенільного радикалу	33
2.4 Гідроліз до похідних тетрагідроіндолоцтової кислоти.....	35
2.5 Синтез оксимів похідних тетрагідроіндолоцтової кислоти.....	36
2.6 Перегрупування Бекмана до похідних піролазепіну	38
2.7 Отримання похідних тетрагідроіндолонів із залишком α - ацилоксикарбоксаміду за допомогою реакції Пасеріні.....	38
ВИСНОВКИ.....	41
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	42
ДОДАТКИ.....	45

ВСТУП

Тетрагідроіндольний каркас є структурним елементом, який часто зустрічається у різних фармакологічних препаратах. Як важливий клас гетероциклів, що містять азот, тетрагідроіндоли були визнані такими, що володіють цікавими біологічними та синтетичними властивостями. Тетрагідроіндолони проявляють антиангінальну, протималарійну, антагоністичну активність до певних типів рецепторів у людей, а також противірусну та антипроліферативну активність. Аналоги індолон-N-амінокислот були розроблені як протиракові агенти [1].

В нашій роботі було здійснено синтез тетрагідроіндол-4-онів з 2-ціаноацетидним залишком в положенні 3 біциклу. Наявність різних функціональних груп дозволяє проводити різноманітні трансформації, які ведуть до отримання нових сполук з тетрагідроіндольними каркасами, таких як похідні тетрагідроіндолоцтової кислоти, піролазепіни, бензо[а]карбазоли, та тетрагідроіндолони з α -ацилоксикарбоксамідною групою.

Сьогодні багато органічних сполук можна синтезувати за допомогою багатокомпонентних реакцій (БКР). Це забезпечує більшу можливість молекулярної різноманітності за один синтетичний крок при мінімальних витратах часу та зусиль на синтез. Похідні тетрагідроіндолу не є виключенням, тому дослідження умов проведення багатокомпонентного синтезу з метою отримання похідних тетрагідроіндолону є актуальним питанням.

1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

1.1 Синтез похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону з використанням багатокомпонентних реакцій

1.1.1 Поняття БКР

Перспективним методом синтезу похідних тетрагідроіндолів є багатокомпонентні реакції. Вони дозволяють значно скоротити час проведення реакції і забезпечують велику різноманітність отриманих продуктів.

Ефективне та селективне створення складних гетероциклів залишається постійним викликом у синтетичній хімії. Відповідно, синтетичні підходи, такі як багатокомпонентні реакції (БКР), які швидко та ефективно генерують складні багатофункціональні центри зв'язування, привертають увагу через меншу кількість синтетичних етапів і нижчі витрати [2].

БКР являють собою однореакторні реакції з використанням двох або більше вихідних сполук, де більшість атомів вихідних реагентів включені до складу кінцевого продукту. БКР мають багато переваг порівняно з поетапним лінійним синтезом, таких як атомна економія, менше утворення відходів, економія часу та енергії, менша кількість людських зусиль, менші витрати ресурсів, спрощені питання очищення та висока конвергенція.

Завдяки багатокомпонентним реакціям можливо отримати складні молекулярні скелети з великою структурною різноманітністю. Тому цілком природно, що БКР є ключовими етапами для швидкого та ефективного синтезу як простих, так і складних продуктів. Величезний інтерес до багатокомпонентних реакцій полягає не лише в їх «зелених» і перспективних характеристиках, але й у біологічних властивостях, які зазвичай спостерігаються у продуктів, синтезованих безпосередньо за допомогою багатокомпонентних методологій. БКР дають доступ до бібліотек біологічно активних сполук, задовольняючи постійну потребу у синтезі та відкритті нових біологічно активних речовин. Багато аддуктів БКР мають виражену біологічну активність навіть у своїх рацемічних сумішах, що підвищує інтерес до цих сполук і робить процес їх отримання легшим і менш витратним [3].

Отже, підхід БКР зазвичай полягає в тому, щоб зібрати три чи більше вихідних сполук в мультизаміщений продукт в одnoreакторному періодичному процесі. Ідеальним варіантом проведення БКР є реакція без виділення проміжних продуктів, зміни умов реакції чи додавання додаткових реагентів.

1.1.2 Синтетичний підхід для синтезу похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону

Існує велика різноманітність БКР, які дозволяють синтезувати похідні тетрагідроіндол-4-онів. Дослідження даних реакцій дозволяє підібрати найбільш оптимальні умови взаємодії вихідних субстратів, щоб досягти хороших виходів та молекулярного різноманіття продуктів взаємодії.

Вихідними речовинами для синтезу тетрагідроіндолів є похідні 1,3-циклогександіону, арилглюксалі, фенацилгалогеніди, та аміни. Спочатку відбувається формування енамініонів з циклогександіону та аміну, які далі реагують з відповідними глюксалами або фенацилгалогенідами з формуванням тетрагідроіндольних каркасів.

Розглянемо синтез похідних тетрагідроіндолону з використанням енамініонів димедону та фенацилгалогенопохідних.

В статті [4] наведено приклади синтезу похідних тетрагідроіндолу з енамініонів циклогександіону, які утворюються з димедону **1**, ариламину **2** та фенацилброміду **3**.

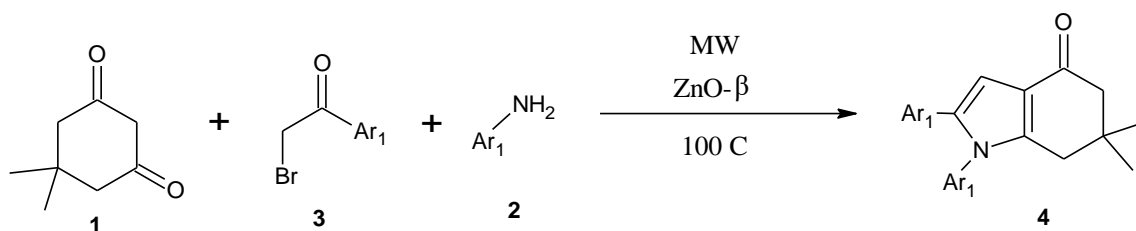


Схема 1.1. Синтез похідних тетрагідроіндолу з використанням МХ випромінення та каталізатора ZnO-β

Високий вихід продукту (90-97%) був отриманий при нагріванні до 100°C з використанням МХ випромінення за короткий проміжок часу з додаванням каталізатору ZnO-β. За відсутності каталізатора вдавалось виділити дуже мало продукту.

В статті [5] показаний перший синтез 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндолів із використанням β-циклодекстрину (β-ЦД) у воді. Вихідними сполуками для синтезу є фенацилбромід **3**, анілін **5** і димедон **1**.

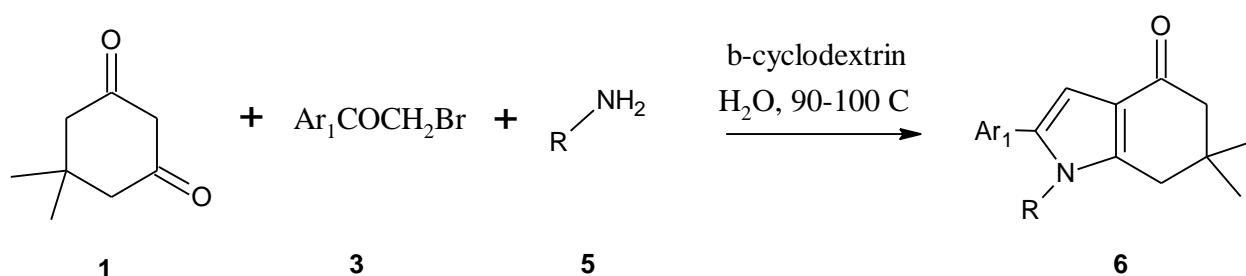


Схема 1.2. Синтез 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндолів із використанням β-ЦД

Виявилось, що каталізатор грає важливу роль у підвищенні ефективності реакції, особливо активації атому бромі фенацилброміду **3** та додатково сприяє розчинності у воді всіх реагентів (через його здатність утворювати комплекси з реагентами).

Іншим прикладом каталізованої БКР з використанням фенацилброміду **3** є реакція у воді з використанням каталізатора на основі смоли Ванга, функціоналізованої сульфуроною кислотою (WangOSO₃H) [6].

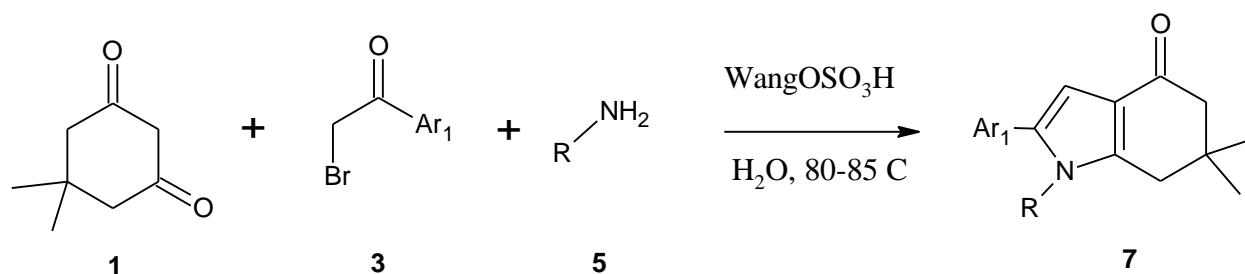


Схема 1.3. Синтез похідних тетрагідроіндолу з використанням каталізатора WangOSO₃H

Механізм реакції полягає в тому, що на першій стадії димедон алкілується фенацилбромідом і утворює трикетосполуку **A** (рисунок 1.1). В присутності каталізатора первинний амін може атакувати одну із кетогруп димедону з наступним відщепленням молекули води і дає енамін **B**. Аміногрупа сполуки **B** може атакувати карбонільну групу фенацилброміду в присутності каталізатора з наступним відщепленням молекули води з утворенням продукту **6**.

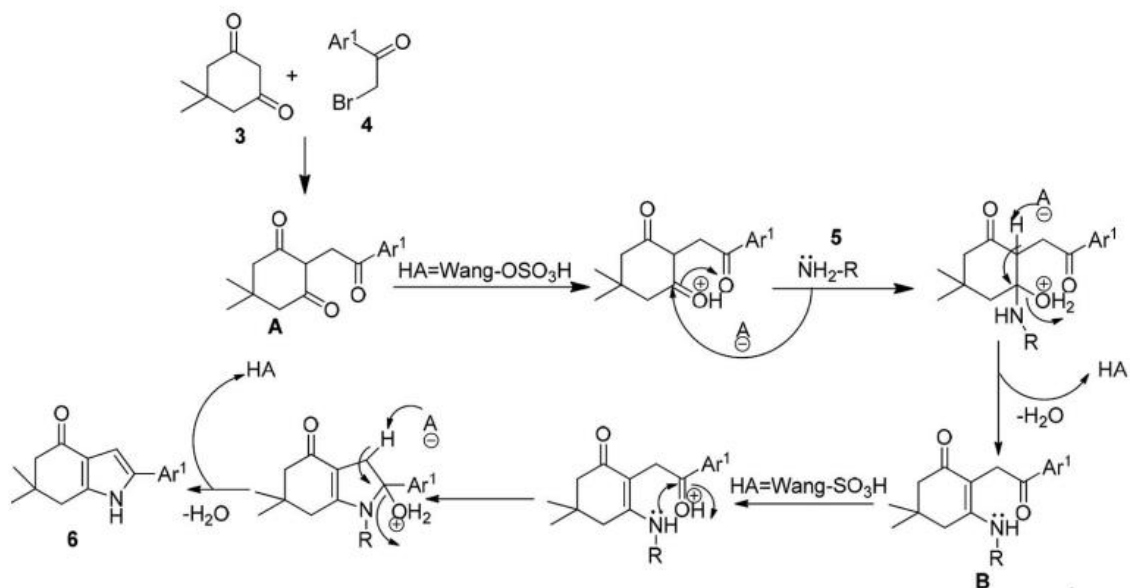


Рисунок 1.1. Запропонований механізм синтезу [6]

В роботі [7] повідомляється про ефективну БКР із застосуванням видимого світла для синтезу 4-оксотетрагідроіндолів в середовищі етанол-вода при кімнатній температурі.

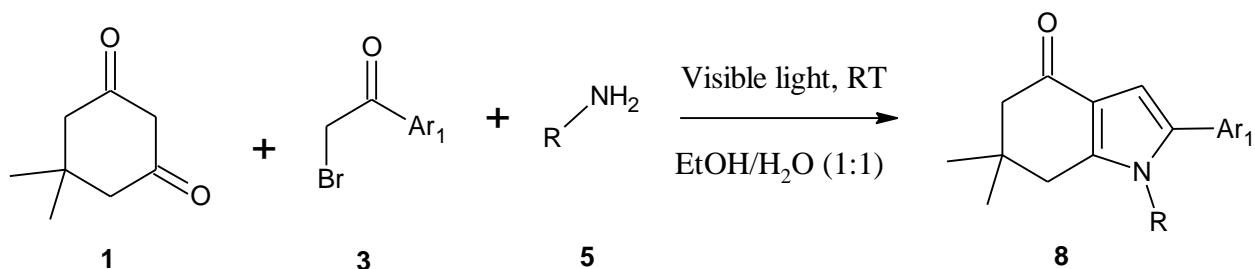


Схема 1.4. Синтез похідних тетрагідроіндолу з використанням видимого світла

Механізм реакції починається із фотозбудження фенацилброміду **3** з утворенням проміжних радикалів шляхом гомолітичного розриву зв'язку С—Br. Проміжний радикал далі реагує зі збудженою формою димедону **1** і утворюється

стабільна проміжна сполука. Далі відбувається нуклеофільне приєднання аміну **5** до утвореного інтермедіата з наступною дегідратацією та циклізацією.

Автори статті [8] повідомляють про синтез 3-{1-[2-(1H-індол-3-іл)етил]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-іл}індолін-2-онів **11** через трикомпонентну реакцію триптаміну **9**, димедону **1** і 3-фенациліденоксіндолів **10**. Каталізатором є п-толуолсульфо кислота (pTsOH).

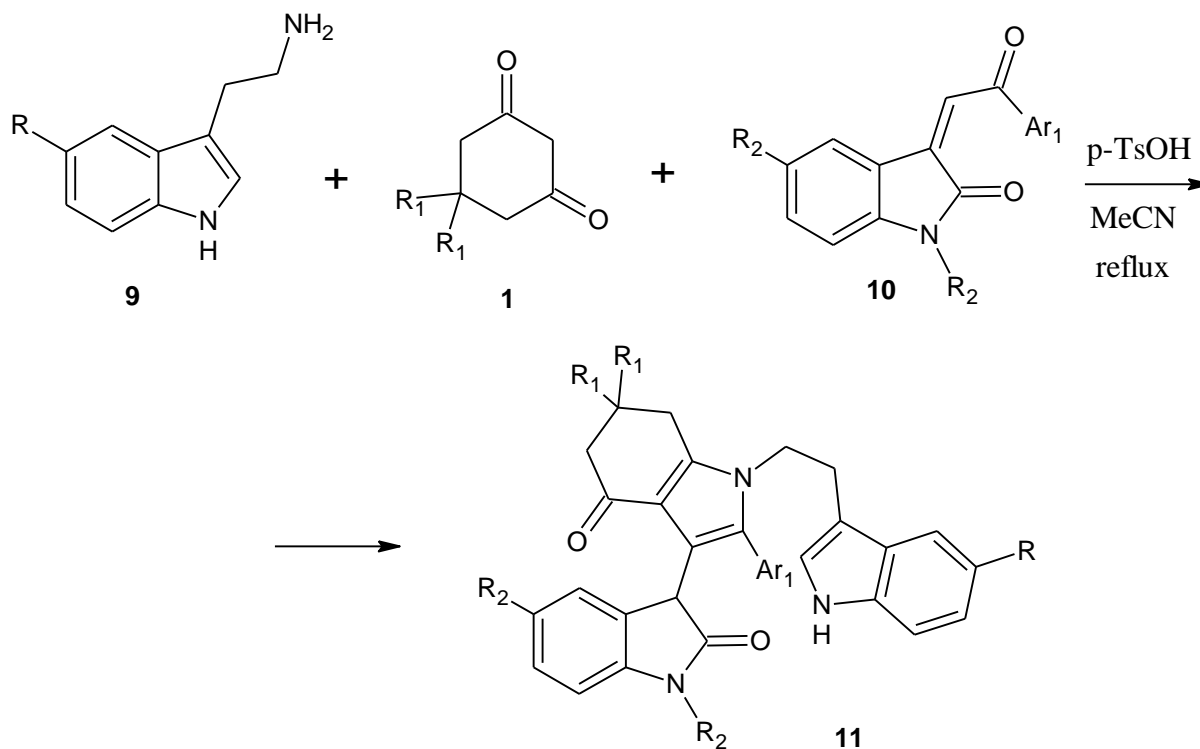


Схема 1.5. Синтез 3-{1-[2-(1H-індол-3-іл)етил]-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-3-іл}індолін-2-онів з використанням pTsOH

Як видно з наведених вище схем реакцій та умов їх проведення, БКР, в яких для синтезу похідних тетрагідроіндолонів використовуються різні фенацил-похідні та енамініони циклогександіону, зазвичай потребують додаткових умов активації, таких як наявність каталізатора, нагрівання, наявність мікрохвильового випромінювання чи квантів світла.

Тепер розглянемо приклади БКР, в яких використовуються арилглюксали для синтезу похідних тетрагідроіндол-4-онів.

В статті [9] повідомляється про синтез функціоналізованих похідних тетрагідроіндолу без використання будь-яких каталізаторів. В якості вихідних сполук використовували фенілглюксаль моногідрат **12**, енамінон **13** і барбітурову кислоту **14**. Реакційна суміш кип'ятили в етанолі з отриманням бажаного продукту **15** з виходом 88%.

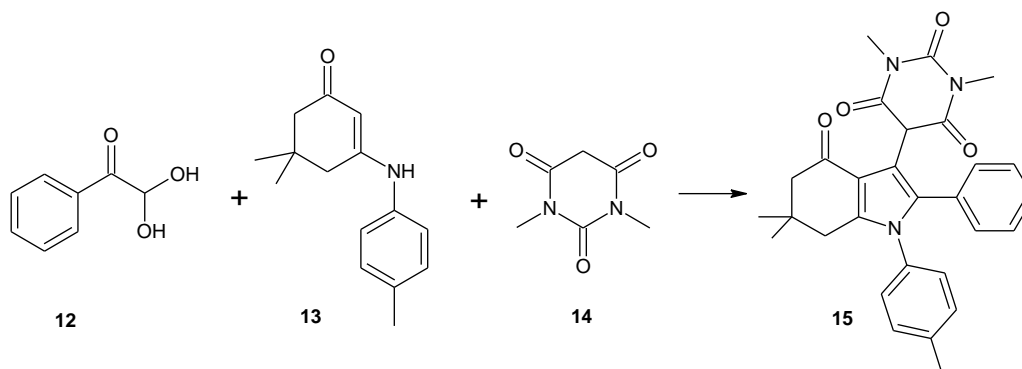


Схема 1.6. Синтез похідних тетрагідроіндолу без використання каталізаторів

Іншим прикладом БКР, яка відбувається у водному середовищі без використання каталізатора є однореакторна трикомпонентна реакція арилглюксалів **16**, 1,3-циклогександіону **17** і ацетату амонія у воді при кип'ятінні [10].

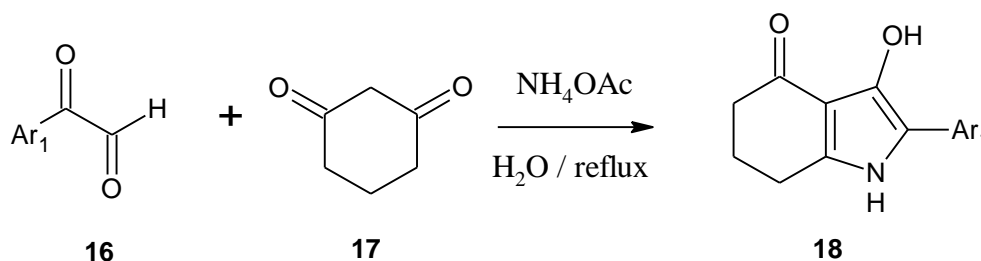


Схема 1.7. Синтез похідних тетрагідроіндолу з використанням ацетату амонія

Механізм даної реакції включає в себе атаку енольної форми 1,3-циклогександіону на арилглюксаль з утворенням відповідної проміжної сполуки, яка перетворюється у бажаний продукт через проміжну сполуку **5** за рахунок втрати 2-х молекул води (рисунок 1.2).

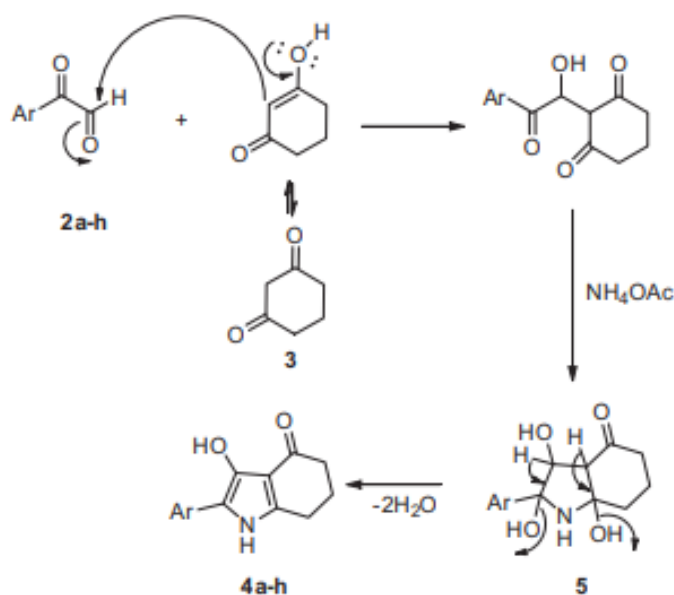


Рисунок 1.2. Запропонований механізм формування 2-арил-3-гідрокси-6,7-дигідро-1H-індол-4(5H)-ону [10]

Автори роботи [11] повідомляють про простий метод регіоселективного синтезу тетразаміщених піролів із димедону **1**, похідних бензоїну **19** та ацетату амонію **20**.

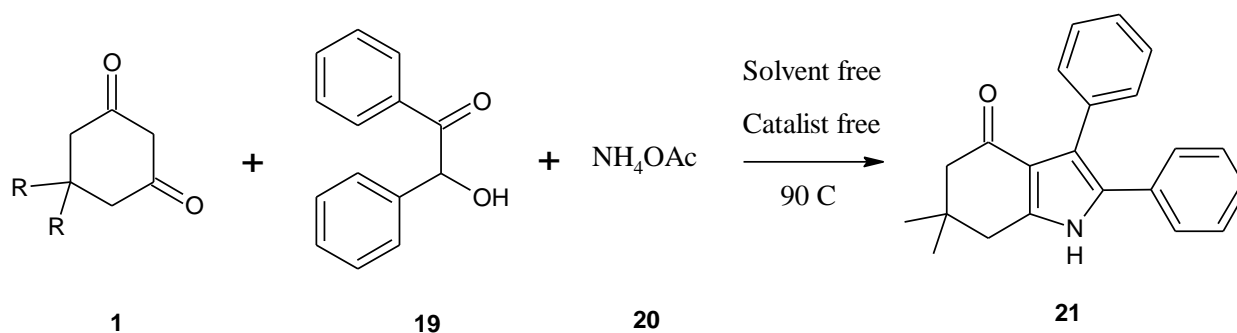


Схема 1.8. Синтез похідних тетрагідроіндолу з використанням похідних бензоїну та ацетату амонію

В статті [12] похідні тетрагідроіндолу були отримані за допомогою БКР між арилглюксялями **23** і енамінами циклогександіону **22** при кип'ятінні в ненуклеофільних і нуклеофільних розчинниках, таких як ацетонітрил та етанол, відповідно. Трансформація відбувалась шляхом анелювання з наступною ароматизацією без використання каталізаторів.

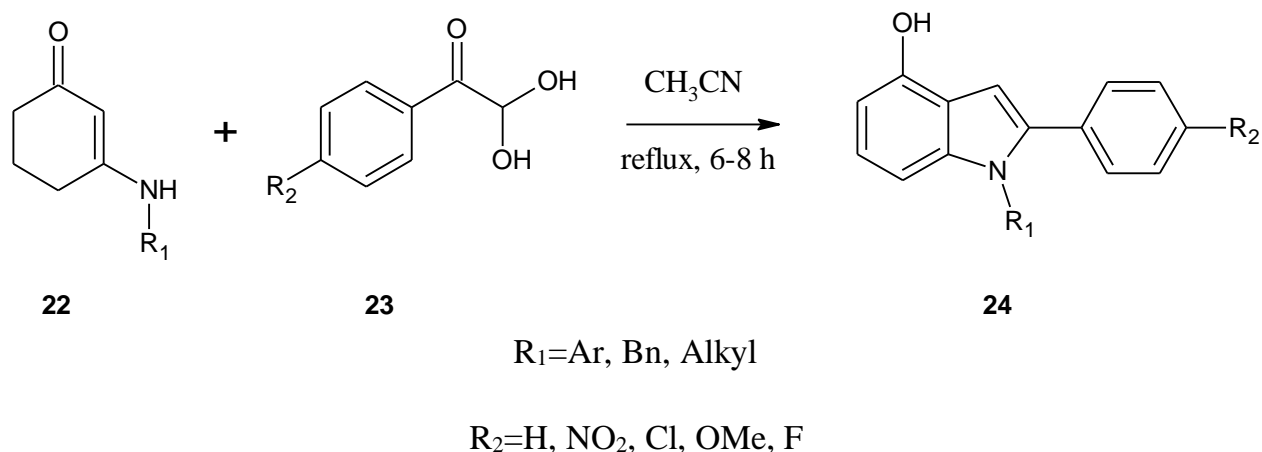


Схема 1.9. Синтез похідних тетрагідроіндолу в ацетонітрилі

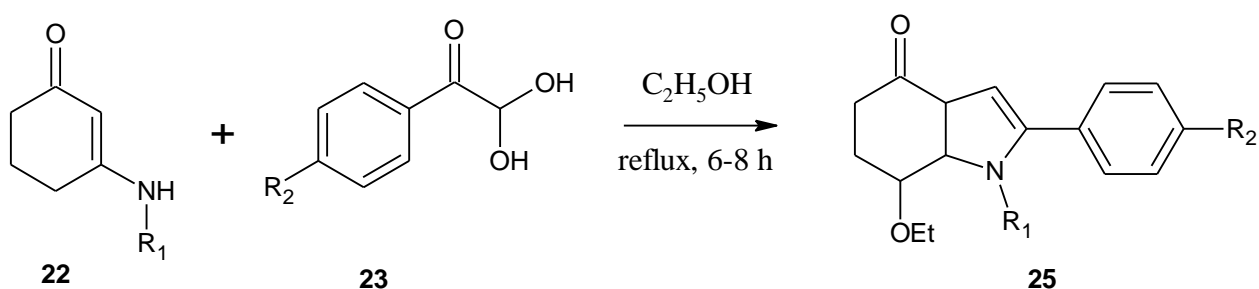


Схема 1.10. Синтез похідних тетрагідроіндолу в етанолі

На основі вищенаведених прикладів можна дійти висновку, що синтез похідних тетрагідроіндолонів з використанням арилглюксалів та енамінонів циклогександіону не потребує додаткових умов, таких як наявність каталізатора, активації за допомогою світла чи МХ випромінювання. Зазвичай достатньо нетривалого нагрівання реакційної суміші, щоб реакція відбулася і пройшла до кінця.

Отже, використання багатокомпонентних реакцій для синтезу похідних тетрагідроіндолів дозволяє значно скоротити синтетичний шлях та отримати різноманітні похідні даного класу сполук.

1.2 Хімічні властивості похідних похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону

Завдяки наявності різних функціональних груп аналоги 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-ону привернули значну увагу для синтезу складних полігетероциклічних структур, які проявляють різну біологічну активність.

1.2.1 Синтез [1,2]-анельованих полігетероциклічних структур

Загалом, більшість [1,2]-анельованих полігетероциклічних структур утворюються внаслідок внутрішньомолекулярного електрофільного ароматичного заміщення (або формальної активації С-Н) з N-заміщенням, що містить електрофільну функціональну групу. Цей метод знайшов своє застосування завдяки вродженій нуклеофільності позиції С-2 піролу і застосовується для синтезу п'яти-, шести- та семичленних (гетеро)циклів.

В пірольних циклах легко відбувається електрофільне ароматичне заміщення в С-2 позиції. Було проведено N-алкілювання пірольного фрагменту сполуки **26** з акрилонітрилом. Продукт реакції **27** піддали гідролізу та провели внутрішньомолекулярне ацилювання за Фріделем-Крафтсом в РРА. В результаті було отримано структуру **29** із загальним виходом 45%.

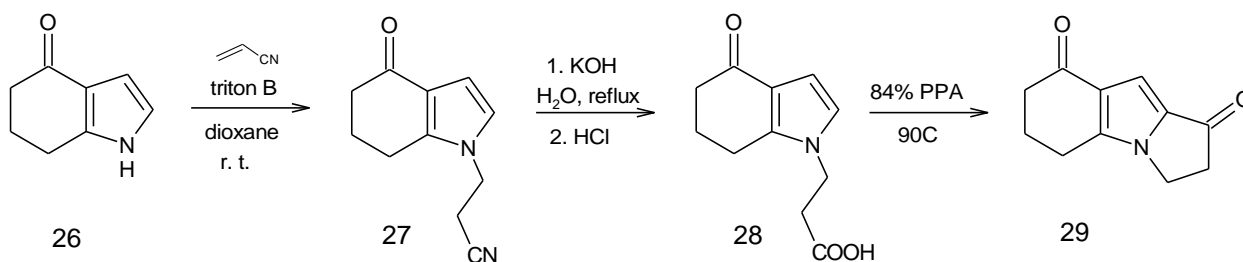
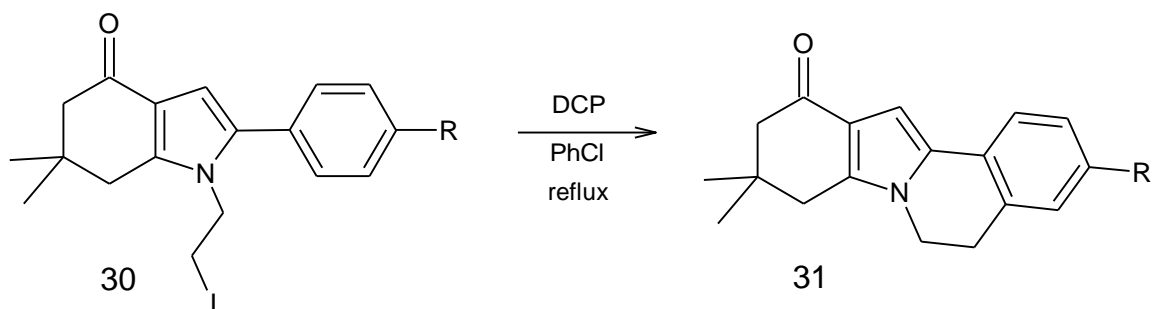


Схема 1.11. Електрофільне ароматичне заміщення на тетрагідроіндолі для отримання [1,2]-анельованих п'ятичленних циклів.

[1,2]-Анелювані шестичленні цикли з тетрагідроіндольним фрагментом **31** були синтезовані через внутрішньомолекулярне окиснювальне радикальне заміщення

піролів, що містять первинний N-алкільований фрагмент **30**, на ароматичні цикли з використанням дикумилпероксиду (DCP), який діє як ініціатор радикалів і окисник.



R=H, F, Cl, Br, NO₂, OMe

Схема 1.12. Внутрішньомолекулярне окиснювальне радикальне заміщення тетрагідроіндолів

1.2.2 Синтез [2,3]-анельованих полігетероциклічних структур

Позиція С-3 пірольного ядра проявляє нуклеофільність, коли група N-H піролу заміщена, як і позиція С-2. Тому синтез [2,3]-анельованих полігетероциклів з 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-онів здебільшого починається з N-заміщеного піролу, де на С-2-позиції знаходиться електрофільна функціональна група, введена шляхом електрофільного ароматичного заміщення або формальної активації С-Н. У літературі можна знайти кілька прикладів утворення шестичленних циклів, що анельовані на [2,3]-позиції 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-онів. Однак дослідження синтезу інших розмірів кілець, анельованих на [2,3]-позиції, досить обмежене.

Описано кислотно-каталізоване перегрупування сполуки **32** до ізокумаринових піролоциклогексанонів **33** з хорошими виходами (78–90%) [13]. Запропонований механізм включає утворення гідроксиепоксидного проміжного з'єднання з сусідньою кетогрупою одним з алкохолів. Втрата води з орто-позиції до азоту призводить до утворення катіонного проміжного продукту, після чого відбувається розширення кільця через розрив епоксидного зв'язку С-С, що зрештою веде до утворення структури **33**.

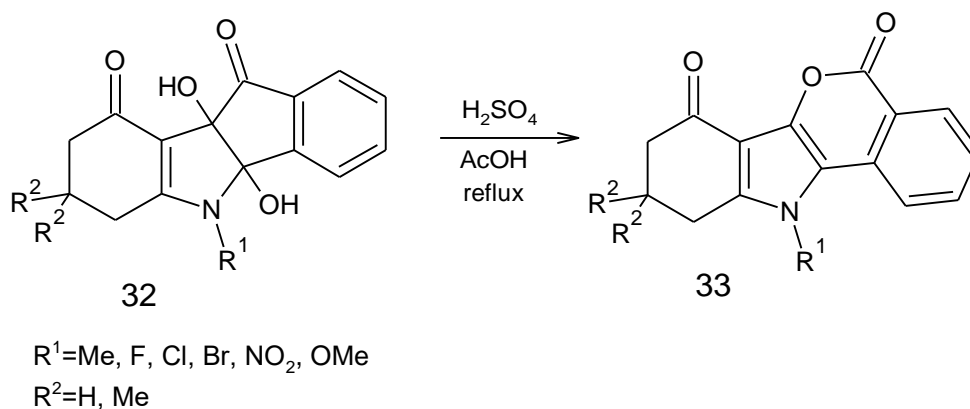


Схема 1.13. Синтез похідних ізокумаринових піролоциклогексанонів з тетрагідроіндолів

Реакція Манніха з 2,3-незаміщеним 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-оном **34**, формальдегідом та аміноацеталями дає ацеталізовані основи Манніха **35**, які при кислотному гідролізі замикаються в кільце до відповідних гідроксипохідних сполук **36**.

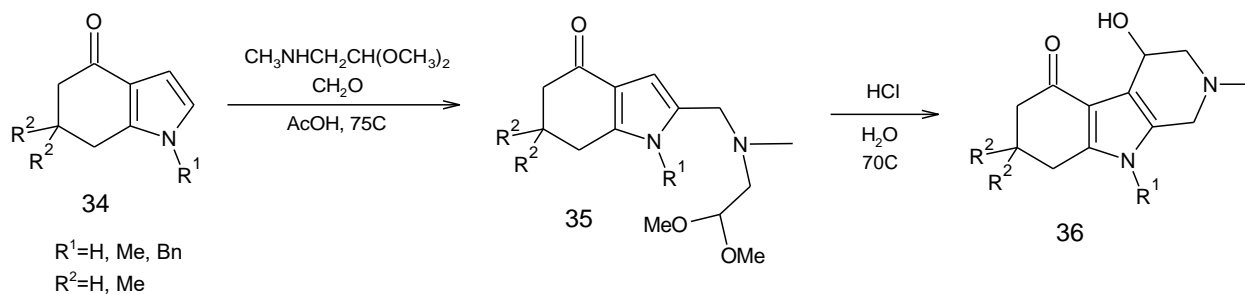


Схема 1.14. Реакція Манніха за участю тетрагідроіндолів

Праманік та ін. [14] вияснили, що 3-заміщені 2-арилтетрагідроіндолони **37** перетворюються на високо заміщені бензо[а]карбазоли **38** через термічну циклізацію та Pd-каталізовану ароматизацію. Без Pd-каталізованої ароматизації було ізольовано продукт **39**, що є доказом того, що циклізація справді є термічною.

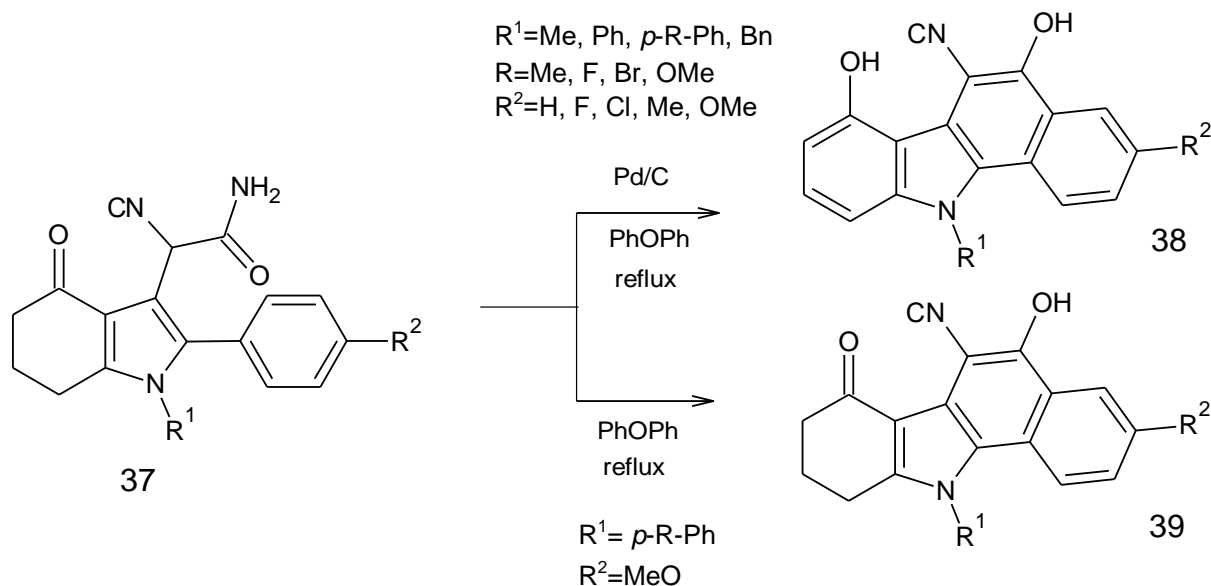


Схема 1.15. Термічна циклізація тетрагідроіндолів

1.2.3 Синтез [3,4]-анельованих полігетероциклічних структур

Анелювання на [3,4]-позиціях зустрічається рідко через значне напруження в індольних циклах. Шестичленні та семичленні кільця з анелюванням в даних положеннях синтезуються за допомогою багатоетапних синтезів. Ці [3,4]-анельовані шестичленні цикли є цікавими структурами, що нагадують похідні ерголінових алкалоїдів з потенційним медичним застосуванням.

Мурасе та ін. [15] повідомили про синтез 4-алкілсульфаніліндолу **41**, починаючи з **26** шляхом перетворення кетону в тіокетон **40**, після чого здійснено алкілювання з метилбromoцетатом і дегідрогенізацію за допомогою DDQ. Сульфід **41** є цікавим будівельним блоком для [3,4]-анельованого індольного каркасу. Козіковський та ін. [16] ацилювали **41** на 3-позиції, після чого провели внутрішньомолекулярну конденсацію Кневенагеля для отримання метилестеру дегідрохуанксінміцину **43**. Відновлення подвійного зв'язку за допомогою водню та сульфидованого Pd/C каталізатора та подальший гідроліз естеру призвів до отримання хуанксінміцину **44**.

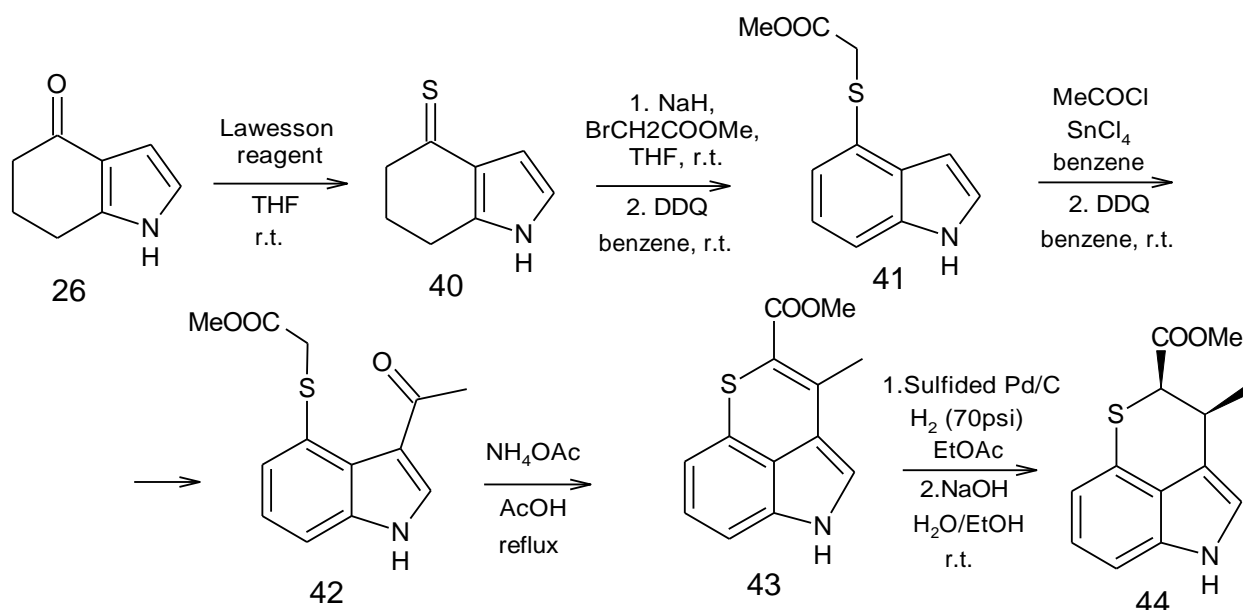


Схема 1.16. Синтез хуанксініцину з тетрагідроіндолу

1,4-Дикарбоніли можуть конденсуватися з гідразином з утворенням шестичленних циклів. Так, обробка 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-3-карбоксаміду **45** з гідразином призвела до утворення трициклічного піролоцинолінону **46** з виходом 65%.

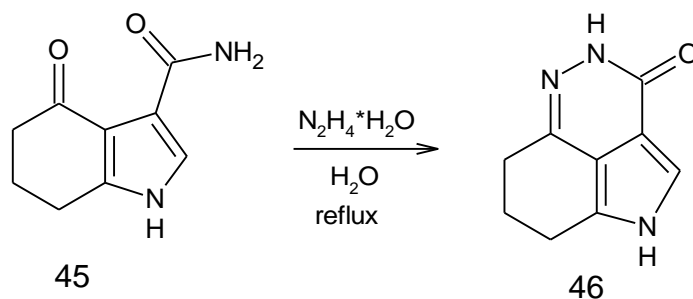


Схема 1.17. Синтез трициклічного цинолінону з 4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-3-карбоксаміду **45**

1.2.4 Синтез [4,5]-анельованих полігетероциклічних структур

Енолізовані кетоніві функціональні групи 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-онів є чудовою відправною точкою для утворення індолів з анелюванням на [4,5]-позиціях. Це включає піроли, піразоли, 1,2,3-триазоли, ізоксазоли, тіазоли, тіофени та індоли для п'ятичленних кілець, а також (тіо)пірони, піридиони, піридазинони, піримідини

для шестичленних кілець. Багато з цих анельованих індолів було досліджено як потенційно цікаві біологічні сполуки.

Конденсація α -бромкетонів з тіосечовиною (синтез Ганча) залишається одним із найбільш надійних шляхів для синтезу амініотіазолів. Ремерс та ін. [17] конденсували N-захищені бензенсульфонільні та бензоїльні 5-бromo-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндоли **47** з заміщеними тіосечовинами **48**. В результаті реакції було отримано відповідний тіазол **49**.

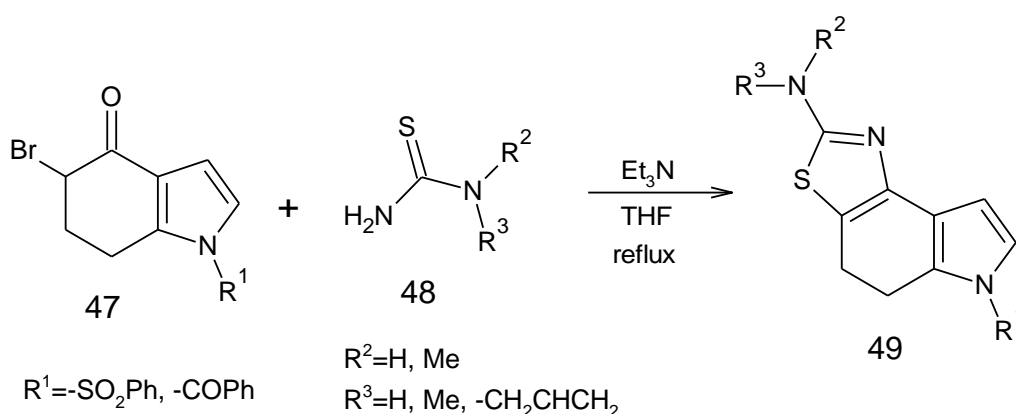
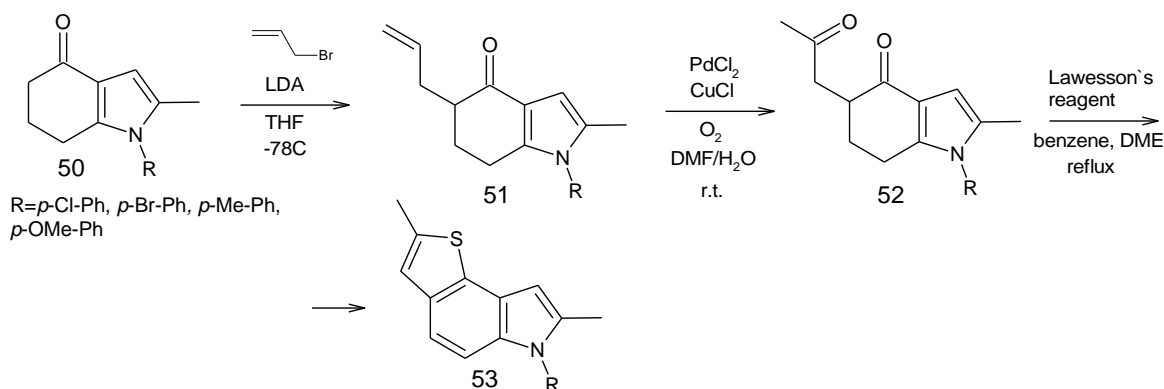


Схема 1.18. Синтез амініотіазолів з похідних тетрагідроіндолу

Синтез [4,5]-анельованих п'ятичленних гетероциклів можна здійснити за допомогою конденсації Паала-Кнора [4+1] 1,4-дикарбонільних сполук з нуклеофілами. Мартінес і Олоарт [18] описали алілування **50** алілбромідом за допомогою літійдиізопропіламіду (LDA), що дозволило отримати **51**, а потім застосували окиснення за методом Вакера-Тсуджі. Далі **52** конденсували з реагентом Лавесона в суміші бензолу і диметоксиетану (DME) або з хлоридом метиламіну, і отримали відповідно тіо-**53** та піролоіндоли **54**, відповідно. Цікаво, що ароматизація відбулася без додаткового окисника.



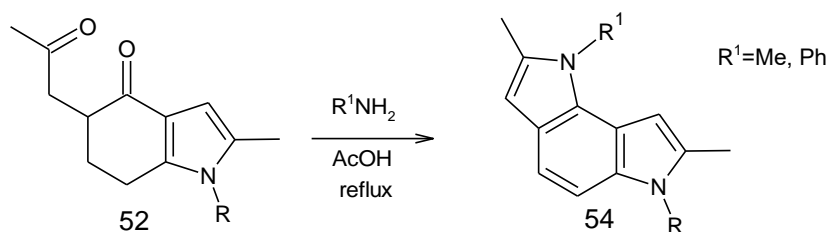


Схема 1.19. Конденсація Паала-Кнора для синтезу тіо- та піролоіндолів

Подібно до синтезу піролу та тіофену за методом Паала-Кнора, п'ятичленні гетероцикли можуть бути синтезовані з 1,3-дикарбонільних сполук та 1,2-динуклеофілів, таких як гідразин та гідроксиламін, для отримання піразолів і ізоксазолів відповідно. Повідомлено про формілювання захищеного етоксиметильного (EOM) 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-ону **55** етилформиатом у присутності натрію гідриду для отримання енольного таутомера **56**. Конденсація з метилгідразином або фенілгідразином веде до утворення відповідного піразолу **57** ($R_1 = \text{EOM}$) з високою регіоселективністю. Вихід склав 72% та 46% відповідно. Аналогічно, конденсація **56** з гідроксиламіном гідрохлоридом призвела до ізоксазолфузованого дигідроіндолу **59** (75% вихід). Надалі, ці похідні **57** та **59** були дегідрогенізовані при обробці DDQ в діоксані до відповідних анельованих трициклічних індольних похідних **58** ($R_2 = \text{Me, Ph}$) та **60**, відповідно [19].

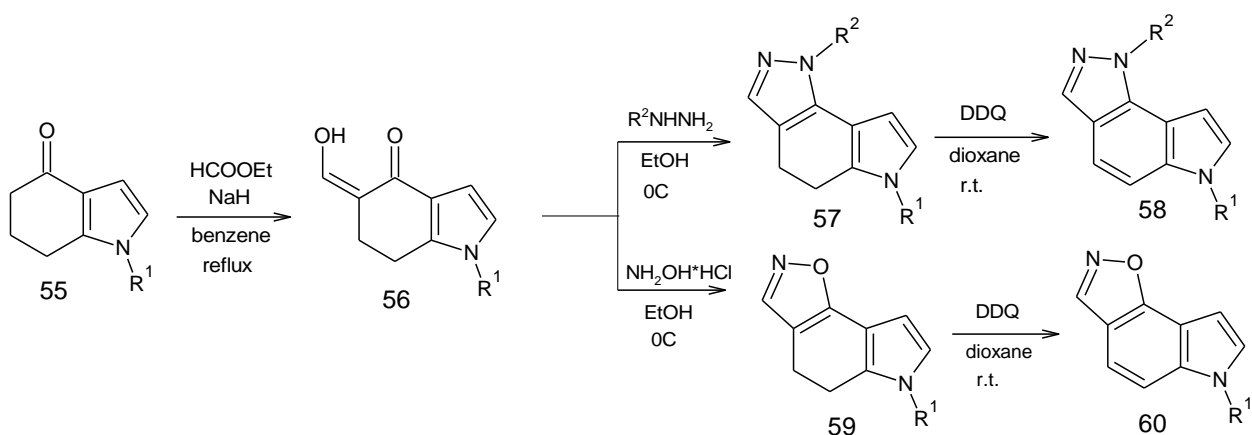


Схема 1.20. Синтез анельованих трициклічних індольних похідних

Отже, наявність реакційно здатних функціональних груп пірольного ядра та кето-група з фрагменту циклогександіону робить 4,5,6,7-тетрагідроіндол-4-они цінними будівельними блоками для синтезу структур, які мають різноманітну біологічну активність.

1.3 БКР з використанням ізонітрилів. Реакція Пасеріні

Як вже повідомлялось в даній роботі, багатокомпонентні реакції дозволяють синтезувати різноманітні похідні тетрагідроіндол-4-онів. Проте, багатокомпонентний синтез можна використати не лише для створення тетрагідроіндольного каркасу, але і для додавання нових функціональних груп і отримання більш складних похідних тетрагідроіндолу.

Особливим підкласом БКР є багатокомпонентні реакції на основі ізоціанідів (ізонітрилів) (БКР-I). Великий потенціал ізоціанідів для розвитку багатокомпонентних реакцій полягає в різноманітності процесів утворення зв'язків, їхній терпимості до функціональних груп та високих рівнях хемоселективності, регіоселективності та стереоселективності, які часто спостерігаються. Ізоціаніди мають унікальну реакційну здатність і можуть реагувати з нуклеофілами та електрофілами на одному й тому ж атомі, утворюючи реакційноздатні α -аддукти. Крім того, в БКР-I практично немає обмежень щодо природи нуклеофілів і електрофілів [2].

Тому багатокомпонентні реакції на основі ізоціанідів (I-БКР) виявилися потужними підходами для вискоефективного синтезу різноманітних бібліотек потенційно біоактивних та щільно функціоналізованих молекул із високою атомною економією та конвергенцією в одноетапних процедурах. Відколи Пасеріні відкрив реакцію ізоціанідів, альдегідів і карбонових кислот для утворення α -ацилоксикарбоксамідів у 1921 році, дана реакція стала потужним інструментом у комбінаторній хімії та хімії гетероциклів для розробки лікарських препаратів та синтезу природних продуктів. Реакція проходить ефективно при кімнатній температурі або нижче кімнатної температури, в неполярному розчиннику і з високою концентрацією реагентів [20].

Сьогодні більшість хімії БКР, що використовує ізоціаніди, стосується класичних реакцій Пасеріні та Угі. Велика кількість різних каркасів, які зараз доступні, в основному базуються на цих двох БКР і їхньому поєднанні з іншими типами реакцій.

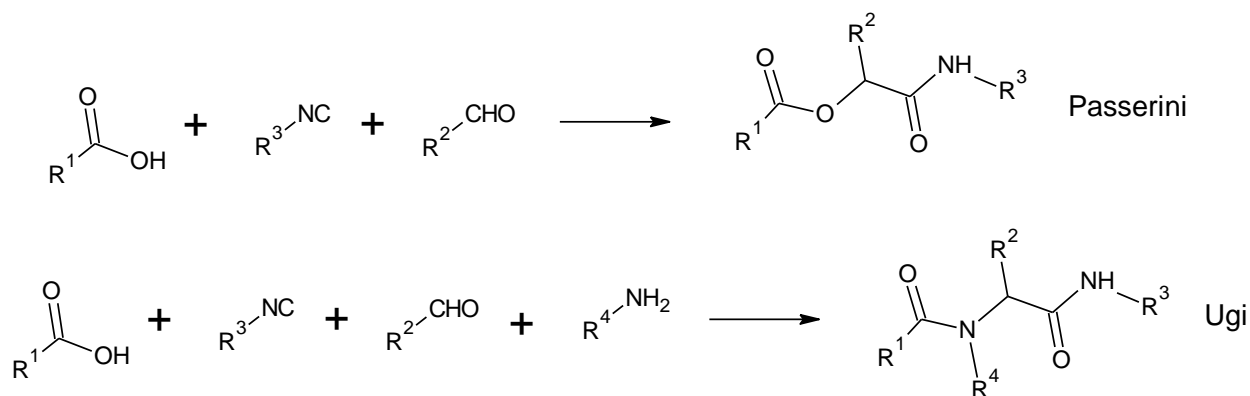


Схема 1.21. Реакція Пасеріні та Угі

Реакція Пасеріні включає оксокомпонент, ізоціанід та нуклеофіл. Реакція Угі визначається як реакція основи Шифа або енаміна з нуклеофілом та ізоціанідом [2].

Механізм реакції Пасеріні включає нуклеофільне приєднання ізонітрилу до слабо водневозв'язаних аддуктів, що утворюються внаслідок взаємодії кислоти та альдегіду. Проміжний продукт з трьома компонентами не був ізольований. Потім проміжний продукт перетворюється на α-ацилоксикарбоксамід шляхом ацильного перегрупування, відомого як перетворення Мумма [21].

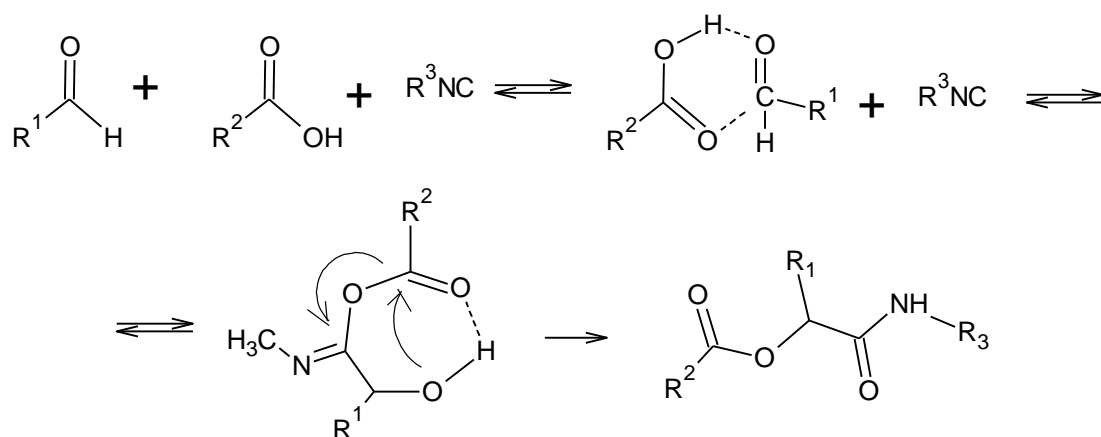


Схема 1.22. Механізм реакції Пасеріні

Важливість структури, що утворюється за рахунок водневих зв'язків, була підтверджена роботами Ламберта та його співробітників, які досліджували високостереоселективну реакцію Пасеріні [3].

Етап ацильного переносу вимагає другої молекули кислоти як каталізатора. Без цього перестановка не може відбутися, що робить реакцію Пасеріні органокаталітичною реакцією [21].

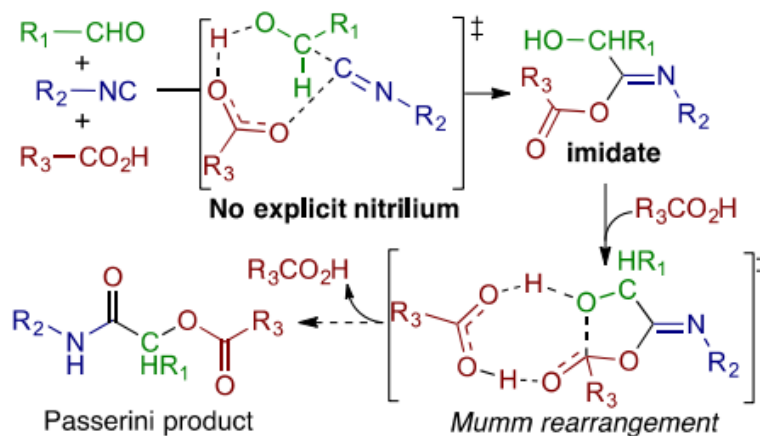


Рисунок 1.3. Механізм реакції Пасеріні [21]

Перевагою реакції Пасеріні є також те, що дану реакцію можна проводити у воді. З екологічної та економічної точки зору використання водних середовищ для проведення органічних реакцій привертає значну увагу, оскільки вода вважається найбільш екологічно прийнятним, безпечним та недорогим розчинником. Крім того, використання води як розчинника зазвичай означає простіший етап обробки, оскільки більшість органічних сполук є ліпофільними і легко відокремлюються від водних середовищ [22].

1.4 Перегрупування Бекмана як спосіб отримання піролазепінових циклів

Піролазепіни та піролобензоазепіни демонструють біологічну активність, проявляючи цитотоксичні, H^1 -антигістамінні, а також антигіпертензивні та антиагрегаційні властивості. Деякі природні продукти з цією структурою вже були виділені, зокрема оріодінові алкалоїди [23]. Незважаючи на їхній очевидний біологічний інтерес, комбінаційних підходів до синтезу цієї групи молекул в літературі описано небагато.

Одним із найефективніших методів отримання бензоазепінів є реакція Бекмана для оксимів. Перегрупування Бекмана, назване на честь німецького хіміка Ернста

Отто Бекмана, є каталізованим кислотним перегрупуванням оксимів у аміді. Циклічні оксими дають лактами.

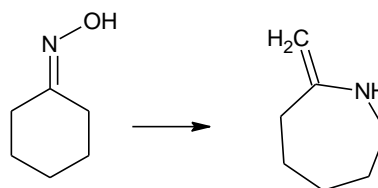


Схема 1.23. Перегрупування циклічних оксимів до лактамів

Механізм реакції Бекмана включає міграцію алкільної групи з видаленням гідроксильної групи для утворення нітрильного іону, а потім гідроліз.

Активація оксиму починається з перетворення N-гідроксильної групи оксиму на кращу відхідну групу через реакцію з кислотою, естерифікацію або етерифікацію. Як показано на рисунку 1.4, гідроксильна група оксиму **2** перетворюється на кращу відхідну групу за допомогою електрофіла, утворюючи оксонієвий проміжний продукт **4**. Перегрупування Бекмана відбувається через відхід цієї групи та міграцію замісника, що розташований протилежно до азотно-кисневого (N-O) зв'язку **4**, до атома азоту, утворюючи нітрилієвий іон **5**. Цей процес відбувається для максимізації антиперипланарної електронної делокалізації σ -орбіталі зв'язку вуглець-вуглець (C-C) до антизв'язаної σ^* орбіталі N-O зв'язку. Теоретичне квантово-хімічне дослідження надало докази того, що міграція зв'язку та розрив зв'язку N-O, ймовірно, відбуваються одночасно. Нітрилієвий іон **5** взаємодіє з нуклеофілом, таким як вода, утворюючи проміжний продукт **6**, який депротонується з утворенням імідної кислоти **7**, що таутомеризується в амід **8** [24].

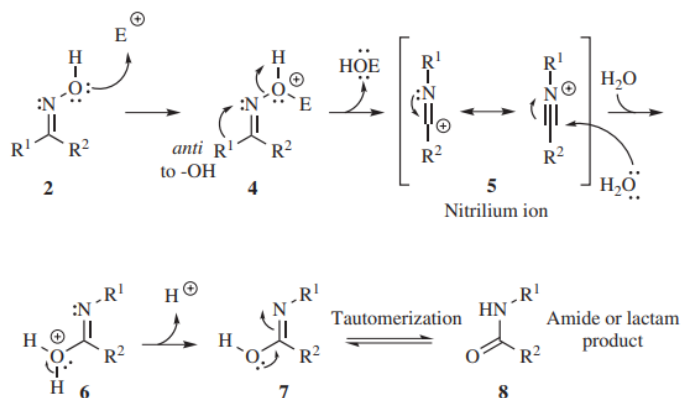


Рисунок 1.4. Механізм перегрупування Бекмана [24]

Однак, для здійснення перегрупування необхідні жорсткі умови, такі як велика кількість сильної кислоти та висока температура реакції. Серед розповсюджених кислих розчинів, які використовуються в даній реакції, є суміш оцтової кислоти та оцтового ангідриду, насичених газоподібним хлороводнем (суміш Бекмана), концентрована сульфатна кислота, PCl_5 в діетиловому ефірі та ін [25].

Нещодавні спроби використовувати м'якіші, екологічні й некислотні умови для цього перетворення привели до застосування інших реагентів, таких як кислоти Льюїса, тверді каталізатори, іонні рідини та органокаталізатори.

Оксим може існувати у двох ізомерних формах: (E)- або анти-ізомері та (Z)- або син-ізомері (рисунок 1.5). (E)-ізомер **9** перегрупується з утворенням N-ізопропіламіду **10**, тоді як (Z)-ізомер **9** дає N-метиламід **11** у стандартних умовах реакції Бекмана. У деяких реакціях, особливо тих, що проводяться в кислих умовах і в протонних розчинниках, може відбуватися взаємоперетворення між двома ізомерами, що пояснює нестереоспецифічні перетворення, які можуть спостерігатися. Коли обидві алкільні групи можуть мігрувати, амід, що утворюється в більшій пропорції, походить від міграції більш громіздкої групи, що надає певну регіоселективність.

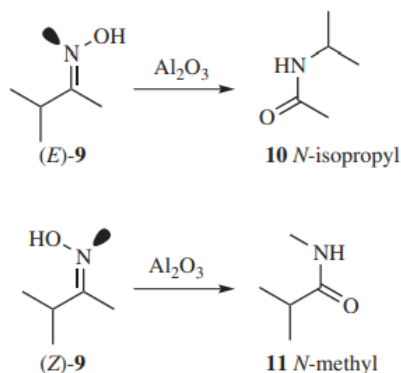


Рисунок 1.5. Ізомери оксиму [24]

Було досліджено та підтверджено, що перегрупування Бекмана відбувається внутрішньомолекулярно зі збереженням конфігурації мігруючої групи.

Існує і інший механізм перегрупування Бекмана. Його ще називають аномальним або другим порядком перегрупування Бекмана, або розщепленням Бекмана, внаслідок якого утворюється нітрильний продукт замість аміду. Ця реакція

починається, як і перегрупування Бекмана, з оксимів **2**, отриманих із лінійних або циклічних кетонів **1**. Фрагментація відбувається, коли зв'язок С-С α розривається після переносу до азоту, що призводить до утворення карбокатиону **29** та нітрилу **30** (схема 1.24). У циклічній системі фрагментація спричиняє розкриття циклу оксиму **2**, утворюючи нециклічний нітрильний продукт **31**.

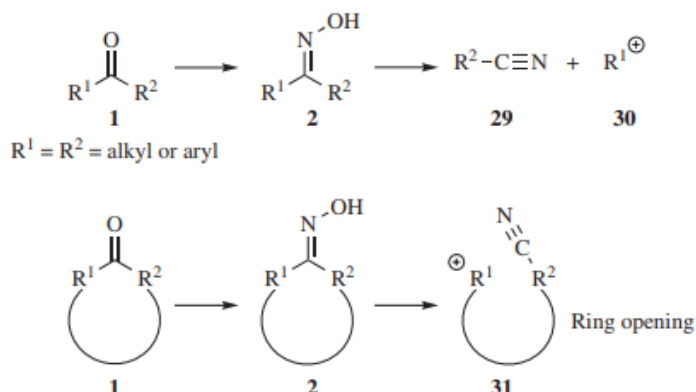


Схема 1.24. Фрагментація Бекмана [24]

Чи відбудеться перегрупування або фрагментація Бекмана, повністю залежить від конкретних умов реакції. Загалом, фрагментація може відбуватися, коли гідроксильна група оксиму знаходиться в анти-положенні до групи, яка може стабілізувати позитивний заряд, такої як четвертинний карбон або гетероатом. Після активації оксиму **2** шляхом додавання електрофілу утворюється оксонієвий йон **4**. Перегрупування Бекмана утворює нітрилій-йон **5**, який розпадається на карбокатион **30** і нітрил **29** (схема 1.25). Сусідні групи з неспареними електронами, такі як азот, кисень або сірка, які також можуть стабілізувати позитивний заряд, можуть сприяти фрагментації Бекмана.

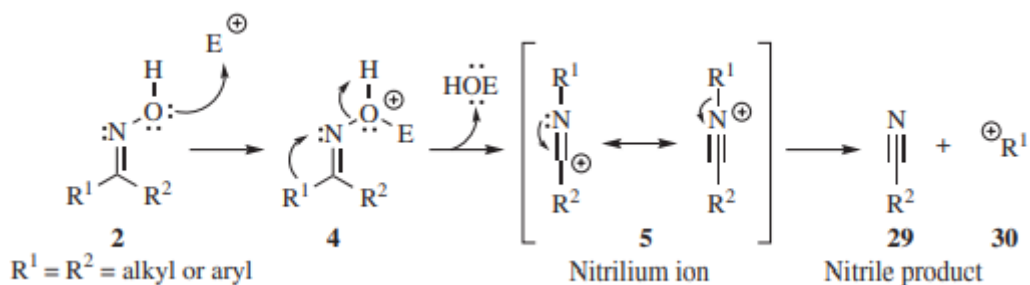


Схема 1.25. Механізм фрагментації Бекмана [24]

Отже, реакція Бекмана є цінним методом для отримання різноманітних продуктів. Продукти реакції Бекмана можуть зазнавати різноманітних подальших трансформацій для отримання цільових сполук за допомогою перетворень функціональних груп. Лінійні амідні продукти можна гідролізувати для утворення аміну та кислоти. Гідроліз лактамів призводить до розриву кільця і утворення амінокислоти. Карбонільна група амідів, як лінійних, так і циклічних, може бути відновлена до утворення амінів відповідно. Використання реакції Бекмана може генерувати різноманітні азотвмісні гетероцикли та кілька різних функціональних груп, корисних для інших хімічних перетворень [24].

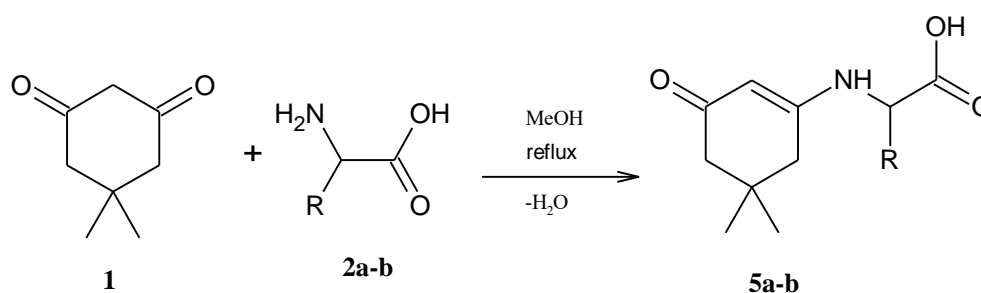
2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Метою практичної роботи є синтез та ідентифікація функціоналізованих похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону на основі єнаміонів димедону, арилглюксалів та малонітрилу. Також актуальним питанням є дослідження їх хімічних властивостей: проведення реакції Пасеріні, перегрупування Бекмана та циклізації за о-положенням 2-фенільного радикалу.

2.1 Синтез єнаміонів димедону

Вихідними реагентами для синтезу єнаміонів слугували димедон **1** та амінокислоти, а саме гліцин **2a** та аланін **2b**, а також естери даних амінокислот: метиловий естер гліцину **3a** та метиловий естер аланіну **3b**. Крім того було синтезовано єнаміон димедону з використанням аніліну **4**.

Методика синтезу єнаміонів димедону з амінокислотами [26]: до тригорлої колби на 500 мл додаємо димедон (1 моль) та метанол (250 мл). До отриманої суспензії додаємо гліцин (1 моль) чи аланін (1 моль). Гріли при +80°C 19 год. Після охолодження до кімнатної температури, реакційну суміш упарили. Отримали чистий продукт. Вихід **5a** становить 6,5 г (82%), **5b** – 6,1 г (81%).



2a,b: R=H (a), CH₃ (b)

Схема 2.1. Синтез єнаміонів димедону з амінокислот

Методика синтезу єнаміонів димедону з естерів амінокислот: до тригорлої колби на 150 мл додаємо димедон (1 моль) та ацетонітрил (60 мл). До отриманої суспензії додаємо метиловий естер гліцину у вигляді гідрохлориду (1,1 моль) чи

метиловий естер аланіну у вигляді гідрохлориду (1,1 моль) та 4 мл піридину. Гріли при $+75^{\circ}\text{C}$ 12 год. Реакційну суміш упарили, промили водою, екстрагували дихлорметаном, просушили сульфатом натрію, упарили розчинник. Отримали чистий продукт. Вихід **6a** становить 6,1 г (72%), **6b** – 7,1 г (79%).

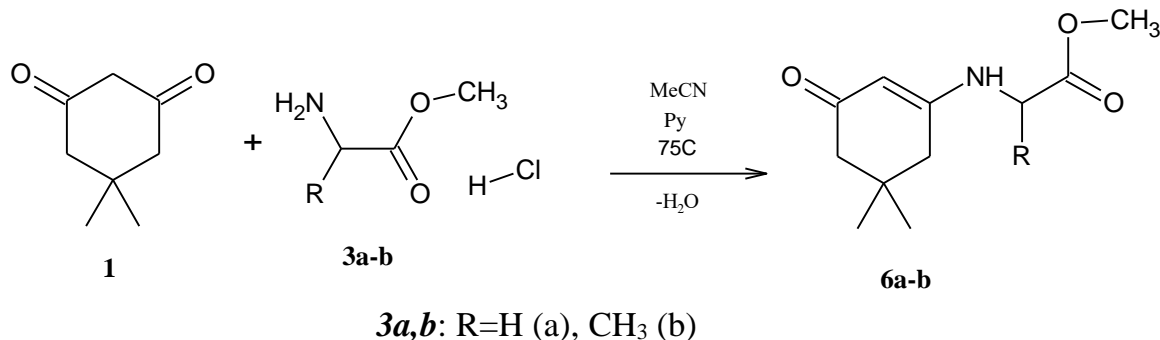


Схема 2.2. Синтез енамініонів димедону із естерів амінокислот

Методика синтезу енамінону димедону з аніліном: до двогорлої колби на 100 мл, оснащеної термометром, поміщаємо 2г (1 моль) димедону, додаємо 50 мл толуолу та 1,4 г (1,1 моль) аніліну. Використовуючи насадку Діна-Старка, кип'ятимо реакційну суміш до припинення виділення води у приймачі насадки. Охолоджуємо реакційну суміш, фільтруємо осад, що випав. Осад – чистий продукт. Вихід речовини **7** становить 2,8 г (93%).

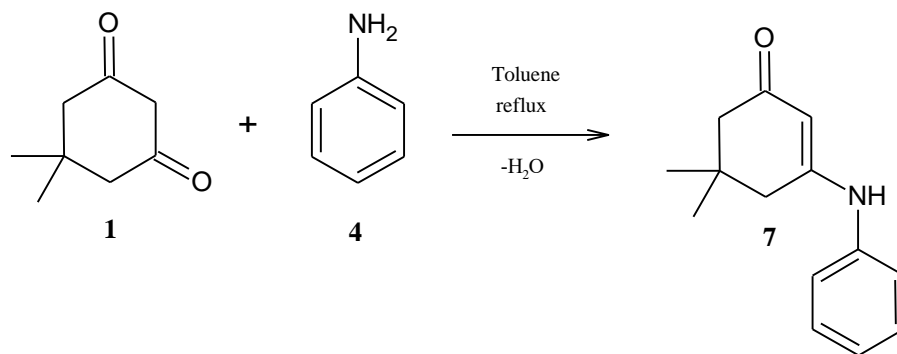


Схема 2.3. Синтез енамінону димедону з використанням аніліну

За фізичними властивостями отримані енамінони димедону це кристалічні речовини, розчинні у воді, нерозчинні в ацетоні та метанолі.

Будова отриманих сполук підтверджена ^1H ЯМР (додаток А):

5a ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.10 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.73 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 0.95 (s, 6H).

5b ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.97 (s, 6H).

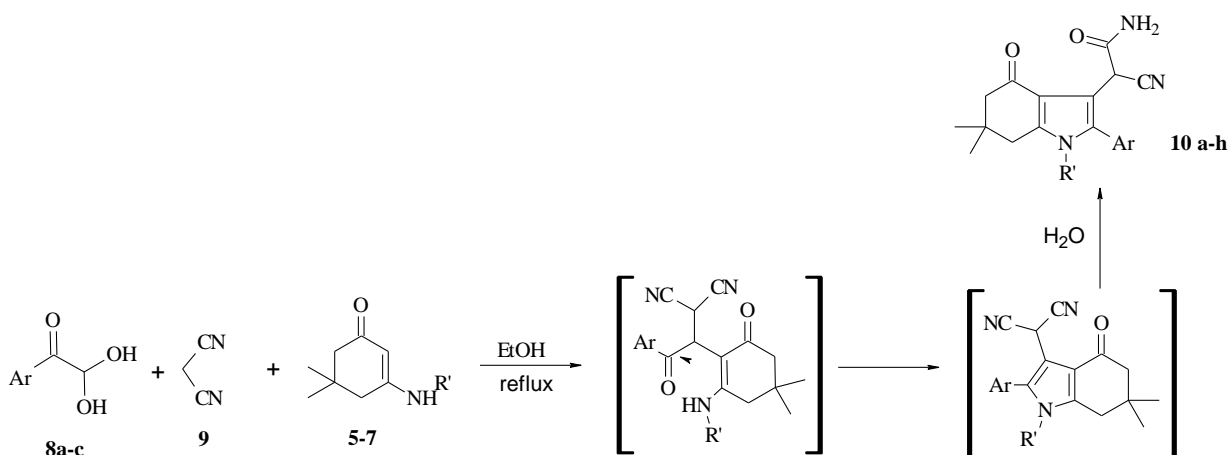
6a ^1H NMR (302 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.27 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.89 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 0.96 (s, 6H).

6b ^1H NMR (302 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.22 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.36 (d, 3H), 0.96 (s, 6H).

7 ^1H NMR (302 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 2H), 7.22 – 7.07 (m, 3H), 5.31 (s, 1H), 2.38 (s, 2H), 2.05 (s, 2H), 1.03 (s, 6H).

2.2 Синтез похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону

Похідні 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону отримали за допомогою багатокомпонентної реакції між енамінонами димедону **5-7**, різними арилглюксалями **8a-c** та малонітрилом **9** [27]. В якості арилглюксалю було обрано *p*-бромфенілглюксаль **8a**, *p*-бензонітрилглюксаль **8b** та *p*-метилфенілглюксаль **8c**.



10a-h: $\text{R}' = -\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**a**), $4\text{-CNC}_6\text{H}_4$ (**b**), $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**c**); $\text{R}' = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOH}$, $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**d**); $\text{Ar} = 4\text{-CNC}_6\text{H}_4$ (**e**); $\text{R}' = -\text{CH}_2\text{COOCH}_3$, $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**f**); $\text{R}' = -\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOCH}_3$, $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**g**); $\text{R}' = -\text{Ph}$, $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (**h**)

Схема 2.4 Трикомпонентний синтез похідних 1,5,6,7-тетрагідро-4Н-індол-4-ону

Методика синтезу: суміш енаміну (1 моль), арилглюксалью моногідрату (1 моль) та малононітрилу (1,1 моль) кип'ятили в етанолі протягом 3 год при +80°C. Охолодили реакційну суміш, профільтрували осад, що випав.

Вихід продукту **10a** становить 0,97 г (85%); продукту **10b** - 0,40 г (64%); **10c** – 0,71 г (72%); **10d** – 3,5 г (66%); **10e** – не отримано; **10f** – 2,7 г (57%); **10g** – не отримано; **10h** – 0,8 г (73%).

Синтез **10d** не супроводжувалась утворенням осаду кінцевої сполуки. Продукт було виділено шляхом упарювання розчинника. За даними спектроскопічного аналізу в суміші були присутні домішки. Після упарювання отримали маслянисту речовину, яку закристилізували в ефірі. На ЯМР-спектрі спостерігається наявність домішок.

Синтез **10g** теж не супроводжувалась утворенням осаду кінцевої сполуки. Реакційну суміш упарили, промили водою, профільтрували. Отримали дуже брудний продукт. Спробували перекристилізувати в МТБЕ, здекантували від нерозчинного масла, упарили. Чистий продукт не отримали.

Використання малононітрилу в даному синтезі дозволяє отримати 2-ціаноацетамідний залишок в 3-положенні тетрагідроіндолонового кільця. Це відкриває шлях до проведення певних трансформацій із залученням ціаноацетамідного залишку, що веде до різноманітних похідних тетрагідроіндолу

Механізм реакції полягає в тому, що спочатку в реакції приймає участь початкове утворення проміжної сполуки – енаміну **5-7** між димедоном **1** і аміном **2-4**, який піддається приєднанню за Міхаелем до аддукта Кневенагеля **A** (формується із малононітрилу **9** та арилглюксалью **8**) з утворенням проміжної сполуки **B** (схема 2.5). Ця проміжна сполука підлягає імін-енамінній таутомеризації з наступною N-циклізацією шляхом атаки карбонільної групи арилглюксалью з формуванням **D**. Потім відбувається дегідратація і гідроліз з отриманням цільового продукту **10**.

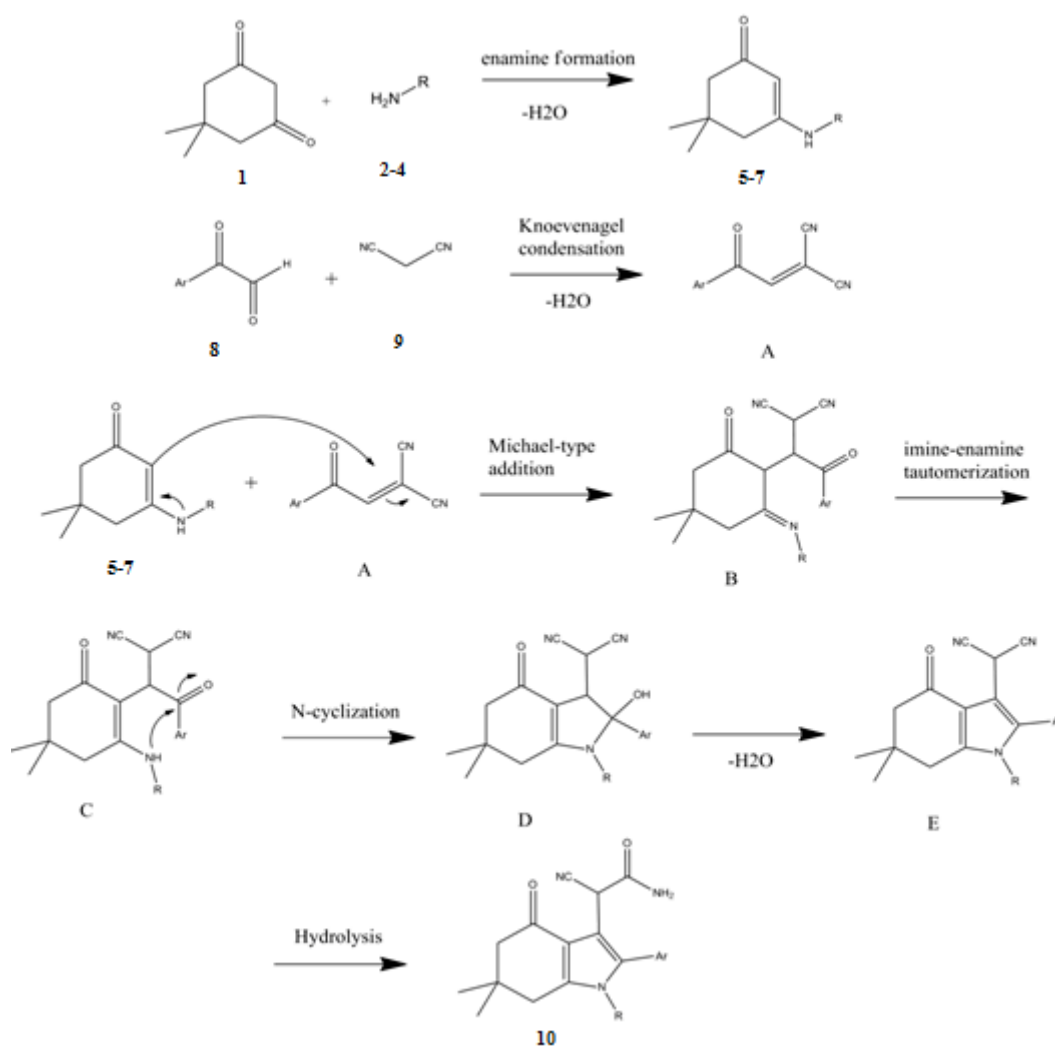


Схема 2.5. Механізм трикомпонентної реакції між енаміном димедону, малонітрилом та арилглюксалем

Будова та чистота отриманих продуктів була підтверджена ¹H ЯМР та рідинною хроматографією з мас-детектуванням (LCMS) (додаток А).

10a ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (d, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 3H), 5.12 (s, 1H), 4.47 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.06 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 97%.

10b ¹H NMR (302 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.07 (s, 6H).

10c ¹H NMR (302 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 (s, 1H), 7.39 – 7.23 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.66 (s, 2H), 2.34 (d, *J* = 14.7 Hz, 5H), 1.07 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 95%.

10d ^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68-7.27 (4H, d, ArH), 7.41-7.38 (1H, s, NH₂), 4.92 (1H, s, CH), 4.60 (1H, m, CH), 1.42 (2H, d, CH₂), 1.39 (2H, d, CH₂), 1.08 (6H, s, CH₃).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 76,09%.

10f ^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 2.31 (s, 2H), 1.07 (s, 6H).

10h ^1H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 7.77 – 7.57 (m, 5H), 7.54 – 7.28 (m, 4H), 5.46 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.71 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 100%.

2.3 Циклізація за о-положенням 2-фенільного радикалу

В статті [14] описано термічну циклізацію похідних тетрагідроіндолу до бензо[а]карбазолів. В минулому році ми вже робили спроби проведення даної циклізації. Нам вдалося отримати бензо[а]карбазол при кип'ятінні вихідної речовини в дифеніловому етері за температури 170°C протягом 12 год. За даними LCMS вміст сполуки **11a** становив 24%. При подальшому нагріванні вихід не змінювався.

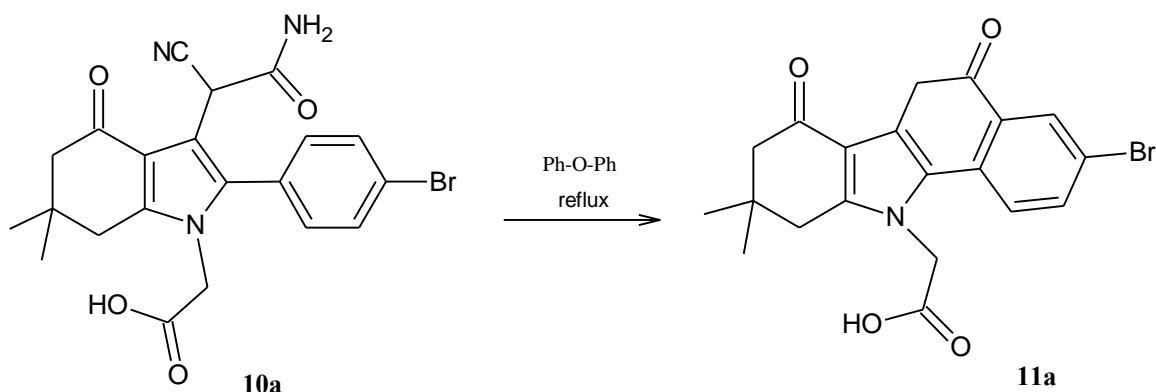


Схема 2.6. Циклізація тетрагідроіндолону в бензо[а]карбазол

В даній роботі ми вирішили замінити кислотний фрагмент амінокислоти на естерну групу, тому що вважали, що саме наявність карбоксильної групи веде до гідролізу ціаногрупи з наступним декарбоксілюванням.

В якості вихідної сполуки використовували **10f**. Умови реакції не змінювали, реакція проводилась шляхом нагрівання вихідної в дифеніловому ефірі. На жаль, цільовий продукт не був отриманий. За даними спектроскопічного аналізу в реакційній суміші залишалась вихідна речовина, а також були наявні певні домішки, які не відповідають продукту. Заміна вихідної **10f** на **10h** теж не дала бажаного результату.

В статті [28] описано внутрішньомолекулярну циклізацію тетрагідроіндолонів з 3-ціаноацетамідним залишком до бензо[а]карбазолів зі збереженням нітрильної групи. В якості каталізатора використовується сульфокислота, що іммобілізована на аморфний вуглець. Так як кислотний каталізатор в даній роботі не є комерційно доступним, нами було прийнято рішення використати пара-толуолсульфокислоту. В якості вихідної сполуки використано **10a**.

Методика синтезу: в тригорлу колбу, оснащену термометром та дефлегматором, поміщаємо 500 мг речовини **10a**, додаємо 6 мл ДМСО та 10 мг пара-толуолсульфокислоти. Гріли 2 год при +170°C. Реакційну суміш охолодили, розбавили водою, профільтрували осад, що випав.

Отримали чисту речовину, але не бензо[а]карбазол. Результати ЯМР-спектроскопії та рідинної хроматографії говорять на користь сполуки **12a**. Вихід реакції 81% (0,42 г).

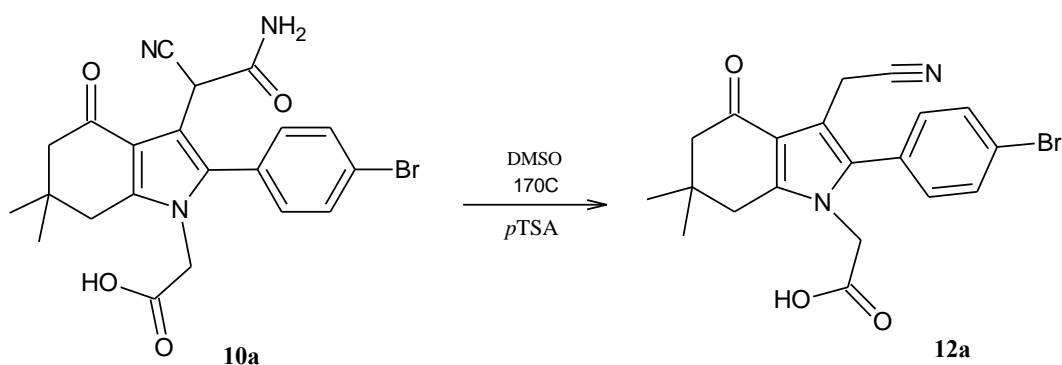


Схема 2.7. Отримання тетрагідроіндолону з ціанометильною групою в 3 положенні біциклу

Результати ^1H ЯМР та LCMS (додаток А):

12a ^1H NMR (302 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.07 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 88%.

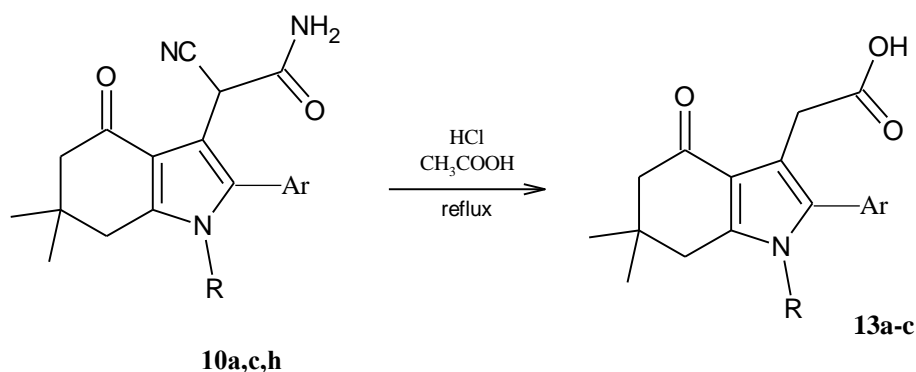
2.4 Гідроліз до похідних тетрагідроіндолоцтової кислоти

Гідроліз отриманих тетрагідроіндолів з ціаноацетидним залишком дозволяє отримати похідні тетрагідроіндолоцтової кислоти.

Нами було проведено гідроліз речовин **10a**, **10c**, **10h**.

Методика гідролізу: вихідну речовину кип'ятили протягом 6 год в суміші HCl/AcOH (1:1, 20 мл). Після закінчення реакції реакційну масу вилили на воду. Отримали осад, який профільтрували та просушили.

Отримано кислоти з хорошим виходом. Вихід **13a** становить 91% (0,43 г); **13b** – 86% (0,4 г); **13c** – 89% (0,51 г).



13a-c: R = $-\text{CH}_2\text{COOH}$, Ar = 4- BrC_6H_4 (**a**), Ar = 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (**b**); R = $-\text{Ph}$, Ar = 4- BrC_6H_4 (**c**)

Схема 2.8. Гідроліз до тетрагідроіндолоцтової кислоти

Результати ^1H ЯМР та LCMS (додаток А):

13a ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.88 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.40 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 98%.

13b ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 2.61 (s, 2H), 1.41 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 99%.

13c ^1H NMR (400 MHz, Acetonitrile- d_3) δ 7.58 – 7.35 (m, 5H), 7.20 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.52 (s, 2H), 1.11 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 98%.

2.5 Синтез оксимів похідних тетрагідроіндолоцтової кислоти

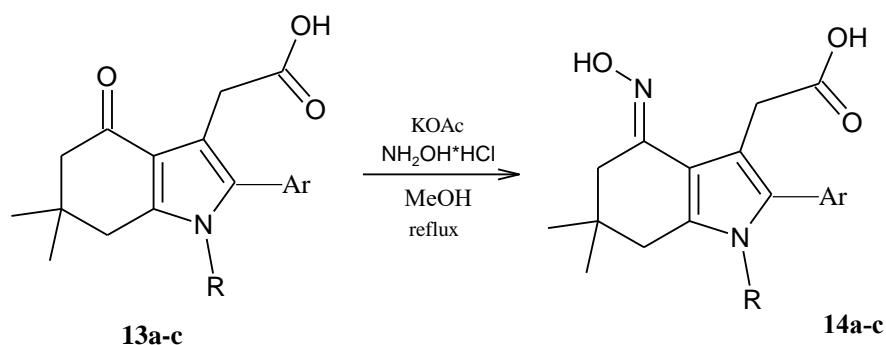
Наявність кетогрупи в циклогексановому фрагменті тетрагідроіндолону дозволяє провести реакцію з гідроксиламіном гідрохлоридом. Це веде до утворення оксиму шляхом нуклеофільного приєднання гідроксиламіну до карбонільної групи.

Спочатку в якості вихідної сполуки використовували похідні тетрагідроіндолу з 2-ціаноацетамідним залишком в положенні 3 біциклу, а саме речовину **10f**.

Методика синтезу оксиму: в тригорлу колбу, оснащену термометром та зворотнім холодильником, поміщаємо вихідний тетрагідроіндол **10f** (1 моль), додаємо 20 мл сухого метанолу, сухий ацетат калію (2,5 моль) та гідроксиламіну гідрохлорид (2,5 моль). Гріли 6 год при $+80^\circ\text{C}$. Охолодили реакційну суміш. Так як осад продукту реакції не сформувався, упарили всю масу, промили водою.

Продукт не отримали. Внаслідок реакції відбувався гідроліз нітрильної групи до амідної, що веде до появи багатьох побічних продуктів та заважає отриманню бажаного оксиму.

Замість вихідної сполуки **10f** вирішили використати похідні тетрагідроіндолоцтової кислоти **13a-c**, адже в останніх немає ціаноацетамідного фрагменту, який дає побічні продукти. Методику синтезу не змінювали. При охолодженні реакційної суміші у всіх трьох випадках сформувався осад кінцевого продукту. Отримали чисті продукти реакції, без зайвих домішок. Вихід реакції становить від 75% до 83%.



14a-c: R = -CH₂COOH, Ar = 4-BrC₆H₄ (**a**), Ar = 4-CH₃C₆H₄ (**b**); R = -Ph, Ar = 4-BrC₆H₄ (**c**)

Схема 2.9. Отримання оксимів з похідних тетрагідроіндолоцтової кислоти

Отримані оксими дослідили за допомогою NOE-спектроскопії, щоб дізнатись який тип ізомерів було отримано: (E)- або анти-ізомер чи (Z)- або син-ізомер. Дані аналізу говорять на користь (E)-ізомеру для структури **14a** та **14c**. Визначити в якій формі утворилась речовина **14b** не вдалося через уширений сигнал OH-групи оксиму (додаток Б). Але за результатами двох аналогічних оксимів **14a,c** можна зробити припущення, що речовина **14b** також є анти-ізомером.

Результати ¹H ЯМР та LCMS (додаток А):

14a ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.59 (d, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.48 (s, 2H), 1.09 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 99%.

14b ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.12 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 0.99 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 92%.

14c ¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 7.49 – 7.18 (m, 5H), 7.07 (dd, *J* = 16.8, 7.7 Hz, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.03 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 97%.

2.6 Перегрупування Бекмана до похідних піролазепіну

Для проведення перегрупування Бекмана використали отримані оксими **14a-c**. Перегрупування проводили шляхом нагрівання вихідного оксиму в поліфосфорній кислоті при +130C протягом 20 хв. Після нагрівання охолодили реакційну суміш, вилили на лід з водою. Профільтрували осад, що випав.

Отримано піролазепін з вихідної **14a** (68%). Вихідна **14b** розклалася та осмолилася під час нагрівання. В результаті реакції вихідної **14c** було отримано суміш вихідної та продукту, а також побічні домішки. При догріванні реакційної суміші вихідна речовина розклалася і продукт не було отримано.

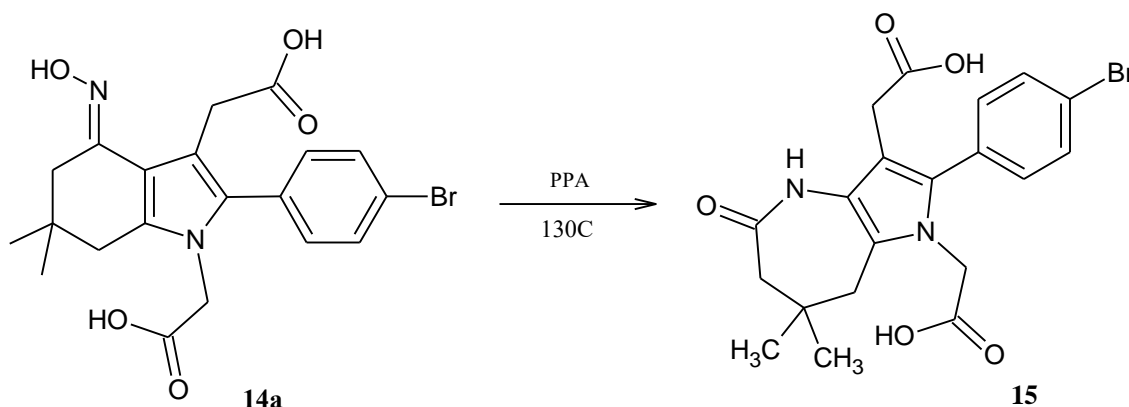


Схема 2.10. Перегрупування Бекмана

Результати ^1H ЯМР та LCMS (додаток А):

15 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (d, 2H), 6.91 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.67 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 0.77 (s, 6H).

За даними LCMS чистота основного продукту становить 92%.

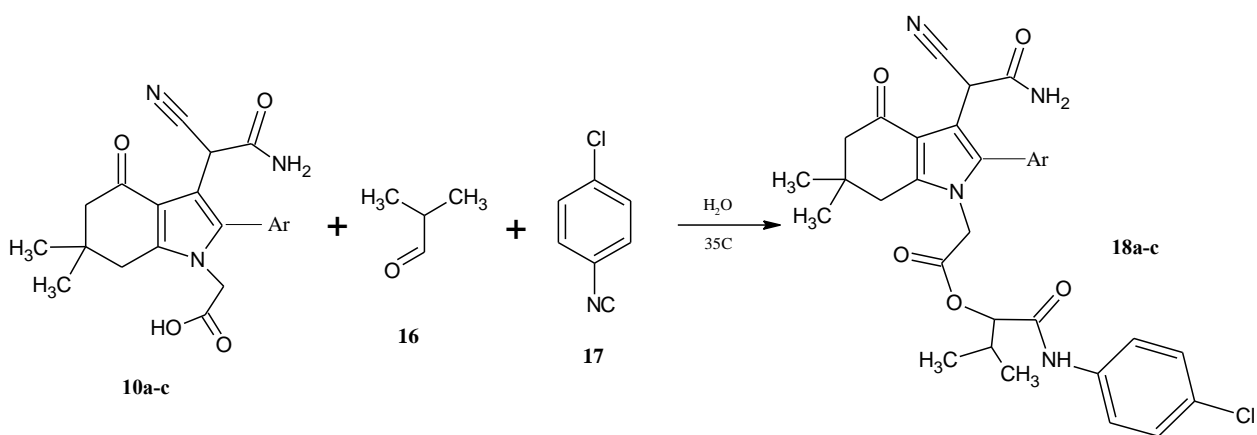
2.7 Отримання похідних тетрагідроіндолонів із залишком α -ацилоксикарбоксаміду за допомогою реакції Пасеріні

Як вже говорилось вище, багатокомпонентна реакція Пасеріні із використанням ізонітрилів дозволяє отримати за один синтетичний крок похідні α -ацилоксикарбоксамідів.

Для проведення даної БКР в якості вихідних сполук використали **10a-c,h**, 2-метилпропаналь **16** та 4-хлорфенілізоціанід **17**.

Методика синтезу [29]: в одnogорлу колбу поміщаємо вихідну кислоту (1 моль), суспензуємо її у воді, додаємо 4-хлорфенілізоціанід (4 моль) та 2-метилпропаналь (6 моль). Гріли при +35°C 12 год. Всю масу профільтрували.

Кінцеві продукти містили домішки непрореагованого ізонітрилу, альдегіду, їх проміжних сполук та трішки вихідної. Для очистки отриманих речовин використали діетиловий етер та гексан. В ефірі відбувається розчинення осаду, а при повільному додаванні гексану випадає осад майже чистого продукту. Отримали кінцеві продукти з виходом від 62% до 70%.



18a-c: R' = -CH₂COOH, Ar = 4-BrC₆H₄ (**a**), 4-CNC₆H₄ (**b**), 4-CH₃C₆H₄ (**c**);

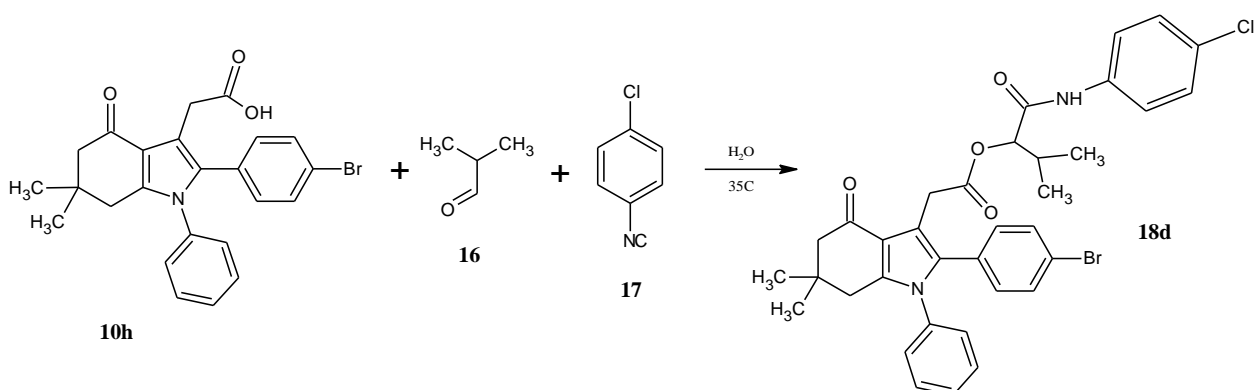


Схема 2.11. Реакція Пасеріні з тетрагідроіндолонами

Ми також спробували отримати два α -ацилоксикарбоксамідних фрагменти в одній молекулі. Для цього в якості вихідної сполуки використали **13a**. Методика синтезу не змінювалась, крім кількості вихідного альдегіду та ізонітрилу, їх взяли вдвічі більше. За результатами фізичних досліджень, а саме ЯМР-спектроскопії та

мас-спектрометрії (LCMS) в реакційній суміші не виявлено продукту, наявні лише побічні продукти реакції. Речовину **19** не отримано.

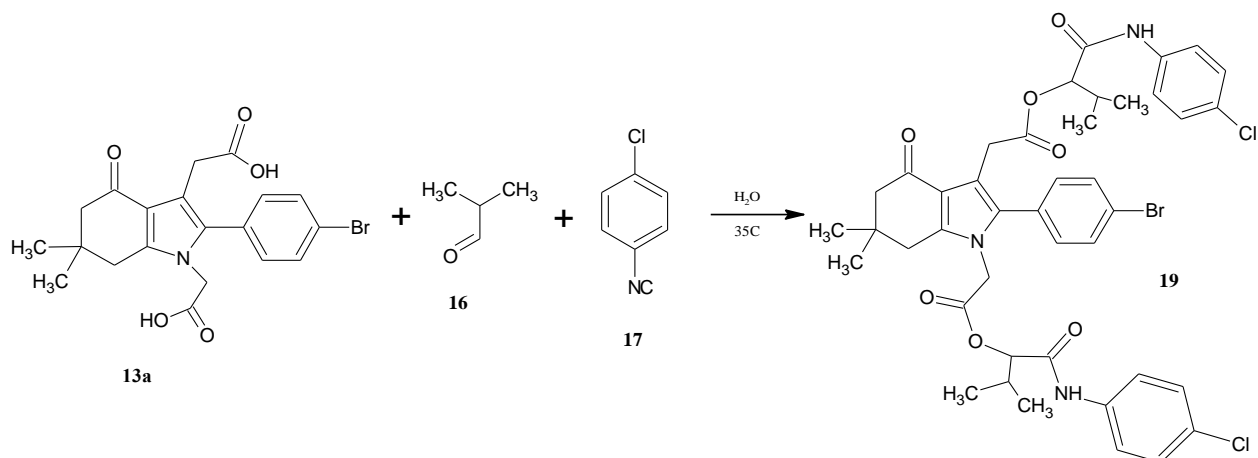


Схема 2.12. Реакція Пасеріні з використанням дикислоти

ЯМР-спектри даних сполук не є інформативними, адже продукт містить певну кількість домішок і H^1 – сигнали є досить складними. Тому чистоту даних сполук перевіряли за допомогою LCMS.

За даними LCMS чистота основного продукту **18a** становить 83%, **18b** – 91%, **18c** – 88%, **18d** – 84%.

ВИСНОВКИ

1. В ході нашого дослідження проведено синтез похідних тетрагідроіндол-4-онів з 2-ціаноацетамідним залишком в 3-му положенні біциклу з використанням трикомпонентної БКР між енамінами димедону, арилглюксало та малононітрилу. Як показує практика, багатокомпонентна реакція краще проходить при використанні енаміонів з гліциновим фрагментом та із фенільним радикалом. Натомість синтез з використанням енаміонів з аланіном проходить гірше, в результаті утворюються домішки, які заважають подальшим дослідженням.

2. В даній роботі описано спроби здійснити термічну циклізацію за о-положенням 2-фенільного радикалу. На жаль, бажаний продукт так і не було отримано і спроби замінити кислотні залишки амінокислот на естери не дали позитивного результату. Натомість отримано тетрагідроіндолон з ціанометильною групою в 3 положенні біциклу з використанням пара-толуолсульфокислоти.

3. Здійснено гідроліз ціаноацетамідного залишку до кислоти і отримано похідні тетрагідроіндолоцтової кислоти з хорошими виходами.

4. Синтезовано оксими похідних тетрагідроіндолоцтової кислоти. За допомогою NOE-спектроскопії досліджено, що отримані оксими є (E)-ізомерами. Також доведено, що ціаноацетамідний залишок зазнає гідролізу під час синтезу оксимів тетрагідроіндолу за обраною нами методикою і це заважає нормальному перебігу реакції.

5. Проведено перегрупування Бекмана оксимів тетрагідроіндолу та отримано похідне піролазепіну.

6. Здійснено багатокомпонентну реакцію Пасеріні з використанням ізонітрів. Отримано похідні тетрагідроіндолону з α -ацилоксикарбоксамідним фрагментом з хорошими виходами. Проте в результаті реакції залишається багато домішок від проміжних сполук, що потребує наступної очистки отриманих речовин.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Horsten, T., & Dehaen, W. (2021). 4,5,6,7-Tetrahydroindol-4-Ones as a Valuable Starting Point for the Synthesis of Polyheterocyclic Structures. *Molecules*, 26(15), 4596.
2. Dömling, A. (2006). Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chemical Reviews*, 106(1), 17–89.
3. Alvim, H. G. O., da Silva Júnior, E. N., & Neto, B. A. D. (2014). What do we know about multicomponent reactions? Mechanisms and trends for the Biginelli, Hantzsch, Mannich, Passerini and Ugi MCRs. *RSC Adv.*, 4(97), 54282–54299.
4. Lambat, T. L., Mahmood, S. H., Ledade, P. V., & Banerjee, S. (2020). Microwave Assisted One-Pot Multicomponent Synthesis Using ZnO- β Zeolite Nanoparticle: An Easy Access to 7-Benzodioxolo[4,5-b]xanthene-dione and 4-Oxo-tetrahydroindole Scaffolds. *ChemistrySelect*, 5(28), 8864–8874.
5. Dhananjaya, G., Dhanunjaya Rao, A. V., Amirul Hossain, K., Rao Anna, V., & Pal, M. (2020). In silico studies and β -cyclodextrin mediated neutral synthesis of 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles of potential biological interest. *Tetrahedron Letters*, 151972.
6. Dinne, N. K. R., Mekala, R., Reddy, S. P., Sessa Siva, G. Y., & Kothapalli Bannoath, C. (2018). Wang resin-supported sulfonic acid-catalyzed multicomponent reaction in water leading to 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindole derivatives. *Synthetic Communications*, 48(13), 1649–1656.
7. Jiang, B., Yi, M.-S., Shi, F., Tu, S.-J., Pindi, S., McDowell, P., & Li, G. (2012). A multi-component domino reaction for the direct access to polyfunctionalized indoles via intermolecular allylic esterification and indolation. *Chem. Commun.*, 48(6), 808–810.
8. Yan, C.-G., & Jiang, Y.-H. (2016). Three-Component Reaction for the Convenient Synthesis of Functionalized 3-{1-[2-(1H-Indol-3-yl)ethyl]-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indol-3-yl}indolin-2-ones. *Synthesis*, 48(18), 3057–3064.
9. Feng, X., Wang, J., Lin, W., Zhang, J., Huang, Z., & Shi, D. (2014). Catalyst-Free Reaction in Water: Synthesis of Functionalized Tetrahydroindole Derivatives via Three-Component Domino Reaction. *Chinese Journal of Chemistry*, 32(9), 889–896.

10. Khalafy, J., Etivand, N., Dilmaghani, S., Ezzati, M., & Marjani, A. P. (2014). A convenient and mild synthesis of new 2-aryl-3-hydroxy-6,7-dihydro-1H-indol-4(5H)-ones via a one-pot, three-component reaction in water. *Tetrahedron Letters*, 55(28), 3781–3783.
11. Bhat, S. I., & Trivedi, D. R. (2013). A catalyst- and solvent-free three-component reaction for the regioselective one-pot access to polyfunctionalized pyrroles. *Tetrahedron Letters*, 54(41), 5577–5582.
12. Maity, S., Pathak, S., & Pramanik, A. (2013). Synthesis of 1,2-Diaryl-1H-indol-4-ols and 1,2-Diaryl-7-ethoxy-1,5,6,7-tetrahydroindol-4-ones from Arylglyoxals and Enamines through Domino Reactions. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(12), 2479–2485.
13. Pathak, S.; Das, D.; Kundu, A.; Maity, S.; Guchhait, N.; Pramanik, A. Synthesis of 4-hydroxyindole fused isocoumarin derivatives and their fluorescence “Turn-off” sensing of Cu(II) and Fe(III) ions. *RSC Adv.* 2015, 5, 17308–17318.
14. Maity, S., Pathak, S., & Pramanik, A. (2014). Substituted Benzo[a]carbazoles and Indoleacetic Acids from Arylglyoxals and Enamines through Domino Condensation, Thermal Cyclization, and Aromatization. *European Journal of Organic Chemistry*, 2014(21), 4651–4662.
15. Tobinaga, S.; Murase, M.; Hosaka, T. An Easy Synthesis of 4-Alkylthioindoles. *Heterocycles* 1990, 30, 905.
16. Kozikowski, A.P.; Greco, M.N.; Springer, J.P. Synthetic studies in the indole series. Preparation of the unique antibiotic alkaloid chuangxinmycin by a nitro group displacement reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7622–7626.
17. Remers, W.A.; Roth, R.H.; Weiss, M.J. Synthesis of indoles from 4-oxo-4,5,6,7-tetrahydroindoles. 4. Tricyclic heterocycles. *J. Med. Chem.* 1971, 14, 860–862.
18. Martínez, R.; Oloarte, J.S.; Avila, G. 1,3-cyclohexanedione as the precursor of C4X-C6-C4Y systems. Synthesis of pyrrolo[2,3-e]indoles and thieno[2,3-e]indoles. *J. Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 585–589.
19. Spyridonidou, K.; Foustieris, M.; Antonia, M.; Chatzianastasiou, A.; Papapetropoulos, A.; Nikolaropoulos, S. Tricyclic indole and dihydroindole derivatives as

new inhibitors of soluble guanylate cyclase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 4810–4813.

20. Maeda, S., Komagawa, S., Uchiyama, M., & Morokuma, K. (2010). Finding Reaction Pathways for Multicomponent Reactions: The Passerini Reaction is a Four-Component Reaction. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(3), 644–649.

21. Ramozzi, R., & Morokuma, K. (2015). Revisiting the Passerini Reaction Mechanism: Existence of the Nitrilium, Organocatalysis of Its Formation, and Solvent Effect. *The Journal of Organic Chemistry*, 80(11), 5652–5657.

22. Peng, Y., Song, G., & Dou, R. (2006). Surface cleaning under combined microwave and ultrasound irradiation: flash synthesis of 4H-pyrano[2,3-c]pyrazoles in aqueous media. *Green Chemistry*, 8(6), 573.

23. Akunuri, R., Vadakattu, M., Bujji, S., Veerareddy, V., Madhavi, Y. V., & Nanduri, S. (2021). Fused-azepinones: Emerging scaffolds of medicinal importance. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 220, 113445.

24. Holth, T. A. D., Hutt, O. E., & Georg, G. I. (2015). Beckmann Rearrangements and Fragmentations in Organic Synthesis. *Molecular Rearrangements in Organic Synthesis*, 111–150.

25. Srivastava, S., & Kaur, K. (2020). Beckmann rearrangement catalysis: A Review of Recent advances. *New Journal of Chemistry*.

26. Sharma, D., Kumar, M., Kumar, S., Bhattacharjee, D., Shil, A. K., Mehta, M., & Das, P. (2023). β -Enaminones from cyclohexane-1,3-diones: Versatile precursors for nitrogen and oxygen-containing heterocycles synthesis. *Synthetic Communications*, 53(13), 953–993.

27. Bayat, M., Nasri, S., & Notash, B. (2017). Synthesis of new 3-cyanoacetamide pyrrole and 3-acetonitrile pyrrole derivatives. *Tetrahedron*, 73(11), 1522–1527.

28. Hai Truong Nguyen, Phat Ngoc Nguyen. (2023). Synthesis of benzo[a]carbazole derivatives via intramolecular cyclization using Brønsted acidic carbonaceous material as the catalyst. *RSC Adv.*, 2023, 13, 28623.

29. Li, R.-K., Yang, Q.-L., Liu, Y., Li, D.-W., Huang, N.-Y., & Liu, M. *Chinese Chemical Letters*, 27(3), 345–348.

ДОДАТКИ

Додаток А Спектри Н¹ ЯМР

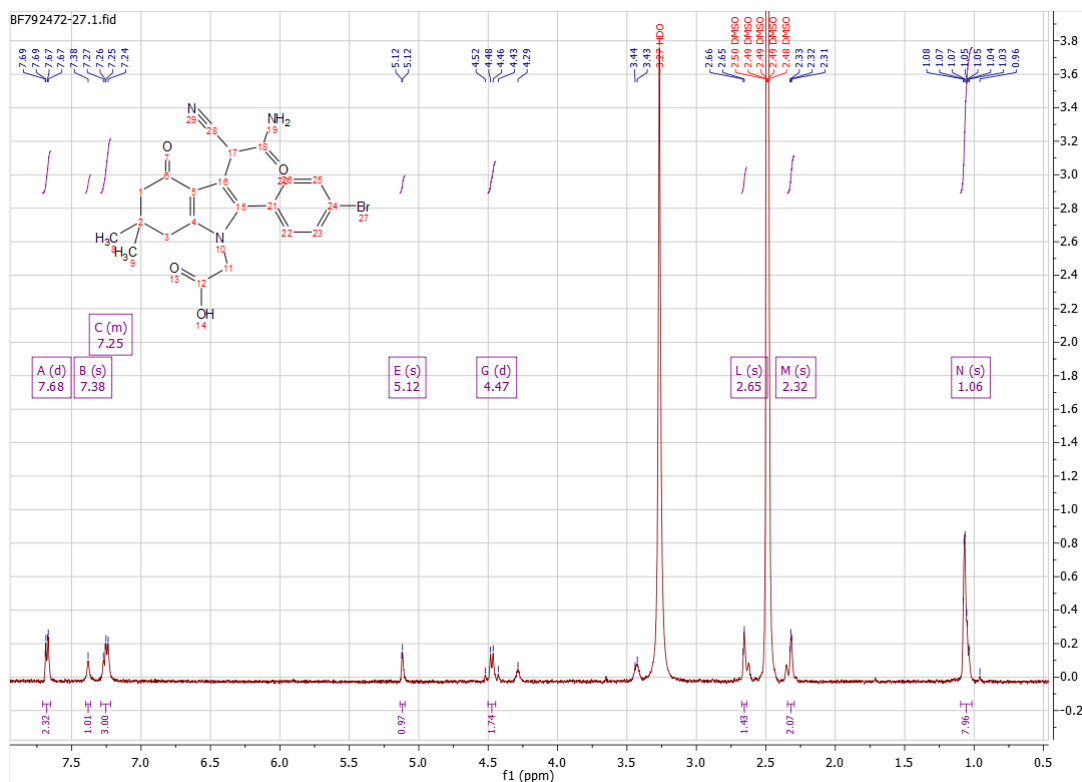


Рисунок А 1. Сепектр Н¹ ЯМР речовини 10а

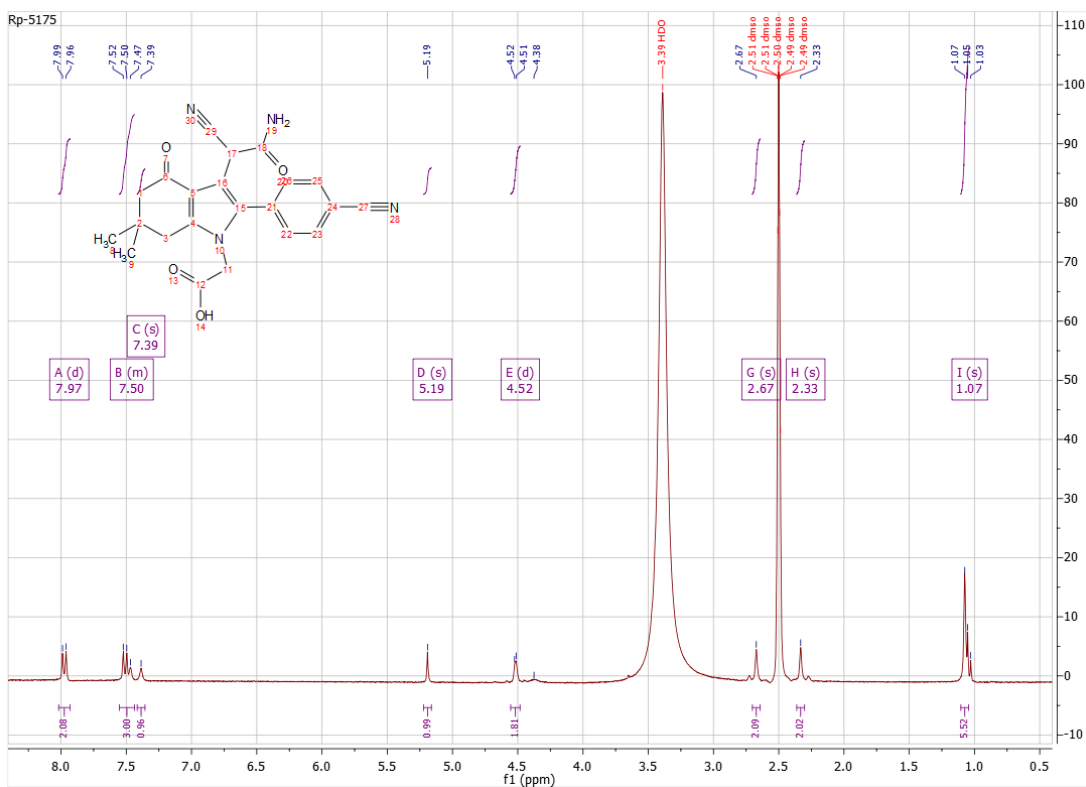
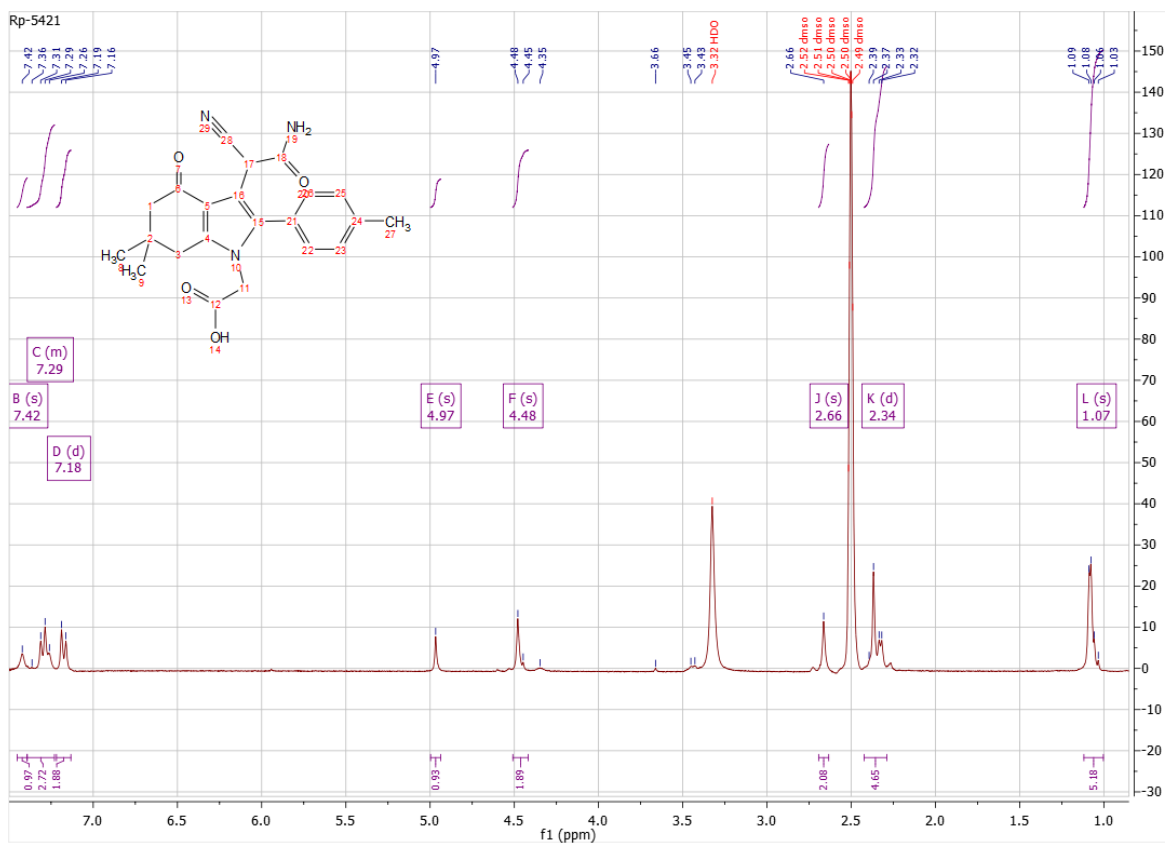
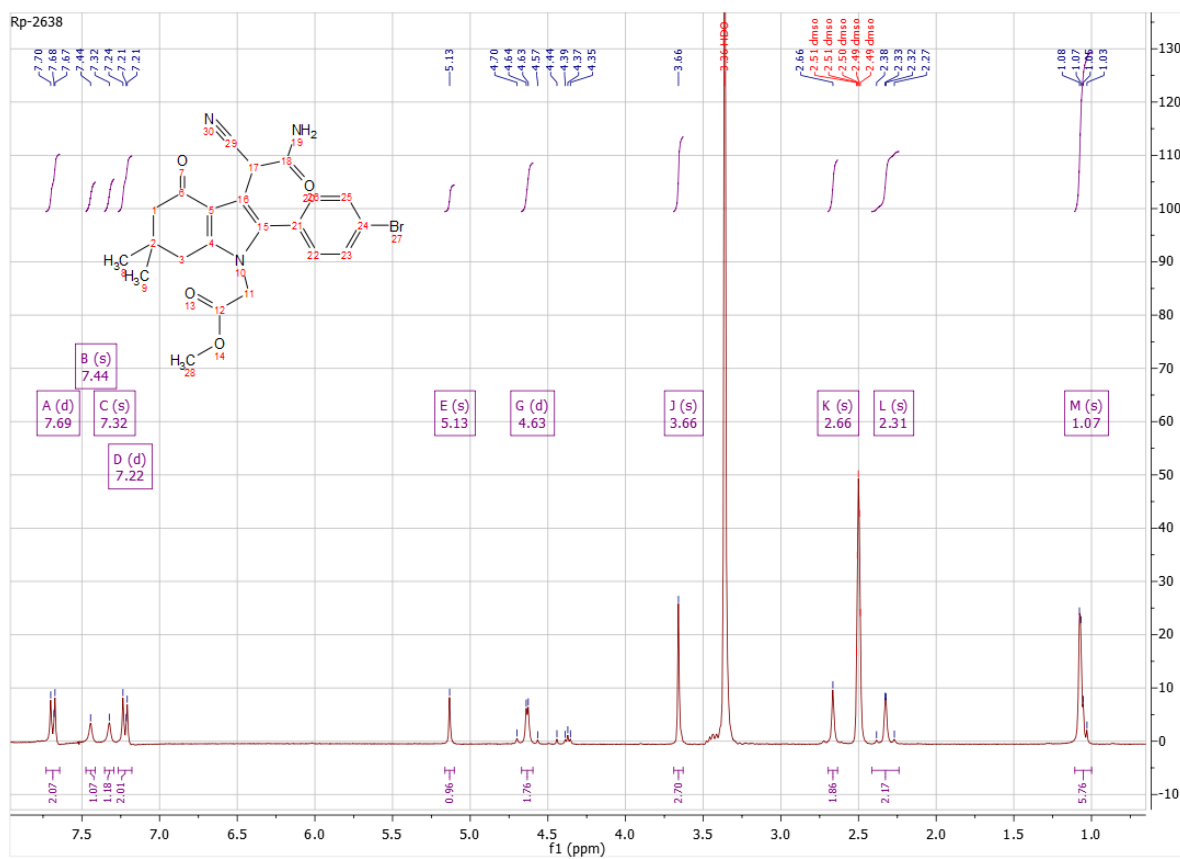
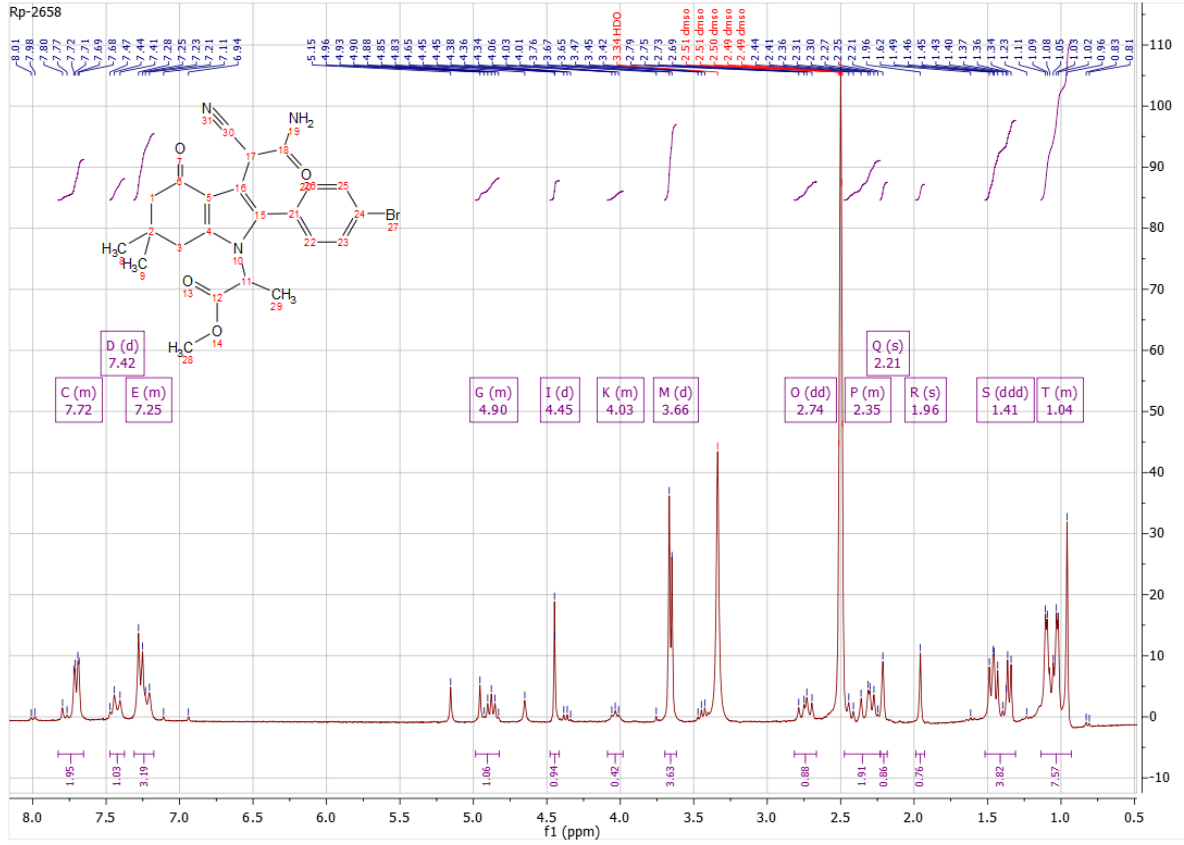
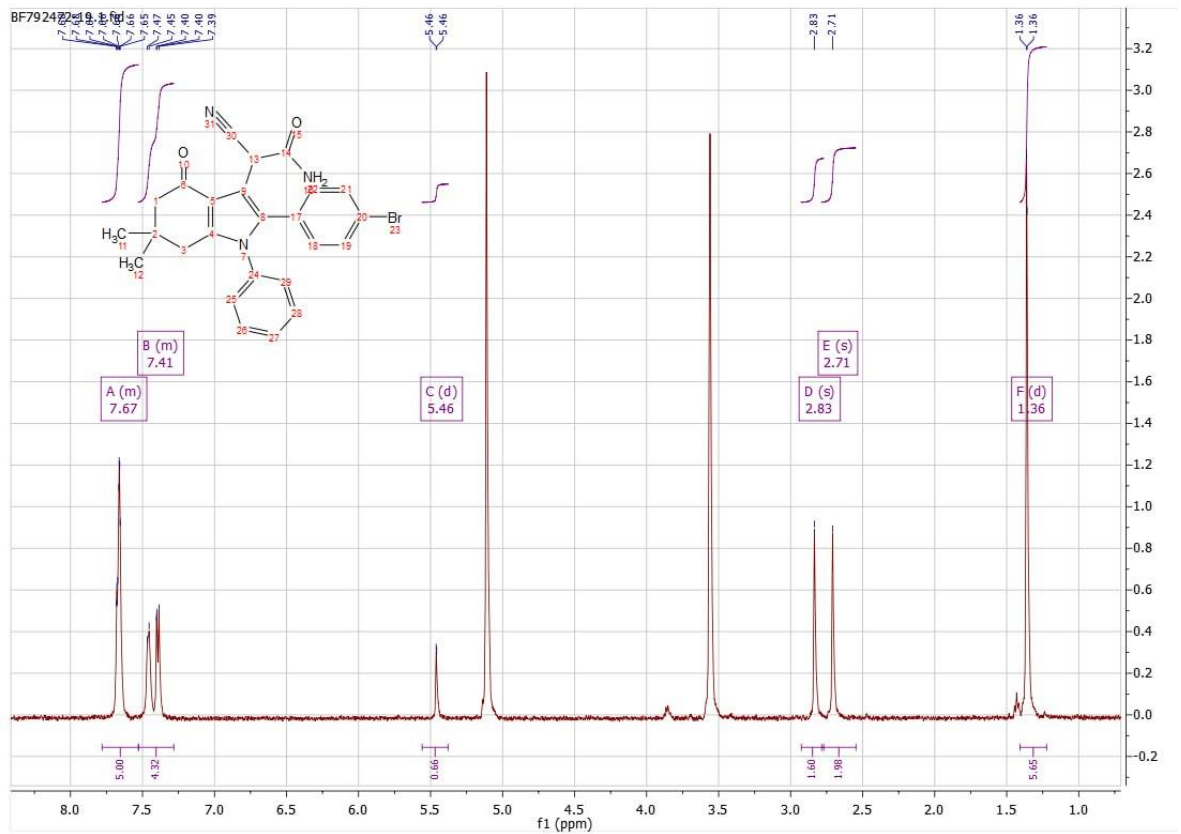
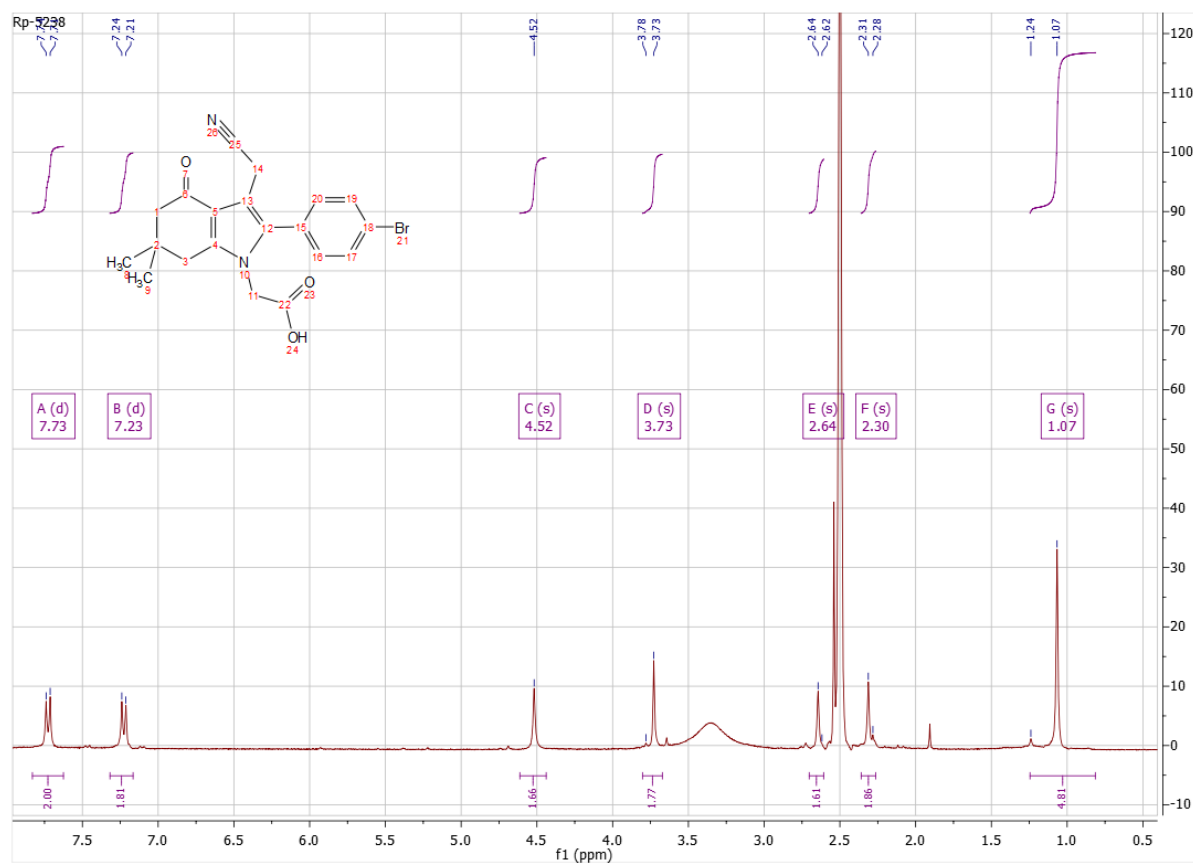
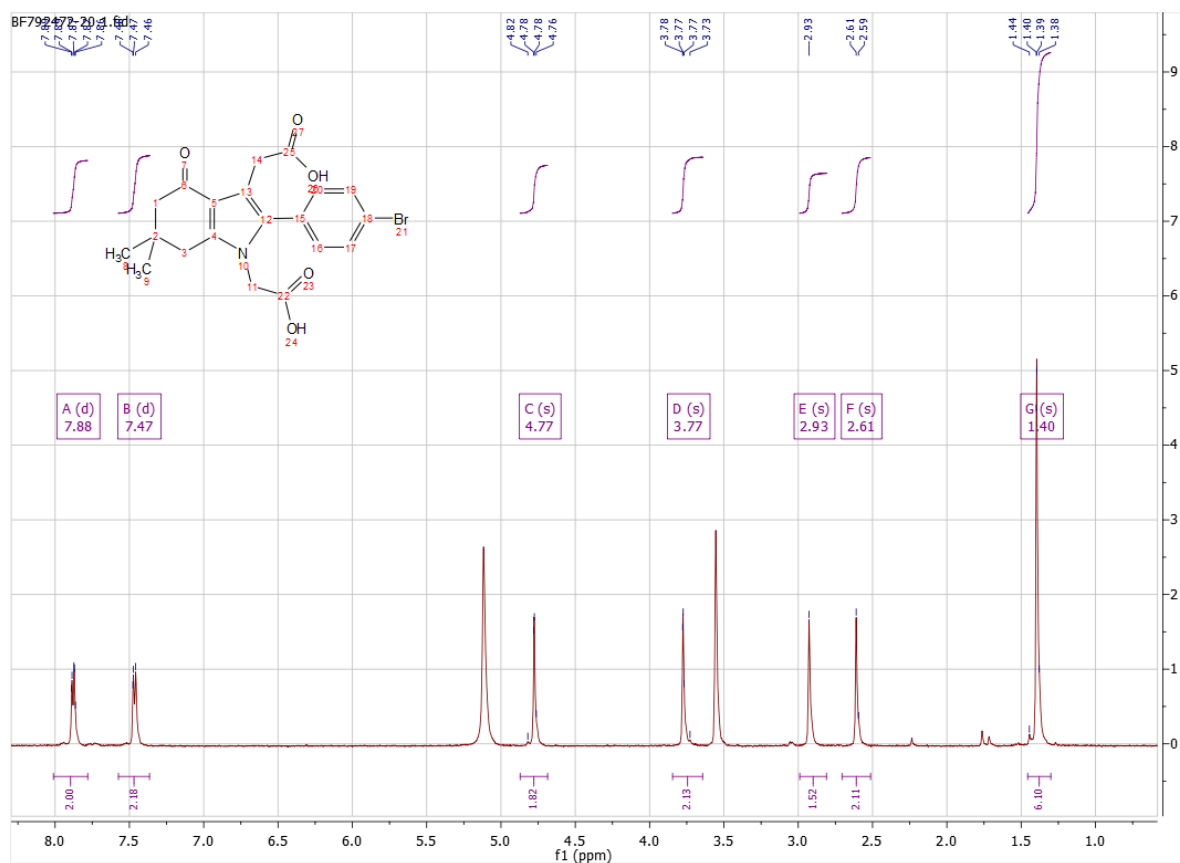
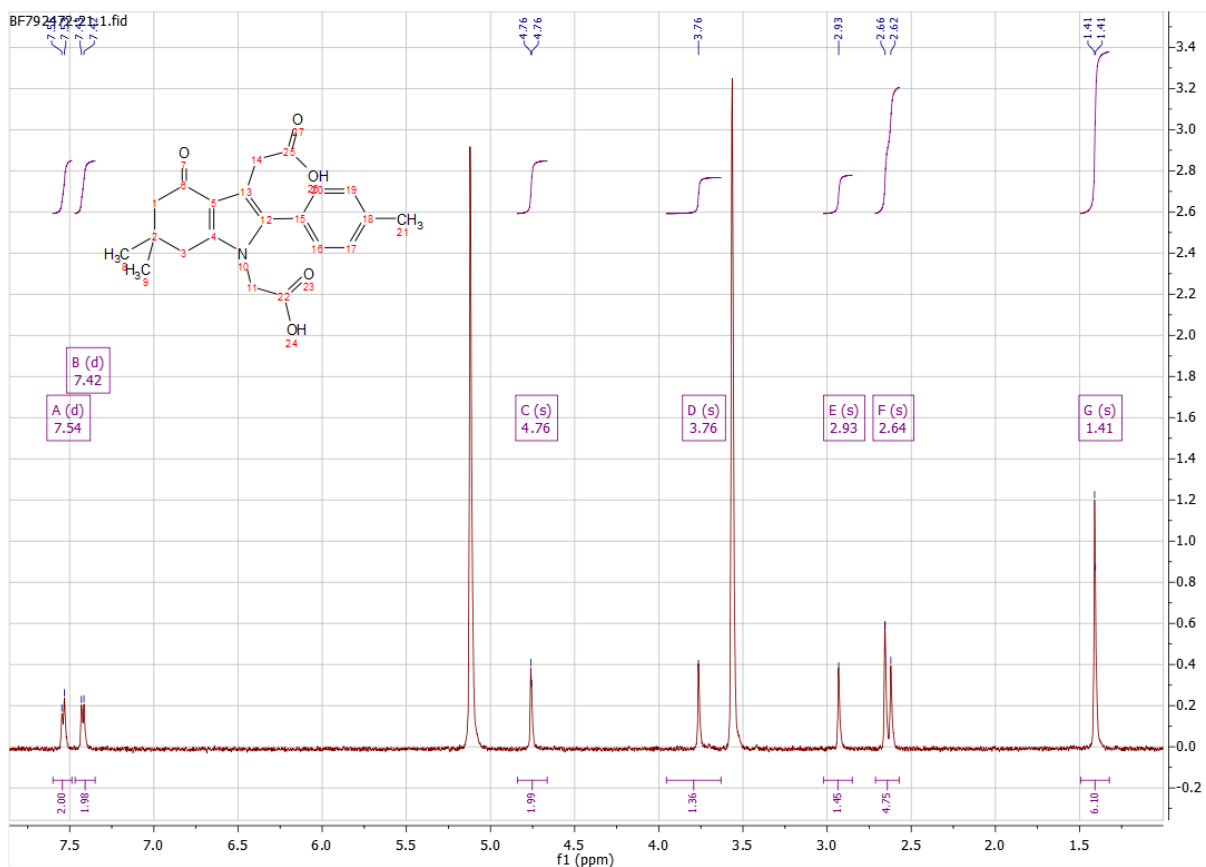
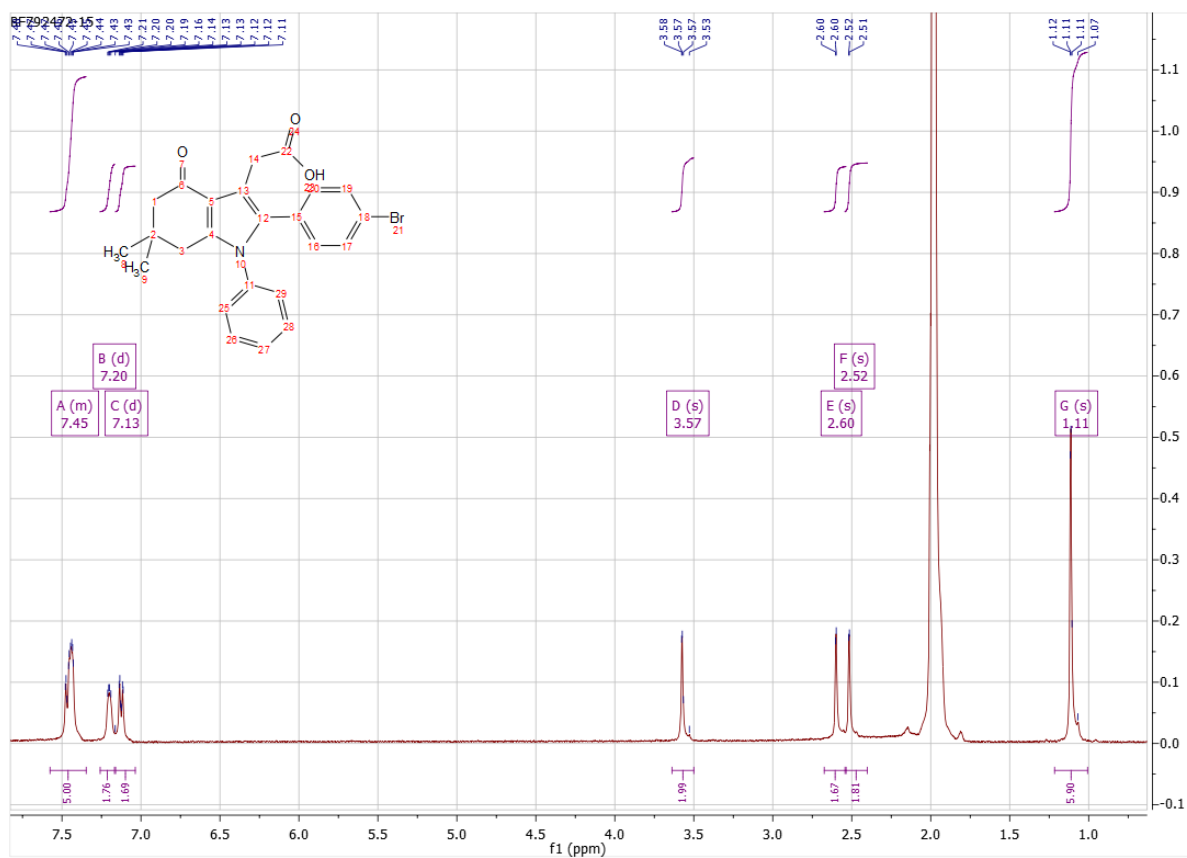


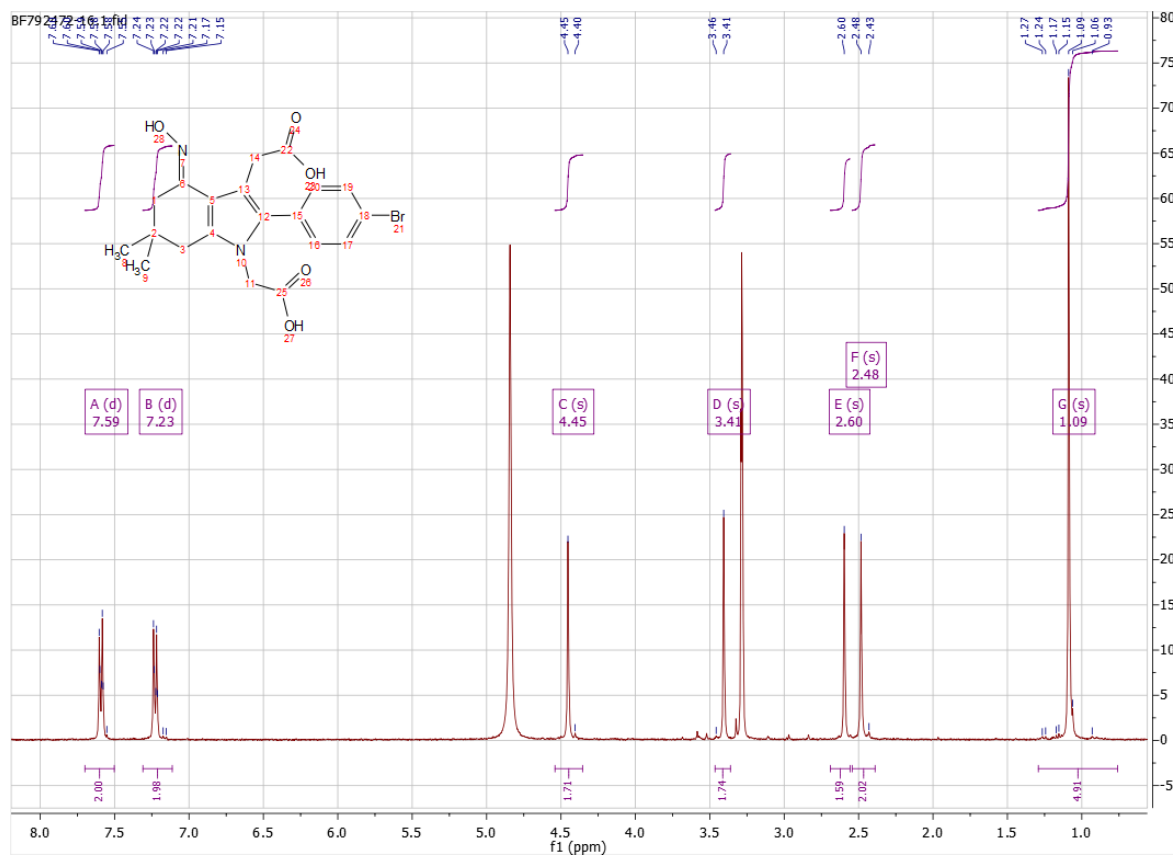
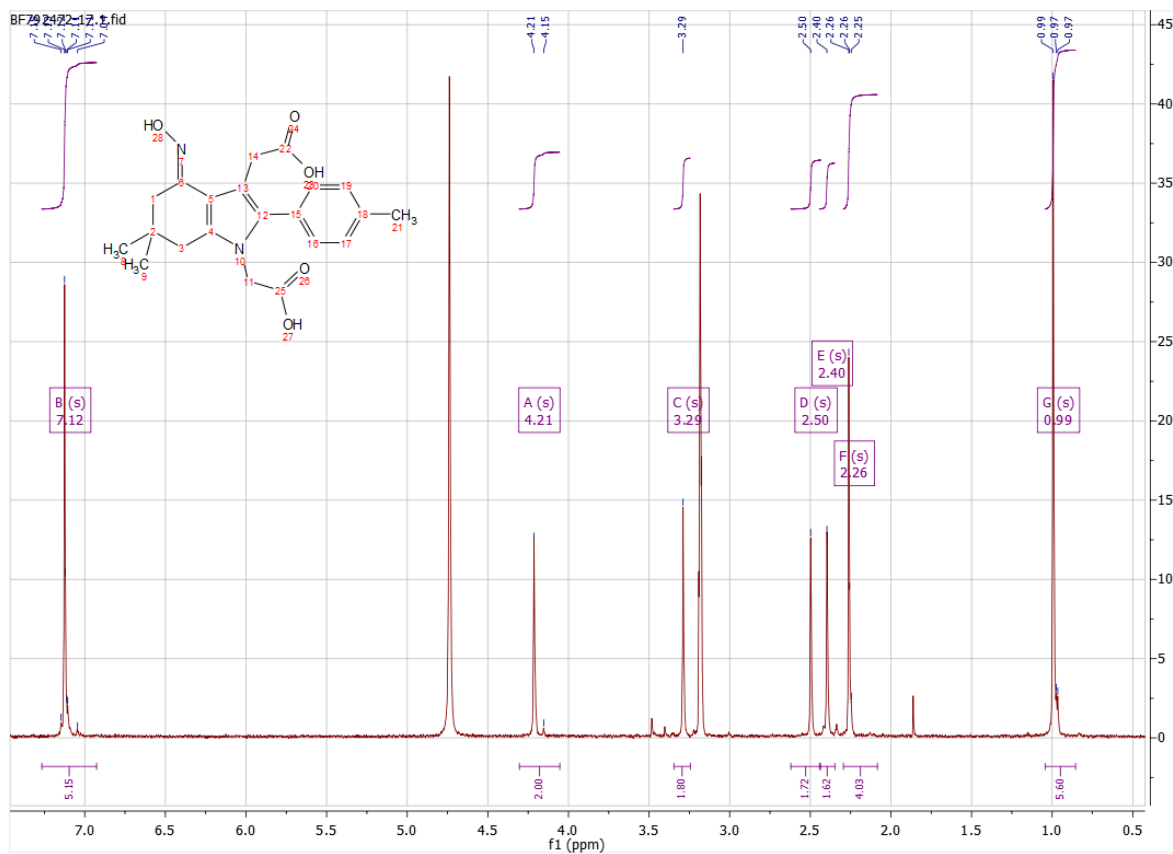
Рисунок А 2. Сепектр Н¹ ЯМР речовини 10б

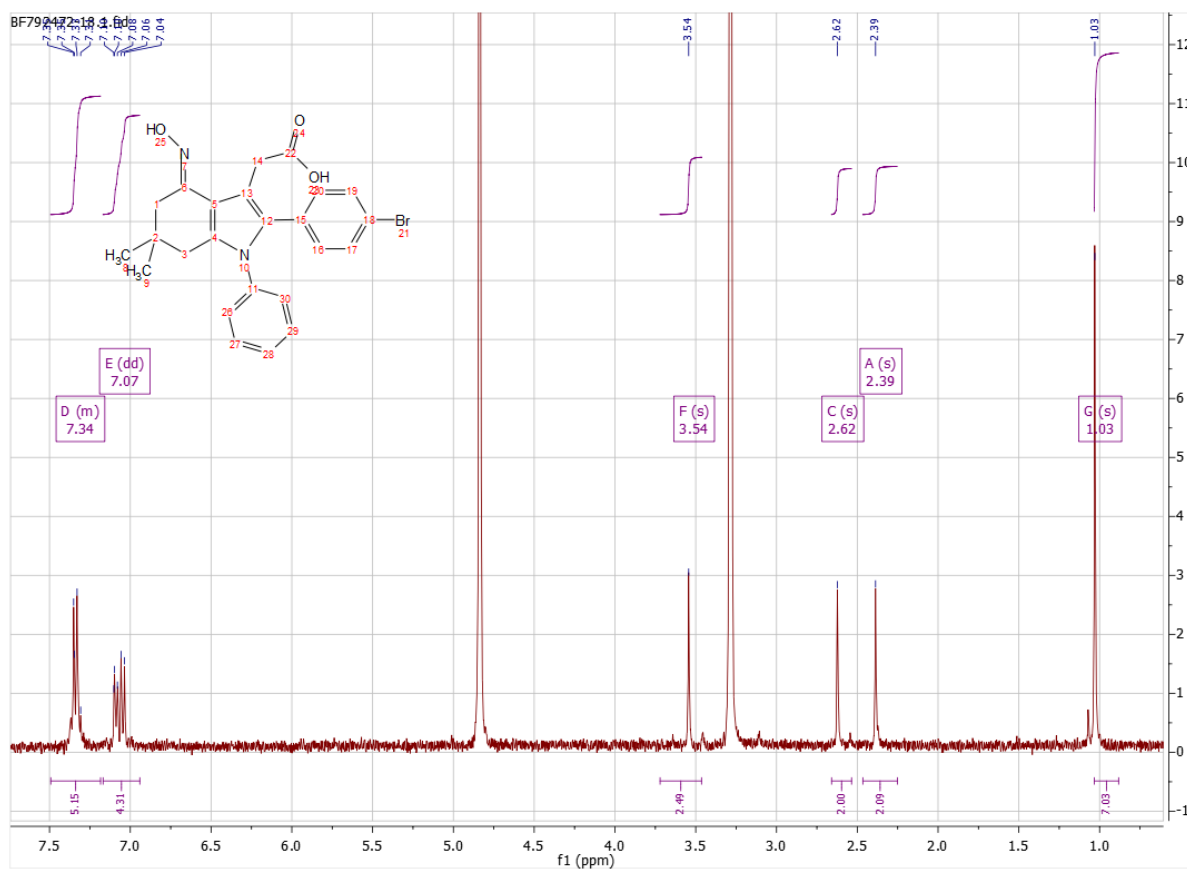
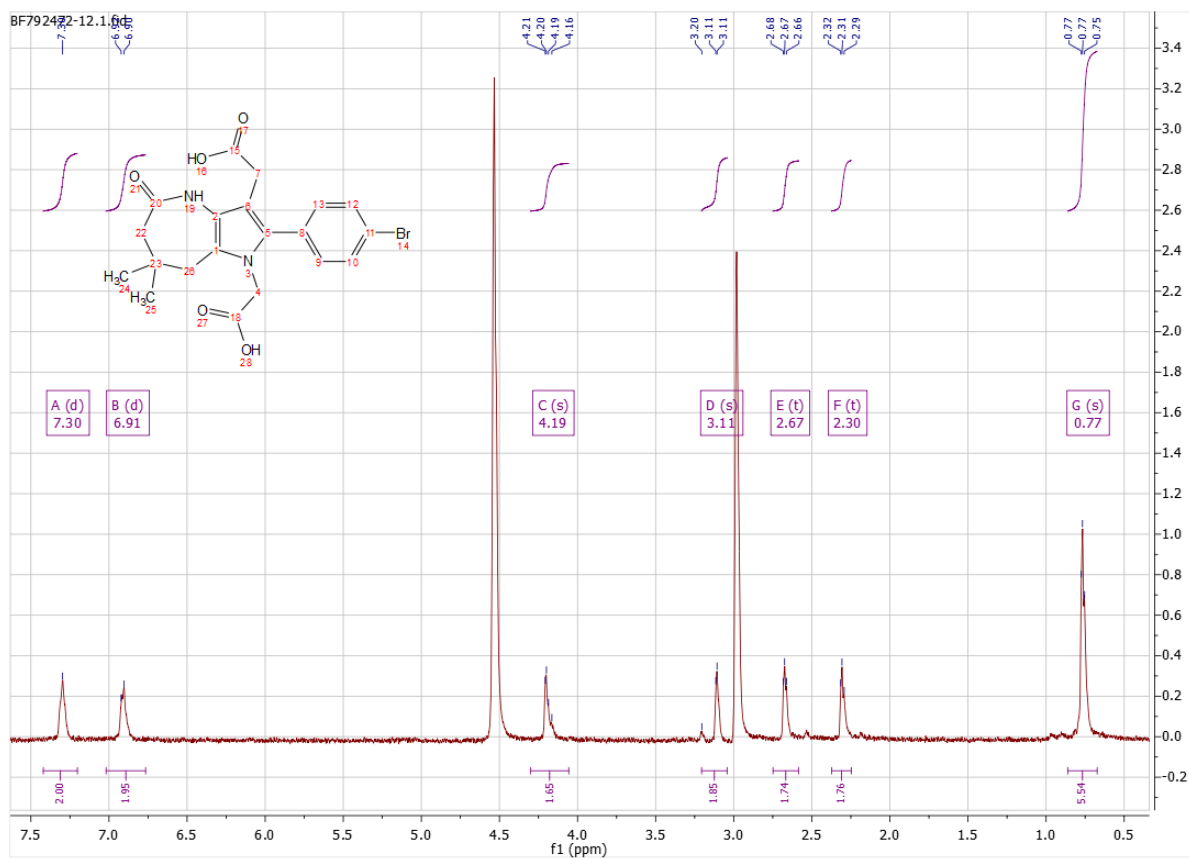
Рисунок А 3. Сепектр H^1 ЯМР речовини 10сРисунок А 4. Сепектр H^1 ЯМР речовини 10ф

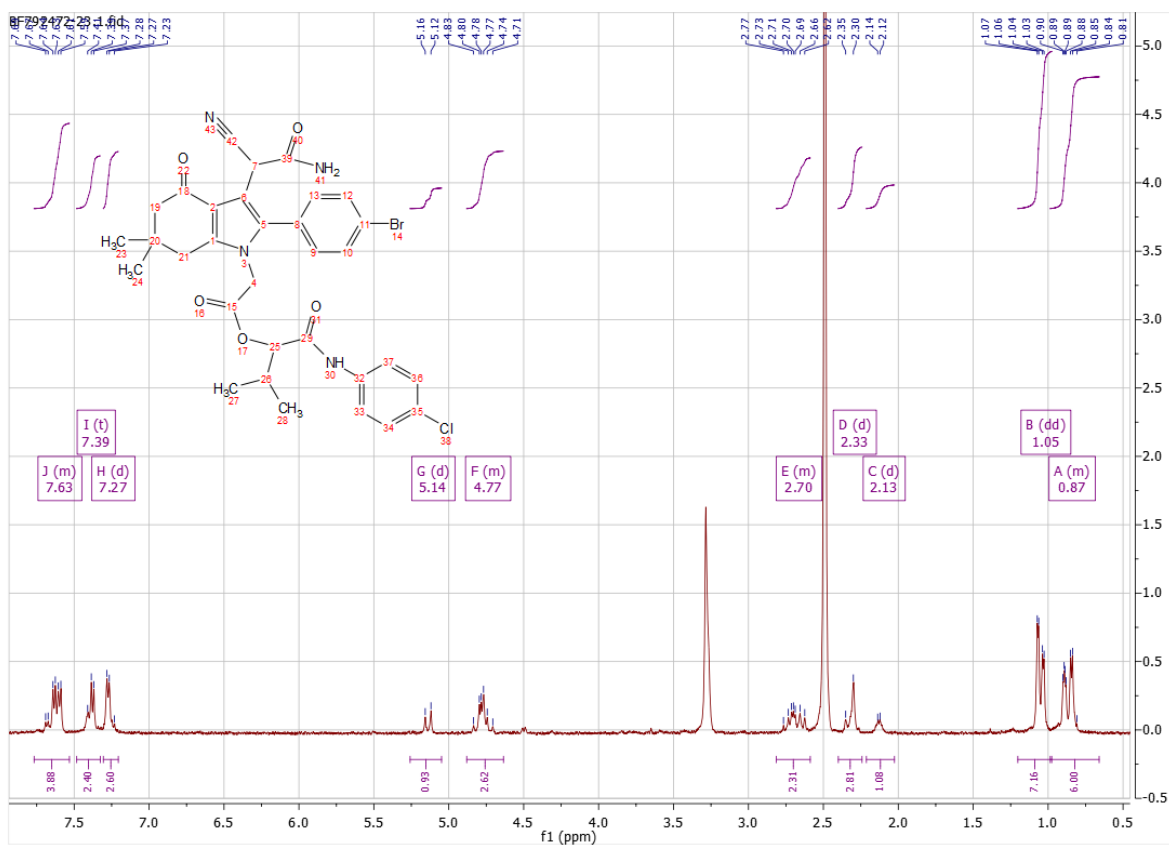
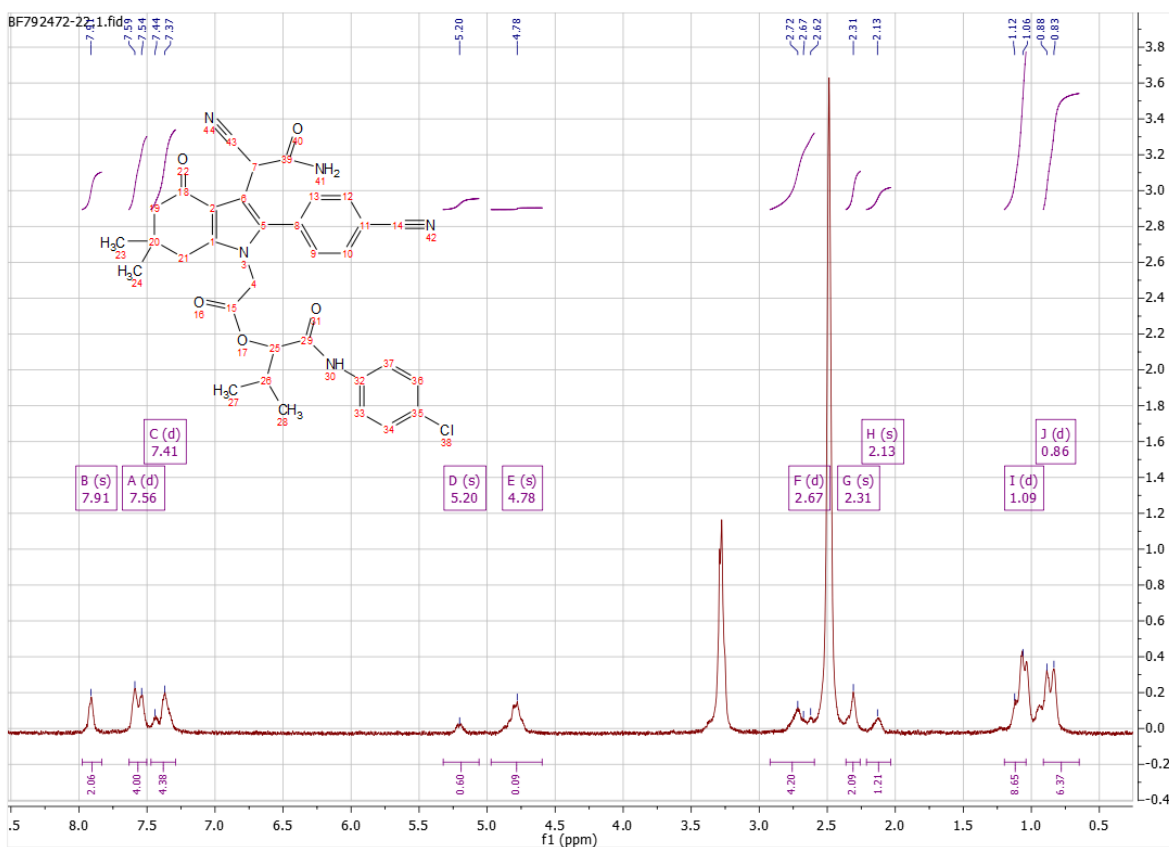
Рисунок А 5. Сепектр H^1 ЯМР речовини 10gРисунок А 6. Сепектр H^1 ЯМР речовини 10h

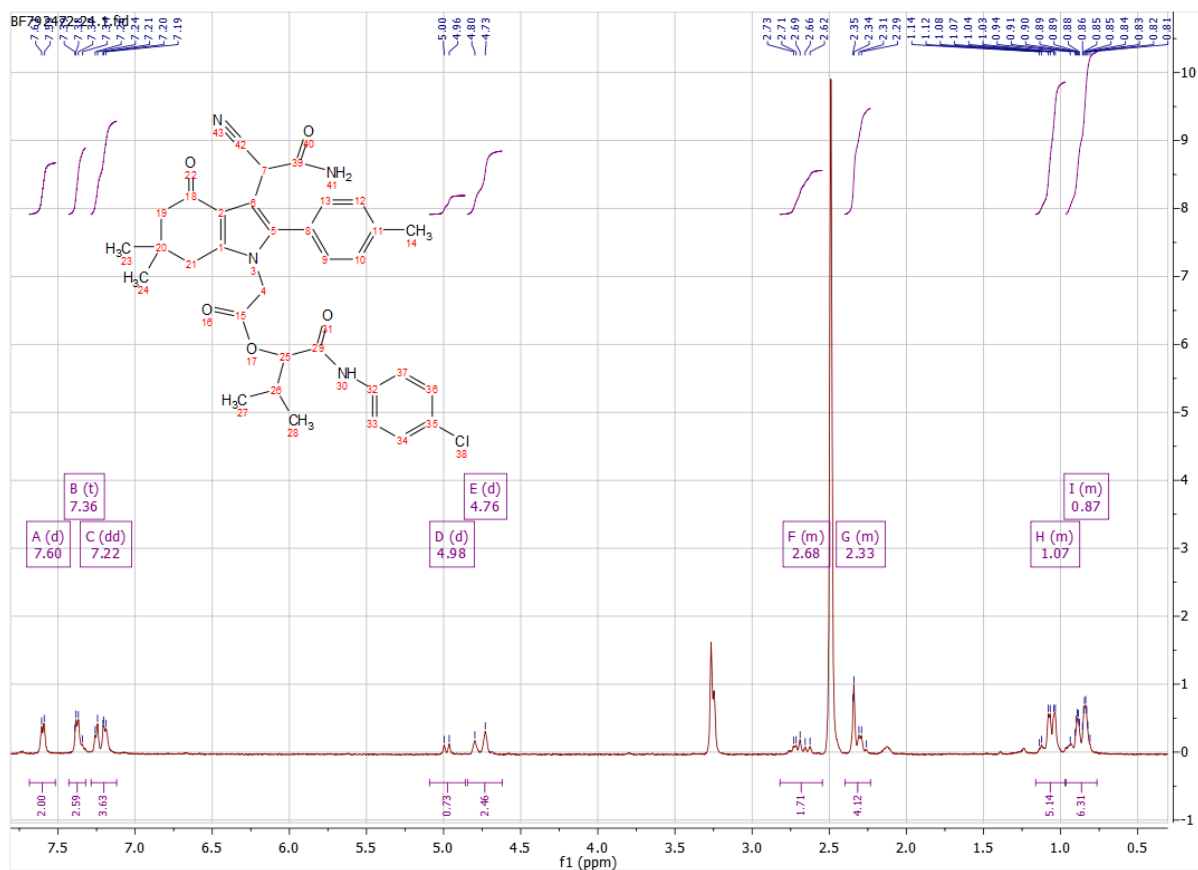
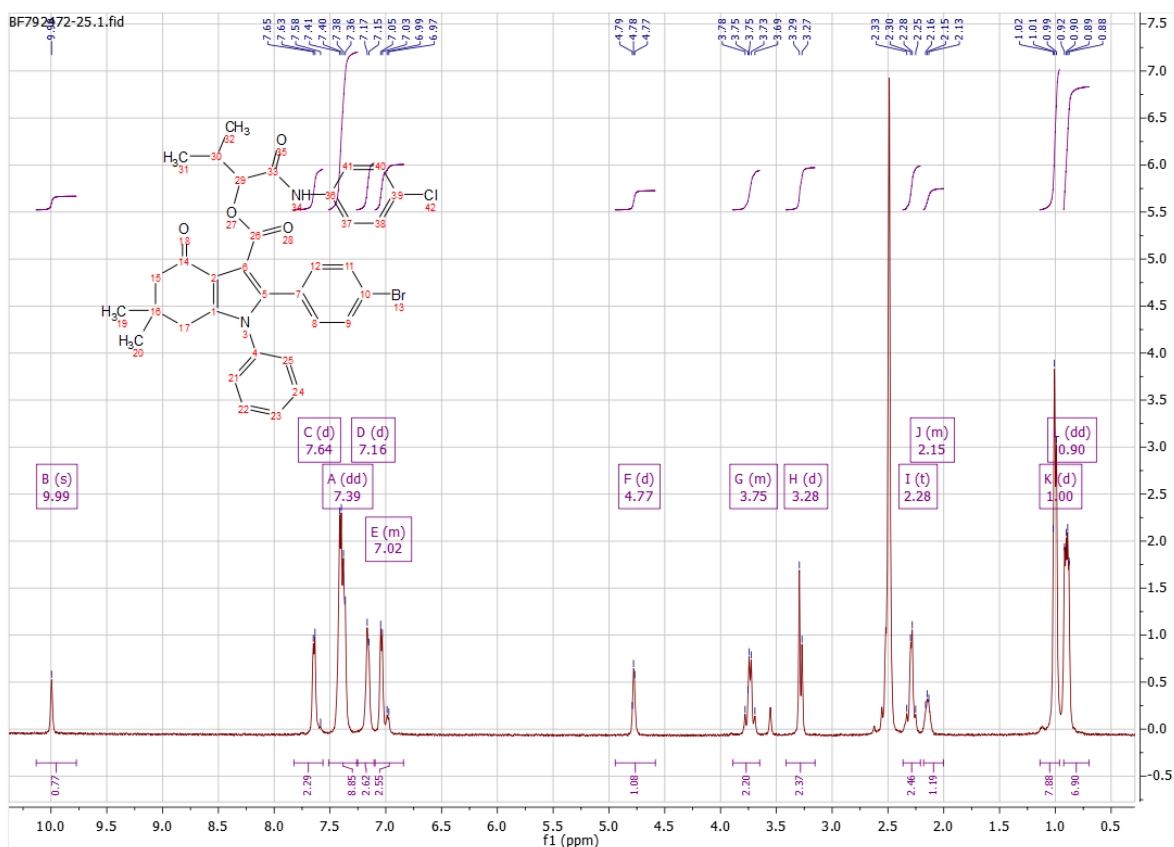
Рисунок А 7. Сепектр H^1 ЯМР речовини 12аРисунок А 8. Сепектр H^1 ЯМР речовини 13а

Рисунок А 9. Сепектр H^1 ЯМР речовини 13bРисунок А 10. Сепектр H^1 ЯМР речовини 13c

Рисунок А 11. Сепектр H^1 ЯМР речовини **14a**Рисунок А 12. Сепектр H^1 ЯМР речовини **14b**

Рисунок А 13. Сепектр H^1 ЯМР речовини 14сРисунок А 14. Сепектр H^1 ЯМР речовини 15

Рисунок А 15. Селектр Н¹ ЯМР речовини **18a**Рисунок А 16. Селектр Н¹ ЯМР речовини **18b**

Рисунок А 17. Сепектр ^1H ЯМР речовини **18c**Рисунок А 18. Сепектр ^1H ЯМР речовини **18d**

Додаток Б Дані NOE-спектроскопії

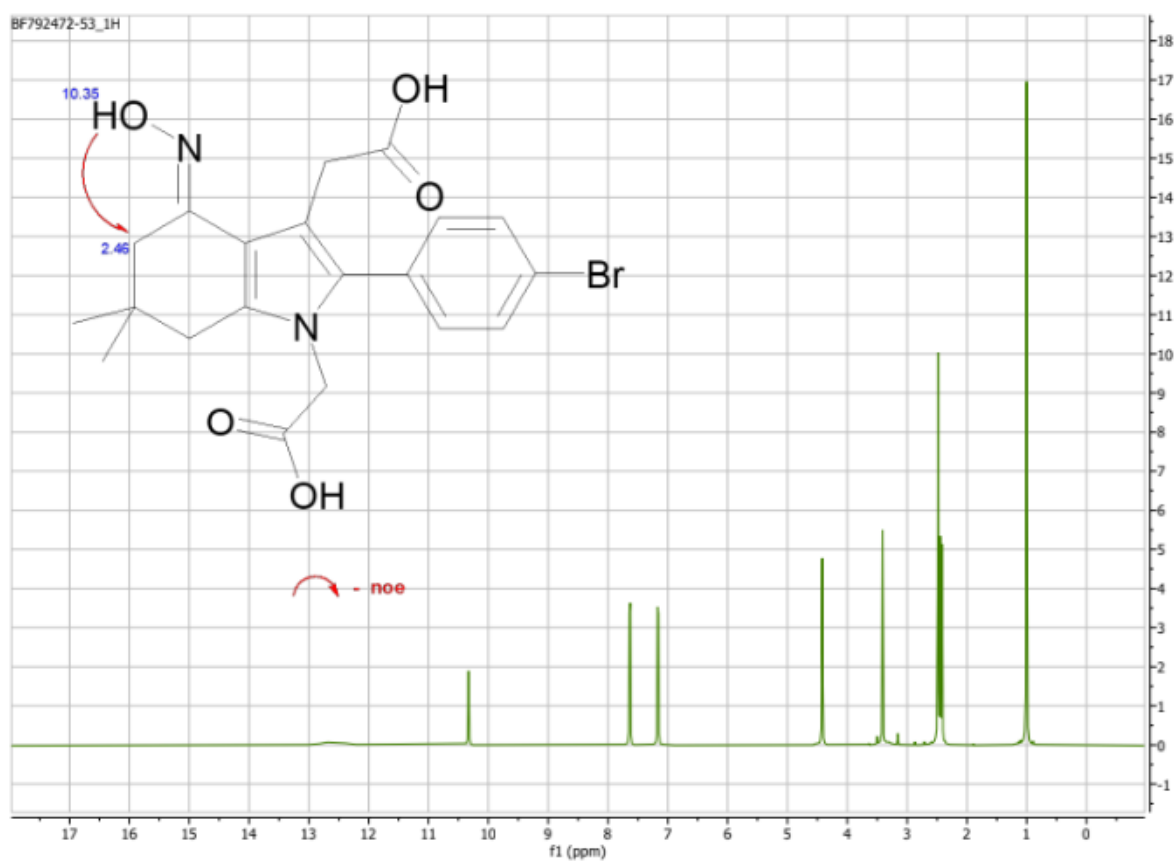


Рисунок Б 1

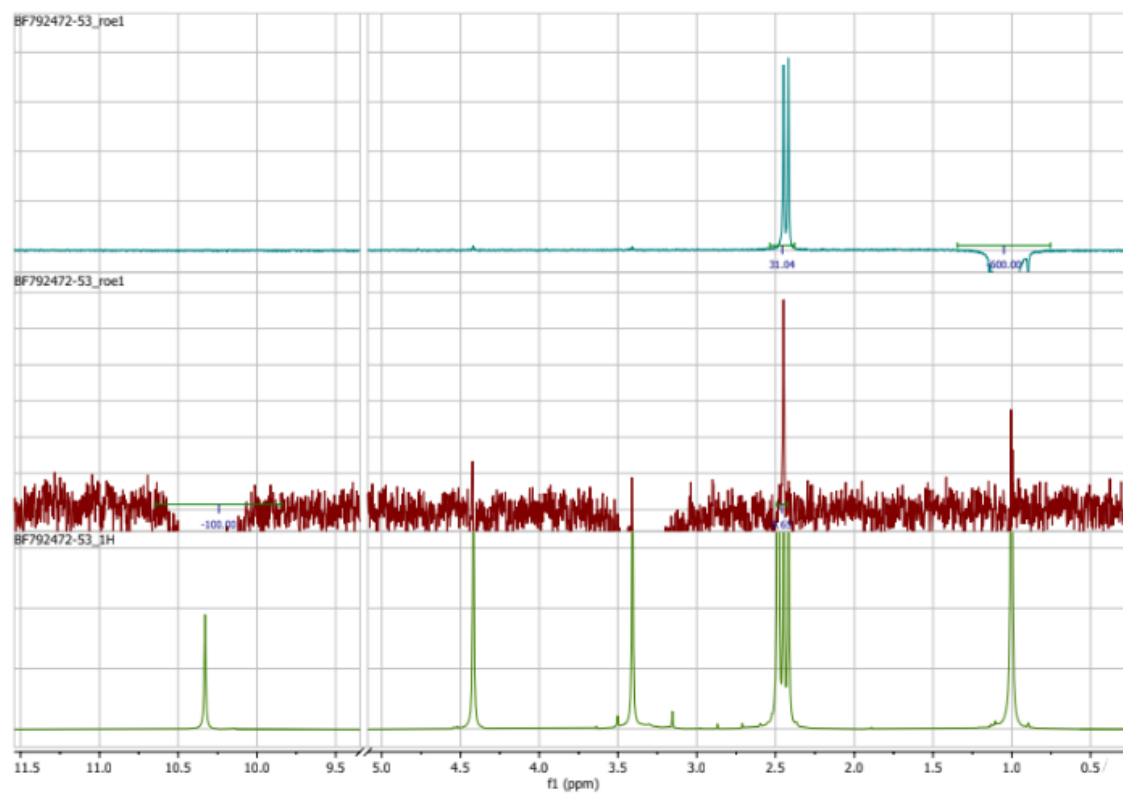


Рисунок Б 2

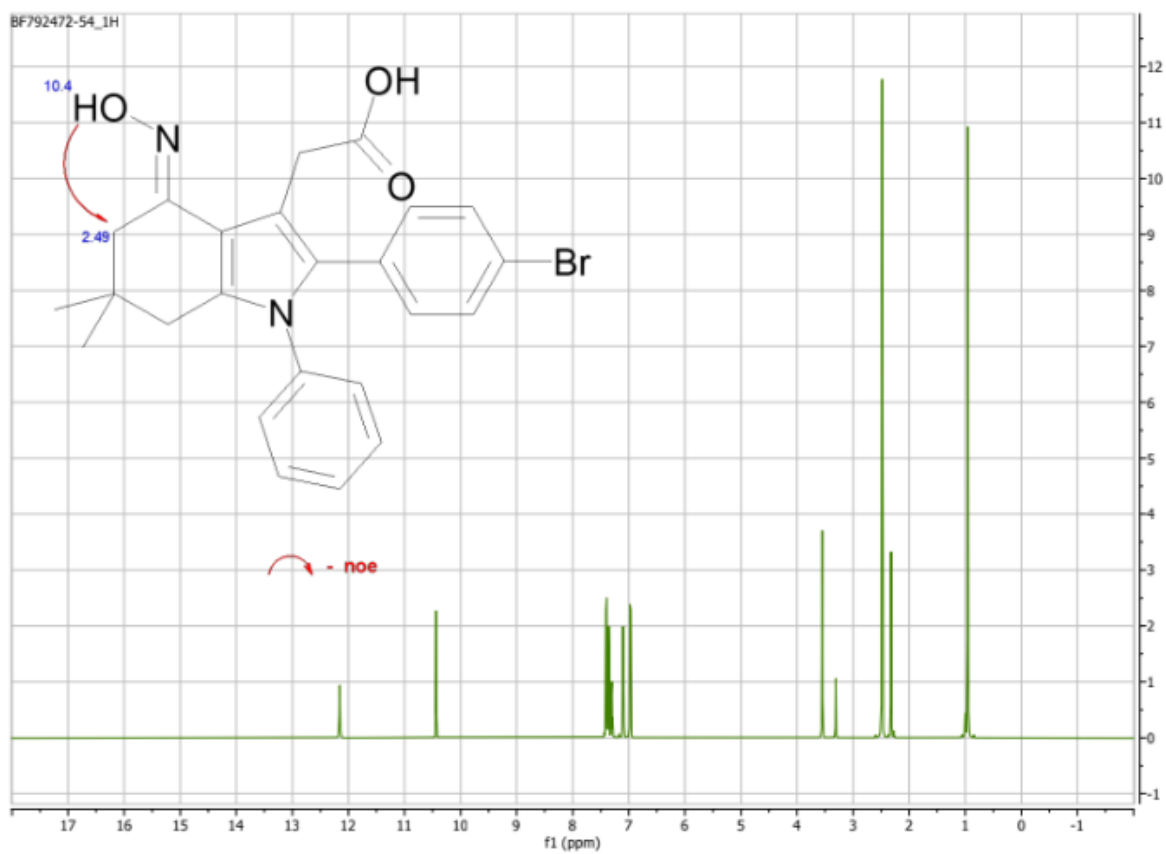


Рисунок Б 3

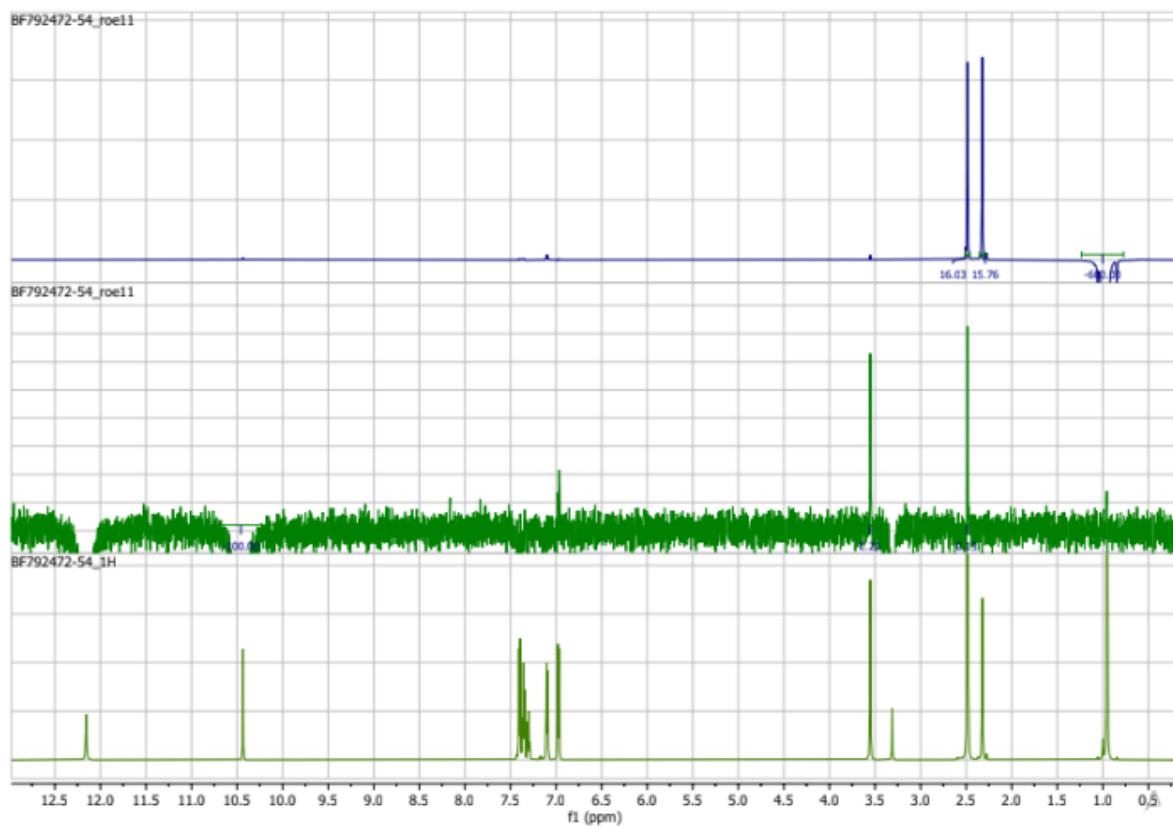


Рисунок Б 4