УДК 547.057, 547.7/.8, 547.1'1.

Синтез (индолил-3)перфторалкилкарбинолов путем взаимодействия индолов с перфторированными альдегидами

Гусев Д.В., Беляева Е.В., Сиган А.Л., Чкаников Н.Д..

ФГБУ ИНЭОС им. А. Н. Несмеянова РАН, 119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28

e-mail: faftor.belyaeva@mail.ru

Аннотация: *Показано что (индолил-3)перфторалкилкарбинолы могут быть получены путем некаталитического селективного гидроксиалкилирования индолов перфторалифатическими альдегидами с различной длиной углеродной цепи или их полуацеталями.*

Ключевые слова: *перфторалифатические альдегиды, гидроксиалкилирование, индолы, индолил-3-карбинолы*

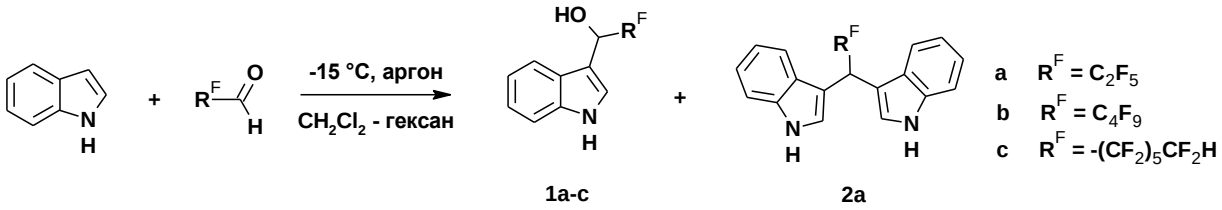
(Индолил-3)перфторалкилкарбинолы с различной конфигурацией перфторалифатической части (R^F) имеют практическое значение в качестве предшественников для получения различных биологически активных соединений [1-4].

В литературе описано получение индолил-3-карбинолов с $R^F = CF_3$, гораздо меньше примеров с $R^F = C_2F_5$. Среди известных методов синтеза таких соединений следует выделить восстановление 3-ацилиндолов [5-7], присоединение реактива Руперта к индолил-3-карбальдегиду и его производным [8, 9], присоединение перфторалифатических альдегидов и их производных к индолу под действием различных катализаторов с возможностью получения оптически чистых индолил-3-карбинолов [10-12], а также гидроксиалкилирование индолов полифторалифатическими спиртами в присутствии радикальных инициаторов [13]. В нескольких работах упоминается некаталитическое взаимодействие трифторацетальдегида с индолом при комнатной температуре [14] и при нагревании [15]. Примеров реакции длинноцепочечных перфторалифатических альдегидов с индолами в литературе не найдено, поэтому изучение таких реакций расширяет возможности синтетического использования перфторалифатических карбонильных соединений.

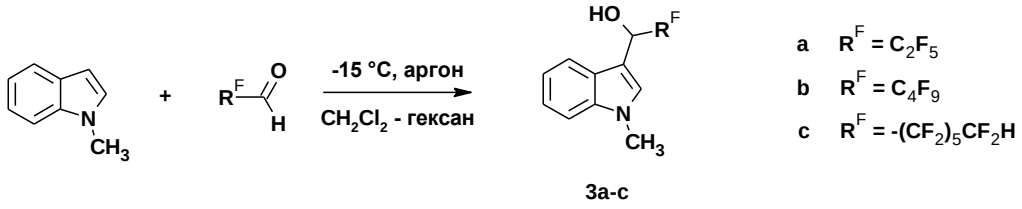
В данной работе показано, что при взаимодействии индола или N-метилиндола с перфторалифатическими альдегидами в инертной атмосфере и без использования катализаторов наблюдается образование соответствующих индолил-3-карбинолов (**1a-c и 3a-c**) с выходами 41-69%. Как известно, перфторалифатические альдегиды, особенно с короткой перфторуглеродной цепью, являются летучими, гигроскопичными и светочувствительными соединениями, поэтому реакции с ними проводились без доступа света, в инертной атмосфере и при пониженной температуре. Кроме того, тщательный

подбор растворителя позволил максимально упростить процесс выделения продуктов реакции. Так, при использовании смесей хлористый метилен – гексан в различных сочетаниях (от 1:1 до 3:1) 3-замещенные продукты в большинстве случаев выпадали в осадок из реакционной смеси и не требовали дополнительной очистки.

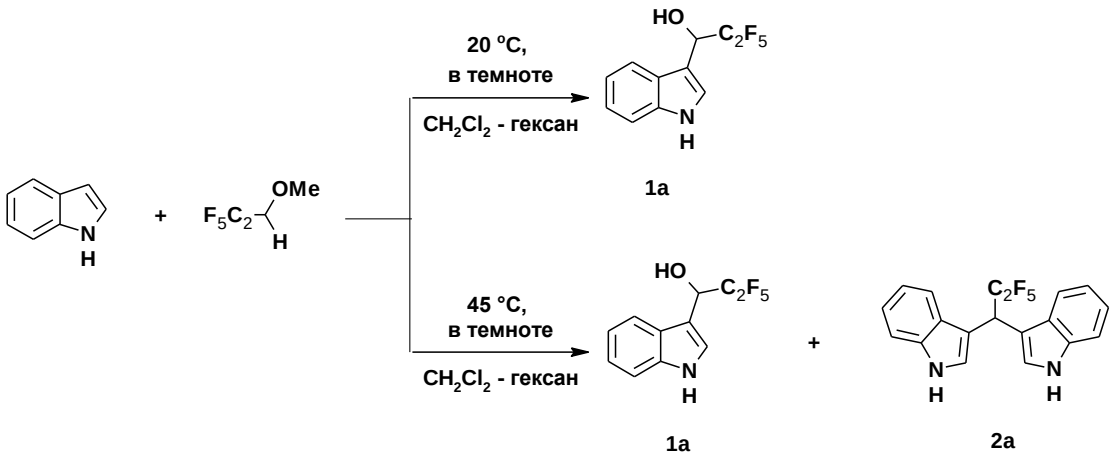
Следует отметить, что в случае реакции перфторпропаналя с незамещенным индолом кроме основного индолил-3-карбинола **1a** в качестве побочного образуется соединение **2a** - продукт конденсации **1a** со второй молекулой индола. В синтезе соединений **1b,c** образования побочных продуктов такого типа не наблюдалось. Такое отличие от **1a** может быть связано с тем, что **1b,c** выпадают в осадок из реакционной смеси, а **1a** остается в растворе и повышается вероятность его взаимодействия со второй молекулой индола.



Взаимодействие N-метилиндола с соответствующими альдегидами приводило к образованию только индолил-3-карбинолов (**3a-c**) с хорошими выходами (53-65%), которые существенно снижались при проведении реакций на воздухе.



Как уже отмечалось использование перфторалифатических альдегидов, особенно с короткой перфторуглеродной цепью, требует специальных условий хранения и проведения реакции. В связи с этим была исследована возможность использования в рассматриваемых реакциях в тех же условиях более стабильной метил полуацетали перфторпропаналя. Оказалось, что при низкой температуре (-15ºС, хлористый метилен-гексан=3:1, 3 дня) реакция с образованием **1a** (по данным ТСХ) протекает очень медленно, но без образования побочных продуктов.



С увеличением температуры до комнатной скорость реакции возрастала, выход продукта **1a** за то же время увеличивался до 15%, оставалось заметное количество непрореагировавшего индола, образования побочного продукта **2a** (по ТСХ) не наблюдалось. Это может быть связано с присутствием метанола, образующимся в процессе реакции. Наконец полная конверсия индола достигалась при нагревании смеси индола с метил полуацеталью в соотношении 1:2 до 45°С в запаянной ампуле, закрытой от света, в течение 30-ти часов с образованием смеси продуктов **1a** и **2a** в соотношении 2:3 (общий выход ~70%). По-видимому, значительное увеличение доли продукта **2a** в данном случае обусловлено повышением температуры реакции, что увеличивает вероятность конденсации **1a** со второй молекулой индола.

Таким образом, в данной работе показана принципиальная возможность некаталитического селективного гидроксиалкилирования индолов с использованием перфторальдегидов в мягких условиях, а полученные (индолил-3)перфторалкилкарбинолы могут найти применение в синтезе биологически активных соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{19}F регистрировали на спектрометрах Bruker AMX-400 и AMX-300 с частотой 400.13 и 376.50 МГц при 20 ^{0}C, отнесение сигналов проведено относительно сигнала остаточных протонов растворителя (dmso-d6) и трифторуксусной кислоты (TFA) в качестве внешнего стандарта.

Масс-спектры (EI-DIP) регистрировали на масс-спектрометре Finnigan Polaris Q, энергия ионизирующего излучения 70эВ, способ ввода образца - прямой ввод.

Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel 60 F254. Для колоночной хроматографии использовали силикагель MN Kieselgel 60.

Реактивы и растворители: Хлористый метилен (ДХМ) сушили над CaH_2 и перегоняли. Индол очищали перекристаллизацией из гексана, N-метилиндол перед использованием перегоняли. Фторсодержащие альдегиды перегоняли над конц. H_2SO_4 непосредственно перед использованием. Гидраты перфторированных альдегидов и полуацеталь перфторпропаналя использовались производства фирмы “P&M Invest”.

Взаимодействие индола и N-метилиндола с альдегидами

Синтез 2,2,3,3,3-пентафтор-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-1-ола, 1a.
Типовая методика.

К 1,0 мл предварительно охлажденного 1М раствора индола в ДХМ в атмосфере аргона добавляли 1,0 мл также охлажденного 1М раствора 2,2,3,3,3-пентафторпропаналя в смеси ДХМ-гексан (1:1), полученный раствор оставляли при -15ºС на 6 дней. Ход реакции контролировали методом ТСХ (силикагель, элюент – ДХМ). Полученную смесь **1a** и побочного продукта **3,3'-(2,2,3,3,3-пентафторпропан-1,1-диил)-бис-1Н-индола (2a)** разделяли методом хроматографии на колонке (элюент - ДХМ). После удаления растворителя получено 011 г **1a** в виде желтой вязкой жидкости, выход 41%. ^{1}H ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): 5,46 (дт, 1H, J_1 = 20,35 Гц, J_2 = 5,81 Гц, CH(OH)); 6,55 (д, 1H, J = 5,09 Гц, CH(OH)); 7,04 (т, 1H, J = 7,31 Гц, Ind-H); 7,12 (т, 1H, J = 7,31 Гц, Ind-H); 7,42 (д, 1H, J = 8,27 Гц, Ind-H); 7,50 (д, 1H, J = 2,54 Гц, Ind-H); 7,68 (д, 1H, J = 7,95 Гц, Ind-H); 11,28 (с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): -49,97 (д, 1F, J = 268,55 Гц, А часть

AB-системы, C$\underline{F}_2$); -40,85 (д, 1F, *J* = 268,55 Гц, B часть AB-системы, C$\underline{F}_2$); -2,02 (с, 3F, C$\underline{F}_3$).
Продукт **2a** выделен в виде желтой жидкости. ^{1}H ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): 5,51 (т, 1H, *J* = 19,17 Гц, C$\underline{H}$(C_2F_5)); 7,01 (т, 2H, *J* = 7,32 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,08 (т, 2H, *J* = 7,32 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,36 (д, 2H, *J* = 8,04 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,58 (д, 2H, *J* = 2,03 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,74 (д, 2H, *J* = 7,83 Гц, Ind-$\underline{H}$); 11,18 (с, 1H, N$\underline{H}$). ^{19}F ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): -36,12 (с, 2F, C$\underline{F}_2$); -1,97 (с, 3F, C$\underline{F}_3$). MS (EI-DIP), m/z: 121,9; 218,1; 245,0; 363,9.

Соединения **1b,c** и **3a-c**, полученные аналогично, представляют собой твердые вещества белого или бледно-желтого цвета. Время реакций - от 1 дня (для **1b** и **3b-c**) до 4 или 6 дней для **1c** и **3a** соответственно. В процессе реакции продукты постепенно выпадают в осадок.

1b (1-H-перфтор-1-(1*H*-индол-3-ил)пентан-1-ол): время реакции – 1 день. Получено 0,25г мелкокристаллического белого порошка, выход 69%. ^{1}H ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): 5,53 (дт, 1H, J_1 = 21,36 Гц, J_2 = 5,85 Гц, C$\underline{H}$(OH)); 6,54 (д, 1H, *J* = 4,83 Гц, CH(O$\underline{H}$)); 7,04 (т, 1H, *J* = 7,12 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,12 (т, 1H, *J* = 7,12 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,42 (д, 1H, *J* = 7,88 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,50 (д, 1H, *J* = 2,29 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,67 (д, 1H, *J* = 7,88 Гц, Ind-$\underline{H}$); 11,28 (с, 1H, N$\underline{H}$). ^{19}F ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): -47,29 (м, 3F, C$\underline{F}_2$C$\underline{F}_2$); -44,57 (д, 1F, *J* = 296,2 Гц, A часть AB-системы, C$\underline{F}_2$); -42,74 (д, 1F, *J* = 296,2 Гц, B часть AB-системы, C$\underline{F}_2$); -38,03 (д, 1F, *J* = 275,25 Гц, A часть AB-системы, C$\underline{F}_2$); -2,28 (с, 3F, C$\underline{F}_3$). MS (EI-DIP), m/z: 69,1; 91,1; 118,0; 131,0; 145,9; 150,9; 177,9; 328,0; 346,9; 364,9; 393,9.

1c (1,7-2H-перфтор-1-(1*H*-индол-3-ил)гептан-1-ол): время реакции – 4 дня. Получено 0,2 г белого порошка, выход 45%. ^{1}H ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): 5,51 (дм, 1H, *J* = 21,00 Гц, C$\underline{H}$(OH)); 6,50 (д, 1H, *J* = 4,77 Гц, CH(O$\underline{H}$)); 6,99-7,35 (м, 3H, Ind-$\underline{H}$ и $CF_2\underline{H}$); 7,41 (д, 1H, *J* = 8,01 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,49 (м, 1H, Ind-$\underline{H}$); 7,66 (д, 1H, *J* = 7,63 Гц, Ind-$\underline{H}$); 11,27 (с, 1H, N$\underline{H}$). ^{19}F ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): -60,47 (д, 1F, *J* = 310,67 Гц, A часть AB-системы, C$\underline{F}_2$H); -59,97 (д, 1F, *J* = 310,67 Гц, B часть AB-системы, C$\underline{F}_2$H); -50,95 (с, 2F, C$\underline{F}_2C F_2$H); -45,87 (д, 1F, *J* = 274,93 Гц, A часть AB-системы, C$\underline{F}_2$C(OH)); -44,93 (д, 2F, *J* = 145,71 Гц, C$\underline{F}_2$); -43,76 (д, 2F, *J* = 118,22 Гц, C$\underline{F}_2$); -42,69 (д, 2F, *J* = 129,22 Гц, C$\underline{F}_2$); -37,91 (д, 1F, *J* = 274,93 Гц, B часть AB-системы, C$\underline{F}_2$C(OH)). MS (EI-DIP), m/z: 91,1; 117,0; 118,0; 145,9; 150,9; 177,9; 189,9; 428,8; 446,7.

3a (2,2,3,3,3-пентафтор-1-(1-метилиндол-3-ил)пропан-1-ол): время реакции – 6 дней. Получено 0,18 г бледно-желтого пушистого порошка, выход 65%. ^{1}H ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): 3,81 (с, 3H, C$\underline{H}_3$); 5,46 (дт, 1H, J_1 = 20,60 Гц, J_2 = 6,10 Гц,C$\underline{H}$(OH)); 6,58 (д, 1H, *J* = 5,34 Гц, CH(O$\underline{H}$)); 7,08 (т, 1H, *J* = 7,88 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,19 (т, 1H, *J* = 7,88 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,45 (д, 1H, *J* = 8,39 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,49 (м, 1H, Ind-$\underline{H}$); 7,68 (д, 1H, *J* = 7,88 Гц, Ind-$\underline{H}$). ^{19}F ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): -50,13 (д, 1F, *J* = 268,55 Гц, C$\underline{F}_2$); -40,72 (д, 1F, *J* = 268,55 Гц, C$\underline{F}_2$); -1,98 (с, 3F, C$\underline{F}_3$). MS (EI-DIP), m/z: 117,0; 132,0; 159,9; 278,8.

3b (1-H-перфтор-1-(1-метилиндол-3-илl)пентан-1-ол): время реакции – 1 день. Получено 0,2 г бледно-желтого пушистого порошка, выход 53%. ^{1}H ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): 3,81 (с, 3H, C$\underline{H}_3$); 5,52 (д, 1H, *J* = 21,11 Гц, C$\underline{H}$(OH)); 6,57 (с, 1H, CH(O$\underline{H}$)); 7,07 (т, 1H, *J* = 7,51 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,19 (т, 1H, *J* = 7,50 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,45 (д, 1H, *J* = 8,39 Гц, Ind-$\underline{H}$); 7,50 (с, 1H, Ind-$\underline{H}$); 7,67 (д, 1H, *J* = 7,63 Гц, Ind-$\underline{H}$). ^{19}F ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): -51,12 – -48,28 (м, 3F, C$\underline{F}_2$C$\underline{F}_2$); -46,93 (д, 1F, *J* = 296,02 Гц, A часть AB-системы, C$\underline{F}_2$); -45,19 (д, 1F, *J* = 296,02 Гц, B часть AB-системы, C$\underline{F}_2$); -40,43 (д, 1F,

J = 277,71 Гц, А часть АВ-системы, C<u>F</u>$_2$); -4,70 (с, 3F, C<u>F</u>$_3$). MS (EI-DIP), m/z: 117,0; 132,0; 159,9; 223,9; 343,0; 378,8.

3с (1,7-2Н-перфтор-1-(1-метилиндол-3-ил)гептан-1-ол): время реакции – 1 день. Получено 0,27 г белого плотного порошка, выход 59%. ^{1}Н ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): 3,80 (с, 3Н, C<u>H</u>$_3$); 5,51 (д, 1Н, *J* = 20,35 Гц, C<u>H</u>(OH)); 6,54 (с, 1Н, CH(O<u>H</u>)); 6,97-7,35 (м, 3Н, Ind-<u>H</u> и CF$_2$<u>H</u>); 7,45 (д, 1Н, *J* = 8,27 Гц, Ind-<u>H</u>); 7,50 (с, 1Н, Ind-<u>H</u>); 7,67 (д, 1Н, *J* = 7,63 Гц, Ind-<u>H</u>). ^{19}F ЯМР (dmso-d6, δ, ppm): -60,47 (д, 1F, *J* = 312,81 Гц, А часть АВ-системы, C<u>F</u>$_2$H); -59,95 (д, 1F, *J* = 312,81 Гц, В часть АВ-системы, C<u>F</u>$_2$H); -50,92 (с, 2F, C<u>F</u>$_2$CF$_2$H); -45,95 (д, 1F, *J* = 276,19 Гц, А часть АВ-системы, C<u>F</u>$_2$C(OH)); -44,91 (д, 2F, *J* = 146,48 Гц, C<u>F</u>$_2$); -43,75 (д, 2F, *J* = 122,07 Гц, C<u>F</u>$_2$); -42,65 (д, 2F, *J* = 128,17 Гц, C<u>F</u>$_2$); -37,83 (д, 1F, *J* = 276,19 Гц, В часть АВ-системы, C<u>F</u>$_2$C(OH)). MS (EI-DIP), m/z: 116,9; 132,0; 159,9; 160,9; 460,8.

<u>Взаимодействие индола с метиловой полуацеталью перфторпропаналя</u>

<u>Синтез 2,2,3,3,3-пентафтор-1-(1*H*-индол-3-ил)пропан-1-ола, 1а.</u>

К 1,0 мл 1 М раствора индола в ДХМ в атмосфере аргона добавляли 1,0 мл 1М раствора метиловой полуацетали перфторпропаналя в смеси ДХМ-гексан (1:1), полученный раствор оставляли при комнатной температуре в закрытом от света сосуде на 4 дня. Ход реакции контролировали методом ТСХ (силикагель, элюент – ДХМ). Растворитель удаляли в вакууме, продукт **1а** выделяли методом хроматографии на колонке (силикагель, элюент - ДХМ). Выход 0,04г (15%).

При проведении соответствующей реакции (индол : полуацеталь = 1 : 2) в запаянной ампуле, закрытой от света, при температуре 45˚С в течение 30 часов после аналогичной обработки получено 0,12 г **1а** (выход 45% отн. индола) и 0,09 г **2а** (выход 49% отн. индола).

Список литературы

1. Katayama, M.; Gautam, R. K. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1996**, *60* (5), 755–759.
2. Török, B.; Sood, A.; Bag, S.; Kulkarni, A.; Borkin, D.; Lawler, E.; Dasgupta, S.; Landge, S.; Abid, M.; Zhou, W.; Foster, M.; Levine, H.; Török, M. *ChemMedChem* **2012**, *7* (5), 910–919.
3. Satoh, A.; Nishina, Y. Cell-death inhibitor, and novel compound containing indole compound or benzoxazole compound, and preparation thereof. WO2014136808 A1, September 12, **2014**
4. Sayed, M. T. El; Ahmed, K. M.; Mahmoud, K.; Hilgeroth, A.; El Sayed, M. T.; Ahmed, K. M.; Mahmoud, K.; Hilgeroth, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 845–859.
5. Yao, S. J.; Ren, Z. H.; Wang, Y. Y.; Guan, Z. H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (10), 4226–4234.
6. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55* (6), 2243–2247.
7. Kucher, O. V.; Kolodiazhnaya, A. O.; Smolii, O. B.; Prisuazhnyk, D. V.; Tolmacheva, K. A.; Zaporozhets, O. A.; Moroz, Y. S.; Mykhailiuk, P. K.; Tolmachev, A. A. *European J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (34), 7692–7698.
8. Dong, J.; Pan, L.; Xu, X.; Liu, Q. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (94), 14797–14800.
9. Kosobokov, M. D.; Levin, V. V; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *Org. Lett.* **2014**, *16* (14), 3784–3787.
10. Borkin, D. A.; Landge, S. M.; Török, B. *Chirality* **2011**, *23* (8), 612–616.

11. Gong, Y.; Kato, K. *J. Fluor. Chem.* **2001**, *108* (1), 83–86.
12. Mitchell, L.; Williamson, P.; Ehrlichov, B.; Anderson, A. E.; Seymour, V. R.; Ashbrook, S. E.; Acerbi, N.; Daniels, L. M.; Walton, R. I.; Clarke, M. L.; Wright, P. A. *Chem. - A Eur. J.* **2014**, *20* (51), 17185–17197.
13. Xu, Z.; Hang, Z.; Chai, L.; Liu, Z.-Q. *Org. Lett.* **2016**, *18* (18), 4662–4665.
14. Landge, S. M.; Borkin, D. A.; Török, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (36), 6372–6376.
15. Maki, Y.; Kimoto, H.; Fujii, S.; Senga, M.; Cohen, L. A. *J. Fluor. Chem.* **1988**, *39* (1), 47–59.