

УДК 547.32.32, 547

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПОЛИФТОРКЕТОНОВ С ДИМЕКАРБИНОМ –  
НОВЫЙ ПОДХОД К 6-ФТОРАЛКИЛМОДИФИКАЦИИ  
5-ГИДРОКСИИНДОЛОВ**

В.И. Дяченко, С.М. Игумнов

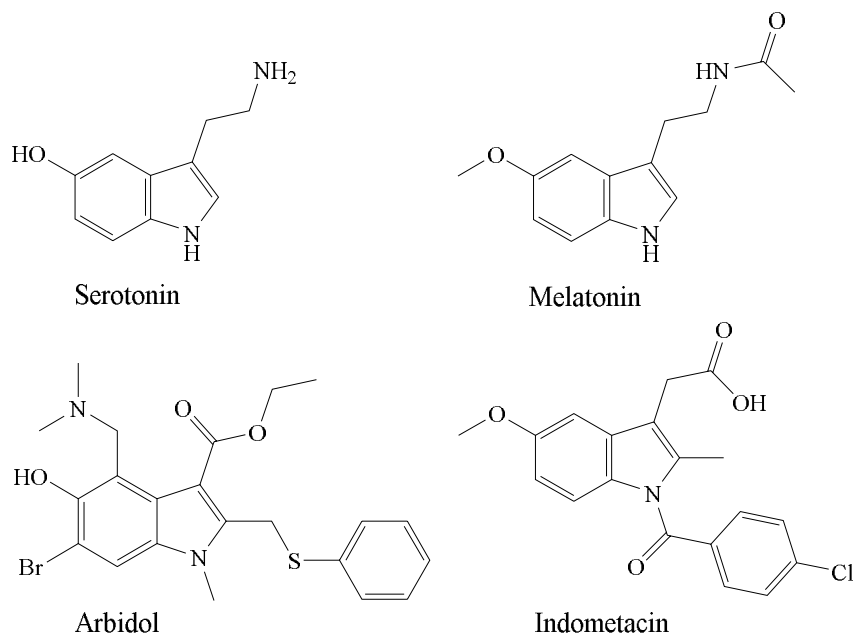
*Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,  
Российская Федерация, 119991, Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28*

*e-mail: [vic-d.60@mail.ru](mailto:vic-d.60@mail.ru)*

**Аннотация:** Гексафторацетон **2a**, нитропентафторацетон **2b** и перфторциклогексанон **2c** гладко реагируют с димекарбином **1** с образованием продуктов С-6-оксиалкилирования **5a-c** выходами 74-90%. В случае метиловых эфиров трифтор- **3** и дифторхлорпировиноградной кислоты **4** реакция оксиалкилирования сопровождается циклизацией промежуточно образующихся эфиров **6a, 7a** в соответствующие лактоны **6b, 7b**.

**Ключевые слова:** серотонин, 5-оксииндолы, гексафторацетон, нитропентафторацетон, метилтрифторпироват, метилдифторхлорпироват, перфторциклогексанон, димекарбин, С-оксиалкилирование.

Производные 5-оксииндола (5-ОИ) занимают особое место в физиологии высшей нервной системы. Серотонин играет важную роль нейротрансмиттера ЦНС человека, регулируя процессы передачи импульсов в нейронах сердечно-сосудистой, эндокринной и других важных систем организма [1,2]. Близкий ему по строению гормон *мелатонин* участвует в контроле смены дневного и ночного ритмов живых организмов [3]. Синтетические производные 5-ОИ – *индометацин* и *димекарбин* на протяжении многих лет используются в медицинской практике как противовоспалительное и гипотензивное средство соответственно [4]. Отечественный препарат *арбидол* прочно занял позиции на рынке противовирусных препаратов [5,6].



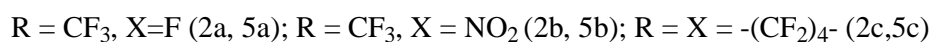
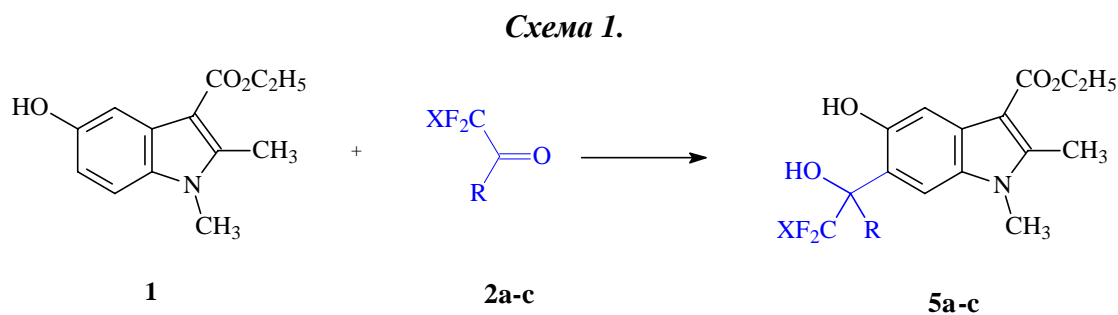
5-ОИ, являясь, с одной стороны, индолами, а с другой - фенолами, имеют богатую химию. Большой вклад в ее развитие внесено Гриневым и сотрудниками. Наиболее характерными для них являются реакции электрофильного замещения: алкилирование, ацилирование, галогенирование, диазотирование, различные варианты аминотетилирования [7].

Установлено, что наличие фтора в биологически активных соединениях существенно влияет на их метаболизм [8]. Наличие в молекуле атомов фтора или полифторалкильных групп повышает липофильность фторсодержащих соединений, что облегчает их проникновение через белково-липидную мембрану клетки. Сравнение по объему атома фтора с атомом водорода в органических соединениях, а также по нуклеофильности с атомом кислорода легло в основу, так называемого, «эффекта маскировки» [9]. В связи с этим в настоящее время все больше возрастает интерес к разработке новых методов синтеза фторсодержащих соединений, в частности  $\text{CF}_3$ -содержащих индолов, структурный скелет которых лежит в основе изучаемых в настоящей работе соединений [10]. Несмотря на значительные успехи в синтетической органической химии, методов одностадийного введения фторсодержащих заместителей в 5-ОИ в литературе не описано.

Изучив закономерности реакций полифторкарбонильных соединений с фенолами, нафтолами, полифенолами, фенолятами, 8-оксихинолинами [11], мы, на примере взаимодействия полифторкетонов с этиловым эфиром 5-окси-1,2-диметил-1Н-индол-3-ил карбоновой кислоты **1** – *димекарбом* [4], нашли удобный способ одностадийной фторалкилмодификации 5-ОИ. В данных превращениях, в качестве электрофильных агентов были использованы гексафторацетон **2a**, нитропентафторацетон **2b**, перфторциклогексанон

**2c**, метиловый эфир трифторпировиноградной кислоты **3**, а также описанный относительно недавно метилдифторхлорпироват **4** [12].

Показано, что нагревание при 120°C на протяжении 1 часа в ледяной уксусной кислоте эквимольных количеств **1** и гексафторацетона приводит к образованию с высоким выходом продукта С-оксиалкилирования **5a** (см.Схему 1).



Реакция осуществляется региоселективно в положение 6 оксииндола **1** с полной конверсией последнего. В этих же условиях взаимодействует с соединением **1** нитропентафторацетон **2b**, образуя продукт **5b** с выходом 80%. Аналогично гексафторацетону вступает в реакцию с димекарбином и малоизученный в реакция С-оксиалкилирования 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-додекафторциклогексанон (**2c**), образуя высокофторированный оксииндол (**5b**) с выходом 74%.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H вновь синтезированных соединений **5a-c** наблюдается значительное уширение сигналов протонов фенольной и полифторизопропанольной ОН-групп. По-видимому, это связано с интенсивным протонным обменом между их атомами кислорода.

В аналогичных условиях осуществляется взаимодействие с димекарбина с кетоэфирами **3** и **4** (см. схему 2).



### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  полученных соединений **5a**, **5c**, **6b** и **7b** сняты в ДМСО- $d_6$  и  $\text{CDCl}_3$  на приборе *Bruker Avance 300* (300 и 282 МГц соответственно), соединения **5b** на *Bruker Avance 400* (400 и 376 МГц соответственно). Химические сдвиги в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах приведены в шкале  $\delta$  (м.д.) относительно ТМС (внутренний стандарт), в спектрах ЯМР  $^{19}\text{F}$  относительно  $\text{CCl}_3\text{F}$  (внешний стандарт). Константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц. Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН. Контроль протекания реакций осуществляли методом ТСХ на пластинах фирмы «Merck» (силикагель 60  $\text{F}_{254}$ , 0.25 мм). Значения  $R_f$  синтезированных соединений определены в системе ацетон- $\text{CCl}_4 = 1:2$ .

#### *Этиловый эфир 5-гидрокси-1,2-диметил-6-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-трифторметилэтил)-1H-индол-3-ил карбоновой кислоты (5a)*

В стеклянную ампулу помещали 2,33 г (10 ммоль) **1** и 6 мл ледяной уксусной кислоты. Затем ампулу охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и конденсировали в нее 2,00 г (12 ммоль) гексафторацетона **2**, запаивали и нагревали на масляной бане 1 ч при  $120^\circ\text{C}$ . Ампулу охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$ , вскрывали, кристаллический осадок отфильтровывали, промывали уксусной кислотой, затем бензолом и сушили в вакууме. Получали 3,60 г соединения **5a** в виде бесцветных кристаллов, выход 90,2%, т.пл.  $252\text{--}254^\circ\text{C}$  (уксусная к-та),  $R_f = 0,6$  (ацетон- $\text{CCl}_4 = 1:2$ ).

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$**  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 10,57 (уш.с, 1H, OH); 8,83 (уш.с, 1H, OH); 7,56 (с, 1H, Ar); 7,54 (с, 1H, Ar); 4,27 (кв, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}}=7$ ); 3,68 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,70 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,36 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}}=7$ ).

**Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$**  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц):  $-73,48$ .

**Найдено (%)**: С, 47,86; Н, 3,76, N, 3,96.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_4$ .

**Вычислено (%)**: С, 48,13; Н, 3,79, F 3,51.

#### *Этиловый эфир 6-[1-дифторнитрометил]-2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил]-5-гидрокси-1,2-диметил-1H-индол-3-ил карбоновой кислоты (5b)*

В стеклянную ампулу помещали 1,16 г (5 ммоль) **1**, 4 мл ледяной уксусной кислоты и 1,0 г (5,5 ммоль) нитропентафторацетона. Ампулу охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  запаивали и нагревали на масляной бане 1 ч при  $120^\circ\text{C}$ . После охлаждения до  $-78^\circ\text{C}$ , ампулу вскрывали, ее содержимое переносили в колбу и упаривали на роторном испарителе. Твердый остаток кристаллизовали из нитрометана. получали 1.7 г белого кристаллического соединения **5b**,. выход 80%, т.пл.  $235^\circ\text{C}$  (субл.) (нитрометан),  $R_f = 0,51$  (ацетон-  $\text{CCl}_4 = 1:2$ ).

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 10,15 (уш.с, 1H, OH); 8,87 (уш.с, 1H, OH); 7,13 (с, 1H, Ar); 7,43 (с, 1H, Ar); 4,37 (кв, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}}=7$ ); 3,73 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2,74 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,46 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}}=7$ ).

**Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$**  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): -73,66 (т, 3F,  $\text{CF}_3$ ,  $^3J_{\text{F-F}}=5,6$ ); -90,17 (кв.кв, 1F,  $\text{CF}_2\text{NO}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=165$ ,  $^3J_{\text{F-F}}=7,5$ ); -94,16 (уш.кв.кв, 1F,  $\text{CF}_2\text{NO}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=165$ ,  $^3J_{\text{F-F}}=7,5$ ).

**Найдено (%)**: С, 44,80; Н, 3,64; N, 6,49.  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_6$ .

**Вычислено (%)**: С, 45,08; Н, 3,55; N 6,57.

***Этиловый эфир 6-(2,2,3,3,4,4,5,5,6,6-декафтор-1-гидроксициклогексил)-5-гидрокси-1,2-диметил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (5с)***

В стеклянную ампулу помещали 1,16 г (5 ммоль) **1**, 4 мл ледяной уксусной кислоты и 1,5 г (5,4 ммоль) перфторциклогексанона. Затем ее охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  запаивали и нагревали на масляной бане 1 ч при  $120^\circ\text{C}$ . После охлаждения до  $-78^\circ\text{C}$ , ампулу вскрывали, ее содержимое упаривали на ротонном испарителе, твердый остаток кристаллизовали из нитрометана. Получали 1,9 г белого кристаллического соединения **5с**, выход 74%, т.пл.  $270^\circ\text{C}$  (субл.) (нитрометан),  $R_f=0,56$  (ацетон- $\text{CCl}_4=1:2$ ).

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$**  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 11,51 (уш.с, 1H, OH); 9,65 (уш.с, 1H, OH); 7,66 (с, 1H, Ar); 7,57 (с, 1H, Ar); 4,28 (кв, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}}=7$ ); 3,67 (с, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 2,70 (с, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 1,36 (т, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}}=7$ ).

**Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$**  ( $\text{DMCO-d}_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): - 34,85 (д.д, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=282$ ); 38,99 (д.д, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=271$ ); - 42,58 (д.д, 1F,  $\text{CF}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=267$ ); - 54,44 (д.д, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=282$ ); 58,28 (д.д, 2F,  $\text{CF}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=271$ ); 62,50 (д.д, 1F,  $\text{CF}_2$ ,  $^2J_{\text{F-F}}=282$ ).

**Найдено (%)**: С, 44,51; Н, 3,15, F 36,81.  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_{10}\text{NO}_4$ .

**Вычислено (%)**: С, 44,63; Н, 2,96, F 37,16.

***Этиловый эфир 3-гидрокси-5,6-диметил-2-оксо-3-трифторметил-3,5-дигидро-2H-1-окса-5-аза-s-индацен-7-ил карбоновой кислоты (6b)***

В стеклянную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и магнитной мешалкой с нагревом, помещали 2,33 г (10 ммоль) **1**, 6 мл ледяной уксусной кислоты, 1,8 г (12 ммоль) **3** и кипятили 1 ч при  $120^\circ\text{C}$ . Затем реакционную массу охлаждали до  $20^\circ\text{C}$ , осадок отфильтровывали, промывали уксусной кислотой, затем бензолом и сушили в вакууме. Получали 3,1 г соединения (**6b**) в виде бесцветных кристаллов, выход 86,8%,  $R_f=0,48$  (ацетон- $\text{CCl}_4=1:2$ ), т.пл.  $250-252^\circ\text{C}$  (этанол).

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$**  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8,33 (с, 1 H, OH); 7,83 (уш.с, 1 H, Ar); 7,76 (с, 1 H, Ar); 4,30 (кв, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ ); 3,79 (с, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 2,74 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 1,36 (т, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ );

**Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$**  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): -77,5 (с, 3F,  $\text{CF}_3$ ).

**Найдено (%)**: C, 53,83; H, 4,08; N, 3,96.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_5$ .

**Вычислено (%)**: C, 53,79; H, 3,95, N 3,92.

***Этиловый эфир 3-(дифторхлорметил)-3-гидрокси-5,6-диметил-2-оксо-3-трифторметил-3,5-дигидро-2H-окса-5-аза-*s*-индацен-7-ил карбоновой кислоты (7b)***

В стеклянную колбу, снабженную обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой и магнитной мешалкой с нагревом помещали 1,17 г (5 ммоль) **1**, 3 мл ледяной уксусной кислоты, 1 г (5,8 ммоль) **3** и кипятили 4 ч. Затем реакционную массу упаривали на роторном испарителе, полученный остаток кристаллизовали из нитрометана. Получали 1.4 г белого вещества **7b**, выход 75%,  $R_f = 0,49$  (ацетон-  $\text{CCl}_4 = 1:2$ ), т.пл. 247-248°C (нитрометан).

**Спектр ЯМР  $^1\text{H}$**  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 8,41 (с, 1 H, OH); 7,81 (уш.с, 1 H, Ar); 7,75 (с, 1 H, Ar); 4,30 (кв, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ ); 3,78 (с, 3 H,  $\text{NCH}_3$ ); 2,74 (с, 3 H,  $\text{CH}_3$ ); 1,35 (т, 3 H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,0$ );

**Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$**  (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): -66,53 (д, 1F,  $\text{CF}_2\text{Cl}$ , -65,97 (д, 1F,  $\text{CF}_2\text{Cl}$ ,  $^2J_{\text{F-F}} = 163,8$ );

**Найдено (%)**: C, 51,27; H, 3,87; N, 3,88.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_5$ .

**Вычислено (%)**: C, 51,42; H 3,78; N, 3,75.

### Благодарности

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 075-03-2023-642 Министерства науки и высшего образования Российской Федерации. ЯМР спектральные исследования синтезированных соединений проведены при поддержке Российского научного фонда (грант № 22-23-00559) с использованием научного оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН.

Авторы выражают благодарность д.х.н. Осипову С.Н. за представленный для исследований метиловый эфир дифторхлорпировиноградной кислоты.

### Список литературы

1. S. N. Young, J. Psychiatry Neurosci, **2007**, 32(6), 394-399.
2. S. Benmansour, M. Cecchi, D. A. Morilak, G. A. Gerhardt, M. A. Javors, G. G. Gould, A. Frazer, J. of Neuroscience, 1, **1999**, 19(23), 10494-10501.

3. L. A. Newman, M. T. Walker, R. L. Brown, T. W. Cronin, P. R. Robinson, *Biochemistry*, **2003**, 42(44), 12734-12738.
4. M. D. Mashkovsky, *Medicines (a manual on pharmacotherapy for doctors)*, **1978**, Ed. Medicine, 1344 p.
5. WO9008135 (**1990**).
6. Ф. А. Трофимов, Н. Г. Тишкова, С. А. Зотова, А. Н. Гринеv, *Хим.-фарм. журн.*, **1993**, 1, 70-71.
7. (a) Grinev, A. N. et al., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **1970**; 1, 25-29; (b) Kurilo G. N.; Rostova N. I.; Cherkasova A. A., Turchin, K. F, Alekseeva L. M., Grinev A. N., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **1980**, 1043–1047; (c) Trofimov F. A., Tsyshkova N. G., Zotova S. A., Grinev A. N., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **1993**, 27, 1, 75-76.
8. M. Novak, K. J. Kayser, M. E. Brooks, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5489-5496.
9. Ishikawa N., *Fluorine compounds. Synthesis and application*, M.: Mir. 1990. 407 p.
10. 10 (a) V. M. Muzalevskiy, Z. A. Sizova, V. G. Nenajdenko, *Molecules*, **2021**, 26(16), 5084; (b) D. V. Vorobyeva, T. P. Vasilyeva, S. N. Osipov, *Russ. Chem. Bull.*, **2022**, 71, 1949; (c) Sigan A. L., Volkonskii A. Yu, Kagramanov N. D., Guseva E. V., Chkanikov N. D., *Fluorine notes*, **2023**, 4(149), 1-2.
11. (a) Dyachenko V. I., Galakhov M. V., Kolomiets A. F., Fokin A. V., *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci (Engl. Transl.)*, **1989**, 38, 4.2, 831-836; (b) Dyachenko, V. I., Kolomiets, A. F., Fokin A. V., *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci (Engl. Transl.)*, **1987**, 36, 995-1000; (c) Dyachenko V. I., Kolomets A. F., Fokin, A. V., *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci (Engl. Transl.)*, **1987**, 36, 12, 2646-2648; (d) Dyachenko V. I., Galakhov M. V., Kolomiets A. F., Fokin A. V., *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci (Engl. Transl.)*, **1989**, 38, 12, 2550-2553;
12. S. N. Osipov, A. S. Golubev, N. Sewald, T. Michel, A. F. Kolomiets, A. V. Fokin, K. Burger., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 21, 7521–7528.
13. (a) E. E. Nifant'ev, T. S. Kukhareva, V. I. Dyachenko, A. F. Kolomiets, N. S. Magomedova, V. K. Bel'skii and L. K. Vasyanina, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1994**, 92, 29-38; (b) V. I. Dyachenko, A. A. Korlyukov, *Mendeleev Commun.*, **2019**, 29, 89–90.