

РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ВОДОРОДА В 3-ФТОРНИТРОАРЕНАХ - КЛЮЧЕВАЯ СТАДИЯ СИНТЕЗА ФТОРСОДЕРЖАЩИХ 2-АРИЛИНДОЛОВ

Химия фторсодержащих соединений – одна из динамично развивающихся отраслей органического синтеза. Многие фторорганические соединения проявляют высокую биологическую активность, достаточно отметить фторхинолоны, хорошо известные на мировом фармацевтическом рынке как высокоэффективные антибактериальные препараты, противоопухолевые - 5-фторурацил и его нуклеозиды, противогрибковый - флюконазол, антималярийный - 5-фторпримахин, фторсодержащие хиноксалины – новый класс нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, обладающие анти-ВИЧ активностью (Патент США 5723461, Европейский патент 708093). Необычные свойства фторорганических соединений, их повышенная растворимость в липидах, легкость проникновения через клеточные мембраны и способность ингибировать специфические ферменты привлекают внимание химиков и биологов.

Интерес к фторированным азагетероциклам значительно возрос в связи с выявлением аналогий между фторсодержащими аренами и урацилами (например, 2,4-дифтортолуолом и тимином), - как в характере распределения электронной плотности в молекулах, так и способности атома фтора к образованию водородных связей F...H, определяющих комплементарность взаимодействия нуклеиновых оснований [1].

1, 2, 4-бензотриазиновые, хинолиновые и индольные циклы являются структурными фрагментами многих лекарственных препаратов, широко используемых в медицине [2-6].

Индолы являются одним из важнейших классов гетероциклических соединений и входят в состав многих лекарственных препаратов. Так, 1-(*para*-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндолил-3-уксусная кислота («индометацин») – активное противовоспалительное средство [7], а алкалоиды «винбластин» и «винкристин» проявляют противоопухолевое (цитостатическое) действие [8]. Гидрохлорид этилового эфира 6-бром - 5-гидрокси - 1-метиламинометил - 2-фенилтиометилиндолил - 3-карбоновой кислоты (препарат «арбидол») оказывает ингибирующее действие на вирусы гриппа А и В [9].

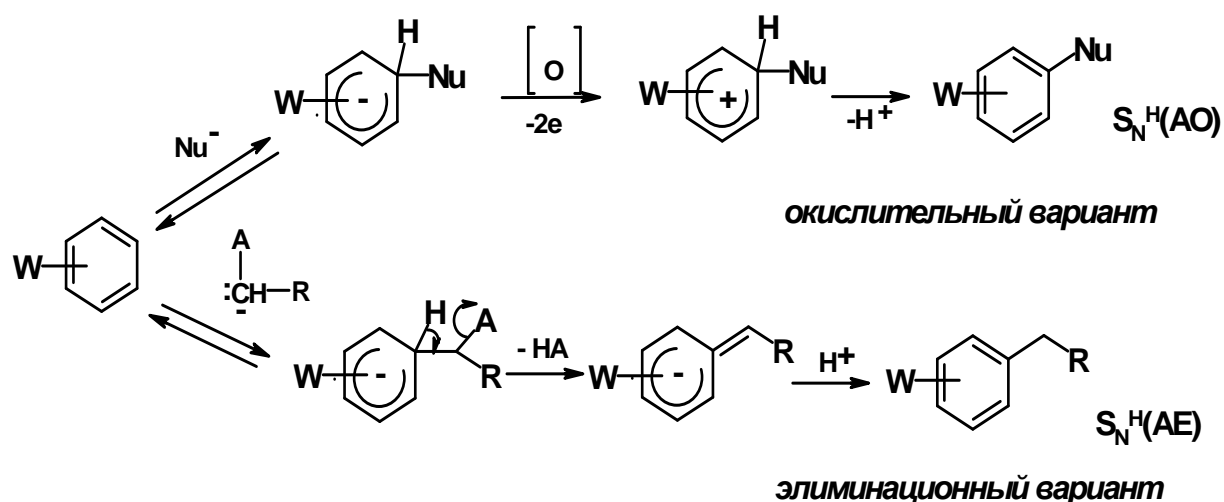
Имеются ограниченные сведения о фторсодержащих бензаминах и бензазолах – аналогах соединений, изучаемых в данной работе. Среди фторзамещенных бензаминов и бензазолов найдены соединения, обладающие противоастматическими и антиаллергическими свойствами [10].

Анализ литературных данных показывает, что разработка новых методологий синтеза фторсодержащих азагетероциклов как потенциальных биологически активных соединений является актуальным и перспективным направлением исследования.

Нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) в ароматических системах можно рассматривать как удобный инструмент функционализации путем прямого введения остатков различных нуклеофилов и синтеза конденсированных гетеросистем на их основе [11,12,13].

Реакции S_N^H представляют собой двухстадийный процесс (схема 1), включающий присоединение нуклеофилов к электрофильным аренам или гетероаренам и последующую ароматизацию промежуточных σ^H -аддуктов.

Схема 1



W- электроноакцепторная группа (NO_2 , NO), A- вспомогательная группа (Cl, CN, OAr, SAr и др.), R- активирующий заместитель (SO_2Ph , SPh, CN и др.)

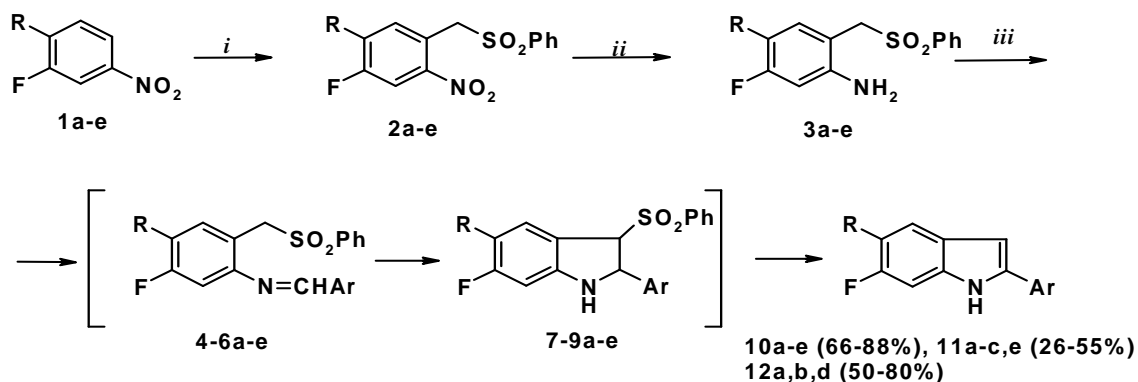
Нуклеофильное замещение водорода в нитроаренах открывает новые возможности для синтеза производных индолов, хинолинов и бензотриазинов.

Ранее показано, что нуклеофильное замещение водорода ($\text{S}_\text{N}^\text{H}$) в нитроаренах может быть использовано для синтеза фторсодержащих 1,2,4-бензотриазинов, хинолин-2,3-дикарбоксилатов и 3-сульфонилиндолов [14-17].

Методы синтеза арилиндолов основанных на $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -реакциях в активированных аренах ограничены. Известен синтез 2-амино-3-арил-6-нитроиндола взаимодействием *meta*-нитроанилина с фенилацетонитрилом [18], при этом процесс формирования индольного цикла включает окислительное нуклеофильное замещение водорода в *para*-положении к нитрогруппе и последующую циклизацию с участием амино- и цианогрупп. 2-Арил-4-нитроиндолы были получены в результате окислительного замещения водорода *meta*-нитроанилина с ацетофеноном в присутствии *t*-BuOK [19]. Также, 2-арилзамещенные индолы были получены в результате внутримолекулярной циклизации α -(2-нитроарил) алкилкетонов, продуктов викариозного нуклеофильного замещения водорода в нитроаренах с α -хлоралкил кетонами [20].

С целью получения фторсодержащих 2-арилиндолов в работе использовали $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -реакции в нитроаренах. Ранее показано [14-17], что викариозное нуклеофильное замещение водорода в нитроаренах **1a-e** с хлорметилфенилсульфоном ведет к селективному замещению атома водорода Н(6) в *ortho*-положении к нитрогруппе и завершается образованием 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторнитробензолов **2a-e** с выходами 60-70% и использованы в качестве ключевых интермедиатов для синтеза фторсодержащих хинолинов и 3-фенилсульфонилиндолов (схема 2). Восстановлением нитрогруппы в *ortho*-нитробензолсульфонах **2a-e** металлическим оловом в метаноле с соляной кислотой получены с выходами 59-70% 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилины **3b-e**, которые при взаимодействии с фторсодержащими бензальдегидами в присутствии избытка щелочи легко образуют основания Шиффа **4-6a-e**. В результате последующей внутримолекулярной циклизации сопровождающейся элиминированием фенилсульфинат аниона, получены фторсодержащие 2-арилиндолы **10a-e**, **11a-c,e** и **12a-d** с выходами 26-88%.

Схема 2



Реагенты и условия: *i.* Sn, MeOH, HCl; *ii.* ArCHO, NaOH, ДМСО;
iii. NaOH/(-RSO₂H), NH₄Cl.

№	R	Ar	№	R	Ar
10a	OCH ₃	4-F-C ₆ H ₄ CHO	11b	OC ₂ H ₅	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO
10b	OC ₂ H ₅	4-F-C ₆ H ₄ CHO	11c	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO
10c	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	4-F-C ₆ H ₄ CHO	11e	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO
10d	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	4-F-C ₆ H ₄ CHO	12a	OCH ₃	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CHO
10e	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	4-F-C ₆ H ₄ CHO	12b	OC ₂ H ₅	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CHO
11a	OCH ₃	3,4-ди-F-C ₆ H ₃ CHO	12d	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	4-CF ₃ -C ₆ H ₄ CHO

Экспериментальная часть

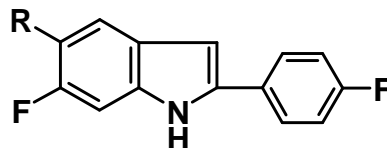
Спектры ЯМР ¹H записаны на спектрометрах «Bruker WP-250» и «Bruker DRX-400» с рабочими частотами 250.13 и 400.13 МГц, внутренний стандарт - Me₄Si. Контроль за ходом реакции и чистотой синтезированных соединений осуществляли с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системах этилацетат - хлористый метилен (1: 8).

Получение 5-R-6-фтор-2-(4¹-фторфенил)индолов 10a-e (общая методика). К раствору 0.67 ммоль 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилина **3a-e** и 0.67 ммоль 4-фторбензальдегида в 5 мл ДМСО при перемешивании добавили 6.7 ммоль мелко измельченного NaOH. Реакционную массу перемешивали 1ч 40 мин при 25 °С, затем нейтрализовали 10% раствором NH₄Cl. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола. Характеристики соединений **10a-e** представлены в таблице 1.

Получение 5-R-6-фтор-2-(3¹,4¹-дифторфенил)индолов 11a-c,e (общая методика). К раствору 0.67 ммоль 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилина **3a-c,e** и 0.67 ммоль 3,4-дифторбензальдегида в 5 мл ДМСО при перемешивании добавили 6.7 ммоль мелко измельченного NaOH. Реакционную массу перемешивали 1ч при 25 °С, затем нейтрализовали 10% раствором NH₄Cl. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного метанола. Характеристики соединений **11a-c,e** представлены в таблице 2.

Получение 5-R-6-фтор-2-(4¹-трифторметилфенил) индолов 12a-d (общая методика). К раствору 0.67 ммоль 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилина **3a-d** и 0.67 ммоль 4-трифторметилбензальдегида в 5 мл ДМСО при перемешивании добавили 6.7 ммоль мелко измельченного NaOH. Реакционную массу перемешивали 2 ч при 25 °С, затем нейтрализовали 10% раствором NH₄Cl. Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола. Характеристики соединений **12b-d** представлены в таблице 3.

Таблица 1.

Выходы, температуры плавления, данные спектров ЯМР ^1H 5-R-2-(4^I-фторфенил)-6-фториндолов 10а-е

Соединение	R	T _{пл.} °С	Выход, %	Брутто-формула	ЯМР ^1H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
10a	OCH ₃	148-149	82	C ₁₅ H ₁₁ F ₂ NO	3,80 с (3H, CH ₃ O), 6,58 с (1H, 3-H, CH), 7,03 т (2H, C ₆ H ₄), 7,08 д (J 7,0 Гц, 1H, 4-H), 7,12 д (J 8,7 Гц 1H, 7-H), 7,72 м (2H, C ₆ H ₄), 11,16 уш.с (1H, NH)
10b	OC ₂ H ₅	112-113	88	C ₁₆ H ₁₃ F ₂ NO	[1,36 т (3H), 3,04 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], 6,64 с (1H, 3-H, CH), 7,02 д (J 4,9 Гц, 1H, 4-H), 7,06 д (J 8,5 Гц, 1H, 7-H), [7,10 д (2H), 7,16 д (2H), C ₆ H ₄], 11,09 уш.с (1H, NH)
10c	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	144-145	66	C ₁₇ H ₁₅ F ₂ NO	[1,01 т (3H), 1,77 кв (2H), 3,98 т (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ O], 6,74 с (1H, 3-H, CH), 7,14 т (2H, C ₆ H ₄); 7,20 д (J 4,9 Гц, 1H, 4-H), 7,28 д (J 8,7 Гц, 1H, 7-H), 7,82 дд (2H, C ₆ H ₄), 11,41 уш.с (1H, NH)
10d	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	156-157	77	C ₁₇ H ₁₅ F ₂ NO	[1,29, 1,32 оба т (по 3H, (CH ₃) ₂ CHO), [4,40 м (1H, (CH ₃) ₂ CHO), 6,59 с (1H, 3-H, CH); 7,05 (д, 2H, C ₆ H ₄), 7,08 д (J 10,7 Гц, 1H, 7-H), 7,16 д (J 8,5 Гц, 1H, 4-H), 7,77 дд (2H, C ₆ H ₄), 11,23 уш.с (1H, NH)
10e	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	217-218	88	C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₂ O	[10,47 м (4H), 3,80 м (4H), O(CH ₂) ₂], 6,71 с (1H, 3-H, CH), 7,17 д (J 6,9 Гц, 1H, 4-H), 7,20 дд (2H, C ₆ H ₄), 7,33 д (J 7,6 Гц, 1H, 7-H), 7,81 дд (2H, C ₆ H ₄), 11,40 уш.с (1H, NH)

Таблица 2.

Выходы, температуры плавления, данные спектров ЯМР ^1H 5-R-2-(3^I,4^I-дифторфенил)-6-фториндолов 11а-с,е

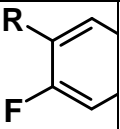
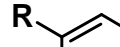
	R	T _{пл.} °C	Выход, %	Брутто-формула	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
Соединение					
11a	OCH ₃	87-88	55	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ NO	3,79 с (3H, CH ₃ O), 6,51 с (1H, 3-Н, CH), 7,03 т (2H, C ₆ H ₄), 7,08 д (<i>J</i> 6,8 Гц, 1H, 4-Н), 7,16 д (<i>J</i> 8,0 Гц, 1H, 7-Н), 7,68 м (2H, C ₆ H ₄), 11,20 уш.с (1H, NH)
11b	OC ₂ H ₅	88-89	27	C ₁₆ H ₁₂ F ₃ NO	[1,36 т (3H), 4,03 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], 6,64 с (1H, 3-Н, CH), 7,02 д (<i>J</i> 4,9 Гц, 1H, 4-Н), 7,07 д (<i>J</i> 7,1 Гц 1H, 7-Н), [7,27 м (1H), 7,53 м (1H), 7,67 м (1H), C ₆ H ₃], 11,22 уш.с (1H, NH)
11c	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	131-132	26	C ₁₇ H ₁₄ F ₃ NO	[1,02 т (3H), 1,78 кв (2H), 3,92 т (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ O], 6,64 с (1H, 3-Н, CH), 7,03 д (<i>J</i> 6,8 Гц, 1H, 4-Н), 7,08 д (<i>J</i> 8,6 Гц, 1H, 7-Н), [7,33 м (1H), 7,53 м (1H), 7,74 м (1H), C ₆ H ₃], 11,23 уш.с (1H, NH)
11e	-N-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	244-245	52	C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O	[2,98 м (4H), 3,77 м (4H), O(CH ₂) ₂], 6,85 с (1H, 3-Н, CH), 7,07 д (<i>J</i> 8,2 Гц, 1H, 7-Н), 7,12 д (<i>J</i> 4,5 Гц, 1H, 4-Н), [7,68 д (2H), 7,94 д (2H), C ₆ H ₄], 11,43 уш.с (1H, NH)

Таблица 3.
Выходы, температуры плавления, данные спектров ЯМР ¹H 5-R-2-(4¹-трифторметилфенил)-6-фториндолов 12a-d

	R	T _{пл.} °C	Выход	Брутто-	ЯМР ¹ H (ДМСО-d ₆), δ, м.д.
---	---	---------------------	-------	---------	--

Соединение			%	формула	
12a	OCH ₃	144-145	60	C ₁₆ H ₁₁ F ₄ NO	3,86 с (3H, CH ₃ O), 6,83 с (1H, 3-H, CH), 7,11 д (<i>J</i> 5,9 Гц, 1H, 4-H), 7,15 д (<i>J</i> 9,3 Гц, 1H, 7-H), [7,67 д (2H), 7,94 д (2H), C ₆ H ₄], 11,47 уш.с (1H, NH)
12b	OC ₂ H ₅	168-169	80	C ₁₇ H ₁₃ F ₄ NO	[1,41 т, (3H), 4,08 кв (2H), CH ₃ CH ₂ O], 6,80 с (1H, 3-H, CH), 7,09 д (<i>J</i> 6,8 Гц, 1H, 4-H), 7,14 д (<i>J</i> 9,6 Гц, 1H, 7-H), [7,67 д (2H), 7,93 д (2H), C ₆ H ₄], 11,44 уш.с (1H, NH)
12c	O- <i>n</i> -C ₃ H ₇	148-149	52	C ₁₈ H ₁₅ F ₄ NO	[1,02 т (3H), 1,78 кв (2H), 3,93 т (2H), CH ₃ CH ₂ CH ₂ O], 6,77 с (1H, 3-H, CH), 7,06 д (<i>J</i> 8,0 Гц, 1H, 4-H), 7,10 д (<i>J</i> 10,2 Гц, 1H, 7-H), [7,63 д (2H), 7,88 д (2H), C ₆ H ₄], 11,36 уш.с (1H, NH)
12d	O- <i>i</i> -C ₃ H ₇	171-172	71	C ₁₈ H ₁₅ F ₄ NO	[1,28 т (3H), 1,37 т (3H), 4,39 м (1H), (CH ₃) ₂ CHO], 6,76 с (1H, 3-H, CH), 7,06 д (<i>J</i> 7,9 Гц, 1H, 7-H), 7,10 д (<i>J</i> 4,0 Гц, 1H, 4-H), [7,65 д (2H), 7,88 д (2H), C ₆ H ₄], 11,36 уш.с (1H, NH)

Литература

1. T. S. Evans and K. R. Seddon. // *J. Chem. Comm.*, 1997, 2023.
2. E. M. Zeman, V. K. Hirst, M. J. Lemmon// *Radiother. Oncol.*, 1988, **12**, 209.
3. US Pat, 2 489 352; *Chem. Abstrs.*, 1950, **44**, 3536g.
4. Y. Sanemitsu, Y. Nakayama, H. Matsumoto// *Agric. Biol. Chem.*, 1990, **54**, 3367.
5. G. D. Daves, R. K. Ribins, C. C. Cheng// *J. Org. Chem.*, 1961, **26**, 5256.
6. G. A. Kraus and N. Selvakumar, *Synlett*, 1998, 845.
7. K. R. Campos and J. S. Woo// *Org. Lett.*, 2004, **6**, 79.
8. М. Д. Машковский// *Лекарственные средства*, 1998, **1**, 560 с.
9. М. Д. Машковский// *Лекарственные средства*, 1998, **2**, 592 с.
10. WO, 40,112, A1., *Chem. Abstrs.*, 2005, **142**, 463596u.
11. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, and van der Plas H. C.//Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen. Academic Press, New York, 1994, 367.
12. M. Makosza and K. Wojciechowski. // *Heterocycles*, 2001, **54**, 1, 445.
13. M. Makosza and K. Woiziechowski. // *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 2631.
14. С.К. Котовская, Г.А. Жумабаева, Н.М. Перова, З.М. Баскакова, Е.Ф. Беланов, Н.И. Бор-мотов, С.М. Балахнин, О.А. Серова, В.Н. Чарушин, О.Н. Чупахин. // *Химико-фармацевтический журнал*. 2007, **41**, № 2, 5.
15. Г. А. Жумабаева, С. К. Котовская, Н. М. Перова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2006, 1196. [Russ. Chem. Bull., Int. Ed., 2006, 55, 1243].
16. Г. А. Жумабаева, С. К. Котовская, Н. М. Перова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, // *Изв. АН. Сер. хим.*, 2007, 1980.
17. Г. А. Жумабаева, С. К. Котовская, Н. М. Перова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2008. в печати.
18. N. Moskalev and M. Makosza, // *Heterocycles*, 2000, **52**, 533.
19. N. Moskalev and M. Makosza, // *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 5395.
20. C. D. Moody and K. F. Rahimtoola, // *J. Cem. Soc., Perkin Trans I*, 1990, 673.
21. J. Bonjoch, J. Quirante, A. Linares and J. Bosch, // *Heterocycles*, 1988, **27**, 2883.