

S_N^H Реакции 3-фторнитроаренов – ключевая стадия синтеза фторсодержащих 2-арлиндолов

Г. А. Жумабаева,² С. К. Котовская,² В. Н. Чарушин,^{1,2} О. Н. Чупахин^{1,2}

¹ Институт органического синтеза УрО РАН, Екатеринбург,
E-mail: chupakhin@ios.uran.ru

² Уральский государственный технический университет,
Екатеринбург, E-mail: kotovskaya@mail.ustu.ru

Синтезированы 5-R-2-арил-6-фториндолы на основе реакции S_N^H 3-фторнитробензолов с хлорметилфенилсульфоном в ДМСО в присутствии КОН с последующим восстановлением нитрогруппы в *орто*-нитробензолсульфонах до *орто*-аминобензолсульфонов, внутримолекулярной циклизацией оснований Шифа и элиминирования фенилсульфинат аниона, без выделения промежуточных интермедиатов. Фторсодержащие 2-арлиндолов были подвергнуты скринингу на противовирусную активность.

Индолы являются одним из важнейших классов гетероциклических соединений и входят в состав многих лекарственных препаратов. 1-(4-Индолил-окси)-3-изопропиламино-2-пропанол («пиндолол») оказывает антиангенальное, антиаритмическое и гипотензивное действие [1], (\pm)-1-*трет*-бутиламино-3-[(2-метил-4-индолил)-окси]-2-пропанол бензоат («бопиндолол») обладает умеренной внутренней симпатомиметической [2], 3-(2'-этилоксазол)индол – антибактериальной [3], 5-Метокситриптамина гидрохлорид («мексамин») – усиливает действие снотворных средств и анальгетиков, важной особенностью мексамина является его радиозащитная активность [4]. 2-Циано-3-(4'-метоксиарил)-5,6-диметоксииндол, [1-(4-(N-1-(4-метил-пиперазин-1-ил)-метилкарбонил)-N-метиламино)-анилино)-1-фенилметил-6-метоксикарбонил-2-индолинонмоноэтансульфонат обладают противоопухолевой активностью [5, 6].

В последние два десятилетия резко возрос интерес к химии фторсодержащих азаетероциклов [7]. Многие фторорганические соединения проявляют высокую биологическую активность по сравнению с их нефторированными аналогами. В продолжение исследований по синтезу фторсодержащих азаетероциклов [8-11] в настоящей работе приведены методы синтеза фторсодержащих 2-

арилиндолов и результаты исследований противовирусной активности фторсодержащих индолов.

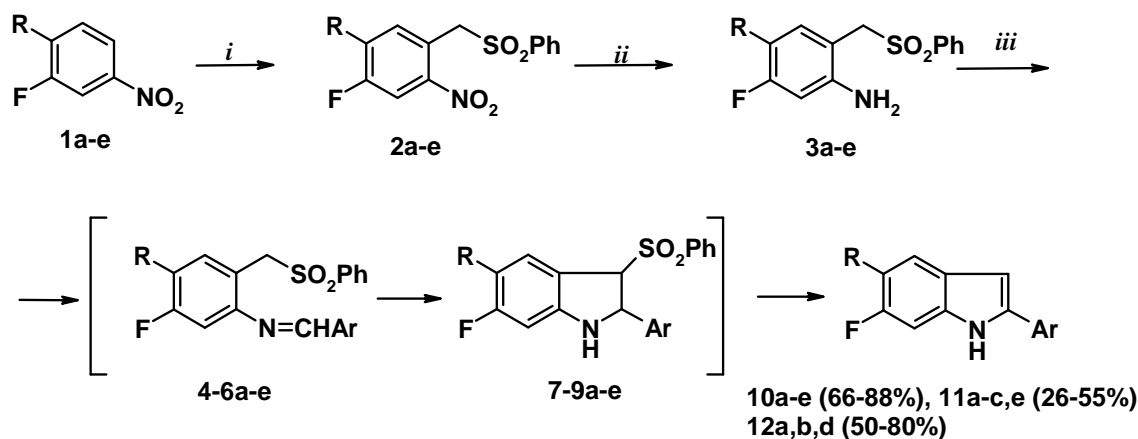
Нуклеофильное замещение водорода (S_N^H) в нитроаренах представляет собой удобный инструмент функционализации путем прямого введения остатков различных нуклеофилов в *o*-положение к нитрогруппе и широко применяется в синтезе гетероциклических систем [12, 13].

Методы синтеза арилиндолов основанных на S_N^H -реакциях в активированных аренах ограничены. Известен синтез 2-амино-3-арил-6-нитроиндола взаимодействием *meta*-нитроанилина с фенилацетонитрилом [14], при этом процесс формирования индольного цикла включает окислительное нуклеофильное замещение водорода в *para*-положении к нитрогруппе и последующую циклизацию с участием amino- и цианогрупп. 2-Арил-4-нитроиндолы были получены в результате окислительного замещения водорода *meta*-нитроанилина с ацетофеноном в присутствии *t*-BuOK [15]. 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 [16, 17]. N-гидрокси-2-арил-3-цианиндол получен в результате взаимодействия продукта викариозного нуклеофильного замещения водорода, нитроарилацетонитрила, с хлорметилфенилом и дальнейшей внутримолекулярной циклизации образовавшегося 2-(5-хлоро-2-нитрофенил)-3-фенилпропионитрила [18].

С целью получения фторсодержащих 2-арилиндолов в работе использовали S_N^H -реакции в нитроаренах. Ранее нами показано, что викариозное нуклеофильное замещение водорода в нитроаренах **1a-e** с хлорметилфенилсульфоном ведет к селективному замещению атома водорода H(6) в *ortho*-положении к нитрогруппе и завершается образованием 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фтор-

нитробензолов **2a-e** с выходами 60-70% и использованы в качестве ключевых интермедиатов для синтеза фторсодержащих 3-фенилсульфонилиндолов и хинолинов [10, 11].

Схема 1



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

Восстановлением нитрогруппы в *орто*-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-ариллиндолы **10a-e**, **11a-c,e** и **12a-d** с выходами 26-88%.

Фторсодержащие 3-сульфонилиндолы и N-алкил-3-сульфонилиндолы синтезированные нами ранее [10], исследовали на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А. Испытания проводили на первичной культуре клеток почек собаки (MDCK). Для оценки противовирусной активности соединений использовали референс – вирус А (H3N2) А/Виктория/35/72, данный штамм обладает инфекционной активностью (lgИД 50/20мкл – 6.5). Установлено, что для 5-этокси-3-фенилсульфонил-6-фториндола и N-бутилацетат-5-морфолино-3-сульфонил-6-фториндола при минимальной токсической дозе - 7,8 мкг/мл и рабочей концентрации - 4 мкг/мл, lgИД 50/20мкл – 0.5.

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 - Me_4Si . Масс-спектры получены на спектрометре «Varian MAT-311А», условия регистрации: ускоряющее напряжение 3 кВт, энергия ионизирующих электронов 70 эВ, прямой ввод образца в источник. 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-(4^I-фторфенил)индолов 10a-e (общая методика). К раствору 0.67 ммолья 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилина **3a-e** и 0.67 ммолья 4-фторбензальдегида в 5 мл ДМСО при перемешивании добавили 6.7 ммолья мелко измельченного NaOH. Реакционную массу перемешивали 1ч 40 мин при 25 °С, затем нейтрализовали 10% раствором NH_4Cl . Выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из водного этанола. Характеристики соединений **10a-e** представлены в таблице 1.

Получение 5-R-6-фтор-2-(3^I,4^I-дифторфенил)индолов 11a-c,e (общая методика). К раствору 0.67 ммолья 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фторанилина **3a-c,e** и 0.67 ммолья 3,4-дифторбензальдегида в 5 мл ДМСО при перемешивании добавили 6.7 ммолья 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-(4^I-трифторметилфенил)индолов 12a-d (общая методика). К раствору 0.67 ммолья 4-R-6-фенилсульфонилметил-3-фтор-анилина **3a-d** и 0.67 ммолья 4-трифторметилбензальдегида в 5 мл ДМСО при перемешивании добавили 6.7 ммолья 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.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 07-03-12112), Совета по грантам Президента Российской Федерации (программа государственной поддержки ведущих научных школ, грант НШ-3758.2008.3) и программы BRHE (грант CRDF BP 2M05).

Список литературы

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, **1**, 265 (1998).
2. R. C. Allen; in «*Annual reports medicinal chemistry*», ed. D. M. Bailey, Academic Press, New York, **21**, 323 (1986).
3. M. Noltemeyer, G. M. Sheldrick, H. U. Hope and A. Zeeck, *J. Antibiot.* **35**, 549 (1982).
4. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, **1**, 292 (1998).
5. WO, 105,213 A1., *Chem. Abstrs.*, **143**, 460025s (2005).
6. WO, 13,099 A1., *Chem. Abstrs.*, **140**, 163755g (2004).
7. Т. Нiyama, *Organofluorine compounds. Chemistry and application*, Springer-Verlag, Berlin, 2000
8. С. К. Котовская, Г. А. Жумабаева, Н. М. Перова, З. М. Баскакова, Е. Ф. Беланов, Н. И. Бормотов, С. М. Балахнин, О. А. Серова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Хим.-фарм. журн.*, **41**(2), 5-10 (2007).
9. Г. А. Жумабаева, С. К. Котовская, Н. М. Перова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 7, 1196-1200 (2006).
10. Г. А. Жумабаева, С. К. Котовская, Н. М. Перова, В. Н. Чарушин, О. Н. Чупахин, *Изв. АН. Сер. хим.*, № 10, 1980-1984 (2007).
11. О. Н. Чупахин, В. Н. Чарушин, С. К. Котовская, Г. А. Жумабаева, *Изв. АН. Сер.хим.*, 2008, в печати.
12. M. Makosza and K. Wojciechowski, *Heterocycles*, **54**, 445-474 (2001).
13. O. N. Chupakhin, V. N. Charushin, and H. C. van der Plas, *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*, Academic Press, New York, 41 (1994).
14. N. Moskalev and M. Makosza, *Heterocycles*, **52**, 533-536 (2000).
15. N. Moskalev and M. Makosza, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5395-5398 (1999).
16. C. D. Moody and K. F. Rahimtoola, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 673- (1990).

17. J. Bonjoch, J. Quirante, A. Linares and J. Bosch, *Heterocycles*, **27**, 2883- (1988).
18. Z. Wrobel and M. Makosza, *Tetrahedron*, **53**, 5501-5514 (1997).

Таблица 1. Выходы, температуры плавления, данные спектров ЯМР ^1H 5-R-2-(4 I -фторфенил)-6-фториндолов 10a-e

Соединение	R	T _{пл.} °C	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-Н, CH), 7,03 т (2H, C ₆ H ₄), 7,08 д (<i>J</i> 7,0 Гц, 1H, 4-Н), 7,12 д (<i>J</i> 8,7 Гц 1H, 7-Н), 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-Н, CH), 7,02 д (<i>J</i> 4,9 Гц, 1H, 4-Н), 7,06 д (<i>J</i> 8,5 Гц, 1H, 7-Н), [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-Н, CH), 7,14 т (2H, C ₆ H ₄); 7,20 д (<i>J</i> 4,9 Гц, 1H, 4-Н), 7,28 д (<i>J</i> 8,7 Гц, 1H, 7-Н), 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-Н, CH); 7,05 (д, 2H, C ₆ H ₄), 7,08 д (<i>J</i> 10,7 Гц, 1H, 7-Н), 7,16 д (<i>J</i> 8,5 Гц, 1H, 4-Н), 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-Н, CH), 7,17 д (<i>J</i> 6,9 Гц, 1H, 4-Н), 7,20 дд (2H, C ₆ H ₄), 7,33 д (<i>J</i> 7,6 Гц, 1H, 7-Н), 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 11a-с,е

Соединение	R	T _{пл.} °C	Выход, %	Брутто-формула	ЯМР ^1H (ДМСО-d ₆), δ , м.д.
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-(4 I -трифторметилфенил)-6-фториндолов 12a-d

Соединение	R	T _{пл.} °C	Выход, %	Брутто-формула	ЯМР ^1H (DMCO-d ₆), δ , м.д.
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)