

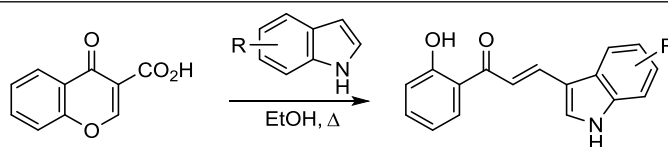
Новый синтез (*E*)-1-(2-гидроксифенил)-3-(1*H*-индол-3-ил)-проп-2-ен-1-онов из хромон-3-карбоновой кислоты и индолов

Михаил Ю. Корнев¹, Владимир С. Мошкин¹, Вячеслав Я. Сосновских^{1*}

¹Институт естественных наук Уральского федерального университета,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: vy.sosnovskikh@urfu.ru

Поступило 26.09.2015

Принято 12.10.2015



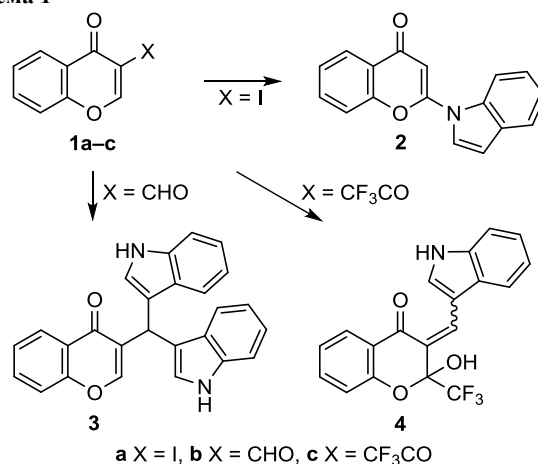
Взаимодействие хромон-3-карбоновой кислоты с индолами в кипящем этаноле протекает по механизму нуклеофильного 1,4-присоединения с последующим раскрытием пиранового кольца и декарбоксилированием, давая ряд новых *транс*-индолилхалконов с выходами 27–60%.

Ключевые слова: индолилхалконы, индолы, хромон-3-карбоновая кислота, присоединение по Михаэлю.

Хромоны и индолы являются важными структурными фрагментами многих природных и биологически активных соединений.¹ Объединение их в один гетероциклический ансамбль представляет несомненный интерес с точки зрения медицинской химии, однако, несмотря на электрофильный характер хромонов (атом С-2 и реже С-4) и нуклеофильность индолов (атом С-3 и реже N-1), в литературе имеется весьма ограниченное число примеров, демонстрирующих их способность реагировать друг с другом. Известно, что в реакции с 3-иодхромоном (**1a**) в присутствии K₂CO₃ в ДМФА индол выступает в качестве *N*-нуклеофила, давая 2-(*N*-индолил)хромон (**2**) в смеси с соответствующим производным аурана.² 3-Формилхромон (**1b**) при нагревании до 90 °С без растворителя присоединяет по альдегидной группе сразу две молекулы индола с образованием (хромон-3-ил)бис(индол-3-ил)метана (**3**),³ в то время как реакция индола с 3-(трифторацетил)хромон (**1c**) в кипящем пиридине протекает по атому С-2 с последующим раскрытием пиранового цикла и циклизацией в 2-гидрокси-3-(индол-3-илметилен)-2-(трифторметил)-хромон-4-он (**4**), образующийся в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров с преобладанием первого⁴ (схема 1).

В отличие от 3-формил- и 3-ацилхромонов, которым посвящено большое число работ,⁵ хромон-3-карбоновая кислота (**1d**) является менее изученным соединением. Недавно было показано, что при взаимодействии с амидом и гидразидом циануксусной кислоты она декарбоксилируется и выступает в роли скрытого ω-формил-2-гидроксиацетофенона, давая 6-(2-гидрокси-фенил)-3-циано-2-пиридон⁶ и 6-(2-гидрокси-фенил)-

Схема 1

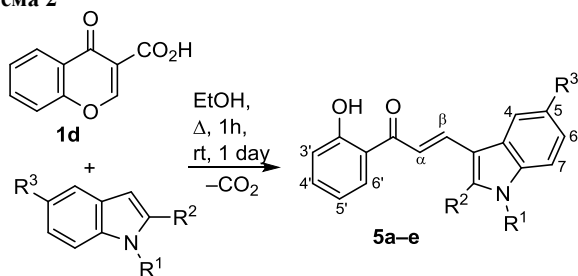


1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3(2*H*)-он* соответственно. Поскольку в литературе отсутствуют сведения о взаимодействии индолов с хромон-3-карбоновой кислотой (**1d**), в настоящей работе мы изучили эту реакцию и получили ряд новых индолилхалконов с *транс*-расположением индолильного и салицилоильного фрагментов. Ранее подобные соединения, среди которых обнаружены вещества с высокой противораковой и противовоспалительной активностью,⁷ синтезировали путем конденсации ацетофенонов с 3-формилиндолами.⁸

Мы нашли, что при кипячении кислоты **1d** с индолами в этаноле (1 ч) и выдерживании смеси при

* Kornev, M. Yu.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Mendeleev Commun.*, in press.

Схема 2

Таблица 1. Выходы *транс*-индолилхалконов **5a–e**

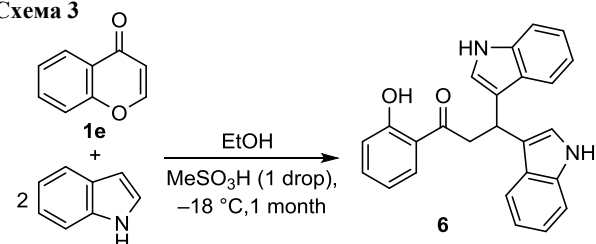
| Соединение | R ¹ | R ² | R ³ | Выход, % |
|------------|----------------|----------------|----------------|----------|
| 5a | H | H | H | 27 |
| 5b | Me | H | H | 42 |
| 5c | Et | H | H | 45 |
| 5d | H | Me | H | 51 |
| 5e | H | Me | MeO | 60 |

комнатной температуре в течение 1 сут с выходами 27–60% образуются *транс*-индолилхалконы **5a–e**, из которых первые два соединения были описаны ранее.^{8a,b} Реакция протекает по механизму нуклеофильного 1,4-присоединения по атому С-2 хромона с последующим раскрытием пиридинового цикла и декарбоксилированием (схема 2, табл. 1). Индолы в этой некаталитической реакции выступают в роли С-нуклеофилов независимо от наличия заместителя при атоме азота. 2-Фенилиндол в реакцию с кислотой **1d** не вступает и возвращается в неизменном виде.

Соединения **5a–e**, мелкокристаллические вещества желтого или оранжевого цвета, были получены в виде одного изомера с *транс*-расположением заместителей, о чем свидетельствует большое значение вицинальной КССВ ($J = 15.0–15.3$ Гц) между атомами α -СН (7.56–7.72 м. д.) и β -СН (8.20–8.27 м. д.); фенольный протон участвует в образовании внутримолекулярной водородной связи и наблюдается в растворе CDCl₃ при 13.20–13.35 м. д., а сигнал карбонильного углеродного атома – при 193.6–193.8 м. д.

В отличие от хромон-3-карбоновой кислоты (**1d**) незамещенный хромон (**1e**) оказался менее реакционно-способным соединением и не реагировал с индолами в описанных выше условиях. Однако при выдерживании раствора 1 экв. хромона (**1e**) и 2 экв. индола в этаноле в присутствии MeSO₃H при –18 °С в течение 1 месяца с выходом 11% удалось выделить бис-индолильное производное **6** (схема 3). Очевидно, что метансульфокислота активирует хромон за счет образования хромилевого катиона и тем самым способствует атаке атома С-2 индолом, которая сопровождается раскрытием пиридинового цикла и присоединением второй молекулы индола. При этом нельзя исключить и альтернативный путь, при котором хромон под действием воды раскрывается в ω -формил-2-гидроксиацетофенон, реагирующий далее с двумя молекулами индола по группе СНО с образованием соединения **6**. Судя по всему, это превращение имеет скорее теоретический, чем практический интерес.

Схема 3



Наблюдаемое различие в реакционной способности хромон-3-карбоновой кислоты (**1d**) и хромона (**1e**) связано, по-видимому, с присутствием в положении 3 соединения **1d** электроноакцепторной группы CO₂H, которая увеличивает электрофильность атома С-2 пиридинового цикла по отношению к индолам и открывает благодаря этому новый путь к синтезу индолилхалконов. В данной реакции как хромон-3-карбоновая кислота, так и сам хромон выступают в роли синтетического эквивалента ω -формил-2-гидроксиацетофенона.

Таким образом, взаимодействие индолов с хромон-3-карбоновой кислотой, представляющее собой ее новое свойство, может служить еще одним методом получения *транс*-индолилхалконов, интересных с точки зрения их высокой биологической активности.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Perkin Elmer Spectrum BX-II с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance-500 (500 и 126 МГц соответственно), растворитель CDCl₃, внутренний стандарт – ТМС. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40.

Синтез соединений 5a–e (общая методика). Раствор кислоты **1d** (200 мг, 1.05 ммоль) и соответствующего индола (1.26 ммоль) в 7 мл EtOH кипятят в течение 1 ч и выдерживают 1 сут при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают небольшим количеством EtOH и высушивают на воздухе. В случае 2-метил-5-метоксииндола смесь нагревают при 40–45 °С в течение 3 ч и оставляют на 1 сут при комнатной температуре.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (5a). Выход 75 мг (27%), желтый порошок, т. пл. 168–169 °С (т. пл. 165 °С^{8a}). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 6.97 (1H, д. д. д, $J = 8.2, J = 7.7, J = 1.0$, H-5'); 7.04 (1H, д. д, $J = 8.3, J = 1.0$, H-3'); 7.33–7.37 (2H, м, H-5,6); 7.45–7.51 (2H, м, H-7,4'); 7.67 (1H, д, $J = 2.1$, H-2); 7.72 (1H, д, $J = 15.3$, α -СН); 7.99 (1H, д. д, $J = 8.0, J = 1.3$, H-6'); 8.03–8.06 (1H, м, H-4); 8.23 (1H, д, $J = 15.3$, β -СН); 8.57 (1H, уш. с, NH); 13.20 (1H, уш. с, OH).

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(1-метил-1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (5b). Выход 123 мг (42%), оранжевый порошок, т. пл. 198–200 °С (*o*-ксилол-бутанол) (т. пл. 207 °С^{8b}). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3095, 1629, 1572, 1545, 1525, 1485, 1471, 1437. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 3.87 (3H, с, CH₃); 6.96 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.03 (1H, д, $J = 8.2$, H-3'); 7.34–7.42 (3H, м, H-5,6,7); 7.48 (1H, т, $J = 7.8$, H-4');

7.52 (1H, с, Н-2); 7.66 (1H, д, $J = 15.2$, α -CH); 7.98 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.2$, Н-6'); 8.01–8.04 (1H, м, Н-4); 8.20 (1H, д, $J = 15.2$, β -CH); 13.27 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.4; 110.3; 113.1; 114.6; 118.5; 118.6; 120.4; 120.8; 121.9; 123.4; 126.1; 129.3; 135.4; 135.6; 138.4; 139.4; 163.5; 193.7. Найдено, %: С 77.82; Н 5.44; N 4.97. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 77.96; Н 5.45; N 5.05.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(1-этил-1H-индол-3-ил)-проп-2-ен-1-он (5c). Выход 140 мг (45%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 119–120 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3097, 3051, 1628, 1579, 1557, 1523, 1487, 1470, 1437. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 4.24 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2); 6.96 (1H, т, д, $J = 7.2$, $J = 1.0$, Н-5'); 7.03 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 0.7$, Н-3'); 7.35 (2H, м, Н-4', 6'); 7.43 (1H, м, Н-5); 7.48 (1H, т, д, $J = 7.8$, $J = 1.5$, Н-6); 7.59 (1H, с, Н-2); 7.66 (1H, д, $J = 15.2$, α -CH); 7.98 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.1$, Н-7); 8.03 (1H, м, Н-4); 8.21 (1H, д, $J = 15.3$, β -CH); 13.28 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.1; 41.5; 110.4; 113.2; 114.4; 118.5; 118.6; 120.4; 120.9; 121.8; 123.3; 126.3; 129.3; 133.7; 135.5; 137.4; 139.5; 163.5; 193.6. Найдено, %: С 78.23; Н 5.80; N 4.80. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 78.33; Н 5.88; N 4.81.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(2-метил-1H-индол-3-ил)-проп-2-ен-1-он (5d). Выход 150 мг (51%), ярко-оранжевые кристаллы, т. пл. 200–201 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3279, 3197, 1625, 1579, 1549, 1504, 1486, 1469, 1456, 1434. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (3H, с, CH_3); 6.97 (1H, д, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.1$, $J = 1.0$, Н-5'); 7.03 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 1.0$, Н-3'); 7.28 (1H, д, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.2$, $J = 1.0$, Н-6); 7.31 (1H, д, д, д, $J = 8.0$, $J = 7.2$, $J = 1.0$, Н-5); 7.37 (1H, д, $J = 8.0$, Н-7); 7.48 (1H, д, д, д, $J = 8.3$, $J = 7.1$, $J = 1.6$, Н-4'); 7.69 (1H, д, $J = 15.2$, α -CH); 7.98 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4); 7.99 (1H, д, д, $J = 8.0$, $J = 1.6$, Н-6'); 8.27 (1H, д, $J = 15.2$, β -CH); 8.36 (1H, с, NH); 13.30 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.5; 111.0; 111.2; 114.3; 118.5; 118.7; 120.3; 120.4; 122.0; 123.0; 126.3; 129.3; 135.6; 135.9; 138.7; 142.7; 163.5; 193.8. Найдено, %: С 77.63; Н 5.41; N 5.03. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 77.96; Н 5.45; N 5.05.

(E)-1-(2-Гидроксифенил)-3-(2-метил-5-метокси-1H-индол-3-ил)проп-2-ен-1-он (5e). Выход 194 мг (60%), оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 193–194 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3252, 3046, 2984, 2832, 1626, 1576, 1547, 1502, 1470, 1436. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.60 (3H, с, CH_3); 3.93 (3H, с, CH_3O); 6.90 (1H, д, $J = 7.7$, Н-3'); 6.95 (1H, уш. т, $J = 7.6$, Н-5'); 7.03 (1H, д, $J = 7.7$, Н-6); 7.25 (1H, д, $J = 7.7$, Н-7); 7.42 (1H, с, Н-4); 7.48 (1H, уш. т, $J = 7.8$, Н-4'); 7.56 (1H, д, $J = 15.0$, α -CH); 7.95 (1H, д, $J = 7.3$, Н-6'); 8.25 (1H, д, $J = 15.0$, β -CH); 8.43 (1H, с, NH); 13.35 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.7; 56.1; 104.2; 110.9; 111.2; 111.7; 113.7; 118.5; 118.7; 120.4; 127.1; 129.2; 130.8; 135.5; 138.9; 143.4; 155.8; 163.4; 193.8. Найдено, %: С 73.97; Н 5.46; N 4.63. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 74.25; Н 5.58; N 4.56.

1-(2-Гидроксифенил)-3,3-ди(1H-индол-3-ил)пропан-1-он (6). К раствору хромона **1e** (100 мг, 0.684 ммоль) и индола (160 мг, 1.368 ммоль) в 4 мл EtOH добавляют 1 каплю MeSO_3H . Полученную смесь выдерживают при -18 °С в течение недели, после чего добавляют 6 мл Et_2O , 2 мл H_2O и оставляют при -18 °С еще на 3 недели.

Затем растворитель упаривают при уменьшенном давлении, а выделившееся темно-красное масло отделяют декантированием. Из оставшегося раствора выпадают мелкие светло-желтые кристаллы, которые отфильтровывают, промывают небольшим количеством водного этанола (1:1) и высушивают. Выход 30 мг (11%), т. пл. 160–162 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.88 (2H, д, $J = 7.1$, CH_2); 5.36 (1H, т, $J = 7.1$, CH); 6.82 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5'); 6.94 (1H, д, $J = 8.4$, Н-3'); 6.96 (2H, д, $J = 2.1$, 2H-2); 7.05 (2H, т, $J = 7.6$, 2H-5); 7.16 (2H, т, $J = 7.6$, 2H-6); 7.32 (2H, д, $J = 8.1$, 2H-7); 7.42 (1H, д, д, д, $J = 8.5$, $J = 7.0$, $J = 1.5$, Н-4'); 7.60 (2H, д, $J = 7.9$, 2H-4); 7.79 (1H, д, д, $J = 8.1$, $J = 1.5$, Н-6'); 7.90 (2H, с, 2NH); 12.32 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 29.9; 44.1; 111.2; 118.5; 118.8; 119.3; 119.5; 119.6; 121.8; 122.1; 126.6; 129.9; 136.2; 136.6; 162.5; 205.1; один атом углерода маскируется. Найдено, %: С 78.00; Н 5.40; N 7.13. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 78.00; Н 5.37; N 7.28.

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Российской Федерации (постановление № 211, контракт № 02.A03.21.0006) и Министерства образования и науки России в рамках государственного задания.

Список литературы

- (a) Gaspar, A.; Matos, M. J.; Garrido, J.; Uriarte, E.; Borges, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 4960. (b) Sharma, V.; Kumar, P.; Pathaka, D. *J. Heterocycl. Chem.* **2010**, *47*, 491. (c) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893. (d) Golantsov, N. E.; Festa, A. A.; Karchava, A. V.; Yurovskaya, M. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 203. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 224.] (e) Gupta, N.; Goyal, D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 4. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 4.]
- (a) Sugita, Y.; Yokoe, I. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2503. (b) Samanta, R.; Narayan, R.; Bauer, J. O.; Strohmman, C.; Sievers, S.; Antonchick, A. P. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 925.
- (a) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7436. (b) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A.; Levchenko, A. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6607.
- (a) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, *55*, 2294 [Иzv. AH, Ser. хим. **2006**, 2208]. (b) Sosnovskikh, V. Ya.; Irgashev, R. A. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 344.
- (a) Sabitha, G. *Aldrichim. Acta* **1996**, *29*, 15. (b) Ghosh, C. K.; Patra, A. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1529. (c) Plaskon, A. S.; Grygorenko, O. O.; Ryabukhin, S. V. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2743. (d) Iaroshenko, V. O.; Savych, I.; Villinger, A.; Sosnovskikh, V. Ya.; Langer, P. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9344. (e) Iaroshenko, V. O.; Mkrtchyan, S.; Gevorgyan, A.; Grigoryan, T.; Villinger, A.; Langer, P. *RSC Adv.* **2015**, 28717.
- Ibrahim, M. A. *Arkivoc* **2008**, (xvii), 192.
- (a) Won, S.-J.; Liu, C.-T.; Tsao, L.-T.; Weng, J.-R.; Ko, H.-H.; Wang, J.-P.; Lin, C.-N. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 103. (b) Nam, N.-H.; Kim, Y.; You, Y.-J.; Hong, D.-H.; Kim, H.-M.; Ahn, B.-Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 179.
- (a) Yesuthangam, Y.; Pandian, S.; Venkatesan, K.; Gandhidasan, R.; Murugesan, R. *J. Photochem. Photobiol., B* **2011**, *102*, 200. (b) Venturella, P.; Bellino, A.; Piozzi, F. *Farmaco Ed. Sci.* **1971**, *26*, 591. (c) Manna, F.; Chimenti, F.; Bolasco, A.; Bizzarri, B.; Filippelli, W.; Filippelli, A.; Gagliardi, L. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, *34*, 245. (d) Sumathi, S.; Tharmaraj, P.; Sheela, C. D.; Ebenezer, R. *J. Coordin. Chem.* **2011**, *64*, 1707.