

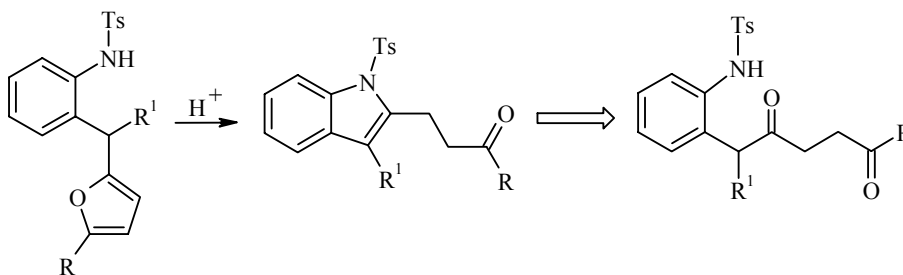
А. С. Пилипенко, А. Н. Гайдаржи, А. В. Бутин*

РЕЦИКЛИЗАЦИЯ ТОЗИЛАМИНОПРОИЗВОДНЫХ 2-АРИЛ-5-БЕНЗИЛ-ФУРАНА В ИНДОЛЫ ПО ДВУМ АЛЬТЕРНАТИВНЫМ ПУТЯМ

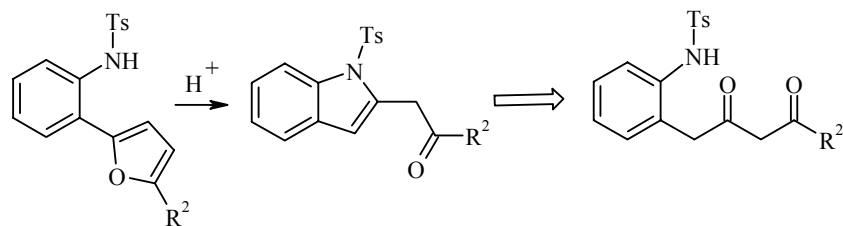
Изучена реакция рециклизации производных 2-арил-5-бензилфурана, содержащих фрагмент тозиламина, в индолы. Если тозиламиногруппа находится в *орто*-положении арильного заместителя, то рециклизация протекает по пути, в котором фурановый цикл может рассматриваться как формальный эквивалент 1,3-дикетона. Если же тозиламиногруппы находятся в *орто*-положениях как арильного, так и бензильного заместителей, то рециклизация протекает по пути, в котором фурановый цикл играет роль эквивалента 1,4-дикарбонильного соединения.

Ключевые слова: 1,3-дикетон, 1,4-дикетон, индол, фуран, рециклизация.

Способность алкилфуранов в условиях кислотного катализа претерпевать раскрытие в 1,4-дикарбонильные соединения хорошо известна и широко применяется в препаративной практике [1–4]. Иногда 1,4-дикетоны вступают в дальнейшие реакции, и их не удается выделить из реакционной смеси. В этом случае фуран можно рассматривать в качестве эквивалента 1,4-дикарбонильного соединения. На протяжении уже многих лет это свойство фурановых соединений используется нами в синтезе бензаннелированных гетероциклов через рециклизацию *орто*-замещенных бензилфуранов. В частности мы сообщали, что 2-(2-тозиламинобензил)-фураны в кислотных условиях превращаются в производные индола [5–7].

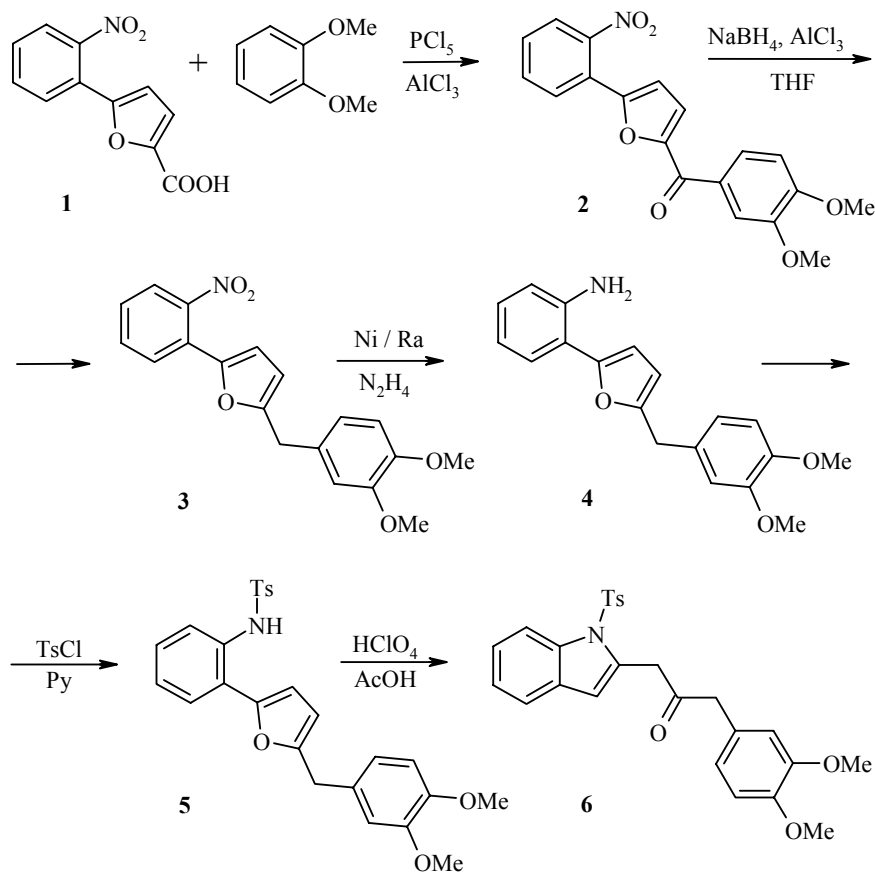


Недавно мы нашли, что 2-алкил-5-(2-тозиламиноарил)фураны в протолитических условиях также подвергаются рециклизации и дают производные индола [8]. Однако в этом случае фуран, в отличие от 2-(2-тозиламинобензил)фуранов, можно рассматривать в качестве формального эквивалента 1,3-дикарбонильного соединения. Такое проявление реакционной способности фурановых соединений до нашей работы не было известно.



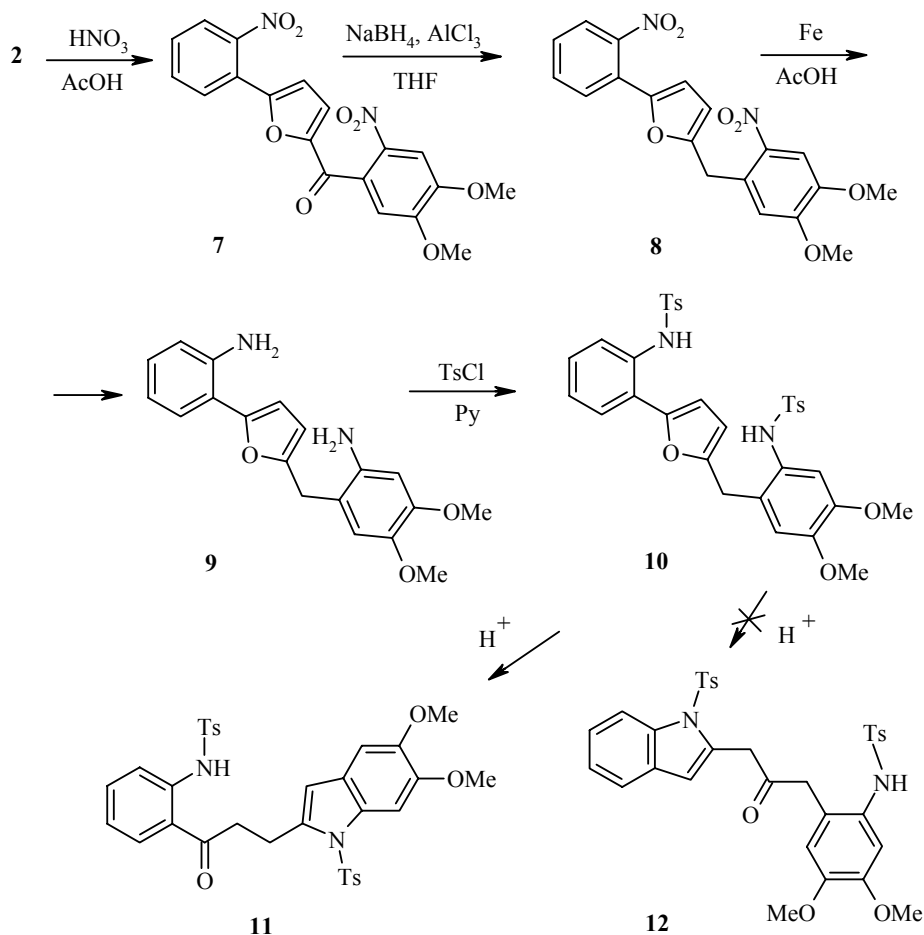
Целью настоящего исследования являлось проведение сравнительного анализа активности фурана в обоих упомянутых выше типах рециклизации путем синтеза и изучения реакционной способности фуранового соединения, для которого существовала бы принципиальная возможность протекания реакции по двум направлениям. Таким модельным соединением является 2-арил-5-бензилфуран, содержащий в *орто*-положениях обоих ароматических циклов нуклеофильные функции.

Ранее мы установили, что 2-арил-5-(2-тозиламинобензил)фураны в условиях кислотного катализа превращаются в индолы, а фуран в этом случае проявляет себя как эквивалент 1,4-дикетона [6]. Прежде чем приступить к основной цели нашего исследования мы решили показать, что для 2-бензил-5-(2-тозиламиноарил)фуранов, также как и для 2-алкил-5-(2-тозиламиноарил)фуранов [8], возможна рециклизация в индолы по пути, в котором фуран выступает в роли скрытого эквивалента 1,3-дикетона.



В результате ацилирования вератрола хлорангидридом 5-(2-нитрофенил)пирозлиезовой кислоты **1** был получен кетон **2**, восстановление которого действием NaBH_4 в присутствии эквимольного количества безводного AlCl_3 в сухом тетрагидрофуране привело к бензилфурану **3**. Восстановление нитрогруппы гидразингидратом в присутствии никеля Ренея и тозилрование амина **4** позволили получить 2-бензил-5-(2-тозиламиноарил)фуран **5**. Действительно, в результате кипячения соединения **5** в уксусной кислоте в присутствии значительного количества хлорной кислоты был получен индол **6**.

Для синтеза модельного соединения, содержащего тозиламинные функции в *ortho*-положениях обоих ароматических колец, была осуществлена следующая последовательность превращений. Нитрованием кетона **2** дымящей азотной кислотой в уксусной кислоте получено динитропроизводное **7**, восстановление которого NaBH_4 в присутствии эквимольного количества безводного AlCl_3 позволило получить производное фурана **8**. Дальнейшее восстановление соединения **8** железом в уксусной кислоте привело к диамину **9**, тозилрованием которого получен требуемый 2-(2-тозиламинофенил)-5-(2-тозиламинобензил)фуран **10**.



При выдерживании соединения **10** в этанольном растворе хлористого водорода при 50 °С в течение 1 ч 30 мин в качестве единственного продукта реакции был выделен индол **11**. Фурановый цикл в этом случае проявил себя как эквивалент 1,4-дикетона. Использование более жестких условий реакции, а именно кипячение соединения **10** в уксусной кислоте в присутствии хлорной кислоты, не позволило перенаправить реакцию по альтернативному пути, а результатом реакции являлось сильное осмоление реакционной смеси.

Таким образом, при наличии в молекуле двух подходящих нуклеофильных центров рециклизация фуранового цикла, в которой фуран ведет себя как эквивалент 1,4-дикарбонильного соединения, оказывается предпочтительнее рециклизации, в которой фуран проявляет себя в качестве формального эквивалента 1,3-дикарбонильного соединения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DPX 300 (300 и 75 МГц соответственно) в DMSO-d_6 (соединения **2**, **7**, **10**, **11**) и CDCl_3 (соединения **5**, **6**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записывали на приборе Finnigan MAT INCOS 50 в режиме ионизации ЭУ с энергией 70 эВ. ИК спектры получали на спектрометре InfraLUM FT-02 в таблетках KBr. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol. Элюент смесь ацетон–хлористый метилен–гексан, 1:1:2, проявитель пары иода или брома. Для выделения индивидуальных веществ методом колоночной хроматографии использовали силикагель КСК (5–40 мкм) производства ОАО "Сорбполимер".

3,4-Диметоксифенил[5-(2-нитрофенил)-2-фурил]метанон (2). К суспензии 10 г (43 ммоль) соединения **1** в 80 мл бензола прибавляют при охлаждении на водяной бане 10.8 г (52 ммоль) PCl_5 и нагревают 2 ч при 50–55 °С. Далее реакционную смесь охлаждают до –2 °С и вносят порциями 8 г (60 ммоль) безводного AlCl_3 при температуре не выше +5 °С, затем прибавляют по каплям 5.5 мл (43 ммоль) вератрола и нагревают 5 ч при 55 °С (контроль ТСХ). Реакционную массу выливают в 500 мл ледяной крошки и подкисляют 2–3 мл конц. HCl . Органический слой отделяют, отгоняют с паром растворитель и непрореагировавший вератрол, полученный остаток разделяют методом колоночной хроматографии, элюент CH_2Cl_2 –гексан, 1 : 2. Выход 9.3 г (61%), светло-желтые кристаллы. Т. пл. 118–119 °С (из CH_2Cl_2 –гексан), R_f 0.65. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1627, 1595, 1535, 1510, 1459, 1420, 1373, 1306, 1275, 1236, 1138, 1024, 812, 760, 754. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.87 (3H, с, OCH_3); 7.08 (1H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.18 (1H, д, $J = 3.9$, H Fur); 7.46 (1H, д, $J = 2.1$, H Ar); 7.52 (1H, д, $J = 3.9$, H Fur); 7.63 (1H, д, д, $J = 2.1$, $J = 8.4$, H Ar); 7.66–7.72 (1H, м, H Ar); 7.78–7.83 (1H, м, H Ar); 7.93–8.01 (2H, м, H Ar). Найдено, %: C 64.71; H 4.07; N 4.15. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 64.59; H 4.28; N 3.96.

2-(3,4-Диметоксибензил)-5-(2-нитрофенил)фуран (3). К раствору 10 г (28 ммоль) соединения **2** в 200 мл сухого ТГФ при охлаждении до –10 °С прибавляют 6.85 г (50 ммоль) безводного AlCl_3 , 1.9 г (50 ммоль) NaBH_4 и кипятят 2 ч. Реакционную смесь выливают в 800 мл воды, экстрагируют эфиром (3 × 100 мл). Экстракт сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают с углем и упаривают досуха. Выход 9 г (93%), желтое масло. R_f 0.80. Полученный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-[5-(3,4-Диметоксибензил)-2-фурил]анилин (4). К раствору 5 г (14.7 ммоль) соединения **3** в 40 мл этанола прибавляют 2 г активированного скелетного никеля, затем при охлаждении на ледяной бане 7 мл гидразингидрата и кипятят 30 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь отфильтровывают от никеля. Растворитель удаляют в вакууме водоструйного насоса. Выход 4 г (87%), красное масло, R_f 0.75. Полученный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-[5-(3,4-Диметоксибензил)-2-фурил]-1-(4-метилфенилсульфониламино)-бензол (5). К раствору 4 г (13 ммоль) соединения **4** в 15 мл пиридина при охлаждении на ледяной бане прибавляют 5 г (26 ммоль) TsCl и перемешивают 12 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливают в 200 мл 6 М раствора соляной кислоты, отфильтровывают выпавший осадок. Полученный продукт разделяют методом колоночной хроматографии, элюент бензол–гексан, 1 : 3. Выход 3 г (61%), светло-желтые кристаллы. Т. пл. 114–115 °С (бензол–гексан), R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3284, 1520, 1416, 1332, 1264, 1160, 1144, 1092, 1024, 904, 820, 756, 672. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, CH_3); 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.95 (2H, м, CH_2); 6.05 (1H, д, $J = 3.3$, H Fur); 6.24 (1H, д, $J = 3.3$, H Fur); 6.81 (1H, уш. с, H Ar); 6.85–6.89 (2H, м, H Ar); 6.98 (2H, д, $J = 7.8$, H Ts); 7.03–7.08 (1H, м, H Ar); 7.15–7.21 (1H, м, H Ar); 7.26–7.32 (3H, м, H Ar+Ts); 7.57–7.60 (1H, м, H Ar); 7.93 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3, 34.2, 55.8, 55.9, 107.8, 108.6, 111.6, 111.8, 120.7, 122.3, 123.2, 125.1, 126.8 (2C), 127.0, 128.3, 129.2 (2C), 129.8, 132.6, 135.7, 143.3, 147.9, 149.0, 150.7, 155.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 463 [$\text{M}]^+$ (7), 308 (52), 191 (69), 151 (100), 91 (29). Найдено, %: C 67.45; H 5.51; N 2.97. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 67.37; H 5.44; N 3.02.

1-(3,4-Диметоксифенил)-3-[1-(4-метилфенилсульфонил)-1H-индол-2-ил]ацетон (6). К раствору 3 г (6.5 ммоль) соединения **5** в 30 мл уксусной кислоты прибавляют 3 мл 70% HClO_4 и кипятят 7 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливают в 300 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают и разделяют методом колоночной хроматографии, элюент бензол–гексан, 1 : 3. Выход 2.3 г (61%), бесцветные кристаллы. Т. пл. 108–109 °С (бензол–гексан), R_f 0.60. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1727, 1594, 1515, 1450, 1354, 1259, 1172, 1092, 1050, 1023, 752, 685. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.30 (3H, с, CH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.83 (2H, с, CH_2); 3.86 (3H, с, OCH_3); 4.12 (2H, с, CH_2); 6.45 (1H, с, H Ind); 6.78–6.85 (3H, м, H Ar); 7.15–7.23 (4H, м, H Ar+Ts); 7.41–7.43 (1H, м, H Ar); 7.63 (2H, д, $J = 8.4$, H Ts); 7.91–7.94 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.4, 42.1, 49.1, 55.7, 55.8, 111.2, 112.4, 112.6, 114.2, 120.5, 121.7, 123.4, 124.3, 126.4, 126.5 (2C), 129.1, 129.7 (2C), 133.9, 135.7, 136.5, 144.8, 148.0, 148.9, 204.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 463 [$\text{M}]^+$ (37), 309 (10), 178 (12), 151 (100), 130 (25), 91 (24). Найдено, %: C 67.29; H 5.56; N 3.08. $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 67.37; H 5.44; N 3.02.

(4,5-Диметокси-2-нитрофенил)-[5-(2-нитрофенил)-2-фурил]метанон (7). К охлажденному на ледяной бане раствору 5 г (14 ммоль) соединения **2** в 10 мл уксусной кислоты осторожно прибавляют по каплям 4.2 мл (98 ммоль) дымящей азотной кислоты. Реакционную смесь выдерживают 20 мин при 0 °С, затем 20 мин при комнатной температуре (контроль ТСХ). Смесь выливают в 200 мл ледяной крошки, осадок отфильтровывают, промывают раствором NaHCO_3 , перекристаллизуют из смеси ацетон–этанол. Выход 4.2 г (77%), желтые кристаллы. Т. пл. 188–189 °С, R_f 0.50. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1668, 1576, 1524, 1508, 1460, 1356, 1336, 1280, 1264, 1068, 812, 788. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.94 (3H, с, OCH_3); 3.96 (3H, с, OCH_3); 7.20 (1H, д, $J = 3.9$, H Fur); 7.25 (1H, с, H Ar); 7.44 (1H, д, $J = 3.9$, H Fur); 7.65–7.71 (1H, м, H Ar); 7.76–7.82 (1H, м, H Ar); 7.78 (1H, с, H Ar); 7.90–7.94 (2H, м, H Ar). Найдено, %: C 57.43; H 3.62; N 7.06. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: C 57.29; H 3.54; N 7.03.

2-(4,5-Диметокси-2-нитробензил)-5-(2-нитрофенил)фуран (8) получают аналогично синтезу соединения **3**. Выход 8 г (85%), желтое масло. R_f 0.75. Полученный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-[5-(2-Аминофенил)-2-фурилметил]-4,5-диметоксанилин (9). Смесь 5 г (12.5 ммоль) соединения **8**, 30 г железной пудры, 40 мл уксусной кислоты, 100 мл воды и 30 мл этилацетата кипятят 1 ч 30 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь аккуратно нейтрализуют NaHCO_3 , органический слой отделяют, а водный экстрагируют этилацетатом (3×70 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , отфильтровывают с углем и удаляют растворитель в вакууме водоструйного насоса. Выход 3 г (70%), красное масло. R_f 0.65. Полученный продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

4,5-Диметокси-1-(4-метилфенилсульфониламино)-2-[5-[2-(4-метилфенилсульфониламино)фенил]-2-фурилметил]бензол (10). К раствору 3 г (9.2 ммоль) соединения **9** в 10 мл пиридина при охлаждении на ледяной бане прибавляют 5.4 г (28 ммоль) TsCl и перемешивают 12 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливают в 100 мл 6 М раствора соляной кислоты, отфильтровывают выпавший осадок. Полученный продукт разделяют методом колоночной хроматографии, элюент бензол–гексан, 1 : 4. Выход 2.5 г (43%), светло-желтые кристаллы. Т. пл. 113–114 °С (CH_2Cl_2 –гексан), R_f 0.70. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3263, 1599, 1519, 1415, 1334, 1227, 1163, 1096, 674. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 3.41 (3H, с, OCH_3); 3.66 (3H, с, OCH_3); 3.93 (2H, с, CH_2); 6.03 (1H, д, $J = 3.3$, H Fur); 6.19 (1H, с, H Ar); 6.77 (1H, с, H Ar); 6.82–6.85 (1H, м, H Ar); 6.88 (1H, д, $J = 3.3$, H Fur); 7.10–7.16 (1H, м, H Ar); 7.24–7.37 (5H, м, H Ar+Ts); 7.53–7.62 (5H, м, H Ar+Ts); 9.41 (1H, с, NH); 9.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.0 (2C), 29.0, 55.1, 55.5, 108.7, 111.0, 111.3, 112.8, 126.5, 126.6, 126.7 (2C), 127.1 (2C), 127.3, 127.4 (2C), 127.9, 128.1, 129.6 (4C), 131.5, 137.0, 137.9, 143.0, 143.1, 146.9, 147.6, 148.7, 153.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 477 $[\text{M} + \text{H} - \text{Ts}]^+$ (14), 323 (23), 190 (32), 120 (41), 91 (100). Найдено, %: C 62.48; H 5.17; N 4.45. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$. Вычислено, %: C 62.64; H 5.10; N 4.43.

2-[3-[5,6-Диметокси-1-(4-метилфенилсульфонил)-1H-индол-2-ил]пропаноил]-1-(4-метилфенилсульфониламино)бензол (11). К раствору 3 г (4.7 ммоль) соединения **10** в 20 мл этанола приливают 20 мл этанольного раствора HCl (приготовленного растворением 100 г газообразного HCl в 200 г этанола) и выдерживают реакционную смесь 1 ч 30 мин при 50 °С (контроль ТСХ). Реакционную массу выливают в 200 мл воды, отфильтровывают выпавший осадок, промывают

насыщенным раствором NaHCO_3 . Перекристаллизовывают из этанола. Выход 2.1 г (70%), светло-желтые кристаллы. Т. пл. 185–186 °С (из CH_2Cl_2 –гексан), R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1654, 1491, 1327, 1196, 1156, 1092, 663. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, CH_3); 2.30 (3H, с, CH_3); 3.22–3.31 (2H, м, CH_2); 3.43–3.52 (2H, м, CH_2); 3.73 (3H, с, OCH_3); 3.84 (3H, с, OCH_3); 6.51 (1H, с, H Ind); 7.00 (1H, с, H Ar); 7.17–7.41 (6H, м, H Ar+Ts); 7.52–7.70 (6H, м, H Ar+Ts); 8.03–8.06 (1H, м, H Ar); 11.22 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9, 21.1 (2C), 23.2, 55.6, 55.8, 98.6, 102.5, 109.9, 119.6, 122.4, 123.8, 124.4, 126.2 (2C), 127.0 (2C), 129.9 (2C), 130.2 (2C), 130.3, 131.7, 134.6 (2C), 135.7, 138.0, 138.8, 144.1, 145.3, 146.9, 147.1, 203.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 478 $[\text{M} - \text{Ts}]^+$ (4), 322 (16), 274 (17), 190 (22), 120 (74), 91 (100). Найдено, %: C 62.75; H 5.21; N 4.37. $\text{C}_{33}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}_2$. Вычислено, %: C 62.64; H 5.10; N 4.43.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 07-03-00352-а) и фирмы Bayer Health Care AG (Германия).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. M. Dean, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **30**, 167 (1982).
2. F. M. Dean, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **30**, 237 (1982).
3. G. Piancatelli, M. D'Auria, F. D'Onofrio, *Synthesis*, 867 (1994).
4. A. V. Butin, V. T. Abaev, T. A. Stroganova, A. V. Gutnov, in: *Targets in Heterocyclic Systems: Chemistry and Properties*, Italian Society of Chemistry, Italy, 2001, vol. 5, p. 131.
5. A. V. Butin, T. A. Stroganova, I. V. Lodina, G. D. Krapivin, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 2031 (2001).
6. A. V. Butin, S. K. Smirnov, T. A. Stroganova, W. Bender, G. D. Krapivin, *Tetrahedron*, **63**, 474 (2007).
7. A. V. Butin, S. K. Smirnov, I. V. Trushkov, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 20 (2008).
8. A. V. Butin, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 4113 (2006).

НИИ ХГС Кубанского государственного
технологического университета,
Краснодар 350072, Россия
e-mail: alexander_butin@mail.ru

Поступило 28.05.2008