

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М. В. ЛОМОНОСОВА
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

На правах рукописи



МАКАРОВ Антон Сергеевич

**ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ КАТАЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ
ФУРАНОВ В КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена на кафедре фармакологии и фармации Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования
«Пермский государственный национальный исследовательский университет»

Научный руководитель:

Учускин Максим Григорьевич
кандидат химических наук

Официальные оппоненты:

Перекалин Дмитрий Сергеевич

доктор химических наук, заведующий лабораторией функциональных элементо-органических соединений №133 ФГБУН ИНЭОС РАН

Вацадзе Сергей Зурабович

доктор химических наук, профессор РАН, профессор кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Зайцев Владимир Петрович

кандидат химических наук, доцент-исследователь кафедры органической химии факультета физико-математических и естественных наук ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «04» марта 2020 года в 12:00 часов на заседании диссертационного совета МГУ.02.01 Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова по адресу: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, МГУ, Химический факультет, аудитория 446.

e-mail: tvm@org.chem.msu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в отделе диссертаций научной библиотеки МГУ им. М. В. Ломоносова (Ломоносовский просп., д. 27) и на сайте ИАС «ИСТИНА»:

<https://istina.msu.ru/dissertations/255475941/>

Автореферат разослан «31» января 2020 года

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук, профессор Т. В. Магдесиева



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одной из ключевых проблем современной науки является поиск альтернативных источников сырья для нужд химической и топливной промышленности, а также разработка эффективных и малоотходных методов его химических превращений, что напрямую связано с ограниченностью ископаемых углеводородов и значительным загрязнением окружающей среды, возникающим в процессе переработки нефти, угля и природного газа и использования продуктов на их основе.

Биомасса как ценнейший возобновляемый ресурс субстратов химического производства в настоящее время служит ключевым объектом приоритетных исследований многих крупных научных центров. На сегодняшний день уже разработаны промышленные методы получения разнообразных низкомолекулярных органических соединений из продуктов переработки растительного сырья, которые в перспективе могут быть использованы в синтезе биотоплива, химических реагентов и полимерных материалов.

Среди молекул, получаемых в ходе переработки биомассы, важное промышленное значение имеют производные фурана: фурфурол, 5-гидроксиметилфурфурол, фуран-2,5-дикарбоновая кислота и их ближайшие производные. В первую очередь, эти объекты используются для получения энергоносителей, растворителей и полимеров, однако высокий синтетический потенциал позволяет применять фурановые соединения в качестве субстратов в тонком органическом синтезе самых разнообразных низкомолекулярных веществ. В результате, образующиеся при переработке биомассы фурановые производные объединяют в так называемую молекулярную платформу.

Разработка методов синтеза гетероциклических соединений на базе фурановой молекулярной платформы относится к одному из оригинальных направлений современной органической химии. Высокая значимость гетероциклических соединений, выступающих в роли строительных элементов биологически активных природных молекул, лекарственных веществ, материалов различного назначения, лигандов и катализаторов разнообразных химических процессов, обуславливает выраженный интерес к изучению химического поведения фуранового ядра.

Каталитические каскадные превращения фурановых субстратов, приводящие к образованию новых гетероциклических систем, отличаются высокой эффективностью, что проявляется в достаточно быстром построении целевого каркаса без необходимости выделения и очистки промежуточных веществ. При этом хемоселективность превращений часто зависит не только от природы субстратов, но и от условий проведения реакции, в том числе используемого катализатора, что открывает широкие перспективы для дивергентного синтеза разнообразных классов органических соединений на базе структурно близких исходных веществ.

Разработка однореакторных каталитических дивергентных методов конверсии доступных фурановых соединений, открывающих доступ к широкому ряду функционализированных гетероциклических соединений различной архитектуры, может существенно расширить набор методологических инструментов органической химии, что в конечном итоге позволит повысить эффективность

направленного синтеза конкретных молекул.

Целью работы является разработка новых однореакторных внутримолекулярных каталитических превращений фурановых производных в конденсированные гетероциклические системы.

Для достижения этой цели были сформулированы следующие задачи:

- разработка однореакторного метода синтеза производных 2-(3-оксоалкил)индола на основе кислотно-катализируемой перегруппировки 2-(2-амино-бензил)фуранов и изучение химических свойств полученных соединений;
- разработка однореакторного метода синтеза производных 2-(3-оксо-алкил)бензофурана на основе кислотно-катализируемой перегруппировки 2-(2-гидроксибензил)фуранов и изучение химических свойств полученных соединений;
- разработка однореакторного метода синтеза производных 2-(2-ацил-винил)индола на основе реакции внутримолекулярного окислительного аминирования фуранов, катализируемого комплексами палладия(II), и изучение химических свойств полученных соединений;
- изучение внутримолекулярной реакции фуранов с азавинильными карбенами, стабилизованными комплексами родия;
- разработка однореакторного метода синтеза аннелированных 2-ацетил- и 2-формилпиридинов на основе внутримолекулярного взаимодействия фуранов с азавинильными карбенами и изучение химических свойств полученных соединений.

Научная новизна

- Разработан простой однореакторный метод получения широкого ряда производных 2-(3-оксоалкил)индола по реакции доступных 2-аминоалкиловых спиртов и 2-алкил(арил)фуранов в присутствии трифторметансульфоновой кислоты;
- Разработан простой однореакторный метод получения широкого ряда производных 2-(3-оксоалкил)бензофурана по реакции доступных 2-гидроксибензиловых спиртов и 2-алкил(арил)фуранов в присутствии трифторметансульфоновой кислоты;
- Впервые осуществлен полный синтез природного терпеноида сугикуроджинола В, ключевой стадией синтеза которого является кислотно-катализируемая внутримолекулярная перегруппировка замещенного 2-(2-гидроксибензил)фурана;
- Впервые показано, что 2-(2-аминоалкил)фураны могут служить субстратами для окислительного аминирования, катализируемого комплексами палладия(II);
- Разработан простой однореакторный метод получения широкого ряда производных 2-(2-ацилвинил)индола по реакции внутримолекулярного окислительного аминирования фуранов, катализируемого ацетатом палладия(II);
- Впервые было показано, что внутримолекулярная реакция фуранов с азавинильными карбенами, образующимися в результате разложения 1-сульфонил-триазолов в присутствии солей родия(II), сопровождается деароматизацией фуранового ядра;
- Разработан простой однореакторный метод получения производных 2-ацетил- и 2-формилпиридинина на основе внутримолекулярного взаимодействия фуранов с азавинильными карбенами, образующимися в результате разложения соответствующих 1-сульфонил-1,2,3-триазолов.

Практическая значимость

- Было показано, что однореакторная реакция 2-аминобензиловых спиртов и 2-алкил(арил)фуранов, катализируемая трифторметансульфоновой кислотой, может быть использована для получения разнообразных замещенных индолов, несущих в положении С(2) индольного ядра оксоалкильный фрагмент, который может быть использован для дальнейших трансформаций в синтезе аннелированных индолов;
- Было показано, что однореакторная реакция 2-гидроксибензиловых спиртов и 2-алкил(арил)фуранов, катализируемая трифторметансульфоновой кислотой, может быть использована для получения разнообразных замещенных бензофуранов, несущих в положении С(2) бензофуранового ядра оксоалкильный фрагмент;
- Был разработан оригинальный метод полного синтеза природного терпеноида сугикуроджинола В;
- Было показано, что однореакторная реакция 2-(2-аминобензил)фуранов, катализируемая ацетатом палладия(II) может быть использована для получения разнообразных замещенных индолов, несущих в положении С(2) индольного ядра 2-(2-ацилвинильный) фрагмент, который может быть использован для дальнейших превращений в синтезе аннелированных индолов и 2,5-дизамещенных фуранов;
- Было показано, что внутримолекулярная реакция фуранов с 1-тозил-триазолами в присутствии октаноата родия(II) может быть использована для получения труднодоступных аннелированных 2-ацетил- и 2-формилпиридинов;
- Было показано, что аннелированные 2-ацетилпириидины, которые являются продуктами внутримолекулярной родий-катализируемой реакции фуранов с 1-тозил-1,2,3-триазолами, могут быть использованы в синтезе труднодоступных полифункционализированных индолизинов.

Положения, выносимые на защиту

- Однореакторный метод синтеза производных 2-(3-оксоалкил)индола на основе внутримолекулярной перегруппировки 2-(2-аминобензил)фуранов, катализируемой трифторметансульфоновой кислотой;
- Однореакторный метод синтеза производных 2-(3-оксоалкил)бензофурана на основе внутримолекулярной перегруппировки 2-(2-гидроксибензил)фуранов, катализируемой трифторметансульфоновой кислотой;
- Однореакторный метод синтеза производных 2-(2-ацилвинил)индола на основе реакции внутримолекулярного окислительного аминирования фуранов, катализируемого ацетатом палладия(II);
- Однореакторный метод синтеза производных 2-ацетил- и 2-формилпиридинна на основе внутримолекулярной реакции фуранов с 1-тозил-1,2,3-триазолами, катализируемой октаноатом родия(II).

Публикации

По материалам диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ: 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных (Web of Science, Scopus), рекомендованных для защиты в диссертационных советах МГУ, 2 патента Российской Федерации и тезисы 10 докладов на российских и международных научных конференциях.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были доложены на

следующих российских и международных научных конференциях: Международный конгресс по гетероциклической химии «KOST-2015» (Москва, 2015); Всероссийская юбилейная конференция с международным участием, посвященная 100-летию Пермского университета (Пермь, 2016); Международный симпозиум «Наука и глобальные вызовы XXI века» (Пермь, 2017); V Всероссийская конференция с международным участием «Енамины в органическом синтезе» (Пермь, 2017); V Международная конференция «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, 2019); Всероссийская научная конференция с международным участием «Поликарбонильные соединения» (Пермь, 2019); XXI Европейский симпозиум по органической химии «ESOC2019» (Вена, 2019); XX Международный симпозиум по металлорганической химии «OMCOS20» (Хайдельберг, 2019); Международная конференция «ICCOS-2019» (Москва, 2019).

Личный вклад автора состоит в подборе и анализе литературы, постановке промежуточных задач, планировании и проведении синтетических процедур, подготовке соединений к изучению их физико-химических свойств, записи спектров ядерного магнитного резонанса, анализе полученных результатов, подготовке материалов к публикации в научных журналах, представлении ключевых результатов работы на конференциях различного уровня.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа состоит из 7 разделов: введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 189 страницах машинописного текста, содержит 96 схем, 7 рисунков и 16 таблиц. Список цитируемой литературы включает 230 наименований.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 4.5371.2017/8.9), Российского фонда фундаментальных исследований (проекты № 16-03-00513А и 19-43-590007 р_а) и Российского научного фонда (проект № 17-73-10349).

Автор выражает глубокую признательность наставникам и коллегам: д.фарм.н., проф. Н. М. Игидову, д.х.н., проф. А. В. Бутину, к.х.н. М. Г. Учускину, проф. В. Геворгяну, проф. С. Хашми, д.х.н., проф. И. В. Трушкову, д.х.н., проф. В. Т. Абаеву, проф. А. К. Юдину, к.фарм.н., доц. Р. Р. Махмудову, к.х.н., доц. А. Е. Рубцову, к.х.н. П. Н. Чаликиди, к.х.н. А. Кузнецову, А. Э. Кехваевой, А. А. Фадееву, к.х.н. А. А. Меркушеву, Е. Ю. Зелиной, к.х.н., доц. Т. А. Неволиной, к.х.н., доц. Н. Ю. Лисовенко, к.х.н. М. В. Дмитриеву за оказанную поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Разработка однореакторного метода синтеза производных 2-(3-оксоалкил)индола на основе внутримолекулярной кислотно-катализируемой перегруппировки 2-(2-аминобензил)фуранов

В 2001 году группой проф. Бутина было впервые показано, что 2-(2-аминобензил)фураны превращаются в 2-(3-оксоалкил)индолы при нагревании в насыщенном этанольном растворе хлороводорода. Исходные соединения, в свою очередь, образуются по катализируемой кислотой реакции 2-аминобензиловых спиртов с замещенными фуранами. Очевидно, что стадия получения исходных 2-(2-аминобензил)фуранов и стадия образования ключевых продуктов реакции могут быть объединены в рамках каталитического однореакторного процесса. (схема 1).

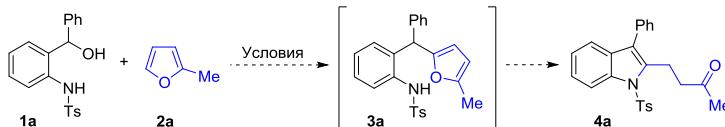


Схема 1.

1.1. Оптимизация условий проведения однореакторного синтеза производных 2-(3-оксоалкил)индола

Скрининг реакционных параметров для однореакторного синтеза индолилбутанона **4a** привел нас к разработке оптимальных условий осуществления целевого превращения. Мы нашли, что нагревание смеси бензилового спирта **1a** с полутонным избытком 2-метилфурана (**2a**) в 1,2-дихлорметане в течение часа при температуре 80 °C в присутствии 10 мол% TfOH приводит к образованию целевого индола **4a** с аналитическим выходом 94%. (схема 2).

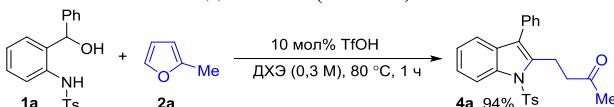
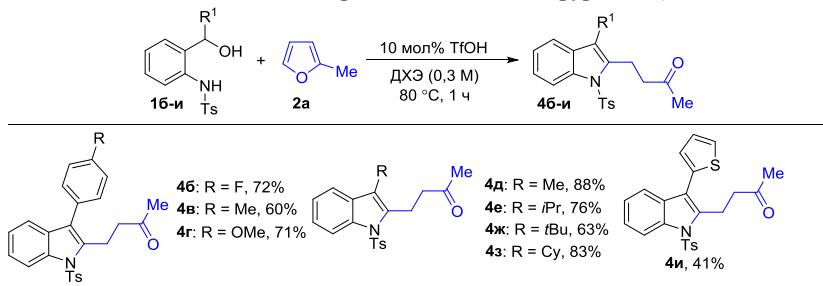


Схема 2.

1.2. Область применения разработанного метода однореакторного синтеза 2-(3-оксоалкил)индолов

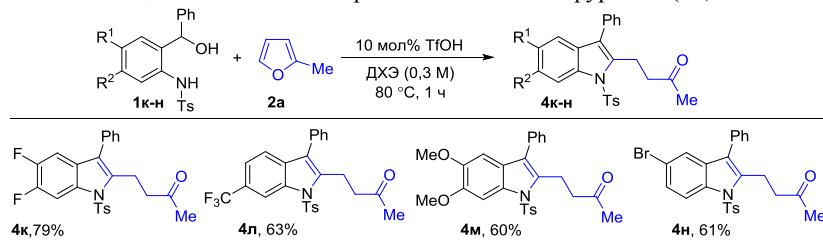
На первом этапе изучения области применения нового метода мы протестирували 2-аминобензиловые спирты **1b-i**, содержащие различные заместители в α -положении, с 2-метилфураном (**2a**) (таблица 1). Реакция α -арил-2-(2-аминобензил)фуранов **1b-g** приводила к соответствующим продуктам **4b-g** с хорошими выходами. Аналогичным образом реагировали 2-аминобензиловые спирты **4b-3**, имеющие в своей структуре α -алкильные заместители. α -(Тиен-2-ил)-2-аминобензиловый спирт **1i**, в свою очередь, приводил к продукту **4i** с выходом 41%.

Таблица 1. Реакция бензиловых спиртов **1б-и** с 2-метилфураном (**2а**).



Далее, мы исследовали возможность использования в реакции бензиловых спиртов **1к-н**, несущих различные заместители в анилиновом кольце (таблица 2).

Таблица 2. Реакция бензиловых спиртов **1к-н** с 2-метилфураном (**2а**).



Выходы продуктов **4к-н** находятся в диапазоне 60-79%. Метод позволяет использовать дезактивированные субстраты, содержащие атомы фтора и трифторметильный заместитель (**1к,л**) для синтеза соответствующих продуктов, равно как и активированные исходные соединения, такие как, например, спирт **1м**, несущий две метоксигруппы.

Хемоселективность изучаемого процесса при использовании субстратов **1о,п**, в структуре которых содержится заместитель в *ортого*-положении к аминогруппе, несколько отличалась от описанных выше случаев (схема 3). Так, реакция 2-амино-3-метилбензилового спирта **1о** с 2-метилфураном (**2а**) приводит к сложной смеси неидентифицированных продуктов, среди которых нам не удалось обнаружить целевой индол **4о**. Мы полагаем, что такое поведение субстрата может быть объяснено вторичным *ортого*-эффектом, снижающим нуклеофильность атома азота. Любопытно, что в случае 2-амино-3-хлорбензилового спирта **1п** наблюдалось образование детозилированного индола **4п**. Предположительно, детозилирование первичного продукта перегруппировки в условиях реакции облегчается электроноакцепторным заместителем при атоме C(7) индольного ядра.

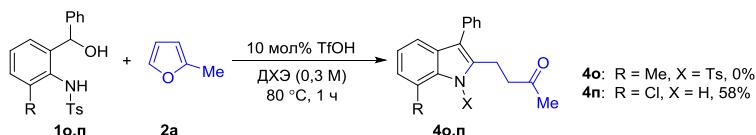
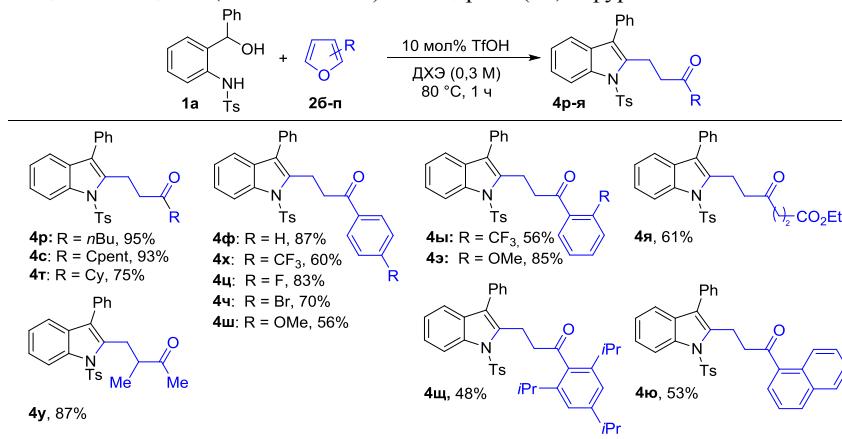


Схема 3.

На заключительном этапе оценки области применения разработанного однореакторного метода получения 2-(3-оксоалкил)индолов мы исследовали возможность использования различных фурановых субстратов **2б-п** в реакции с 2-(*N*-тозиламино)бензгидролом (**1а**) (таблица 3).

Таблица 3. Реакция 2-(*N*-тозиламино)бензгидрола (**1а**) с фуранами **2б-п**.



2-Алкилфураны **2б-г** реагировали с бензгидролом **1а** с образованием соответствующих продуктов **4р-т** с выходами до 95%. Выход индола **4у**, образовавшегося в результате реакции исходного спирта с 2,3-диметилфураном (**2д**), тоже оказался достаточно высоким и составил 87% от теоретического. Нам удалось получить серию индольных производных **4ф-ю**, содержащих различные ароильные заместители, с выходами от 48% до 87%. Кроме того, нам удалось получить продукт **4ю** из 2-(нафт-1-ил)фурана (**2о**) со средним выходом. Субстрат **2п** со сложноэфирной группой превращался в условиях реакции в соответствующий индол **4я** с выходом 61%.

Реакция бензгидрола **1а** с 4,5,6,7-тетрагидробензофураном (**2р**) сопровождалась образованием циклического кетона **4aa** с выходом 87% (схема 4). В то же время, при использовании ментофурана (**2с**) мы наблюдали селективное образование бензилфурана **3б** с количественным выходом вместо ожидаемого индола **4аб**. Проведение реакции в более жестких условиях не привело к образованию соответствующего продукта. По-видимому, метильная группа при C(3) фуранового ядра препятствует нуклеофильной атаке *unco*-положения фуранового ядра атомом азота.

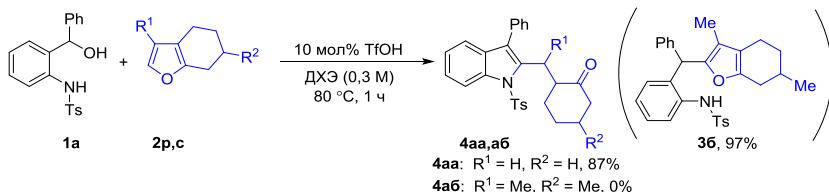


Схема 4.

Примечательно, что даже бензофураны могут быть вовлечены в качестве субстратов в изучаемое превращение. Мы провели реакцию бензигидрола **1a** с незамещенным бензофураном (**2t**), в результате чего нам удалось выделить фенол **4ав** с выходом 45% (схема 5). Средний выход продукта, предположительно, связан с низкой α/β -селективностью алкилирования бензофуранового ядра бензигидролом **1a** на первой стадии однореакторного процесса.

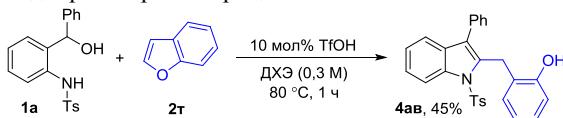


Схема 5.

1.3. Химические превращения 2-(3-оксоалкил)индолов

Обработка индола **4a** нафталинидом натрия (Na^+Napht) привела к образованию *NH*-индола **5** с выходом 72%. Дальнейшее окисление индола **5** DDQ позволило получить α,β -непредельный кетон **6** с высоким выходом (схема 6).

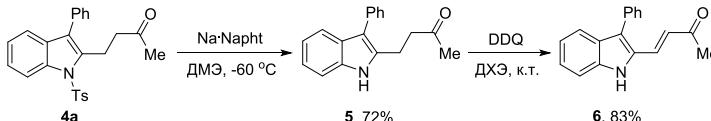


Схема 6.

Индол **4a** при восстановлении металлическим магнием в метаноле трансформировался в спирт **7** с выходом 87%. Мезилирование спиртовой группы соединения **7** с последующей обработкой получившегося эфира сульфоновой кислоты NaH сопровождалось образованием производного пирролизина **8** по реакции алифатического нуклеофильного замещения сульфонатной группы атомом азота (схема 7).

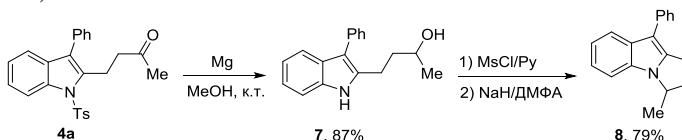


Схема 7.

Восстановление индола **4ф**, содержащего бензоильный заместитель, LiAlH_4 приводило к образованию бензильного спирта, который без выделения обрабатывали $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$. В результате электрофильной атаки фенильного заместителя у C(3) индолинового ядра исходной молекулы бензильным катионом образуется тетрациклическое производное индола **9** с выходом 59% за две синтетических операции (схема 8).

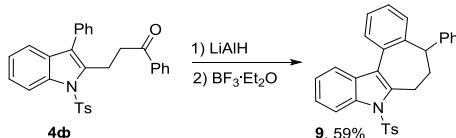


Схема 8.

2. Разработка однореакторного метода синтеза производных 2-(3-оксоалкил)бензофурана на основе внутримолекулярной кислотно-катализируемой перегруппировки 2-(2-гидроксибензил)фуранов

С целью дальнейшего расширения сферы применимости внутримолекулярной кислотно-катализируемой перегруппировки фуранов, содержащих внутреннюю нуклеофильную функцию, мы изучили возможность использования найденных ранее реакционных условий для синтеза производных 2-(3-оксоалкил)бензофурана. Замена исходного 2-(*N*-тозиламино)бензигидрола 2-гидроксибензигидролом **10a** в условиях однореакторного метода привела к образованию ожидаемого бензофурана **11a** с количественным выходом (схема 9).

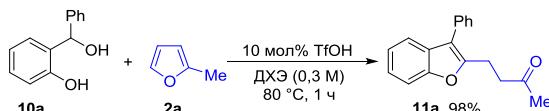
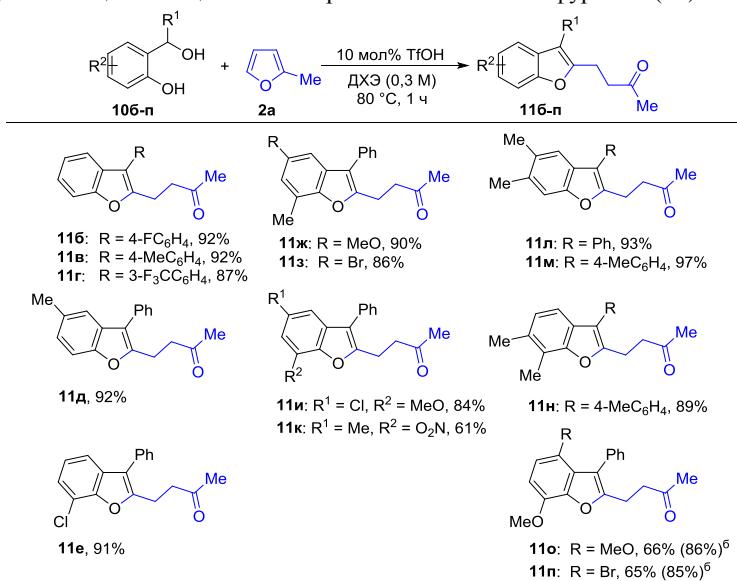


Схема 9.

2.1. Изучение области применения условий для однореакторного синтеза 2-(3-оксоалкил)бензофуранов

На начальном этапе скрининга субстратов для однореакторного синтеза мы оценили возможность применения разнообразных α -арилзамещенных салициловых спиртов **10b-p** (таблица 4).

Таблица 4. Реакция салициловых спиртов **10b-p** с 2-метилфураном (**2a**).

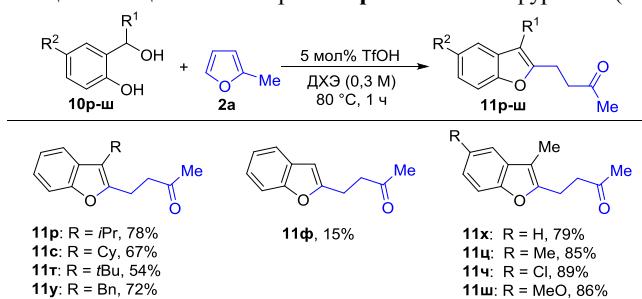


Выходы полученных продуктов варьируются от хороших до близких к количественным. При проведении реакции 2-метилфурана (**2a**) со спиртами **10b-p** образовывались трудноразделимые смеси, что несколько снижало препаративный

выход бензофуранов **11o,p**, однако аналитический выход указанных соединений также лежал в диапазоне средних значений.

Нам удалось получить бензофураны **11p-y**, замещенные по третьему положению бензофуранового цикла *изо*-пропильным (соединение **11p**), циклогексильным (соединение **11c**), *трем*-бутильным (соединение **11t**) и бензильным (соединение **11y**) заместителями, с выходами 54–78% при использовании 5 мол% TfOH. Незамещенный салициловый спирт **10f** приводил к соответствующему продукту **11f** с низким выходом, что является следствием высокой реакционной способности 2-гидроксибензильного катиона. Однако введение даже метильного заместителя в α -положение салицилового спирта обеспечивает достаточную стабилизацию промежуточного бензильного катиона, и целевые продукты образуются с выходами 79–89% (соединения **11x-w**).

Таблица 5. Реакция салициловых спиртов **10p-w** с 2-метилфураном (2a).



В заключении, мы протестировали небольшой ряд 2-замещенных фуранов **2p-y** в реакции с 2-гидроксибензидролом (**10a**) (схема 10). Использование 2-алкилфуранов **2p,c** сопровождалось образованием соответствующих продуктов **11щ-y** с выходами, близкими к количественным. Субстраты, содержащие арильную группу и фталимидометильную функцию (соединения **2t,y**), также образовывались с высокими выходами, хотя при этом требовалось увеличение времени реакции.

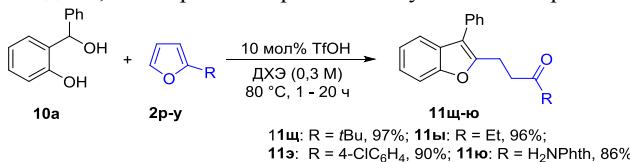


Схема 10.

2.2. Перегруппировка 2-(2-гидроксибензил)фуранов в полном синтезе сугикуроджинола В

В 2004 году Арихара с соавт. в ходе анализа экстрактов коры криптомерии японской (*Cryptomeria japonica*) наряду с другими природными соединениями выделили бензофурановый терпеноид сугикуроджинол В (**12**), обладающий различными видами биологической активности. Ретросинтетический анализ сугикурожинола В (**12**) ведет к бензофурану **13**, который, в свою очередь, может быть получен в результате однореакторной реакции салицилового спирта **14** с 2-

метилфураном (**2a**) (Рис. 1).

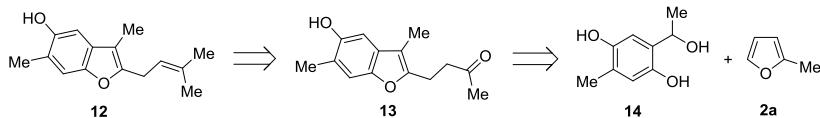


Рис. 1. Ретросинтетический анализ сугиуроджинола B.

Салициловый спирт **14** был получен по известной методике (схема 11). Восстановление 2-метил-1,4-хинона **15** с последующим ацетилированием образующегося фенола, перегруппировкой Фриса с одновременным деацетилированием соединения **16** и финальным восстановлением карбонильной группы промежуточного ацетофенона **17** привело к салициловому спирту **14** с высоким аналитическим выходом.

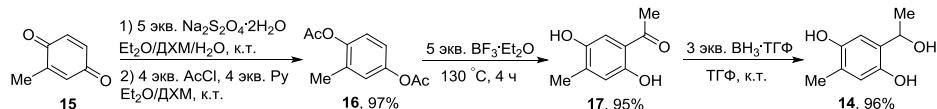


Схема 11.

Спирт **17** оказался неустойчив в свободном состоянии, поэтому мы приняли решение объединить стадию восстановления кетона **17** со стадией синтеза бензофурана **13** (схема 12). Обработка ацетофенона **17** пятикратным избытком $\text{BH}_3\text{-TГФ}$ сопровождалась образованием салицилового спирта **14** с количественным аналитическим выходом. Отфильтрованная и сконцентрированная реакционная масса далее была растворена в 1,2-дихлорэтане, после чего были добавлены 2-метилфуран (**2a**) 5 мол% TfOH . Реакция привела к образованию бензофурана **13** с выходом всего 38%. Мы полагаем, что высокореакционный салициловый спирт **14** в условиях катализа сильной кислотой вступал в ряд побочных реакций, что снижало выход бензофурана **13**. После дополнительной оптимизации реакционных условий мы обнаружили, что замена катализатора на TsOH приводит к значительному повышению выхода бензофурана **13**, который в этом случае составил 91%. Взаимодействие бензофурана **13** с MeMgI с высоким выходом приводило к соответствующему третичному спирту **18**, который далее был использован в качестве исходного соединения для получения сугиуроджинола B (**12**).

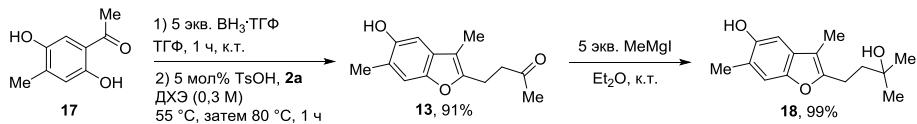


Схема 12.

Мы предположили, что кислотно-катализируемая дегидратация спирта **18** может привести к сугиуроджинолу B (**12**). С целью поиска оптимальных реакционных условий мы протестировали ряд кислотных катализаторов для оценки возможности синтеза целевого терпеноида **12**. В ходе оптимизации было установлено, что оптимальными условиями образования целевого соединения **12**

заключаются в кипячении реакционной смеси в присутствии 10 мол% TsOH в течение 3 ч. Сугикуроджинол B (12) образуется вместе с региоизомерным олефином 19 в соотношении 6:1 с количественным суммарным выходом (схема 13).

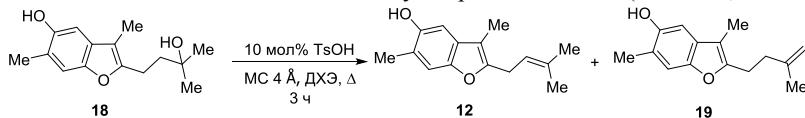


Схема 13

3. Разработка однореакторного метода получения производных 2-(2-ацилвинил)индола на основе реакции внутримолекулярного окислительного аминирования фуранов.

Внутримолекулярное окислительное аминирование олефинов, катализируемое соединениями переходных металлов, является важным методологическим инструментом в органическом синтезе азотсодержащих гетероциклических соединений. В ходе изучения синтетических возможностей реакции внутримолекулярного окислительного аминирования Хегедус с соавт. разработали удобный метод синтеза производных индола на основе 5-экзо-диг циклизации 2-аллиланилинов в условиях катализа комплексами палладия(II). Мы предположили, что 2-(2-аминобензил)фураны в условиях реакции Хегедуса способны имитировать химическое поведение 2-аллиланилинов, при этом фурановое ядро ввиду низкой энергии ароматичности может выступать в роли замаскированного олефина (схема 14, а). Образующийся в результате палладиевый комплекс может в дальнейшем трансформироваться в производное индола. Для проверки этой гипотезы мы обработали 2-(2-аминобензил)фуран 3а PdCl₂ в AcOH. В ходе реакции мы наблюдали образование смеси геометрических изомеров 2-(2-ацилвинил)индола 20а со средним суммарным выходом (схема 14, б).

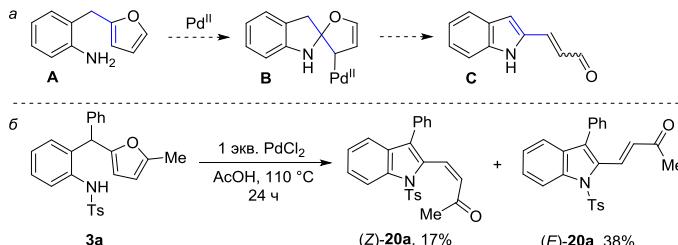


Схема 14.

3.1. Оптимизация условий проведения однореакторного синтеза производных 2-(2-ацилвинил)индола

В ходе оптимизации условий реакции мы оценили влияние различных источников Pd(II), растворителей, температуры и времени реакции на выход конечного продукта 20а. В результате оптимизации нам удалось найти условия для однореакторного синтеза E-изомера 2-(2-ацилвинил)индола 20а, заключающиеся в последовательной обработке смеси 2-метилфурана (2а) и 2-аминобензилового спирта 1а в уксусной кислоте TsOH на первой стадии, 1,4-бензохиноном, Pd(OAc)₂ и

NaOAc на второй стадии, и I₂ на третьей стадии (Схема 15).

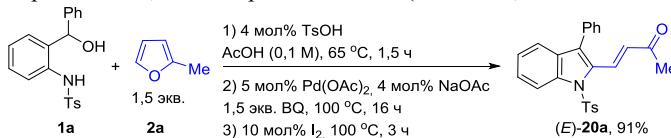


Схема 15.

3.2. Сфера применимости разработанного однореакторного метода синтеза производных 2-(2-ацилвинил)индола

Для оценки границ применимости разработанного метода мы протестировали различные 2-аминобензиловые спирты 1 в реакции с 2-метилфураном (2a) (таблица 6).

Таблица 6. Однореакторный синтез 2-(2-ацилвинилиндолов) 20б-р.

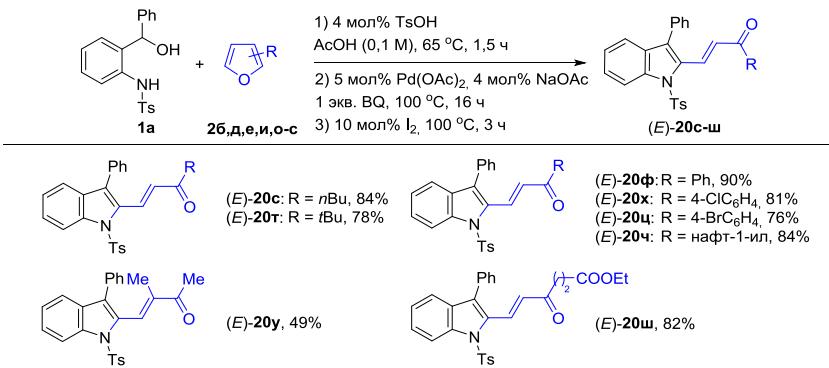
| | | | |
|--|--|---|--|
| | | 1) 4 мол% TsOH AcOH (0,1 M), 65 °C, 1,5 ч 2) 5 мол% Pd(OAc)2, 4 мол% NaOAc 1,5 экв. BQ, 100 °C, 16 ч 3) 10 мол% I2, 100 °C, 3 ч | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

Реакция α -арилзамещенных 2-аминобензиловых спиртов 1 с 2-метилфураном (2a) приводила к образованию соответствующих продуктов (E)-20б-д с хорошими выходами. α -Метил-2-аминобензиловый спирт 1д реагировал с 2-метилфураном (2a) с образованием 2-(2-ацилвинил)индола (E)-20ж с выходом 16%, что может быть связано с образованием неустойчивого бензильного катиона на стадии алкилирования 2-метилфурана. Действительно, при проведении превращения с использованием промежуточного бензилфурана 3в, который нами был получен в более мягких условиях, выход продукта (E)-20ж был равен 73%. Введение дополнительных метоксигрупп в структуру α -метил-2-аминобензилового спирта значительным образом стабилизирует образующийся бензильный катион, и выход продукта в условиях однореакторного синтеза составил 85% (соединение (E)-20з). Исходные спирты, содержащие заместители в анилиновом фрагменте, также реагировали с исходным фураном 2a с образованием производных 2-(2-ацилвинил)индола (E)-20и-м,р с хорошими выходами.

Далее, мы изучили реакцию 2-аминобензилового спирта 1a с различными фурановыми субстратами 2. Структуры и выходы полученных продуктов приведены в таблице 7. Использование 2-алкил- и 2-арилфуранов 2 в качестве субстратов для однореакторного синтеза позволяет получать соответствующие продукты с

высокими выходами (соединения *(E)*-20с,т,ф-ч). Реакция 2-аминобензилового спирта **1а** с 2,3-диметилфураном (**2д**) сопровождалась образованием продукта *(E)*-20у с умеренным выходом. Субстрат **2п**, содержащий сложноэфирную функцию, также превращался в соответствующий продукт с высоким выходом (соединение *(E)*-20ш).

Таблица 7. Реакция 2-минобензилового спирта **1а** с фуранами **2**.



3.3. Химические превращения 2-(2-ацилвинил)индолинов

Обработка 2-(2-ацилвинил)индола (*E*-20а) избытком NaBrO в водном 1,4-диоксане приводит к образованию индолилакриловой кислоты **21** с количественным выходом. Мы предположили, что последовательная обработка кислоты **21** P₂O₅ и AlCl₃ может привести к тетрациклическому производному индола **23** по реакции электрофильного ароматического замещения в фенильном заместителе у C(3) индолинового ядра, однако, вместо этого основным продуктом реакции стал пирролизинон **22**, выделенный нами с выходом 79% (схема 16).

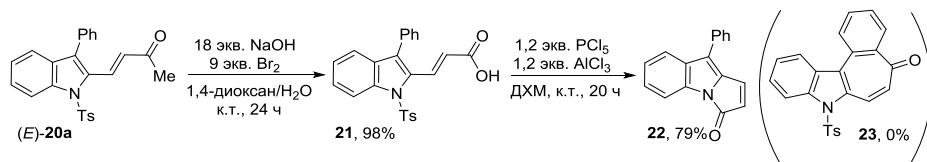


Схема 16.

Обработка 2-(2-ароилвинил)индола (*E*-20x) (Me)₃SOI в присутствии NaN сопровождалась образованием циклопропилкетона **24** по реакции Кори-Чайковского. Перемешивание циклопропилкетона **24** в дихлорметане в присутствии TsOH и CuCl₂ привело к образованию фурана **25** с количественным выходом.

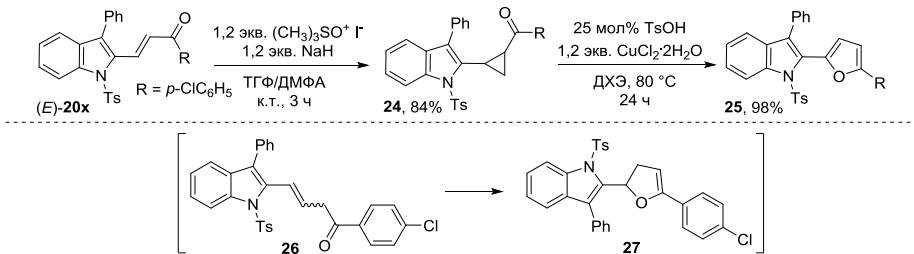


Схема 17.

Последовательная обработка циклопропилкетона **24** NaBH_4 и TsOH позволила нам получить диен **29** с выходом 87% (схема 18). Реакция протекает через раскрытие циклопропанового цикла промежуточного циклопропилметильного кationa, образующегося в результате протонирования гидроксигруппы циклопропилкарбинала **28**. Мы случайно обнаружили, что диен **29** при хранении на солнечном свету в атмосфере воздуха превращался в тетрациклическое производное индола **30**, медленно окисляющееся до бензокарбазола **31**. После непродолжительной оптимизации мы нашли, что нагревание диена **29** в присутствии воздуха на свету сопровождается количественным образованием соединения **30**. Дальнейшая обработка тетрацикла **30** DDQ в толуоле приводит к ароматическому продукту **31**.

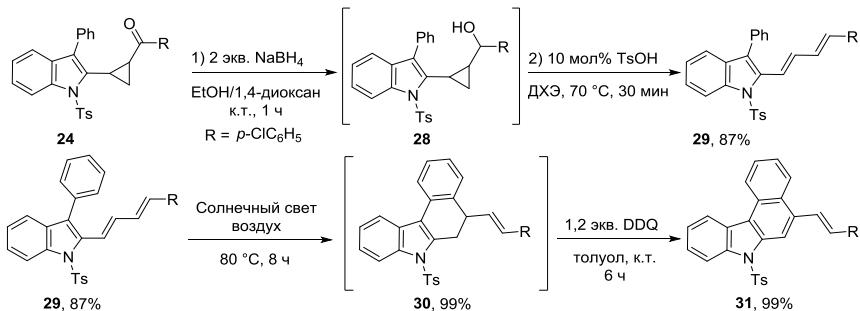


Схема 18.

4. Внутримолекулярная реакция фурановых субстратов с азавинильными карбеноидами, стабилизированными комплексами родия

Реакционная способность иминокарбенов, образующихся в результате разложения 1-сульфонил-1,2,3-триазолов, по отношению к разнообразным нуклеофильным реагентам является предметом активного изучения в течение последних 10 лет. Наличие иминофункции в структуре азавинильных карбенов позволяет осуществлять каскадные превращения, ведущие к новым конденсированным гетероциклическим соединениям, через реакции трансанилирования. При этом выбор нуклеофильного партнера в реакции с иминокарбенами часто обуславливает структуру конечного продукта.

В то время как межмолекулярные реакции сульфонилтриазолов с фурановыми субстратами в присутствии соединений Rh(II) приводят к продуктам

деароматизации фуранового ядра, в результате внутримолекулярных реакций фуранов с азавинильными карбенами образуются продукты электрофильного гетероароматического алкилирования. Мы решили смоделировать субстрат, в котором фурановый цикл будет располагаться на удалении в три атома от положения C(4) триазольного кольца, таким образом, при разложении триазола образующийся карбеновый атом будет отделен от фуранового ядра также на три атома, что может привести к образованию нового пятичленного цикла в ходе электрофильной атаки.

Взаимодействием пропаргиламина **32a** с тозилазидом в присутствии катализитических количеств тиофен-2-карбоксилата меди(I) (CuTC) нами был получен триазол **33** с количественным выходом. Обработка триазола **33** Rh₂(OAc)₄ в хлороформе привела к образованию дигидропиридина **34** с низким аналитическим выходом. При попытке выделить соединение **34** в чистом виде методом колоночной хроматографии мы обнаружили, что дигидропиридин **34** превращался в 2-ацетилпиридин **35a** при контакте с силикагелем (схема 19).

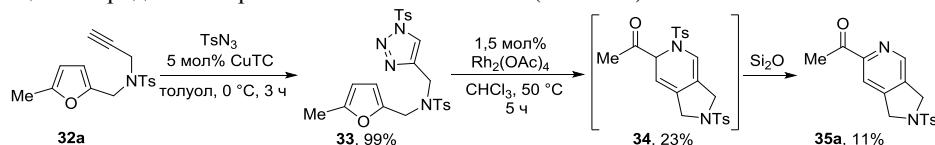


Схема 19.

4.1. Оптимизация условий проведения однореакторного синтеза производных 2-ацетилпиридинина

В ходе оптимизации реакционных условий было найдено, что обработка пропаргиламина **32a** TsN₃ в присутствии CuTC, с последующей обработкой образующегося триазола **33** Rh₂(OOct)₄ и Et₃N приводит к образованию целевого 2-ацетилпиридинина **35a** с выходом 88% (схема 20). При масштабировании реакции до 4 ммоль выход продукта **35a** составил 84%, при этом загрузка Rh₂(OOct)₄ может быть снижена до 0,5 моль%.

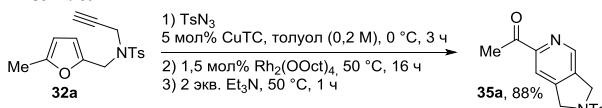


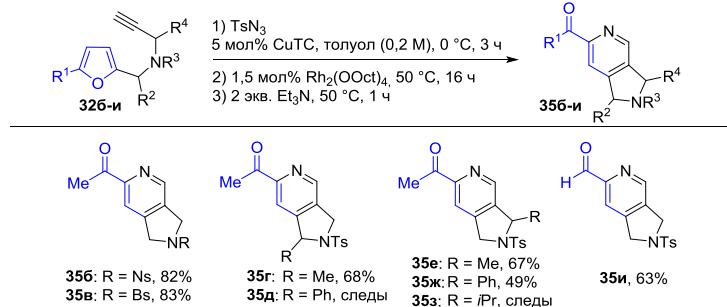
Схема 20.

4.2. Изучение влияния строения субстрата на хемоселективность внутримолекулярной реакции фуранов с азавинильными карбеноидами

Мы изучили химическое поведение ряда пропаргиламинов **32б-и** в разработанных реакционных условиях. Структуры и выходы продуктов приведены в таблице 8. Пропаргиламины **32б,в**, содержащие нозильную и брозильную защитные группы превращались в продукты **35б,в** с хорошими выходами. Реакция оказалась чувствительна к наличию объемных заместителей в пропаргильном и фурфурильном положениях. Так, субстрат **32г**, несущий метильный заместитель в фурфурильном положении, превращался в соответствующий продукт **35г** с выходом 68%, в то время как реакция пропаргиламина **32д**, в котором метильная группа заменена на фенильный заместитель, приводила лишь к следовым количествам 2-

ацетилпиридина **35д**. Похожее поведение мы наблюдали и в случае субстрата **32з**, содержащего изопропильный заместитель в пропаргильном положении. Реакция пропаргиламинов **32е,ж** сопровождалась образованием 2-ацетилпиридинов **35е,ж** с умеренными выходами. Примечательно, что в качестве субстратов изучаемого процесса могут выступать монозамещенные фураны: реакция пропаргиламина **32и** приводила к 2-формилпиридину **35и** с выходом 63%.

Таблица 8. Внутримолекулярная реакция пропаргиламинов **32б-и**.



Мы нашли, что линкер, соединяющий фурановое ядро с триазольным кольцом, может состоять и из четырех атомов. Так, продуктом реакции гомопропаргиламина **36** стал тетрагидрохинолин **37** (схема 21).

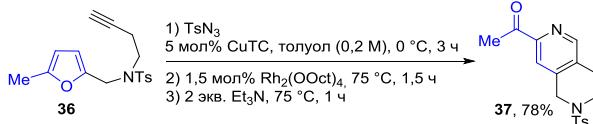


Схема 21.

Реакция изомерного гомофурфуриламина **38** потребовала более жестких условий. Нагревание промежуточного триазола при 150 °C в течение 10 мин в присутствии Rh₂(OOct)₄ с последующей обработкой Et₃N неожиданно привело к образованию смеси продуктов, состоящей из дигидропиридина **39** и пиррола **40** (схема 22, *a*). Любопытно, что превращение дигидропиридина **39** в соответствующий тетрагидрохинолин **41** также потребовало весьма агрессивных условий, а именно, продолжительного кипячения в толуоле в присутствии 10 эквивалентов NaH (схема 22, *б*).

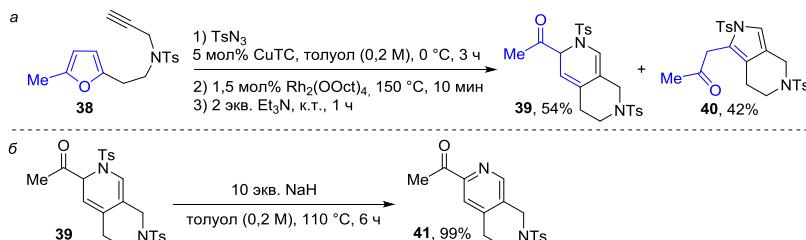
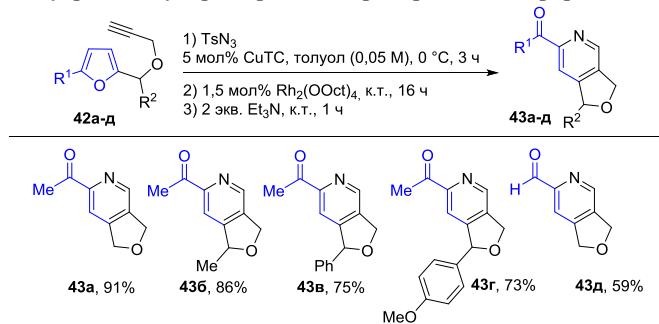


Схема 22.

На следующем этапе мы оценили реакционную способность пропаргиловых эфиров **42** в рамках изучаемого процесса. Полученные данные отражены в таблице 9. Для контроля хемоселективности мы провели дополнительную оптимизацию реакционных параметров и выяснили, что уменьшение концентрации субстрата, а также снижение температуры реакции на второй стадии процесса способствовало повышению выходов целевых пиридинов **43**. В оптимальных условиях мы получили небольшую серию продуктов **43a-d**. Выходы пиридинов варьировались в пределах 59-91%. Нам также удалось получить 2-формилпиридин **43d** с хорошим выходом, используя монозамещенный фуран **42d**.

Таблица 16. Внутримолекулярная реакция пропаргиловых эфиров **42**.



Пропаргиловые эфиры **42e,j**, в которых протон при C(5) фуранового ядра был замещен на объемные заместители, такие как *tert*-бутильная или арильная группа, в условиях однореакторного процесса превращались в азатриены (*Z*)-**44a,b** с *Z*-конфигурацией двойной связи фрагмента α,β -непредельного кетона. В ходе дополнительных экспериментов нам удалось найти лишь условия для селективного получения изомерных азатриенов (*E*)-**44a,b**, тогда как образования ожидаемых дигидропиридиновых полупродуктов мы не наблюдали ни в одном случае (схема 23).

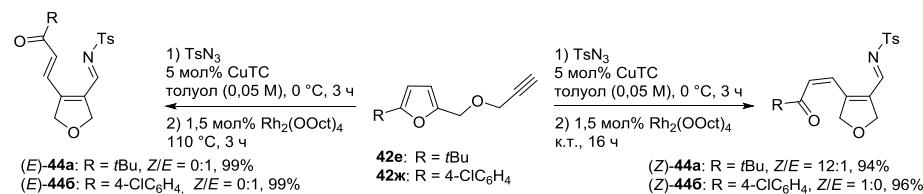


Схема 23.

Реакция гомофурфурилового эфира **45** также не сопровождалась образованием ожидаемого пиридина. В большинстве протестированных условий основным продуктом превращения субстрата **45** являлся эфир енола **46**. Нам удалось найти условия для селективного образования продукта **46** для изучения его химических свойств, однако соединение **46** оказалось весьма нестабильным и подвергалось разложению на воздухе, а также в присутствии слабокислых примесей (схема 24).

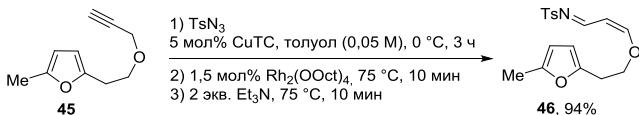


Схема 24.

4.3. Разработка метода синтеза производных индолизина

Обработка 2-ацетилпиридина **35a** раствором, содержащим литиевую соль фенилацетиена и LiBr в смеси диэтилового эфира и бензола, привела к образованию пропаргилового спирта **47** с высоким аналитическим выходом (схема 25). Спирт **47** без дополнительной очистки обрабатывали I₂ в дихлорметане, что сопровождалось образованием индолизиниевой соли **48** с выходом 93% за две синтетические операции.

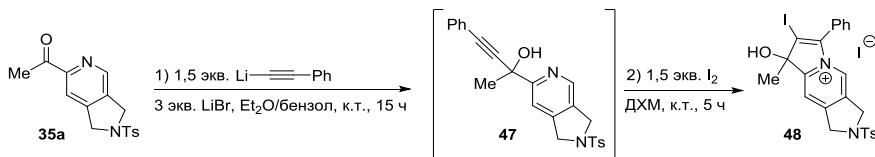


Схема 25.

Мы решили, что взаимодействие индолизиниевой соли **48** с гидридными восстановителями может привести к образованию соответствующего дигидроиндолизина **49**, который в кислых условиях должен подвергаться дегидратации с образованием ароматической системы индолизина, превращаясь в соединение **50**. Однако при обработке индолизиниевой соли **48** борогидридом натрия мы обнаружили, что единственным продуктом реакции является индолизин **50** (схема 26). Очевидно, дегидратация протекает в условиях реакции восстановления.

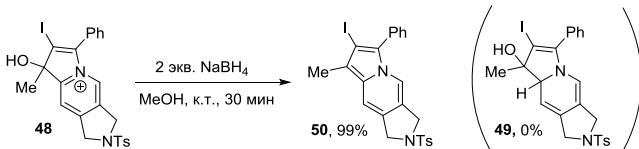


Схема 26.

Выводы

1. Разработан однореакторный метод получения функционализированных производных 2-(3-оксоалкил)индола, ключевой стадией которого является кислотно-катализируемая перегруппировка 2-(2-аминобензил)фуранов; показано, что производные 2-(3-оксоалкил)индола могут служить удобными строительными блоками в синтезе гетероциклических соединений индолинового ряда.

2. Разработан однореакторный метод получения функционализированных производных 2-(3-оксоалкил)бензофурана, ключевой стадией которого является кислотно-катализируемая перегруппировка 2-(2-гидроксибензил)фуранов; осуществлен полный синтез природного терпеноида сугиуроджинола В, ключевой

стадией которого является кислотно-катализируемая перегруппировка соответствующего 2-(2-гидроксибензил)фурана.

3. Разработан однореакторный метод получения функционализированных производных 2-(2-ацилвинил)индола, ключевой стадией которого является перегруппировка 2-(2-аминобензил)фуранов в результате внутримолекулярной реакции окислительного аминирования, катализируемой ацетатом палладия(II); показано, что производные 2-(2-ацилвинил)индола могут служить удобными строительными блоками в синтезе гетероциклических соединений индольного ряда.

4. Разработан однореакторный метод получения аннелированных 2-формил- и 2-ацетилпиридинов, ключевой стадией которого является внутримолекулярная реакция фуранов с азавинильными карбенами; показано, что аннелированные 2-ацетилпиридины могут служить удобными строительными блоками в синтезе гетероциклических соединений индолизинового ряда.

Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ:

1 Kuznetsov, A. Brönsted acid-catalyzed one-pot synthesis of indoles from o-aminobenzyl alcohols and furans / A. Kuznetsov, A. Makarov, A. E. Rubtsov, A. V. Butin, V. Gevorgyan // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78, № 23. – P. 12144-12153. Impact factor 4.745.

2 Makarov, A. S. A simple synthesis of densely substituted benzofurans by domino reaction of 2-hydroxybenzyl alcohols with 2-substituted furans / A. S. Makarov, A. E. Kekhvaeva, P. N. Chalikidi, V. T. Abaev, I. V. Trushkov, M. G. Uchuskin // Synthesis. – 2019. – V. 51, № 19. - P. 3747-3757. Impact factor 2.867.

3 Makarov, A. S. Intramolecular palladium-catalyzed oxidative amination of furans: synthesis of functionalized indoles / A. S. Makarov, M. G. Uchuskin, V. Gevorgyan // J. Org. Chem. – 2018. – V. 83, № 22. – P. 14010-14021. Impact factor 4.745.

4 Makarov, A. S. Intramolecular azavinyl carbene-triggered rearrangement of furans / A. S. Makarov, M. G. Uchuskin, A. S. K. Hashmi // Chem. Sci. – 2019. – V. 10, № 37. – P. 8583-8588. Impact factor 9.556.

Другие публикации

1 Макаров, А. С. Способ получения производных 4-(бензофуран-2-ил)-бутан-2-она / А. С. Макаров, А. Э. Кехваева, П. Н. Чаликиди, В. Т. Абаев, М. Г. Учускин, И. В. Трушков // Патент РФ № 2656208, 03.11.2017, опубл. 01.06.2018 бюл. №16.

2 Макаров, А. С. Способ получения производных (E)-4-(индол-2-ил)проп-2-ен-1-она / А. С. Макаров, М. Г. Учускин, Е. Ю. Зелина, И. В. Трушков // Патент РФ № 2633999, 14.12.2016, опубл. 23.10.2017 бюл. №30.

3. A. S. Makarov, M. G. Uchuskin, A. V. Butin. Palladium-catalyzed transformations of substituted benzylfurans into 2-(2-acylvinyl)indoles. International Congress on Heterocyclic Chemistry “KOST-2015” dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost, October 18-23, Lomonosov Moscow State University, Russia, 2015, 317.

4. А. Э. Кехваева, А. С. Макаров, П. Н. Чаликиди, М. Г. Учускин. Кислотно-

катализируемая рециклизация фуранов в синтезе замещенных бензофуранов. Материалы Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета, 19-21 октября, Пермь, Россия, 2016, 111.

5. А. С. Макаров, М. Г. Учускин. Палладий-катализируемая рециклизация фуранов в синтезе производных индола. Материалы Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета, 19-21 октября, Пермь, Россия, 2016, 140-141.

6. A. S. Makarov, M. G. Uchuskin. New method for indole synthesis based on palladium-catalyzed 2-(tosylamino)benzyl furan rearrangement. Материалы международного симпозиума «Наука и глобальные вызовы XXI века», 15-19 мая, Пермь, Россия, 2017, 5.

7. А. С. Макаров, А. Э. Кехваева, П. Н. Чаликди, М. Г. Учускин. Кислотно-катализируемый «one-pot» синтез бензофуранов из салициловых спиртов и 2-замещенных фуранов. Материалы V всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе», 23-26 октября, Пермь, Россия, 2017, 62.

8. A. S. Makarov, M. G. Uchuskin. Intramolecular oxidative amination of furans as convenient method toward substituted indoles. The fifth international scientific conference «Advances in Synthesis and Complexing», 22-26 April, Moscow, Russia, 2019, 182.

9. А. С. Макаров, М. Г. Учускин. Деароматизация фурана в разработке однореакторных методов синтеза конденсированных гетероциклов. Материалы всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 85-летию Ю. С. Андрейчикова, секция «Поликарбонильные соединения», 15-17 мая, Пермь, Россия 2019, 68.

10. A. S. Makarov, M. G. Uchuskin, A. S. K. Hashmi. Rhodium-catalyzed rearrangement of 2-furyl tethered 1-tosyl-1,2,3-triazoles. 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2019), 14-18 July, Vienna, Austria, 2019, 147.

11. A. S. Makarov, M. G. Uchuskin. Rhodium-catalyzed rearrangement of 2-furyl tethered 1-tosyl-1,2,3-triazoles. 20th International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS20), 21-25 July, Heidelberg, Germany, 2019, 62.

12. A. S. Makarov, M. G. Uchuskin. Rhodium-catalyzed rearrangement of 2-furyl tethered 1-tosyl-1,2,3-triazoles. International Conference “Catalysis and Organic Synthesis” (ICCOS-2019), 15-20 September, Moscow, Russia, 2019, 178.

