

В ПОРЯДКЕ ДИСКУССИИ

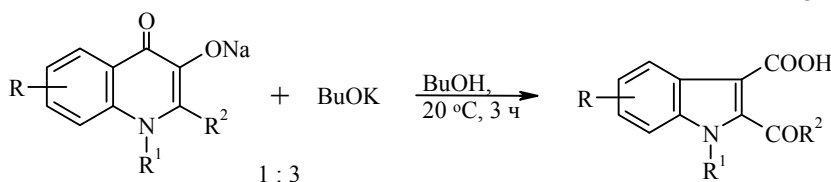
ПРИНЦИП КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ В ХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ.
МОДИФИКАЦИИ ИНДОЛИНДИОН-ИНДОЛЬНОЙ
ПЕРЕГРУППИРОВКИ И СИНТЕЗА ЕНАМИНОВ

Экспериментальное обнаружение существенной модификации химической реакции всегда считалось заметным достижением. Как показано ниже, четыре модификации индолиндион-индольной перегруппировки и три модификации синтеза енаминов β-дикетонов свидетельствуют об эффективности использования принципа комплементарности [1] для обнаружения таких специфических реакций.

Модификации индолиндион-индольной перегруппировки

Хинолон-индольная перегруппировка. Как отмечено ранее [1], 2-ацил-3-гидрокси-4-хинолоны являются интермедиатами индолиндион-индольной перегруппировки, что обеспечивает возможность реализации хинолон-индольной перегруппировки (схема 1). Эта одностадийная перегруппировка имеет особое значение для получения 1-алкил-2-ацилиндол-3-карбоновых кислот, обычные синтезы которых включают много стадий.

С х е м а 1



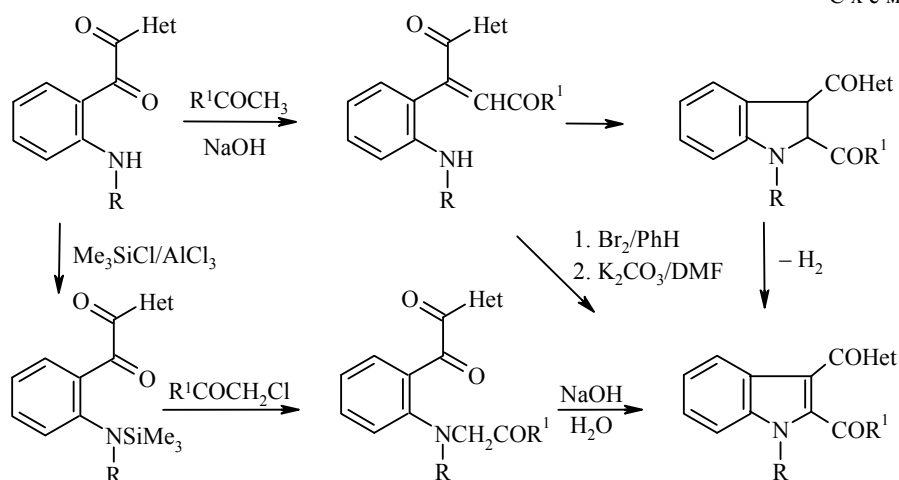
Хинолон-индольная перегруппировка протекает в условиях, описанных для индолиндион-индольной перегруппировки [2]. Использование интермедиата последней, хинолона, открывает возможность проведения перегруппировки хинолонов, синтезированных различными методами. Так, *N*-алкилированием 2-ацил-3-хлор(бром)-4-хинолона иодистым метилом, бензилхлоридом, аллил- и пропаргилбромидами в ДМФА в присутствии K₂CO₃ [3] получают соответствующие *N*-алкилхинолоны, затем при нагревании с безводным CF₃COOK обменивают атом галогена на трифторацетатную группу, которая омыляется уже в процессе разбавления реакционной массы 5% водным раствором NaHCO₃. Выходы индолов при соотношении хинолон-*n*-BuOK, 1:3, составляют ~80%, а при увеличении этого соотношения до 1:6 становятся количественными.

Синтезы 1-алкил-2-ацилиндол-3-карбоновых кислот и их производных из *N*-алкилизатиновых кислот. Соли, эфиры и амиды изатиновой кислоты широко доступны. Эти соединения выступают в роли интермедиатов реакции изатинов с галогенметилкетонами. Если же использовать эти соединения в качестве реагентов, то, как и в случае хинолон-индольной перегруппировки, можно говорить о новой модификации индолиндион-индольной перегруппировки, приводящей к синтезу амидов и сложных эфиров 2-ацилиндол-3-карбоновых кислот (схемы 2, 3).

N-Замещённые изатины легко синтезируют из изатинов без заместителя у атома азота реакциями с галогенсодержащими соединениями. Соли изатиновых кислот получают действием эквимольного количества щёлочи при температурах ниже

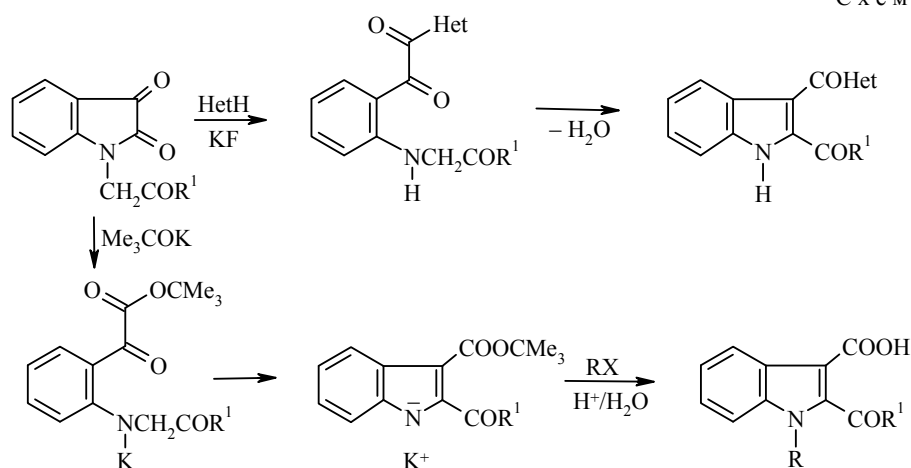
40 °С. Если реакцию проводить в среде ДМФА–H₂O, 9:1, в присутствии 3–5% NaOH и после образования соли добавить алкилгалогенид, получаются эфиры изатиновой кислоты, а амиды синтезируют из изатинов и вторичных аминов, 1:1.

Схема 2



Het = имидазол-1-ил, пиразол-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил, пиперидин-1-ил;
R = H, Alk; R¹ = Ph, пиридил

Схема 3



Het = 1,2,4-триазол-1-ил, остатки α-, β- и γ-аминокислот;
R = H, Alk; X = Cl, Br, I; R¹ = Ph, пиридил

Модификация синтеза эфиров 2-ацилиндол-3-карбоновых кислот, которые ранее получали из солей кислот и алкилгалогенидов в апротонном растворителе (ДМФА, ДМСО), основана на замене *n*-бутилата натрия на *трет*-бутилата калия в *трет*-бутиловом спирте или в ДМФА. Как видно из схемы 3, пространственные затруднения, создаваемые *трет*-бутильной группой, препятствуют образованию ортоэфира, а возникает *трет*-бутиловый эфир изатиновой кислоты, циклизующийся в такой же эфир 2-ацилиндол-3-карбоновой кислоты по механизму альдольной конденсации вместо ожидаемой сложноэфирной конденсации. Молярное соотношение ключевое соединение – *трет*-бутилата калия, 1:3, время реакции 3 ч при температуре 20 °С. Большой избыток основания способствует образованию *N*-калиевой соли, которая способна подвергаться алкилированию по атому азота галогенсодержащими веществами.

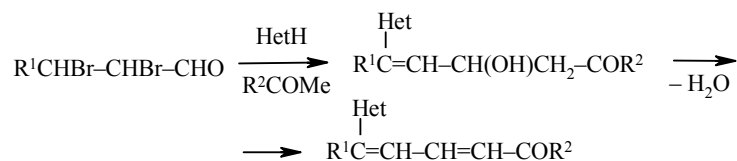
Модификация синтеза амидов кислот (схема 3) основана на использовании индолиндионов в качестве реактантов, а также замены щёлочи как основания на фторид калия и введении ещё одного реактанта – вторичного или первичного амина, в роли которого могут выступать также α -, β -, и γ -аминокислоты. Это наиболее эффективный метод введения функциональных групп для поиска биологически активных веществ. Фторид-ион выступает в роли щёлочи и способен приводить к раскрытию 5-членного цикла по связи N–C(2), а также катализирует дальнейшую циклизацию амида изатиновой кислоты в амид 2-ацилиндол-3-карбоновой кислоты по механизму альдольной конденсации. Солевой эффект фторида калия обусловлен образованием слабой связи фторид-иона с частично положительно заряженным атомом углерода реакционноспособной группы β -CO изатинов, благодаря такому эффекту склонность группы β -CO к образованию аминалей и шиффовых оснований резко уменьшается, а в результате реакция протекает по схеме 3. Молярное соотношение индолиндион–амин–KF, 1:1:2(3), время реакции 1–3 ч при температуре 120 °С.

Таким образом, модификации не изменили механизмы реакции перегруппировки и строение конечных продуктов, но значительно расширили её общий характер и унифицировали синтезы как самих кислот, так и их эфиров, амидов.

Модификации синтеза енаминов

Замена α,β -дибромкетонов на α,β -дибромальдегиды и α,β -дибромкарбоновые кислоты приводит к образованию β -енаминов β -кетоальдегидов и β -кетокрбоновых кислот соответственно. Использование метилкетона в качестве дополнительного реактанта приводит к коренной модификации – образованию моноенаминов 1,5-дикетонов (схема 4).

С х е м а 4



$\text{R}^1 = \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$, Ph ; $\text{R}^2 = \text{Ph}$, Me ; $\text{Het} =$ имидазол-1-ил, пиразол-1-ил, 1,2,4-триазол-1-ил

Модификация синтеза енаминов осуществляется в две или одну стадию. В первом случае сначала получают β -енамин α,β -непредельного альдегида и затем конденсируют его с метилкетонами в безводном этаноле в присутствии небольшого количества диэтиламина как катализатора (12–18 ч, 10–20 °С). Полученный продукт альдольной конденсации дегидратируют без выделения в том же сосуде. При одностадийном процессе α,β -дибромальдегид смешивают с кетоном и амином в мольном соотношении 1:3:20 в ДМСО, смесь выдерживают при $-15 \div -10$ °С в течение 3 суток [4].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. А. Рехтер, Б. А. Рехтер, *ХГС*, 1433 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1161 (2010).]
2. М. А. Рехтер, *ХГС*, 642 (1993). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **29**, 548 (1993).]
3. О. М. Радул, Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, С. М. Буханюк, *ХГС*, 353 (1983). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **12**, 286 (1983).]
4. М. А. Рехтер, Б. А. Рехтер, *ХГС*, 561 (1998). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **34**, 499 (1998).]

М. А. Рехтер*, Б. А. Рехтер

Институт защиты растений
и экологического земледелия АН РМ,
пр. Дачия, 58, Кишинёв 2062, Республика Молдова

Поступило 3.12.2010
После доработки 3.05.2011