
Трехкомпонентная реакция изонитрилов с олефинами и нитрофенолами

**Панфилова Ю.О.,* Иванцова М.Н., Миронов М.А.,
Мокрушин В.С.**

ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н.Ельцина», ул. Мира, 19, Екатеринбург. Факс: 343 375 4135; тел: 343 375 4888; E-mail: mivantsova@mail.ru

Оптимизирован метод синтеза пропионамидов на основе трехкомпонентной реакции алифатических изоцианидов, 2- и 4-нитрофенолов и олефинов, активированных одной или двумя цианогруппами. Обнаружено, что с ароматическими изоцианидами данная конденсация не происходит. При проведении реакции с фенолами, имеющими электронодонорные заместители, и с олефинами, содержащими гетероцикл в своей структуре, образуется большое количество побочных продуктов, которые хроматографически не разделяются. Предложена принципиально новая схема получения производных 2-оксиндолов.

Введение^{§§}

За последние десятилетия было опубликовано множество работ по синтезу сложных соединений с помощью мультикомпонентных реакций, что поддерживает возрастающий интерес к этой области химии. Мультикомпонентные реакции – это реакции, протекающие при непосредственном смешении трех и более исходных соединений, причем конечная структура должна содержать фрагменты всех исходных.

Одним из основных путей развития органической химии в настоящее время является разработка удобных, одностадийных методов синтеза сложных органических соединений, которые могут

проявлять высокую биологическую активность.

Ранее нашей исследовательской группой была обнаружена трехкомпонентная реакция изонитрилов с участием активированных олефинов и 4-нитрофенола в качестве нуклеофильной добавки¹. В ходе реакции образуются две новые углерод-углеродные связи, и могут быть получены два типа соединений с различной структурой (прионамиды и сукцинимиды). Эта трехкомпонентная реакция дает возможность дизайна новых мультикомпонентных реакций путем направленного использования новых каталитических систем.

Результаты и обсуждение

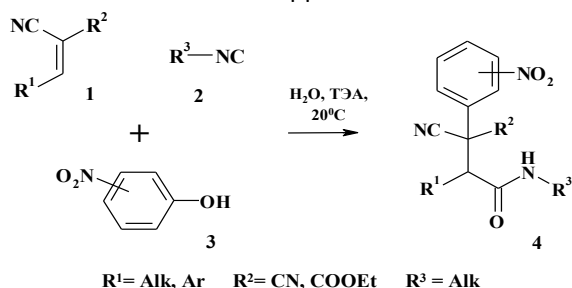
Целью данной работы было более детальное исследование трехкомпонентной реакции изоцианидов. На первом этапе

^{§§} Исследование проведено при финансовой поддержке молодых ученых УрФУ в рамках реализации программы развития УрФУ.

нами было изучено влияние различных заместителей в олефинах и фенолах. Были синтезированы различные производные пропионамида с использованием различных производных цианокоричной кислоты, содержащих эфирную группу.

Нами была проведена реакция с олефинами **1**, содержащими эфирную группу, алифатическими изонитрилами **2** и 2- и 4-нитрофенолами **3** (схема 1)².

Схема 1. Трехкомпонентная реакция изоцианидов



В результате были получены различные производные пропионамида **4**, строение которых было доказано с помощью данных спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C, масс-спектрометрии, элементного анализа и данных рентгеноструктурного анализа (рис. 1).

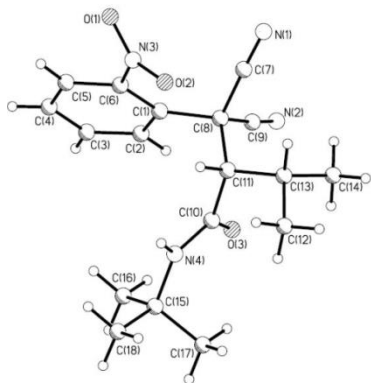


Рис. 1. Данные рентгеноструктурного анализа пропионамида **4b**

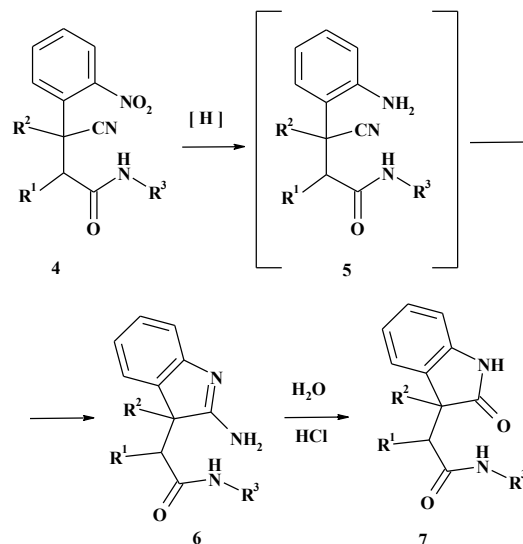
Так, например, было обнаружено, что в реакции с пентафторфенолом образуется большое количество побочных продуктов, разделить которые хроматографически не удалось. В дальнейшем планируется провести оптимизацию данной реакции.

Кроме того, нами было проведено исследование данной трехкомпонентной реакции с ароматическими изоцианидами. Было обнаружено, что в отличие от реакции с алифатическими изоцианидами наряду с целевыми продуктами образуется большое количество побочных продуктов, хроматографически отделить которые не удалось. В дальнейшем планируется провести оптимизацию условий для этой реакции.

Данное направление развития реакции является перспективным, т.к. восстановление нитрогруппы в соединениях **4** приведет к пропионамидам, содержащим аминогруппу **5**, способную к внутримолекулярной реакции с цианогруппой. В результате будут получены производные индола **6**, кислотный гидролиз которых приведет к оксиндолам **7** с различными заместителями R (схема 2)³.

Ранее нами была предложена принципиально новая схема получения производных 2-оксиндолов. При восстановлении Zn в уксусной кислоте соединения **4a** было получено производное аминоиндола **6**, строение которого было доказано с помощью данных ИК и ПМР спектроскопии.

Схема 2. Принципиальная схема синтеза 2-оксиндолов **7**



Так, в ИК-спектре соединения **6** присутствуют характерные полосы поглощения NH₂-группы в области 3400 см⁻¹ и 1660 см⁻¹; и отсутствует характеристическая полоса поглощения CN-группы в области 2260-2240 см⁻¹, что позволило нам приписать полученному продукту структуру **6** (рис. 2).

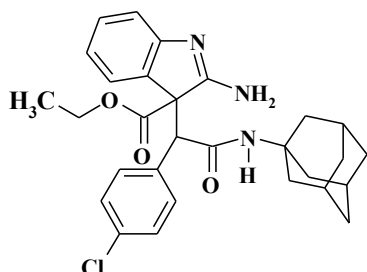


Рис. 2. Структурная формула продукта **6**

В настоящее время исследуются новые методы восстановления нитрогруппы и дальнейшего гидролиза с целью оптимизации условий для проведения трехкомпонентной реакции и повышения выходов целевых продуктов.

Таким образом, проведено детальное исследование трехкомпонентной реакции изоцианидов с активированными олефинами и фенолами. Проводится оптимизация реакции восстановления и гидролиза пропионамидов до целевых 2-оксиндолов.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах «Bruker AVANCE II 400» с рабочей частотой 400.00 МГц для ¹H и 100.00 МГц для ¹³C; внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры сняты на масс-спектрометре Varian MAT 311A. ИК спектры сняты на ИК-Фурье спектрометре ALPHA-T в таблетках с KBr. Контроль за ходом реакции и чистотой продуктов осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент – хлороформ, проявление УФ светом.

Общая методика синтеза пропионамидов 4.

В ацетонитриле (0.3 мл) растворяют последовательно 2-нитрофенол (0.3 ммоль), олефин (0.3 ммоль) и изоцианид (0.3 ммоль). Затем к реакционной массе добавляют пиридин (0.1 ммоль) и дистиллированную воду (0.1 мл). Полученную реакционную смесь оставляют при комнатной температуре в течение 5-8 часов. После прохождения реакции продукт либо выпадает в осадок, либо его выделяют с помощью флэш-хроматографии.

4a (R¹= 4-ClC₆H₄, R²= Ad): Спектр ЯМР ¹H (DMCO-D₆+CCl₄), δ, м.д.: 7,95 (2H, т, J=7,2 Гц, C₆H₄NO₂); 7,80 (1H, т, J=7,2 Гц, C₆H₄NO₂); 7,68 (1H, т, J=7,2 Гц, C₆H₄NO₂); 7,60 (1H, с, NH); 7,43 (2H, д, J=8,6 Гц, C₆H₄Cl); 7,37 (2H, д, J=8,6 Гц, C₆H₄Cl); 4,86 (1H, с, CH); 4,05-4,12 (1H, м, CH₂); 3,87-3,94 (1H, м, CH₂); 1,95 (3H, уш.с, Ад); 1,74 (6H, дд, J= 19,9/12,0 Гц, Ад); 1,57 (6H, уш.с, Ад); 1,04 (3H, т, J= 7,3 Гц, CH₃). Выход 102 мг (67 %).

4б (R¹= *i*-Pr, R²= *t*-Bu): Спектр ЯМР ¹H (DMCO-D₆+CCl₄), δ, м.д.: 8,16 (1H, дд, J=7,6/1,2 Гц, C₆H₄NO₂); 7,95 (1H, дд, J=7,6/1,2 Гц, C₆H₄NO₂); 7,74-7,89 (2H, м, C₆H₄NO₂); 7,63 (1H, с, NH); 3,43 (1H, д, J=8,0 Гц, CH); 2,32-2,41 (1H, м, CH); 1,25 (3H, д, J=6,7 Гц, CH₃); 1,09 (3H, д, J=6,7 Гц, CH₃); 0,96 (9H, с, 3CH₃). Тпл=198 °С. Выход 54 мг (52 %).

Общая методика синтеза 3-[(адамантилкарбомоил)-(4-хлорфенил)]-2-амино-3H-индол-3-этилового эфира карбоксильной кислоты (**6**).

К охлажденному до 15-20 °С раствору пропионамида в 3 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют 0,6 мг цинковой пыли, смесь перемешивают 30 мин. Реакционную смесь отфильтровывают и остаток промывают в 0,75 мл ледяной уксусной кислоты. Фильтрат разбавляют ледяной водой и выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси эфира

бензолом. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO-D}_6 + \text{CCl}_4$), δ , м.д.: 7,60-7,68 (3H, м, NH и NH₂); 7,10-7,16 (1H, м, Ph); 7,05 (2H, д, J=8,6 Гц, C₆H₄Cl); 6,92-6,98 (1H, м, Ph); 6,83 (2H, д, J=8,6 Гц, C₆H₄Cl); 6,71-6,80 (1H, м, Ph); 6,54-6,62 (1H, м, Ph); 4,52 (1H, с, CH); 4,00-4,10 (2H, м, CH₂); 2,00 (3H, уш.с, Ад); 1,88 (6H, уш.с, Ад); 1,59 (6H, уш.с, Ад); 1,15 (3H, т, J=7,0 Гц, CH₃).

Библиографический список

- 1 Mironov M.A., Ivantsova M.N., Mokrushin V.S. // Synlett. **2006**. V. 4. P. 615.
- 2 Остроухова О.И., Иванцова М.Н., Токарева М.И., Миронов М.А., Мокрушин В.С. // X молодежная конференция по органической химии, Уфа, Россия. 26-30 ноября **2007**. С. 54
- 3 Колонцова А.Н., Иванцова М.Н., Токарева М.И., Миронов М.А., Мокрушин В.С. // X молодежная конференция по органической химии, Уфа, Россия. 26-30 ноября **2007**. С. 184