

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

BAKALaura DARBS

5-ARILINDOLU SINTĒZES METODES

DIĀNA BOROVĪKA
stud.apl.Nr. 020027

Zinātniskie vadītāji:
Dr.chem., lab.vad. P. TRAPENCIERIS
Dr.chem., doc. D. CĒDERE

RĪGA
2006

KOPSAVILKUMS

5-Arilindolu sintēze. Borovika D., zinātniskais vadītājs dr.ķīm. Trapencieris P., Dr.ķīm., doc. Cēdere D. Bakalaura darbs, 45 lappuses, 3 attēli, 9 tabulas, 25 literatūras avoti, 3 pielikumi. Latviešu valodā.

5-ARILINDOLI, SUZUKI REAKCIJA, TRIFLUORMETĀNSULFONĀTI, Pd KATALIZĒTAS REAKCIJAS.

Tika veikta 5-arilindolu sintēze no 5-trifluormetānsulfonātiem ar Suzuki reakcijas metodi. 5-Trifluormetānsulfonāti iegūti no 5-hidroksiindoliem, kas sintezēti ar Nenicesku reakciju. 5-Arilindolu sintēze tika veikta optimizētos Suzuki reakcijas apstākļos. Vielām tika uzņemti IS, ^1H NMR spektri un veikta elementu analīze. Literatūras apskatā apkopota informācija par Pd katalizētām C-C saites veidošanas reakcijām.

РЕФЕРАТ

Синтез 5-ариндолов. Боровик Д., научный руководитель Др. хим. наук Трапенциерис П., Др. хим. наук, доц. Цедере Д. Бакалаврская работа. 45 страницы, 3 иллюстрации, 9 таблиц, библиография 25 названий, 3 приложения. На латышском языке.

5-АРИЛИНДОЛЫ, РЕАКЦИЯ СУЗУКИ,
ТРИФЛОРМЕТАНСУЛЬФОНАТЫ, РЕАКЦИИ, КАТАЛИЗИРУЕМЫЕ
ПАЛЛАДИЕМ.

Используя реакцию Сузуки, были синтезированы 5-ариндолы из 5-трифлорметансульфонатов. 5-Трифлорметансульфонаты были получены из 5-гидроксииндолов реакцией Неницеску. Для синтеза 5-ариндолов, была произведена оптимизация условий реакции Сузуки. Структуры полученных веществ доказаны с помощью ИК, ПМР спектров и элементанализа. В литературном обзоре собрана информация об образовании связи углерод-углерод, катализируемой палладием.

ABSTRACT

Synthesis of 5-arylindoles. Borovik D., Dr.chem., Trapencieris P., head of laboratory Dr. chem., doc. Cēdere D., Bachelor's thesis in organic chemistry, 45 pages, 3 figures, 9 tables, 25 literature references, 3 appendixes. In Latvian.

5-ARYLINDOLES, SUZUKI REACTION, TRIFLATES, Pd CROSS-COUPPLING REACTIONS.

5-Arylindole syntheses by Suzuki reaction were performed. 5-Trifluoromethylsulphonates were obtained from 5-hydroksiindoles by Nenitzescu reaction. Optimized Suzuki reaction conditions were used. Structures are confirmed by IR, ¹H NMR spektra and elemental analysis. Information on Pd-catalyzed C-C bond formation is summarized in literature review.

SATURA RADITĀJS

IEVADS.....	6
1. LITERATŪRAS APSKATS	7
1.1. Pallādija katalizēta C-C saites veidošana.....	7
1.1.1. C-C saites veidošana ar Mg organiskajiem savienojumiem.....	8
1.1.2. C-C saites veidošana ar cinka organiskajiem savienojumiem...	9
1.1.3. Stilles reakcija jeb C-C saites veidošana ar alvas organiskajiem savienojumiem	11
1.2. C-C saites veidošana ar bororganiskajiem atvasinājumiem (Suzuki reakcija.....	13
1.2.1. Suzuki reakcijas mehānisms	14
1.2.2. Suzukī reakcijas apstākļi.....	15
1.3. Suzuki reakcijas izmantošana arilindolu sintēzē	17
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS.....	20
2.1. 5-Hidroksiindolu sintēze.....	21
2.2. C-O saites aktivēšana	23
2.3. 5-(3-Hlorfenil)indolu sintēze	24
3. EKSPERIMENTĀLA DAĻA	28
3.1. Enamīnu sintēze	29
3.2. 5-Hidroksiindolu sintēze	30
3.3. Trifluormetilsulfonātu sintēze.....	31
3.4. Metansulfonāta sintēze.....	33
3.5. <i>p</i> -Toluolsulfonāta sintēze.....	34
3.6. 5-(3-Hlorfenil)indolu sintēze	34
SECINĀJUMI	37
LIETOTIE SAISINĀJUMI	38
LITERATŪRAS SARAKSTS	40
PIELIKUMI	43
1. pielikums	43
2. pielikums	44
3. pielikums	45

IEVADS

Indoli ir plaši izplatīti savienojumi, kas atrodami proteīnos, alkaloīdos un citu dabas vielu sastāvā. Jau vairāk kā gadsimtu indolu atvasinājumus izmanto bioloģiski aktīvo vielu sintēzē. 5-Arilindoli ir ļoti svarīgi intermediāti dažādu serotonīna agonistu un antagonistu sintēzē centrālajā nervu sistēmā. Tomēr 5-arilindoli neaprobežojas tikai ar serotonīna analogu sintēzi, tos izmanto kā izejvielas citu bioloģiski aktīvu savienojumu sintēzē.

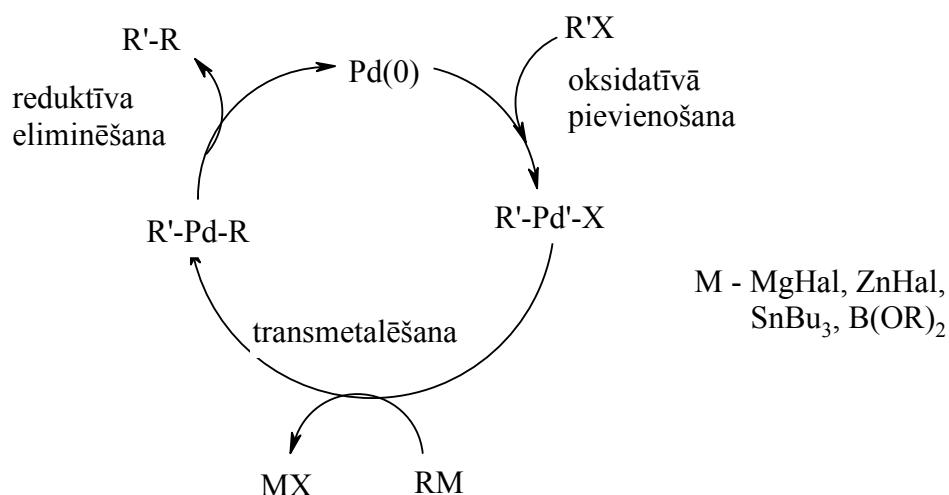
Literatūras apskatā galvenā uzmanība pievērsta aril-aril saites veidošanai, izmantojot Suzuki reakciju, ko darbā izmantojām 5-arilindolu iegūšanai. Salīdzinājumā ar citām aril-aril saites veidošanas metodēm, Suzuki šķērssametināšanas reakcijai ir vairāk priekšrocību un tā ļauj izmantot plašāku izejvielu klāstu.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Pallādija katalizēta C-C saites veidošana

Pēdējos 15 gados C-C saites veidošanā viena no pamatmetodēm ir šķērssametināšanas (*cross-coupling*) reakcija. Šādu reakciju realizēšanai izmanto pārejas metālu (Cu, Ni, Pd) katalīzi [1,2]. Pallādija katalizēta C-C saišu veidošana ir viena no visbiežāk lietotām metodēm [2].

Visas pallādija katalizētas C-C saites sametināšanas reakcijas realizētas caur katalītiskā cikla 3 stadijās: oksidatīvo pievienošanos (arilhalogenīda piesaistīšanās pallādijs), transmetalēšanos (metālorganiskā savienojuma pārmetalēšana ar Pd) un reduktīvo elimināciju (C-C saites veidojošā stadija).

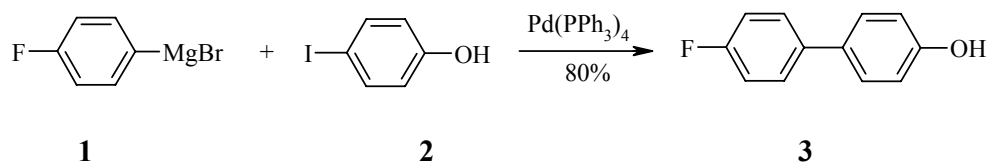


1.1.1. att. C-C saites sametināšanas reakcijas katalītiskais cikls

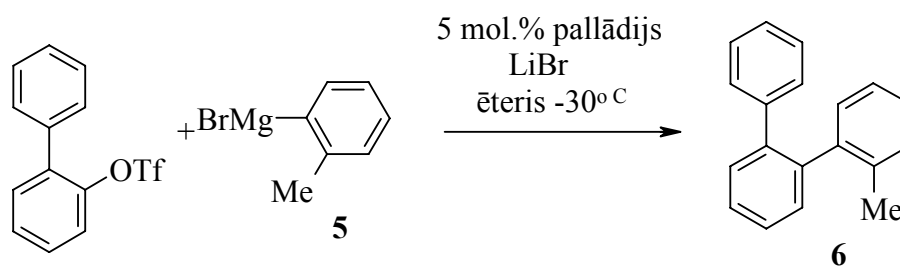
Plašs ir metālorganisko savienojumu klāsts, kas var iesaistīties Pd katalizējamās C-C saites sametināšanas reakcijās. Tā, piemēram, par nukleofīliem var izmantot dzīvsudraba, silīcija, germānija, svina, bismuta, antimona, vara, magnija, cirkonija, alvas un bora metālorganiskos atvasinājumus [2].

1.1.1. C-C saites veidošana ar Mg organiskajiem savienojumiem

Mg organiskie savienojumi viegli iesaistās šķērssametināšanas reakcijās. Tā, Grinjāra reaģentam **1** reaģējot ar 4-jodfenolu (**2**) Pd katalizatora klātienē ar augstu iznākumu (80%) iegūst C-C saites veidošanās produktu 4'-fluorbifenil-4-olu (**3**) [1]:

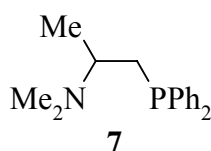


Olivjērs (*Ollevier*) parādīja C-C saites veidošanos ar magnijorganiskiem savienojumiem, izmantojot *orto*-aizvietotu ariltriflātus (**4**). Šajā reakcijā visefektīvākie katalizatori ir PdCl₂(alaphos) (**7**) un PdCl₂(dppp) (**8**) [14].

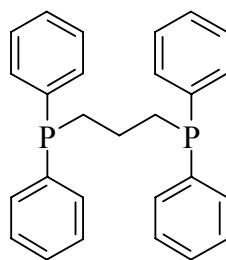


ligands:

iznākums

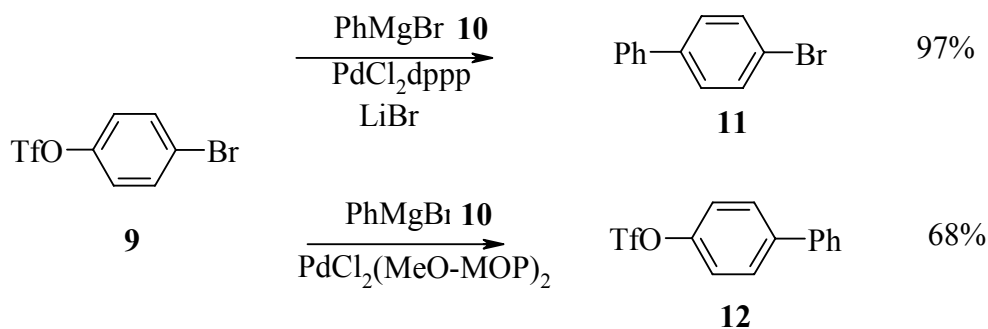


92%



93%

Piemeklējot atbilstošus ligandus, reakcijās var mainīt C-C saites veidošanas reģioselektivitāti. Tā, piemēram, *p*-bromfenilsulfonāts (**9**), izmantojot PdCl₂dppp (**8**) katalizatoru, ar fenilmagnija bromīdu (**10**) dod šķērssametināšanas produktu **11**. Izmantojot PdCl₂(MeO-MOP)₂ (2-difenilfosfīno-2A-metoksi-1,1A-binaftalīns) katalizatoru, reakcijā iesaistās ar bromu saistītais centrs [3].

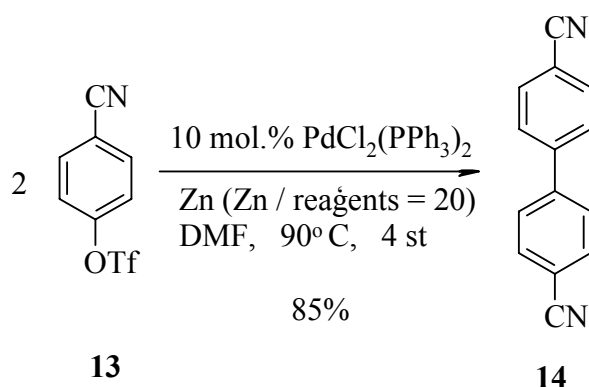


1.1.2. C-C saites veidošana ar cinka organiskajiem savienojumiem

Augstāka selektivitāte ir iemesls tam, ka cinka organiskie savienojumi tiek izmantoti biežāk pallādijs katalizētajās reakcijās, nekā Grinjāra reaģenti [4].

Aromatisko savienojumu pašsametināšana

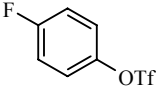
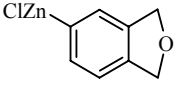
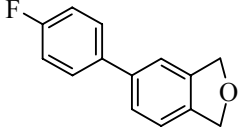
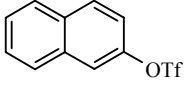
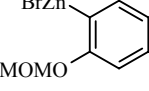
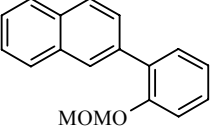
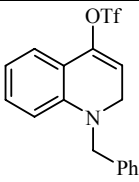
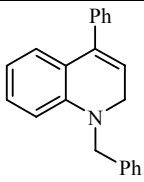
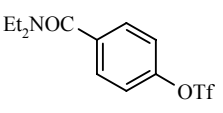
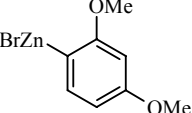
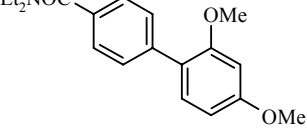
Metālorganisko savienojumu pašsametināšanās reakcijās, pārējas metāli, tādi, kā pallādijs, iedarbojas kā reducējošie aģenti, tāpēc reakcijai ir vajadzīgs steheometrisks pallādijs daudzums. Lai samazinātu pallādijs daudzumu līdz katalītiskam, pievieno citu savienojumu steheometriskā daudzumā. Galvenais steheometriskais aģents ir cinks. 1993. gadā tas tika izmantots ariltriflātu pallādijs katalizētajās C-C pašsametināšanās reakcijās. Liela daudzuma cinka izmantošana ļauj iegūt biarilsavienojumus ar labu iznākumu, bet ierobežo to praktisko izmantošanu.



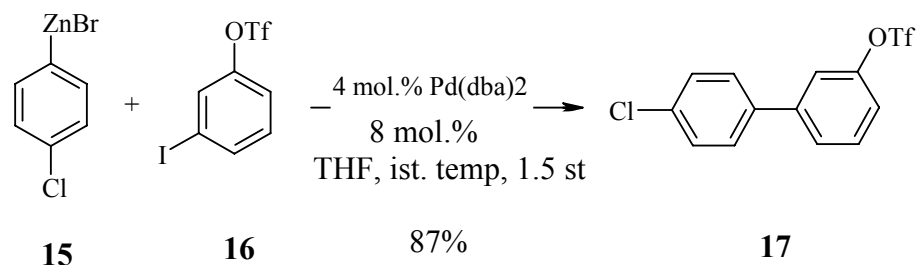
Ail-Aril saites sametināšana

Aril-aril sametināšanas reakcijas, izmantojot pallādijs katalizatorus un cinka atvasinājumus, pētīja Negiši (*Negishi*). Darba mērķis bija jaunas C-C saites veidošana heteroarilsavienojumā. Cinka organisko savienojumu pieejamība ir viens no faktoriem, kas ierobežo C-C saites sametināšanu [4, 5].

ArOTf un ArZnX sametināšanas reakcijas

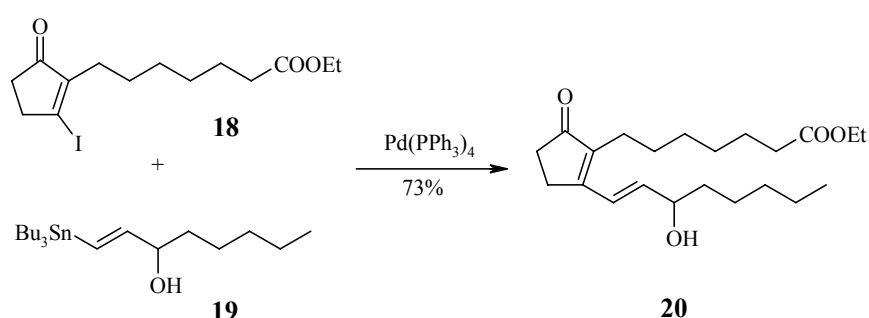
ArOTf	RZnX	Katalizators	Produkts	Iznākums, %
		Ni		68
		Ni		68
	PhZnBr	Ni		67
		Pd		48

1996. gadā Nošels (*Knochel*) atrada reakcijas apstākļus selektīvai sametināšanai starp arilcinka reaģentu **15** un arilhalogenīdu **16** istabas temperatūrā. Lai savienojumā **16** aktivētu C-O saiti, nepieciešamā temperatūra ir 65° C. Jodīda un trifluormetānsulfonāta atšķirīga reaģētspēja ļauj realizēt gala produkta multisametināšanu [2].



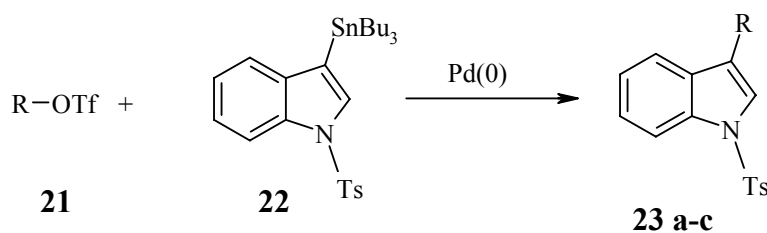
1.1.3. Stilles reakcija jeb C-C saites veidošana ar alvas organiskajiem savienojumiem

C-C saites veidošanai var izmantot arī alvas organiskos savienojumus. Reakcijas ir nosauktā tās pirmatklājēja vārdā par Stilles reakciju. Alvas aril-, alkenil-, alkinil- un alkilatvasinājumi Pd katalizatora klātienē reaģē ar aril- un alkenilhalogenīdiem vai triflātiem. Šo reakciju bieži izmanto par galveno stadiju garajās sintēzēs, jo alvas savienojumi gaisā ir stabili un ir savietojami ar dažādām funkcionālajām grupām. Piemēram, ciklopentenona jodīda **18** sametināšana ar alilspirtu **19** prostaglandīnu atvasinājumu sintēzēs [1]:



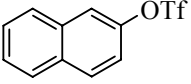
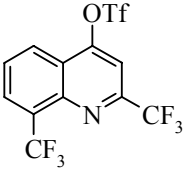
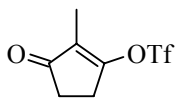
No dažādiem alvas organiskajiem savienojumiem praktiski izmanto tributilatvasinājumus RSnBu₃, jo salīdzinājumā ar pārējiem alvas savienojumiem, tie ir mazāk toksiski. Lietojot piemērotus alvas organiskos savienojumus ir garantēta viegla produkta attīrīšana no piemaisījumiem un blakusproduktiem. Stilles reakcijās katalizators var būt gan Pd(II), gan Pd(0). Izmantojot Pd(II), alvas organiskie savienojumi iniciē katalizatora reducēšanu līdz Pd(0) [2, 6].

Alvas organiskie savienojumi reakcijās Pd katalizatora klātbūtnē reaģē arī ar trifluormetānsulfonātiem, dodot labus iznākumus. Tā, tributilstannātam **22** reaģējot ar dažādiem trifluormetānsulfonātiem **21** var iegūt sekojošus savienojumus **23 a-c** [7].

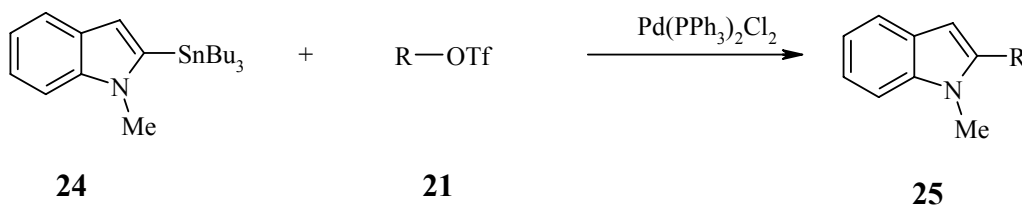


R = vinil, aril, heteroaril

Trifluormetānsulfonātu **21** un indolilstannāta **22** pallādija katalizēta C-C saites sametināšana

R-OTf	3-Tributilstannil-indols	Reakcijas laiks, st.	Produkta iznākums, %
	23a	1	94
	23b	2	93
	23c	1	94

Tributilalvas savienojumus izmanto bioloģiski aktīvu molekulu iegūšanai. Pamatā ir 2-alvas aizvietoto indolu **24** reakcijas ar dažādiem halogenīdiem un trifluormetānsulfonātiem (**21**). Šīs reakcijas ir katalizējamās ar Pd katalizatoriem un dod labus iznākumus (70-90%) [8].

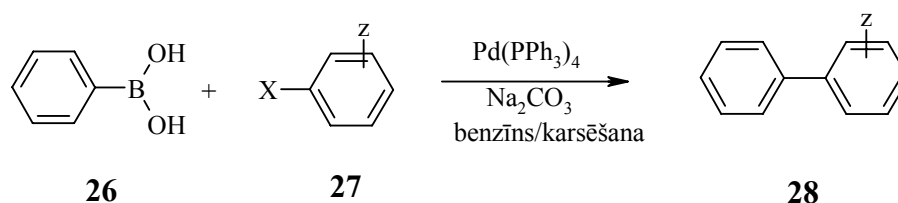


Neskatoties uz plašo Stilles reakcijas izmantošanu, tai ir daži trūkumi:

- 1) salīdzinot ar Mg organiskiem savienojumiem – mazāka reaģētspēja;
- 2) reakcijai nepieciešami smagāki vai grūtāki reakcijas apstākļi;
- 3) izmanto dārgākus šķīdinātājus;
- 4) vissvarīgākais trūkums – organiskā savienojuma toksiskums (paliek toksiskais blakusprodukts Bu_3SnX , no kura ir grūti atbrīvoties).

1.2. C-C saites veidošana ar bororganiskajiem atvasinājumiem (Suzuki reakcija)

Šķērssametināšanas reakcijās plaši izmanto bororganiskos savienojumus. 1980. gadā Suzuki izmantoja mazaktīvās borskābes, kuras bāzes klātienē spēj stāties *sametināšanas* reakcijās. Aril-, alkenil-, alkilborskābju reakcijas ar aril-, alkenil-, alkinilhalogenīdiem ir viena no C-C saites veidošanas galvenajām metodēm. Pateicoties tam, ka arilborskābes bāzes klātienē šķīst ūdenī, šķērssametināšana reakciju Pd katalizatora klātienē var veikt ūdens vidē, ja tiek izmantoti ūdenī šķīstoši arilhalogenīdi un sistēmā ūdens/organiskais šķīdinātājs, kur organiskais šķīdinātājs ir mazāk par ūdeni. Kā katalizatoru lieto Pd(0) ar fosfīna ligandiem, jo šāda tipa katalizatori ir ilgstoši izturīgi augstā temperatūrā [9, 10, 11].



C-C saites sametināšanas reakcijām borskābes aktivēšanai izmanto sekojošas bāzes: Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_3PO_4 , Ti_2CO_3 . Dažos gadījumos CsF un Bu_4NF darbojas efektīvāk [10, 12].

Suzukī reakcijas priekšrocības, salīdzinot ar Stilles vai Negiši reakcijām, ir saistītas ar boratvasinājumu īpašībām. Bora elektronegativitāte ir 2,0, kas ir tuva ogleklim (2,5), bet tā ir augstāka, kā litijam, magnijam un citiem pārejas metāliem, kuri atrodas intervālā 0,86 – 1,75. Bora organiskie savienojumi vienlaicīgi ir stipri elektrofilī un vāji nukleofilī. C-C sametināšana notiek pallādija katalizatora klātienē ar arilaizvietotiem jodīdiem, triflātiem, bromīdiem un dažos gadījumos pat ar hlorīdiem.

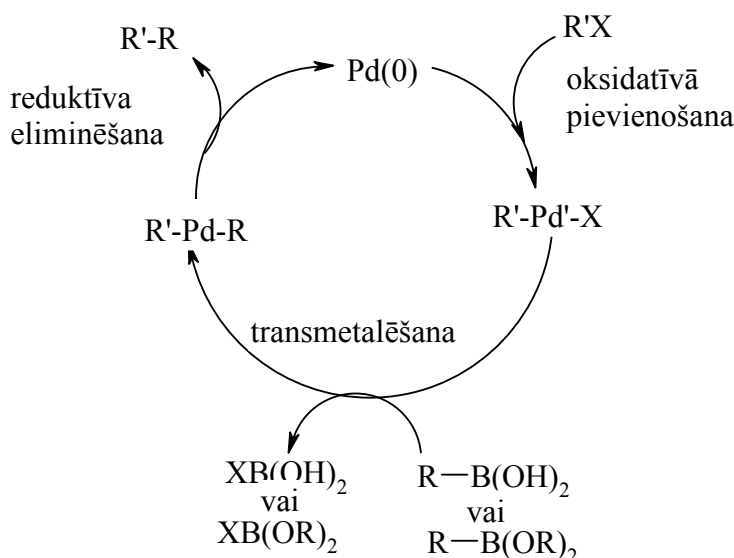
C-C saites sametināšana notiek ar lielu reģio- un stereoselektivitāti, un to maz ietekmē stēriskās grupas. Borskābju zemā nukleofilitāte ir iemesls, kāpēc šie savienojumi nereaģē ar lielāko daļu funkcionālo grupu. Tas nozīmē, ka C-C saites veidošanas reakcijā nav gaidāmas nevēlamas blakus reakcijas.

Salīdzinot ar alvas savienojumiem, bororganikai ir zema reaģentu un produktu toksicitāte. Pie tam, borskābju atvasinājumus vienmēr var salīdzinoši viegli sintezēt un izmantot jebkurā daudzumā ar minimalu risku, salīdzinājumā ar citiem

metālorganiskajiem savienojumiem. Svarīgs ir fakts, ka neorganiskie bora produkti pēc reakcijas ir viegli nodalāmi. Pēdējo 20 gadu laikā Suzuki reakcija, pateicoties borskābju un to esteru daudzveidībai, kā arī šo reaģentu savietojamībai ar dažādām funkcionālām grupām, ir kļuvusi par vienu no galvenajām metodēm C-C saites veidošanā [2, 12,13].

1.2.1. Suzuki reakcijas mehānisms

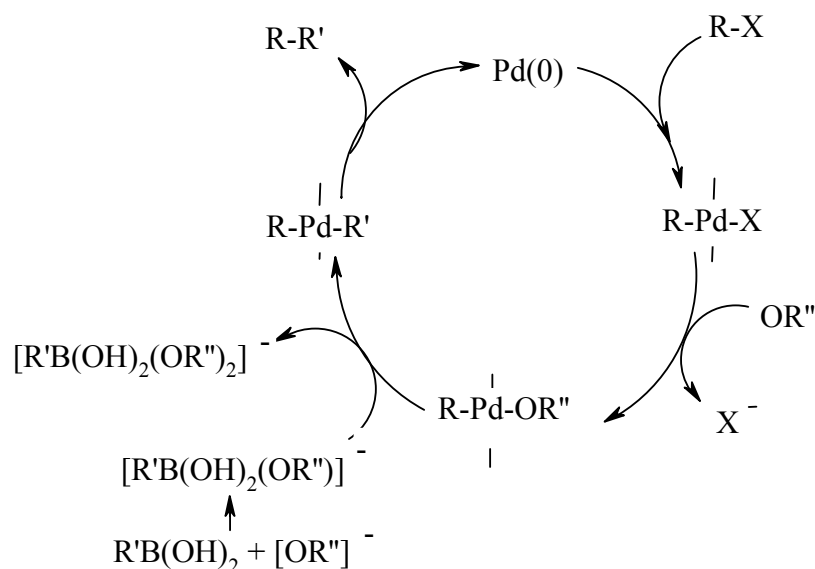
Reakcijas mehānismu parasti apraksta ar katalītisko ciklu, kas sastāv no oksidatīvās pievienošanas, sekojošās transmetalēšanas un reduktīvās eliminēšanas [2, 12].



1.2.1.1. att. Suzuki reakcijas katalītiskais cikls

Šķērssametināšanas reakcijā, bororganiskos savienojumus aktivē ar piemērotām bāzēm. Šāds aktivēts nukleofīls viegli stājas transmetalēšanas reakcijā ar aril-pallādijs(II) halogenīdiem. Ja ir piemēroti vajadzīgie aostākļi, tad metode der strādāšanai plašā diapāzonā C-C saites veidošanai [11].

1999. gadā Suzuki piedāvāja citu katalītisko ciklu, kurš ir pamatots uz jau esošajiem C-C saites alkenilsametināšanas darbiem. Šis mehānisms realizējas 4 stadijās:

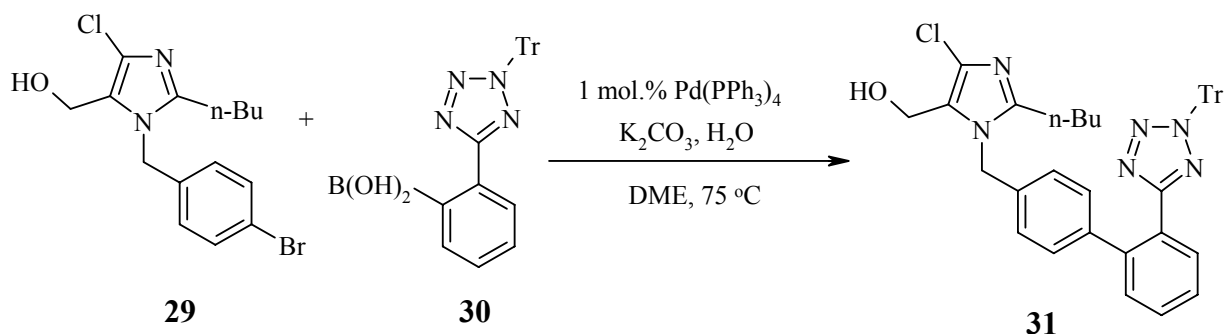


1.2.1.2. att. Suzuki reakcijas optimizētais katalītiskais cikls

- 1) oksidatīvā arilhalogenīda pievienošanās pie Pd(0);
- 2) halogēnanjona apmaiņa ar bāzes anjonu (papildus solis);
- 3) transmetalēšana dod Pd(II) savienojumu ar diviem organiskiem aizvietotājiem;
- 4) reduktīvā eliminēšana dod sametināšanas produktu un atjauno katalizatoru [2, 9, 12].

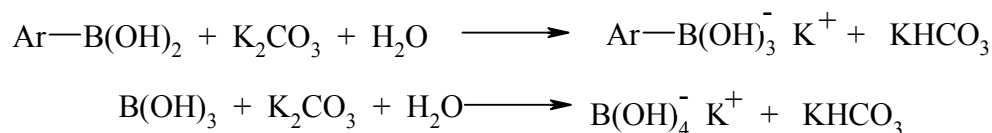
1.2.2. Suzuki reakcijas apstākļi

1994. gadā Smita grupa veica Suzuki sametināšanas reakcijas apstākļu optimizēšanu tritillozartāna (**31**) sintēzei, kurš pieder pie jaunas CNS līdzekļu klases un ārstē gan augstu asinsspiedienu, gan sirdsdarbības traucējumus [14].



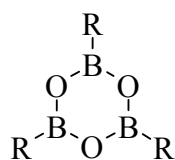
Tika noskaidrots, ka C-C sametināšanas produktu ieguva tajā gadījumā, kad bāzes pK_a bija tuvs 10. Tā kā borskābes **30** pK_a ir 8.8, tad reakcijās ar vidi pH=9,

fenilborskābe **30** izveidoja trihidroksifenilborātu (PhB(OH)_3^-) anjonu. Anjona reaģētspēja ir lielāka nekā neitrālai borskābei. Kinētiskie pētījumi parādīja, ka borskābes aktivēšanai nepieciešama gan bāze, gan ūdens. Ūdens aktivē arilborskābi, izveidojot Ar-B(OH)_3^- anjonu, bet bāze neitralizē borskābi, kas atbrivojas transmetalēšanas atadijā.



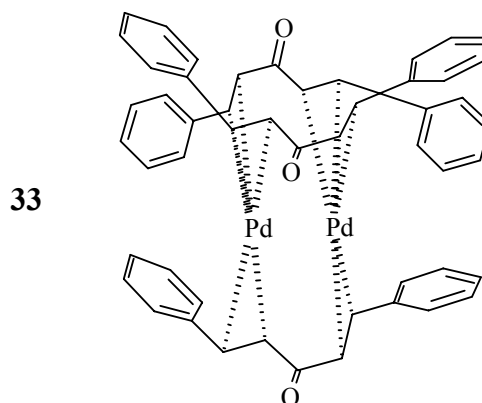
Proponētie starpprodukti tika pierādīti ar masas jonizācijas spektrometriju [2].

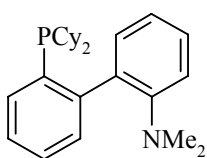
Suzukī reakcijas gaitu ietekmē arī borskābju struktūra. Pastāv viedoklis, ka aktīvāka ir borskābes trimērā forma **32**. Tādu trimēru var iegūt pārkristalizējot borskābes RB(OH)_2 no acetonitrila [15].



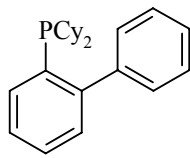
32

No pieejamo aril- un heteroarilhalogenīdu īpašībām ir atkarīga Pd katalizatora liganda izvēle. Mainot ligandu dabu var panākt, ka C-C saites veidošanā iesaistās pat mazaktīvs arilhalogenīds. Katalizatori $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ **33** un Pd ar fosforu saturošiem ligandiem ir derīgi reakcijām ar arilhlorīdiem. Katalizators ar ligandu **34** ļauj veikt Suzuki reakciju ar elektronbagātiem arilhalogenīdiem istabas temperatūrā. Bet katalizatori, kuri satur ligandus **35, 36, 37**, ir vēl efektīvāki un katalizē arilhlorīdu un arilbromīdu reakcijas istabas temperatūrā [10, 12, 16].

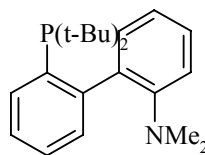




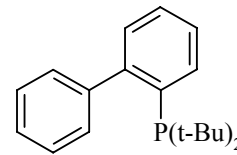
34



35

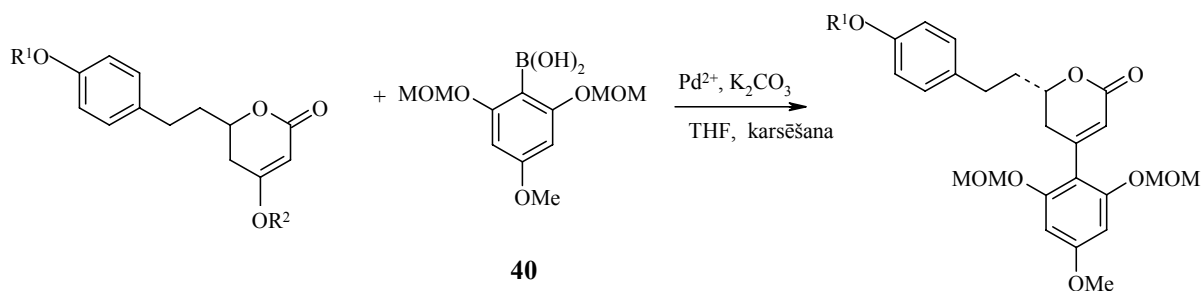


36



37

Pd katalizētajās C-C saites veidošanās reakcijās ar borskābēm neiesaistās aromātiskie savienojumi ar sliktām aizejošām grupām. Trifluormetānsulfonāta **38** reakcijā ar borskābi **40** ar labu iznākumu (94%) veidojas produkts **41**. Nomainot -Tf grupu ar -Ts grupu **39**, reakcija nenotiek [17].



38 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Tf}$

39 $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Ts}$

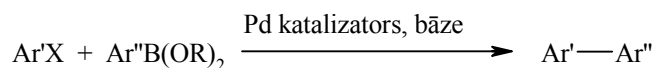
41

No aizejošo grupu īpašībām ir atkarīga C-C saites veidošanās spēja, tā samazinās rindā $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$.

Tabulā 1.2.2.1. parādīti Suzuki reakcijā izmantotie reakcijas apstākļi.

1.2.2.1. tabula

Suzuki reakcijā izmantojamie apstākļi [18]

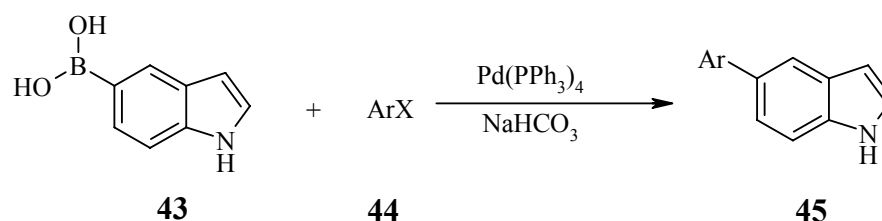


X=	Kalizators	Bāze / šķīdinātājs	Temperatūra, °C
I, Br, OTf	[Pd(PPh ₃) ₄]	K ₃ PO ₄ , dioksāns vai DMF	80
I, Br	[Pd(PPh ₃) ₄]	CsF, DME	reflux
I, Br, OTf	[Pd(PPh ₃) ₄]	Na ₂ CO ₃ vai K ₃ PO ₄ , toluols-ūdens	80-100
I, Br, OTf	[Pd(PPh ₃) ₄]	Ba(OH) ₂ , DME-H ₂ O	reflux

1.3. Suzuki reakcijas izmantošana arilindolu sintēzē

Suzuki šķērssametināšanas reakciju var izmantot arī 4-, 5-, 6- vai 7-aizvietotu arilindolu atvasinājumu iegūšanā. Piemēram, 5-indolilborskābei (**43**) reaģējot ar

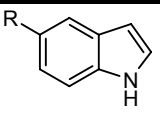

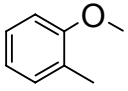
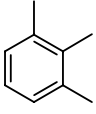

aril- vai heteroarilhalogēnīdiem Pd katalizatora klātienē, reģioselektīvi iegūst 5-arilindolus **45** [23].



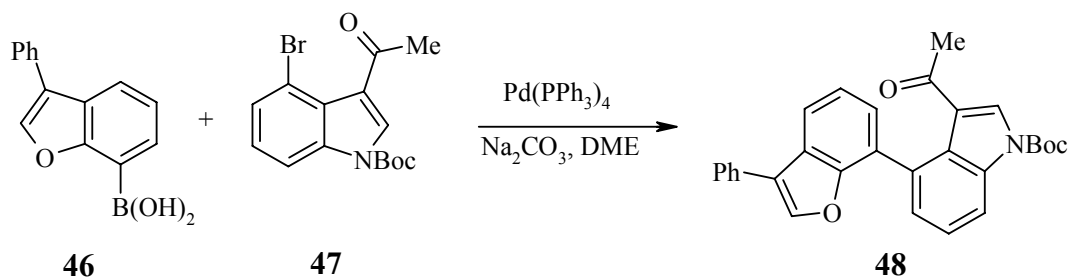
Veicot sintēzi ūdens/acetons/etilēnglikols maisījumā, 5-modificētos indolus iegūst ar labiem iznākumiem (1.3.1. tabula), izmantojot 2-bromksilolu un 4-brom-3,5-dimetiloksazolu reakcijā ar 5-indolborskābi **43**, reakcijas iznākumi krasi krītas. Stērisko grupu klātbūtne elektrofilajos reaģentos samazina reakcijas iznākumus [23].

1.3.1. tabula

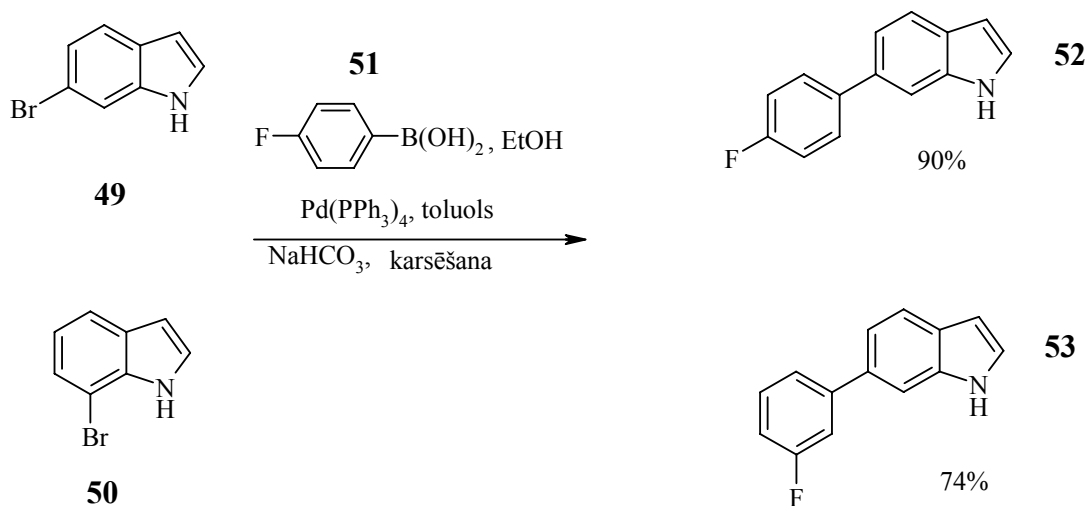
5-Arilindolu sintēze no 5-indolborskābes **43**

 , R =	Iznākums, %
	87
	94
	6
	17

Līdzīgos Pd katalizētos C-C saites veidošanās apstākļos iegūs arī 4-, 6-, 7-arilmodificētos indolus. Tā Mūdijs (*Moody*) grupa no benzofuranilborskābes **46** un 4-brom-3-acetil-1-bocindola **47** ieguva ar 80 % augstu iznākumu produktu **48** [24].



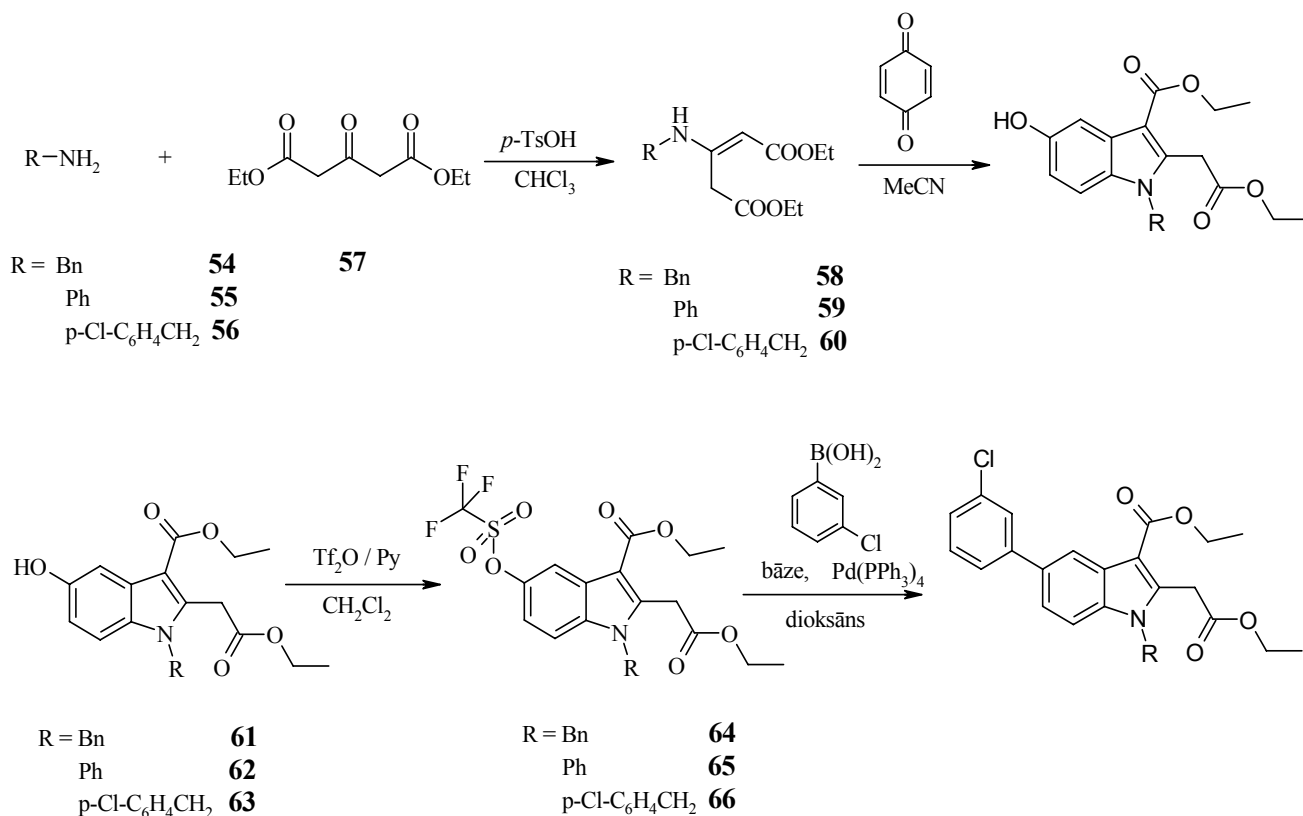
Suzuki reakcijas apstākļos no 6- (**49**) un 7-bromindoliem (**50**) var arī iegūt C-C saites sametināšanas produktus **52**, **53** [25].



Izmantojot Suzuki reakciju, ar labiem iznākumiem var iegūt 4-, 5-, 6-, 7-arilaizvietotus indolus, sintezējot tos no attiecīgajiem bromindoliem un arilborskābēm.

2. REZULĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

Mūsu darba mērķis bija sintezēt 5-aril-1,2,3-aizvietotus indolus. Par izejvielām tika izmantoti 5-hidroksiindolu atvasinājumi **61**, **62**, **63**, kurus mēs ieguvām no attiecīgajiem ēnamīniem, izmantojot Nenicesku reakciju, kas ir optimizēta mūsu laboratorijā.

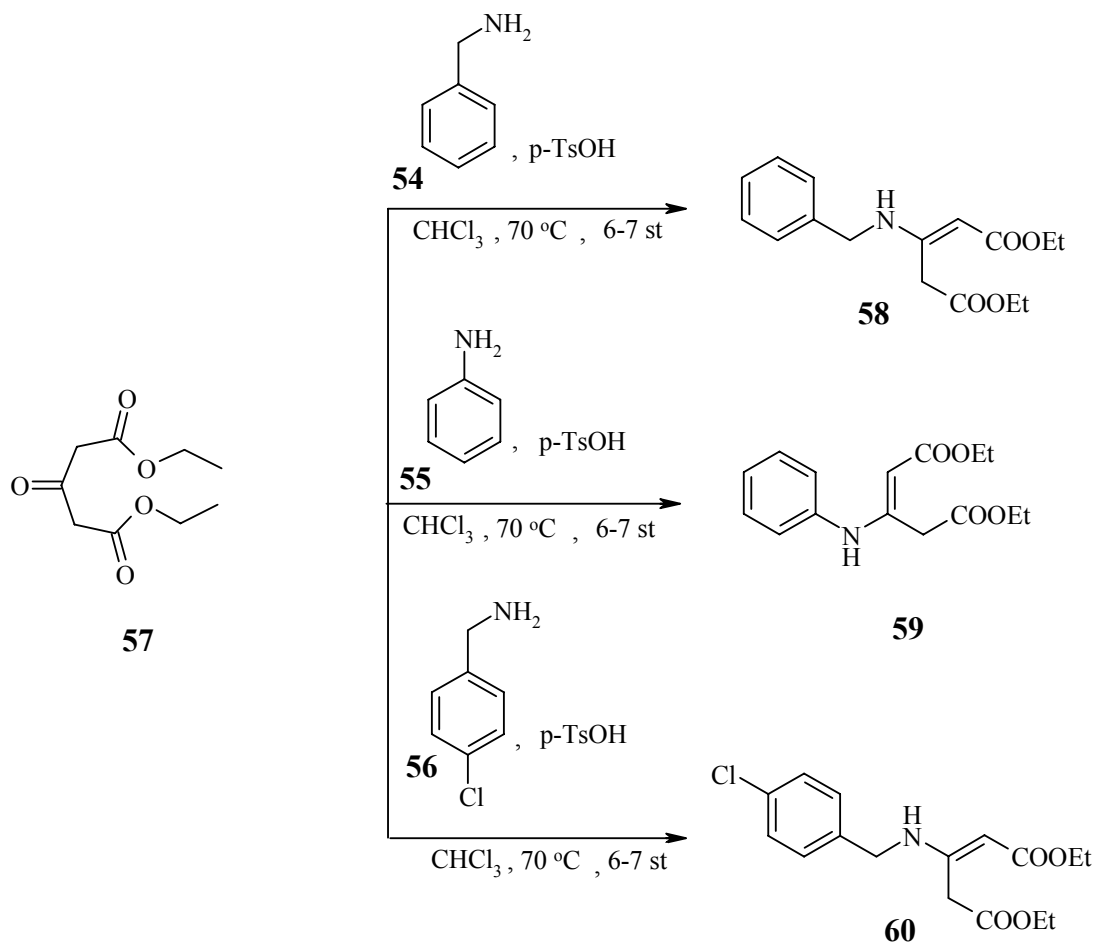


C-C saites sametināšanai tika pielietota Suzuki reakcija. Suzuki reakcija ir labi aprakstīta metode literatūrā. Tā dod labus iznākumus un ļauj izmantot plašu izejvielu spektru. Mūsu gadījumā, lai realizētu Suzuki reakciju, bija nepieciešama indolu **61-63** C-O saites aktivēšana. Šīm mērķim ieguvām trifluormetilsulfonskābes esterus **64**, **65**, **66**.

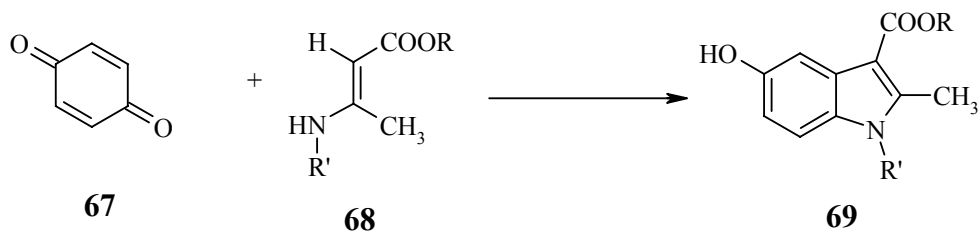
Sintezētie jaunie C-C saites sametināšanas produkti var būt potenciāli bioloģiski aktīvas vielas, kā arī tos var izmantot par izejvielām citu bioloģiski aktīvo vielu iegūšanai.

2.1. 5-Hidroksiindolu sintēze

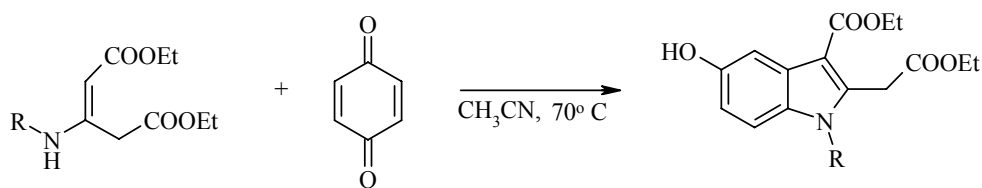
Sintēzi sākām ar ēnamīnu **58**, **59**, **60** iegūšanu, kurus sintezējam no 3-oksopentadiēnskābes dietilestera (**57**) un attiecīgajiem amīniem **54**, **55**, **56**. Ēnamīnus **58**, **59**, **60** iegūst ar augstu iznākumu, vārot hloroformā ketonu **57** un amīnus **54**, **55**, **56**, katalītiskā *p*-toluolsulfonskābes klātbūtnē, atdestilējot ūdeni izmantojot Dina-Starka uzmavu.



Reakcijas maisījumam atdestilē šķīdinātāju un izmanto nākamajā stadijā bez attīrīšanas. Tālāk 5-hidroksiindolu **61**, **62**, **63** sintēzei izmanto Nenicesku reakciju – benzohinona (**67**) un ēnamīna **68** kondensācija.



Kā jau minēts, mūsu gadījumā Nenicesku reakcija ir optimizēta. Mēs izmantojam attiecīgos enamīnus **58**, **59**, **60** un reakciju karsējām acetonitrilā 70 °C temperatūrā.



58 R = Bn

59 R = Ph

60 R = p-Cl-C₆H₄CH₂

61 R = Bn

62 R = Ph

63 R = p-Cl-C₆H₄CH₂

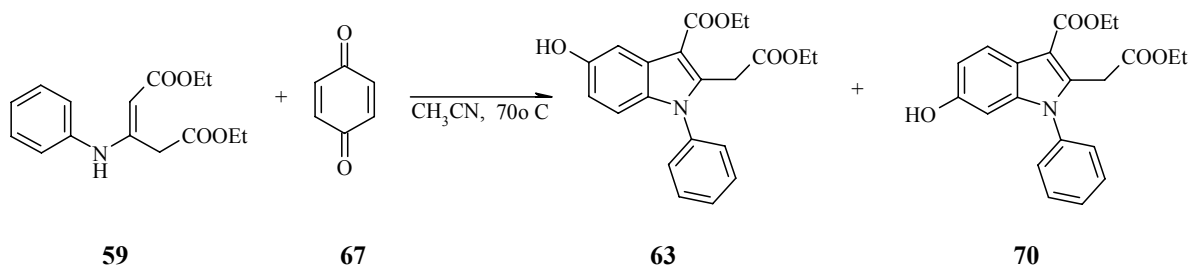
Dažādi N-aizvietoto enamīnu reaģētspēja ar 1,4-dihydrobenzohinonu ir atšķirīga.

2.1.1. tabula

5-Hidroksiindolu sintēze

5-Hidroksiindols	Iznākums, %
61	25
62	2,5
63	41

Kā var redzēt 2.1.1 tabulā, šādos apstākļos ar visaugstāko iznākumu iegūst 5-hidroksiindolu **63** (41%). N-Benzilindolu **61** iegūst ar zemāku iznākumu (25%), nekā **63**. Un beidzot, N-fenilindolu **62** izdevās iegūt tikai ar 2,5% iznākumu. Tam par iemeslu ir divu reģioizomēru 2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1-fenil-1H-indol-3-karbonskābes dietilestera (**63**) un 2-etoksikarbonilmetil-6-hidroksi-1-fenil-1H-indol-3-karbonskābes dietilestera (**70**) izveidošanās attiecībā 1:1.

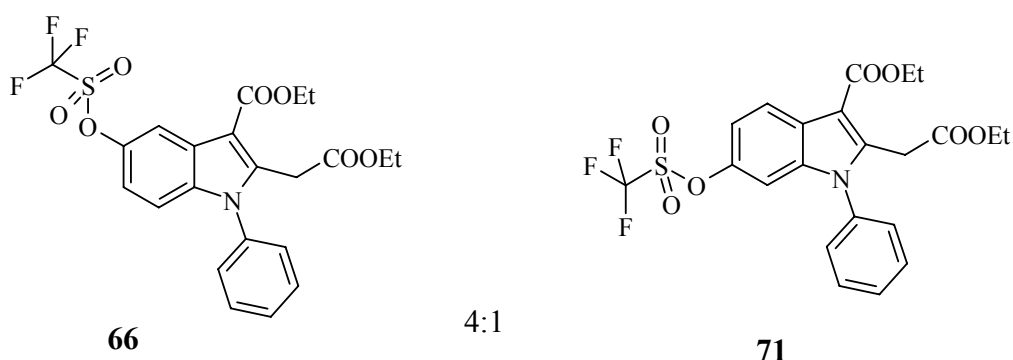


Tieši šo reģioizomēru atdalīšana radīja grūtības. Reakcijas maisījumu vajadzēja daudzkārt attīrīt ar kolonu hromatogrāfiju un pārkristalizēt. Tomēr reģioizomērus pilnīgi atdalīt neizdevās.

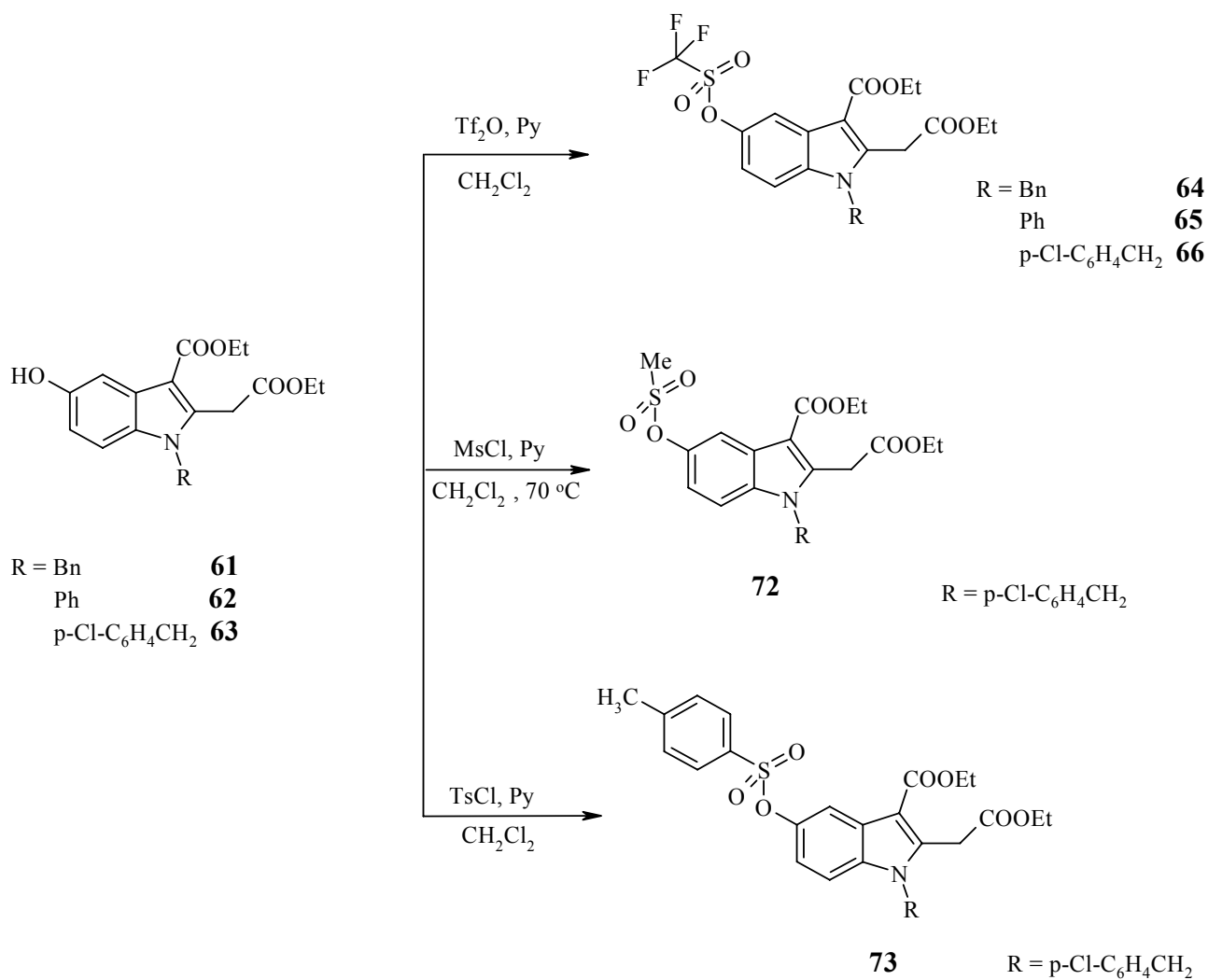
2.2. C-O saites aktivēšana

C-O saites aktivēšanu panācām, no 5-hidroksiindoliem sintezējot sulfonskābju esterus. Ar labiem iznākumiem (skat. tabulā) ieguvām trīs veidu sulfonātus: trifluormetilsulfonskābes esterus **64**, **65**, **66** ieguvām 5-hidroksiindolu reakcijā ar trifluormetansulfonskābes anhidrīdu. Reakciju maisa istabas temperatūrā 3 dienas.

No savienojuma **63**, kuru neizdevās pilnīgi atdalīt no otra reģioizomēra **70**, reaģējot ar Tf₂O, rezultātā izveidojas divi produkti **66** un **71** attiecībā 4:1:



Veicām C-O saites aktivēšanu ar metānsulfonskābes hloranhidrīdu un p-toluolsulfonskābes hloranhidrīdu. Metodiku izvēlējāmies to pašu, ko trifluormetānsulfonskābes anhidrīda gadījumā [22]. Aktivēšanu veicām tikai 1-(4-hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābes etilesterim (**63**). Metilsulfonāta gadījumā reakcijas maisījums tika sildīts (70 °C), jo istabas temperatūrā reakcija nenotika.



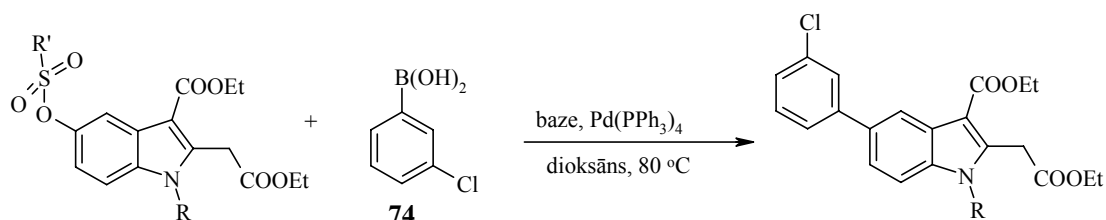
2.2.1. tabula

C-O saites aktivēšanas rezultāti

5-Hidroksiindols	R-SO ₂ -X	Iznākums, %
61	Tf ₂ O	60
62	Tf ₂ O	47
63	Tf ₂ O	67
63	MsCl	68
63	TsCl	75

2.3. 5-(3-Hlorfenil)indolu sintēze

No iegūtajiem trifluormetilsulfonātiem **64**, **65**, **66**, metilsulfonāta **72** un p-toluolsulfonāta **73** Suzuki reakcijā sintezējām C-C saites sametināšanas produktus.



64 R' = TfO, R = Bn

65 R' = TfO, R = Ph

66 R' = TfO, R = p-Cl-C₆H₄CH₂

72 R' = MsO, R = p-Cl-C₆H₄CH₂

73 R' = TsO, R = p-Cl-C₆H₄CH₂

75 R = Bn

76 R = Ph

77 R = p-Cl-C₆H₄CH₂

Lai optimizētu reakcijas apstākļus, par modeļsavienojumu izvēlējamies trifluormetānsulfonātu **66**. Eksperimentus sākām veikt apstākļos, kas aprakstīti literatūrā [15, 19, 20, 21]:

1) 1,5 ekv. bāzes (K₃PO₄) un 1,5 ekv. borskābes (74%)

2) 8,0 ekv. K₂CO₃ un 4,0 ekv. borskābes (82%)

Nolēmām optimizēt reakcijas apstākļus, tāpēc pārbaudījām reakcijas gaitu ar dažādām bāzēm (2.3.1. tabula). Labākos rezultātus ieguvām ar Cs sāļiem. Produkta un izejvielas attiecības mērījām ar ¹H NMR spektroskopijas metodi.

2.3.1. tabula

5-(3-Hlorfenil)indola **77** sintēze, izmantojot dažādas bāzes

5-Trifluormetil-sulfonāts 66	3-Hlorfenil-borskābe (74), ekv.	Bāze (ekv.)	Iznākums (produkts:izejviela)
	3,0	K ₂ CO ₃ (3,0)	1:6
	3,0	Cs ₂ CO ₃ (3,0)	10:1
	3,0	CsF (3,0)	tikai produkts
	3,0	KF (3,0)	1:2
	3,0	K ₃ PO ₄ (3,0)	1:3

No tabulā apkopotajiem rezultātiem ir redzams, ka izmantojot 3,0 ekv. CsF un 3,0 ekv. 3-hlorfenilborskābi, izejviela izreaģēja pilnīgi un reakcijas rezultātā radās vajadzīgais produkts. Pēc tam mēs nolēmām pārbaudīt, cik liels borskābes pārākums ir nepieciešams, lai izejviela pilnīgi izreaģētu. Pārbaudījām reakcijas gaitu ar 2,0 ekv. 3-hlorfenilborskābes (**74**) un CsF un 1 ekv. 3-hlorfenilborskābes

(74) un CsF. Pēc iegūtiem rezultātiem var redzēt, ka visefektīvāk reakcija notiek izmantojot 3,0 ekv. CsF un 3,0 ekv. 3-hlorfenilborskābes (74). Nolēmam pārbaudīt arī reakcijas ar dažādiem K_3PO_4 daudzumiem, jo reakciju veicot pēc literatūras apraksta [20], kur 3-hlorfenilborskābe (74) ir 1,5 ekv. un K_3PO_4 arī 1,5 ekv., reakcijas iznākums (pēc izdalīšanas) ir 74%.

2.3.2. tabula

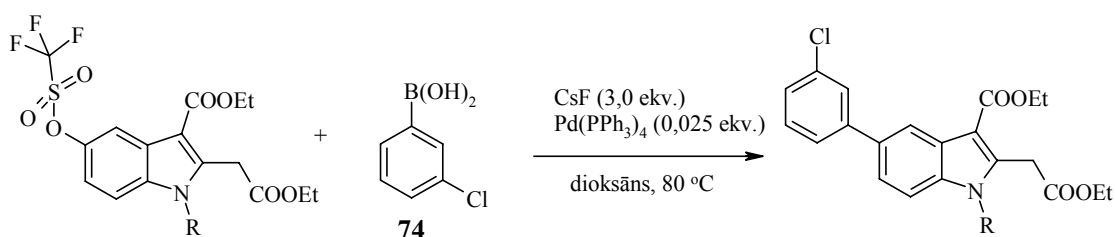
5-(3-Hlorfenil)indola 77 sintēzes iznākumi, mainot CsF un K_3PO_4 daudzumus

3-Hlorfenilborskābe (74), ekv.	Bāze			
	CsF		K_3PO_4	
	ekv.	Iznākums (produkts:izejviela)	ekv.	Iznākums (produkts:izejviela)
1,0	1,0	1:2	1,5	2:5
2,0	2,0	10:9	1,5	1:3
3,0	3,0	tikai produkts	3	1:3

Pēc iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka K_3PO_4 ir sliktāka bāze un, ka optimālie apstākļi Suzuki reakcijām ar 5-trifluormetilsulfonātiem **64**, **65**, **66** ir ar 3,0 ekv. borskābes **74** un 3,0 ekv. CsF. Ar labiem iznākumiem (50-70%) ieguvām 5-(*m*-hlorfenil)-N-benzil- **75**, 5-(*m*-hlorfenil)-N-fenil- **76** un 5-(*m*-hlorfenil)-N-*p*-hlorbenzil- **77** aizvietotus indolus.

2.3.3. tabula

Trifluormetānsulfonātu **64**, **65**, **66** optimizēta Suzuki reakcija



5-aktivētais indols	Iznākums, %
64 R = Bn	51
65 R = Ph	46
66 R = <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂	71

Optimizējot reakcijas apstākļus uz aizvietotiem trifluormetānsulfonātiem un iegūstot labus rezultātus, pārbaudījām šos pašus apstākļus metilsulfonātam **72** un p-toluolsulfonātam **73**. Diemžēl mūsu gadījumā metode nav piemērota, jo toluolsulfonāts un metilsulfonāts ir sliktākas aizejošās grupas, un 5-arilindoli neveidojas.

3. EKSPERIMENTĀLA DAĻA

Sintezētie savienojumi raksturoti hromatogrāfiski, kā arī izmantojot ^1H KMR spektroskopijas datus. Kristāliskajām vielām noteiktas kušanas temperatūras. Plānslāņa hromatogrāfijai lietotas *Silica gel 60 F₂₅₄* (*Merck*) sorbenta plāksnes. Hromatogrāfijā izmantotas dažādas eluentu sistēmas. Produktu detektēšanai izmantota – UV (254nm), joda kamera, 1% ninhidrīna etanola šķīdums, 1% fosformolibdēnskābes šķīdums, vanilīna etanola šķīdums.

Kolonu hromatogrāfijai izmantojām silikagelu *Silicagel 0.035-0.070 mm* (*Acros*). Hromatogrāfiju veicām sistēmās petrolēteris/etilacetāts. Šķīdinātāji (acetonitrils, 1,4-dioksāns, metilēnhlorīds un hloroforms) pirms lietošanas pārdestilēti no CaCl_2 un CaH_2 . Acetonitrils, hloroforms, metilēnhlorīds, metanols un 1,4-dioksāns glabāti uz molekulārajiem sietiem (3Å). Pārējie sintēzē lietotie šķīdinātāji pirms lietošanas pārdestilēti.

Reakcijām nepieciešamie reaģenti pirkti no *Aldrich* un *Acros* kompānijām.

Elementanalīzes veiktas ar pusautomātisko iekārtu *CARLO ERBA – 1106*. ^1H KMR spektri uzņemti ar *VARIAN 200 MERCURY* spektrometru ar TMS, kā iekšējo standartu un CDCl_3 kā šķīdinātāju. Kušanas temperatūras noteiktas, izmantojot *Gallenkamp* kušanas temperatūras noteikšanas aparātu.

3.1. Ēnamīnu sintēze

Vispārīgā ēnamīnu sintēzes metode:

100 ml apaļkolbā ar magnētisko maisītāju ievieto 1,60 g (15 mmol) benzilamīna un izšķīdina 90 ml CHCl₃. Šķīdumam pievieno 3,03 g (15 mmol) dietil-1,3-acetondikarboksilātu un 0,06 g (0,32 mmol) *p*-TsOH. Kolbai pievieno Dīna-Stārka uznavu ar deflegmātoru un CaCl₂ cauruli. Reakciju maisa ~6 stundas 70 °C temperatūrā. Maisījumu ietvaicē līdz sausam ar rotācijas ietvaicētāju. Žāvē 0,20 mbar vakuumā.

3-Benzilaminopent-2-ēndiskābes dietilesteris (58)

Iegūts no 5,36 g (50 mmol) benzilamīna (**54**) un 10,1 g (50 mmol) dietil-1,3-acetodikarboksilāta (**57**), Iegūst 14,5 g dzeltenīgas eļļas **58**. Reakcijas iznākums – kvantitatīvs.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,19-1,33 (m, 8H), 3,20 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 4,01-4,26 (m, 6H), 4,50 (d, 2H, 6,4 Hz), 4,60 (s, 1H), 7,21-7,42 (m, 7H), 8,92 (t, 1H, 6,4 Hz) m.d.

3-Fenilaminopent-2-ēndiskābes dietilesteris (59)

Iegūts no 1,4 g (15 mmol) anilīna (**55**) un 3,03 g (15 mmol) dietil-1,3-acetodikarboksilāta (**57**), Iegūst 4,1 g dzeltenīgas eļļas (**59**). Reakcijas iznākums – kvantitatīvs.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,16 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,29 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,29 (s, 2H), 4,05 (kv, 2H, 7,2 Hz), 4,16 (kv, 2H, 7,2 Hz), 4,78 (s, 1H), 7,07-7,24 (m, 3H), 7,27-7,39 (m, 2H), 10,30 (s, 1H) m.d.

3-(4-Hlorobenzilamino)-pent-2-ēndiskābes dietilesteris (60)

Iegūts no 7,08 g (50 mmol) 4-hlorobenzilamīna (**56**) un 10,1 g (50 mmol) dietil-1,3-acetodikarboksilāta (**57**), Iegūst 4,0 g dzeltenīgas eļļas **60**. Reakcijas iznākums - 85%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,25 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,26 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,17 (s, 2H), 4,04-4,25 (m, 4H), 4,42 (d, 2H, 6,4 Hz), 4,62 (s, 1H), 7,17-7,36 (m, 4H), 8,89 (t, 1H, 6,4 Hz) m.d.

3.2. 5-Hidroksiindolu sintēze

Vispārīgā 5-hidroksiindolu sintēzes metode

250 ml apaļkolbā ar magnētisko maisītāju ievieto 14,55 g (50 mmol) enamīna un 6,81 g (62,5 mmol) 1,4-benzohinona **67**, izšķīdina 150 ml CH₃CN. Kolbai pievieno deflegmatoru un reakciju maisa 2 dienas 70 °C temperatūrā. Maisījumu atdzesē, ietvaicē un pievieno ~ 40 ml CH₃CN. Reakcijas maisījumu ievieto saldētavā uz 10 stundām. Izkrīt ļoti tumšas nogulsnes. Nogulsnes filtrē, mazgā ar CH₂Cl₂. Žāvē 0,20 mbar vakuumā.

1-Benzil-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābes dietilesteris (61)

Iegūts no 14,5 g (50 mmol) 3-benzilaminopent-2-ēndiskābes dietilestera (**58**) un 6,81 g (62,5 mmol) 1,4-benzohinona (**67**). Iegūst 4,65 g gaiši brūnas kristaliskas vielas **61** ar k.t. 164 °C. Reakcijas iznākums - 25%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,19 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,43 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,08 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,25 (s, 2H), 4,39 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,56 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,78 (dd, 1H, 8,8 un 2,6 Hz), 6,94-7,01 (m, 2H), 7,10 (d, 1H, 8,8 Hz), 7,24-7,30 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, 2,6 Hz) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 3399 (O-H), 3271 (O-H), 2903 (O-CH₂), 1722 (C=O), 1658 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 69,3%, H 6,1%, N 3,7%. C₂₂H₂₃NO₅. Noteikts: C 68,5%, H 6,0%, N 3,41%.

1-Etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1-fenil-1H-indol-3-karbonskābes dietilesteris (62)

Iegūts no 4,15 g (15 mmol) 3-fenilaminopent-2-ēndiskābes dietilestera (**59**) un 2,03 g (18,8 mmol) 1,4-benzohinona (**67**). Iegūst 0,12 g dzeltenbrūnas eļļas **62**. Reakcijas iznākums – 2,5%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,20 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,43 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,02 (s, 2H), 4,12 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,40 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,78 (s, 1H), 6,76 (dd, 1H, 8,8 un 2,4 Hz), 6,90 (d, 1H, 8,8 Hz), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,50-7,59 (m, 3H), 7,64 (d, 1H, 2,4 Hz) m.d.

1-(4-Hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (63)

Iegūts no 6,15 g (50 mmol) 3-(4-hlorbenzilamino)-pent-2-ēndiskābes dietilestera (**60**) un 6,76 g (62,5 mmol) 1,4-benzohinona (**67**). Iegūst 8,40 g pelēkbaltas kristāliskas vielas **63** ar k.t. 185 °C. Reakcijas iznākums - 41%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,20 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,43 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,09 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,24 (s, 2H), 4,40 (kv, 2H, 7,1 Hz), 5,33 (s, 2H), 6,78 (dd, 1H, 8,8 un 2,6 Hz), 6,91(d, 2H, 8,4 Hz), 7,05 (d, 1H, 8,8 Hz), 7,20-7,29 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, 2,5 Hz) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 3412 (O-H), 3282 (O-H), 2911 (O-CH₂), 1722 (C=O), 1661 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 63,5%, H 5,3%, N 3,4%. C₂₂H₂₂ClNO₇. Noteikts: C 63,5%, H 5,1%, N 3,1%.

3.3. Trifluormetilsulfonātu sintēze

Vispārīgā metode:

Sausā 100 ml apaļkolbā ar magnētisko maisītāju ievieto 400 mg (1,0 mmol) 5-hidroksiindola. Kolbu izpūš ar argonu! Indolu šķīdina 20 ml CH₂Cl₂, pievieno 600 mg piridīna. Šķīdumu atdzesē ledus vannā līdz 0 °C un pievieno klāt 310 mg (1,11 mmol) Tf₂O. Reakcijas maisījumu maisa istabas temperatūrā ~ 26 stundas. Reakcijas gaitu pārbauda ar plānslāņa hromatogrāfiju (sistēma: PĒ/EtOAc – 4/1).

Reakcijas maisījumu izlej atdzesētā ūdenī. Ūdens fāzi ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3x15 ml). Organiskos slāņus apvieno uz mazgā ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvē virs b.ū. Na₂SO₄. Ietvaicē šķīdinātāju un iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 5/1). Iegūst 480 mg baltas kristāliskas vielas. Reakcijas iznākums – 87%.

1-Benzil-2-etoksikarbonilmetil-5-trifluormetilsulfoniloksi-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (64)

Iegūts no 2,50 g (6,55 mmol) 1-benzil-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābes dietilestera (**61**) un 2,05 g (7,20 mmol) trifluormetānsulfonskābes anhidrīda. Iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 6/1). Iegūst 1,12 g baltas kristāliskas vielas **64** ar k.t. 71 °C. Reakcijas iznākums - 60%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,45 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,10 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,30 (s, 2H), 4,42 (kv, 2H, 7,1 Hz), 5,42 (s, 2H), 6,93-7,02 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H, 9,0 un 2,4 Hz), 7,24-7,33 (m, 4H), 8,12 (d, 1H, 2,4 Hz) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 2914 (O-CH₂), 1733 (C=O), 1693 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 53,6%, H 4,3%, N 2,7%. C₂₃H₂₂F₃NO₇S. Noteikts: C 53,4%, H 4,2%, N 2,7%.

2-Etoksikarbonilmetil-1-fenil-5-trifluormetilsulfoniloksi-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (65)

Iegūts no 120 mg (0,3 mmol) 1-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1-fenil-1H-indol-3-karbonskābes dietilestera (**62**) un 100 mg (0,36 mmol) trifluormetānsulfonskābes anhidrīda. Iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 10/1 → 9/1). Iegūst 70 mg brūnas eļļas **65**. Reakcijas iznākums - 47%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,45 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,06 (s, 2H), 4,12 (kv, 2H, 1 Hz), 4,43 (kv, 2H, 7,1 Hz), 7,05-7,09 (m, 2H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 3H), 8,13 (d, 1H, 2,2 Hz) m.d.

1-(4-Hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-trifluormetilsulfoniloksi-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (66)

Iegūts no 6,50 g (15,6 mmol) 1-(4-hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābes etilestera (**63**) un 4,85 g (17,2 mmol) trifluormetānsulfonskābes anhidrīda. Iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 5/1). Iegūst 5,10 g brūnganas kristāliskas vielas **66** ar k.t. 105 °C. Reakcijas iznākums - 67%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,22 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,45 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,11 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,29 (s, 2H), 4,42 (kv, 2H, 7,1 Hz), 5,38 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, 8,4 Hz), 7,13 (dd, 1H, 9,0 un 2,4 Hz), 7,20-7,22 (m, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 8,12 (d, 1H, 2,4 Hz) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 2891 (O-CH₂), 1727 (C=O), 1696 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 50,4%, H 3,9%, N 2,6%. C₂₃H₂₁ClF₃NO₇S. Noteikts: C 50,5%, H 3,7%, N 2,6%.

3.4. Metilsulfonāta sintēze

1-(4-Hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-meilsulfoniloksi-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (72)

Sausā 50 ml apaļkolbā ar magnētisko maisītāju ievieto 350 mg (0,84 mmol) 1-(4-hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābes etilestera (**63**). Kolbu izpūš ar argonu! Indolu šķīdina 15 ml sausa CH₂Cl₂, pievieno 500 mg piridīna. Šķīdumu atdzesē ledus vannā līdz 0 °C un pievieno 110 mg (0,93 mmol) MsCl. Reakcijas maisījumu maisa istabas temperatūrā ~ 24 stundas. Reakcijas gaitu pārbauda ar plānslāņa hromatogrāfiju (sistēma: PĒ/EtOAc – 2/1). Reakcijas maisījumu karsē ~ 1 dienu 70 °C. Reakcijas maisījumu izlej aukstā ūdenī. Ūdens fāzi ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3x15 ml). Organiskos slāņus apvieno un mazgā ar pies. NaCl un žāvē virs b.ū. Na₂SO₄. Ietvaicē šķīdinātāju un iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 1/1). Iegūst 280 mg baltas kristāliskas vielas **72** ar k.t. 130 °C. Reakcijas iznākums – 68%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,45 (t, 3H, 7,1 Hz), 3,16 (s, 3H), 4,10 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,28 (s, 2H), 4,41 (kv, 2H, 7,1 Hz),

5,37 (s, 2H), 6,92 (d, 2H, 8,8 Hz), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H), 7,28-7,31 (m, 1H), 8,10-8,12 (m, 1H) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 2897 (O-CH₂), 1723 (C=O), 1688 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 55,9%, H 4,9%, N 2,8%. C₂₃H₂₄ClNO₇S. Noteikts: C 56,0%, H 4,7%, N 2,8%.

3.5. *p*-Toluolsulfonāta sintēze

1-(4-Hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-(4-metilfenilsulfoniloksi)-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (73)

Sausā 50 ml apaļkolbā ar magnetisko maisītāju ievieto 350 mg (0,84 mmol) 1-(4-hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābes etilestera (63). Kolbu izpūš ar argonu! Indolu izšķīdina Py, pievieno 180 mg (0,92 mmol) TsCl un karsē pie 70 °C, pēc tam maisa istabas temperatūrā 3 dienas. Reakcijas maisījumu izlej 50 ml ūdens. Ūdens fāzi ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3x15 ml). Organiskos slāņus apvieno un mazgā ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvē virs b.ū. Na₂SO₄. Ietvaicē šķīdinātāju un iegūto maisījumu sadala ar kolonas hromatogrāfiju (eluenti: PĒ/EtOAc – 4/1→3/1→2/1→1/1). Iegūtās frakcijas ietvaicē. Iegūst 360 mg pelēkbrūnas kristāliskas vielas **73** ar k.t. 121 °C. Reakcijas iznākums – 75%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,34 (t, 3H, 7,1 Hz), 2,44 (s, 3H), 4,09 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,25 (s, 2H), 4,32 (kv, 2H, 7,1 Hz), 5,33 (s, 2H), 6,86-6,96 (m, 3H), 7,09 (d, 1H, 9,0 Hz), 7,22-7,35 (m, 4H), 7,67-7,78 (m, 3H) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 2913 (O-CH₂), 1723 (C=O), 1695 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 61,1%, H 5,0%, N 2,5%. C₂₉H₂₈ClNO₇S. Noteikts: C 60,8%, H 4,7%, N 2,7%.

3.6. 5-(3-Hlorfenil)indolu sintēze

Vispārīgā 5-(3-hlorfenil)indolu sintēzes metode:

Sausā 50 ml apaļkolbā ar magnētisko maisītāju ievieto 200 mg (0,37 mmol) trifluormetilsulfonāta. Kolbu izpūš ar argonu! Trifluormetilsulfonātu šķīdina 15 ml

dioksāna, pievieno 170 mg (1,11 mmol) 3-hlorfenilborskābi, bāzi un 11 mg (0,01 mmol) Pd katalizatora. Reakcijas maisījumam laiž cauri argonu. Maisa ~24 stundas 80 °C temperatūrā. Reakcijas gaitu pārbauda ar plānslāņa hromatogrāfiju (sistēma: PĒ/EtOAc – 2/1). Reakcijas maisījumu izlej atdzesētā ūdenī. Ekstraģē ar EtOAc (3x25 ml). Organiskos slāņus apvieno uz mazgā ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvē virs b.ū. Na₂SO₄. Ietvaicē šķīdinātāju un iegūto maisījumu sadala ar kolonas hromotogrāfiju (eluents: PĒ/EtOAc – 15/1→14/1→13/1...7/1). Iegūtās frakcijas ietvaicē.

1-(4-Hlorbenzil)-5-(3-hlorfenil)-2-etoksikarbonilmetil-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (77)

Iegūts no 50 mg (0,09 mmol) 1-(4-hlorbenzil)-2-etoksikarbonilmetil-5-trifluormetilsulfoniloksi-1H-indol-3-karbonskābes etilestera (**66**) un 0,04 g (0,27 mmol) 3-hlorfenilborskābes (**74**). Iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 15/1→14/1→13/1...9/1). Iegūst 32 mg. baltas kristāliskas vielas **77** ar k.t. 127 °C. Reakcijas iznākums – 71%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,21 (t, 3H, 7,2 Hz), 1,44 (t, 3H, 7,2 Hz), 4,07 (s, 2H), 4,24 (kv, 2H, 7,2 Hz), 5,39 (s, 2H), 6,87-6,97 (m, 2H), 7,19-7,37 (m, 2H), 7,39-7,46 (m, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,60-7,69 (m, 2H), 8,40 (d, 1H, 7,7 Hz) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 2901 (O-CH₂), 1723 (C=O), 1685 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 65,9%, H 4,9%, N 2,7%. C₂₈H₂₅Cl₂NO₄. Noteikts: C 65,1%, H 4,7 %, N 2,7%.

1-Benzil-5-(3-hlorfenil)-2-etoksikarbonilmetil-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (75)

Iegūts no 100 mg (0,20 mmol) 1-benzil-2-etoksikarbonilmetil-5-trifluormetansulfoniloksi-1H-indol-3-karbonskābes etilestera (**64**) un 90 mg (0,60 mmol) 3-hlorfenilborskābes. Iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 15/1→14/1→13/1...8/1). Iegūst 50 mg dzeltenīgas kristāsliskas vielas **75** ar k.t. 125 °C . Reakcijas iznākums - 49%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,46 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,24 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,29 (s, 2H), 4,43 (kv, 2H, 7,1 Hz), 5,44 (s, 2H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,23-7,38 (m, 6H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,51-7,58 (m, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 8,43 (d, 1H, 1,7 Hz) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 2908 (O-CH₂), 1721 (C=O), 1689 (C=O) cm⁻¹.

Aprēķināts: C 70,7%, H 5,5%, N 2,9%. C₂₈H₂₆ClNO₄. Noteikts: C 68,3%, H 5,2 %, N 2,9%.

5-(3-Hlorfenil)-2-etoksikarbonilmetil-1-fenil-1H-indol-3-karbonskābes etilesteris (76)

Iegūts no 50 mg (0,10 mmol) 2-etoksikarboniletil-1-fenil-5-trifluormetansulfoniloksi-1H-indol-3-karbonskābes etilestera (**65**) un 45 mg (0,30 mmol) 3-hlorfenilborskābes. Iegūto maisījumu filtrē caur silikagelu (eluents: PĒ/EtOAc – 15/1→14/1→13/1...8/1). Iegūst 21 mg dzeltenīgas eļļas (**76**). Reakcijas iznākums – 46%.

¹H KMR spektrs (CDCl₃, 200 MHz, TMS, δ): 1,21 (t, 3H, 7,1 Hz), 1,45 (t, 3H, 7,1 Hz), 4,07 (s, 2H), 4,13 (kv, 2H, 7,1 Hz), 4,44 (kv, 2H, 7,1 Hz), 7,04-7,18 (m, 2H), 7,24-7,45 (m, 4H), 7,50-7,70 (m, 5H), 8,44 (d, 1H, 1,8 Hz) m.d.

IS spektrs (nujolā, ν): 2915 (O-CH₂), 1720 (C=O), 1687 (C=O) cm⁻¹.

SECINĀJUMI

1. Literatūras apskatā apkopoti dati par pallādija katalizētām C-C saites veidošanas metodēm, pamatā Suzuki reakcijai un tās pielietošanas iespējas arilatvasinātu indolu iegūšanai.
2. Ar Nenicesku reakciju iegūti N-arilaizvietoti 5-hidroksiindolu atvasinājumi.
3. Tika izstrādāta metode 5-(*m*-hlorfenil)indolu sintēzei no N-aril-2-etoksikarbonilmetil-5-hidroksi-1H-indol-3-karbonskābju esteriem, izmantojot CsF kā bāzi un Pd(PPh₃)₄ kā katalizatoru.

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

alaphos	N,N-dimetil-2-aminopropildifenilfosfīns
Bn	benzil-
Bu	butil-
COD	1,5-ciklooktadiēns
d	dublets
dba	dibenzilidēnacetons
dd	dubultdublets
DME	dimetoksietāns
DMF	dimetilformamīds
dppp	1,3-bis(difenilfosfīno)propāns
Et	etil-
EtOAc	etilacetāts
kv	kvirtets
k.t.	kušanas temperatūra
Me	metil-
MeO-MOP	2-difenilfosfīno-2A-metoksi-1,1A-binaftalīns
MOM	metoksimetil-
MsCl	metilsulfonilhlorīds
p-ClBn	p-hlorbenzil-
PCy ₃	tricikloheksilfosfīns
PĒ	petrolēteris
Ph	fenil-
Py	piridīns
s	singlets
Tf ₂ O	trifluormetānsulfonskābes anhidrīds
THF	tetrahidrofurāns
TMS	trimetilsilil-
p-TsCl	4-tolilsulfonilhlorīds
p-TsOH	p-tolilsulfonskābe

Tr
t
v.t.

trifenilmetil-
triplets
viršanas temperatūra

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Белетская И. П. – Соросовский образовательный журнал, 2000, **6**, 88-91.
2. *Hassan J., Gozzi C., Schulz E., Lemaire M.* Aryl-Aryl Bond Formation One Century after the Discovery of the Ullmann Reaction. – *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 1392-1442.
3. *Synthese organometallique/ T. Ollevier.* – 20.04.2006. Pieejams internetā: <http://www.chm.ulaval.ca/tollevier/CHM-22534/sonogashira.pdf>.
4. *Thompson A., Kabalka G.* The Conversion of Phenols to the Corresponding Aryl Halides Under Mild Conditions. - *Synthesis*, 2005, 547-550.
5. *Koch K., Biggers M.S., Chambers R.J.* A Direct Synthesis of Pharmacologically Active ortho-Substituted Biaryls: A Combined Directed Metalation-Palladium Catalyzed Cross Coupling Approach Using Aryl Oxazolines or Benzamines. – *Synlett*, 1993, 346-348.
6. *Huang C., Chang H., Cheng C.* Highly Chemoselective Coupling of Allenylstannanes with Organic Iodides Promoted by Pd(PPh₃)₄/LiCl: An Efficient Method for the Synthesis of Substituted Allenes. – *Tetrahedron*, 2003, **59**, 3635-3641.
7. *Ciattini P., Momera E.* An Efficient Synthesis of 3-Substituted Indoles by Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of 3-Tributylstannylindoles with Organic Triflates and Halides. – *Tetrahedron Letters*, 1994, **35**, 2405-2408.
8. *Labadie S., Teng E.* Indol-2-yltributylstannane: A Versatile Reagent for 2-Substituted Indoles. – *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 4250-4254.
9. *Miyaura N., Suzuki A.* *Chem. Rev.* 1995, **95**, 2457-2483.
10. *Wu J., Zhu Q., Yang Z.* Palladium-Catalyzed Cross Coupling Reactions of 4-Tosyl-2(5H)-furanone with Boronic Acids: A Facile and Efficient Route to Generate 4-Substituted. – *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 670-673.
11. *Selles P., Mueller U.* Expedient Synthesis of Highly Substituted Fused Heterocoumarins. – *Organic Letters*, 2004, **6**, 277-279.

12. *Suzuki A.* Carbon-Carbon Bonding Made Easy. – J. Chem. Soc., Chem. Commun., 2005, 4759-4763.
13. *Suzuki A.* J. Organometallic Chem. 1999, **576**, 147-168.
14. *Edstrom E., Wei Y.* A New Synthetic Route to β -2'-Deoxyribosyl-5-substituted Pyrrolo[2,3-d]pyrimidines. Synthesis of 2'-Deoxycadeguomycin. – J. Org. Chem., 1995, **60**, 5069-5076.
15. *William T., Richards J.* Generation of 3-Pyridyl Biaryl Systems via Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Couplings of Aryl Halides with 3-Pyridylboroxin. – J. Org. Chem. 2004, **69**, 2210-2212.
16. *Bellina F., Carpita A.* Palladium Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling Reaction: An Overview of Recent Advantages. – Synthesis 2004, 2419-2440.
17. *Mead T. M., Cakir P.S.* Suzuki Coupling Reactions of 2,4,6-Trialkoxyphenylboronic Acids with Enol Triflates: Asymmetric Synthesis of a Lactone Template for Calyxin Assemblage. - Tetrahedron Letters, 2006, **47**, 2451-2454.
18. *Wilson J., Robertson A., Capretta A.* Org. Lett., 2003, **5**, 953-955.
19. *D'Alessio R., Rossi A.* Short Synthesis of Undecylprodigiosine. A New Route 2,2'-Bipyrrolyl-pyrromethene Systems. – Synlett, 1996, 513-514.
20. *Stille J. K., Williams M. R.* 4-Methoxy-4'-nitrobiphenyl. – Organic Syntheses, 2002, Coll. **9**, 553.
21. *Suzuki A., Miyaura N.* Synthesis of Sterically Hindered Biaryls via the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylboronic Acids or their Esters with Haloarenes. – Synlett, 1991, 207-210.
22. *Thompson A., Kabalka G.* The Conversion of Phenols to the Corresponding Aryl Halides Under Mild Conditions. - Synthesis, 2005, 547-550.
23. *Yang Y., Martin A.* Synthesis of 5-Arylated Indoles via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaktion of 5-Indolboronic Acid with Aryl and Heteroaryl Halides.- Heterocycles, 1992, **34**, 1395-1398.
24. *Moody C., Doyle K., Mowlem T.* Studies Towards the Synthesis of Diazonamide: A. Unexpected Formation of a 3,4-Bridged Indole. – J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, 2413-2419.

25. *Carrera G., Shepard G.* Synthesis of 6- and 7-Arylindoles *via* Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of 6- and 7-Bromoindole with Arylboronic Acids. – *Synlett*, 1994, 93-94.

1. pielikums. Bibliotēkas kartes forma

**LATVIJAS UNIVERSITĀTES BIBLIOTEKA -
BAKALaura / MAĢISTRA DARBA KARTĪTE**

Uzvārds, vārds: Diāna Borovika

Tēma (pilns nosaukums): 5-Arilindolu sintēzes metodes

Darba vadītājs: Dr.chem., P. Trapencieris, Dr.chem., D. Cēdere

Gads: 2006

Lpp. skaits: 45

Pielikumu skaits: 3

Atslēgvārdi (maks. 6): Suzuki reakcija, Arilindolu sintēze, 5-Arilindoli

Nozare: Ķīmija / Organiskā ķīmija

Studiju programma: Ķīmijas bakalaura studiju programma

2. pielikums. Patstāvības apliecinājuma forma

Apliecinājums

Ar šo es apliecinu, ka šodien iesniegto bakalaura darbu es esmu veikusi pašrocīgi un esmu izmantojusi tikai tajā norādītos palīglīdzekļus.

Rīgā

Paraksts:

3. pielikums. Reģistrācijas lapa

Bakalaura darbs izstrādāts
LU Ķīmijas fakultātē

Autors: Diāna Borovika
Ķīmijas
fakultātes studente
St. apl. Nr. Ķīmi 020027

.....
Diāna Borovika
2006. g. 23. maijā.

Darba vadītājs
Dr.chem., lab.vad. P. Trapencieris

.....

Latvijas Organiskās Sintēzes institūts

Dr.chem., doc. D. Cēdere

.....

LU Ķīmijas fakultāte

Recenzents
Vad. Pētniece Ida Jākobsone

.....

LU Ķīmijas fakultāte

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē

2006. g. maijā.

Pieņēma sekretāre

.....

Aizstāvēts ķīmijas bakalaura / maģistra pārbaudījumu komisijas sēdē

2006.g. ar atzīmi.

Protokols Nr. _____

Bakalaura /Maģistra pārbaudījumu
komisijas sekretārs

.....