



УПРОЩЕННЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 3-БРОМИНДОЛ-5,6-ДИКАРБОНИТРИЛОВ ИЗ 1-ГИДРОКСИНДОЛ-5,6-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

М. В. Кабанова, Е. С. Макарова, Ж. В. Чиркова, С. И. Филимонов

Мария Валерьевна Кабанова, канд. хим. наук, старший преподаватель; Елена Сергеевна Макарова, аспирант; Жанна Вячеславовна Чиркова, д-р хим. наук, профессор; Сергей Иванович Филимонов, д-р хим. наук, профессор

Институт химии и химической технологии, Ярославский государственный технический университет, Московский пр., 88, Ярославль, Российская Федерация, 150023

e-mail: filimonovsi@ystu.ru

Ключевые слова:

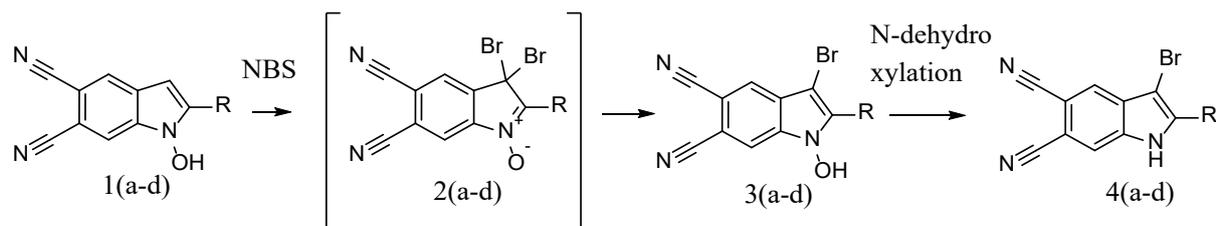
бромирование, бром,
N-бромсукцинимид,
1-гидроксииндол-5,6-дикарбонитрил,
3-броминдол-5,6-дикарбонитрил

Разработан упрощенный двухстадийный метод получения 2-арил-3-броминдол-5,6-дикарбонитрилов из 2-арил-1-гидроксииндол-5,6-дикарбонитрилов, основанный на прямом бромировании бромом и последующем дегидроксилировании образовавшихся интермедиатов.

Введение

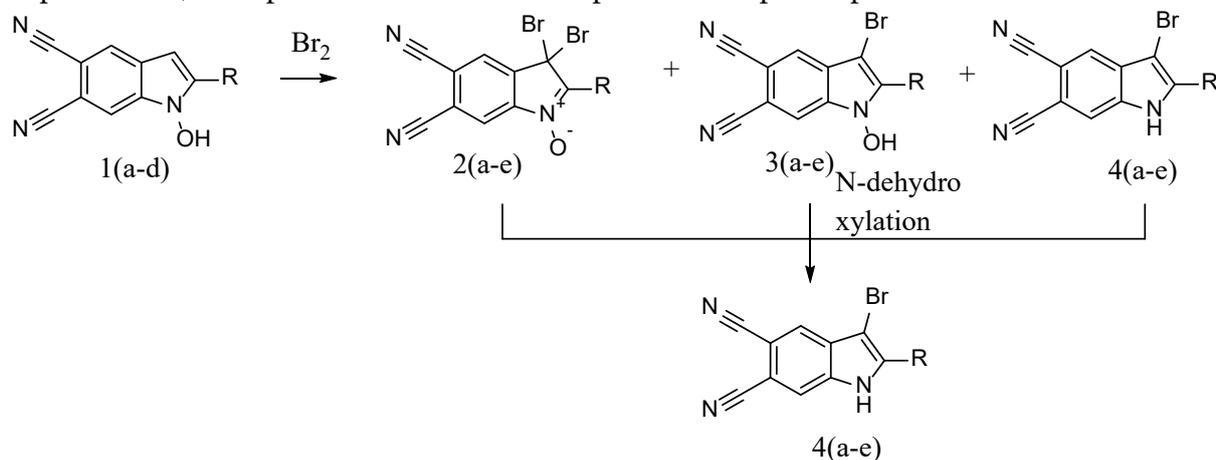
Бромированные индолы являются важными продуктами органического синтеза. Они проявляют ряд биологических свойств, а именно: являются ингибиторами моноаминоксидаз А и В (МАО А и В) [1, 2], стимуляторами роста растений [3], составной частью некоторых природных соединений [4]. Кроме того, гетероциклические бромосодержащие соединения могут быть исходными билдинг-блоками для дальнейшей функционализации с использованием металлокатализа [5, 6]. Также надо отметить, что ароматические соединения с двумя *орто*-цианогруппами являются основными прекурсорами для получения макроциклов [7, 8] и разветвленных полимеров [9]. В связи с этим разработка новых методов синтеза 3-броминдол-5,6-дикарбонитрилов является актуальной задачей.

Известны разные методы получения 3-броминдолов [10-12]. Наиболее часто используемым в препаративной практике способом является метод бромирования индолов в 3 положение с использованием N-бромсукцинимида [13,14]. Мы ранее применяли его для получения 3-бромгидроксииндолов **3** [2,15], а также использовали дополнительно метод дегидроксилирования для синтеза соответствующих 3-броминдолов **4** [16]. Надо отметить, что гидроксииндолы **1** в присутствии N-бромсукцинимида бромруются селективно с образованием в основном 3-бром-1-гидроксииндола **3**. При этом первоначально, как правило, получаются неустойчивые 3,3-диброминдол-N-оксиды **2**, которые трансформируются в более стабильные 3-бромгидроксииндолы **3**, а их уже можно преобразовать в 3-броминдолы **4** согласно схеме:



a – R=C₆H₅; b – R=4-MeC₆H₄; c – R=4-MeOC₆H₄; d – R=2-тиенил

Нами установлено, что прямое бромирование жидким бромом в уксусной кислоте или диоксане проходит не селективно и, как правило, приводит к смеси продуктов бромирования 2-4. Однако полученные смеси броминдолов 2-4 без дополнительной очистки можно трансформировать в 3-броминдолы 4, используя метод дегидроксилирования, согласно следующей схеме. Это позволяет упростить способ получения целевых 3-броминдолов 4, а также исключить этапы очистки и выделения соединений 2, сократив таким образом общие затраты на использование реагентов и растворителей.



a – R=C₆H₅; b – R=4-MeC₆H₄; c – R=4-MeOC₆H₄; d – R=2-тиенил

Наилучшие результаты были достигнуты при нагревании реакционной смеси до 110 °С с двукратным избытком брома в уксусной кислоте в течение 3-4 часов. По данным ЯМР ¹H было установлено, что смесь продуктов состоит в основном из соединений 3 и 4, с содержанием целевого продукта до 20-30%. При этом суммарный выход достигал 78%. Попытки оптимизировать условия реакции с целью селективного получения 3-броминдола 4 не увенчались успехом и часто приводили к значительному снижению общего выхода продуктов, а также частичному гидролизу цианогрупп из-за выделяющегося бромистого водорода. Поэтому было предложено использовать дополнительную стадию дегидроксилирования для превращения смеси в однородный продукт 4. Для этого смесь, состоящую преимущественно из продуктов 3 и 4, нагревали в изопропиловом спирте в присутствии эквимолярного количества фенацилбромида и триэтиламина по разработанной ранее методике. В результате целевой продукт 4 был получен с выходом 89%, что немного больше, чем при реакции с чистым 3-бром-1-гидроксииндолом 3, что вероятно связано с наличием в смеси целевого 3-броминдола 4.

Физико-химические характеристики целевого соединения 4, полученные по реакции с бромом, не отличались от продуктов, синтезированных с использованием N-бромсукцинимидов [2]. Следует отметить, что при использовании соединения 1с



бромированию подвергался и тиофеновый цикл. В результате с выходом до 30% происходило образование 3-бром-2-(5-бромтиофен-2-ил)-1*H*-индол-5,6-дикарбонитрила **4c**. Выделить продукт дибромирования удалось дробной кристаллизацией из спирта, так как он накапливался в растворителе.

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на приборе Фурье RX-1 Perkin Elmer с длиной волны 700-4000 см⁻¹. Анализируемые вещества находились в виде суспензии в вазелиновом масле. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX-400» или «Bruker DRX-500» для растворов ДМСО-*d*₆ при 30 °С. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ¹H (δ_H 2,50 м.д.) или в ЯМР ¹³C (δ_C 39,5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре «FINNIGAN MAT.INCOS 50» при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100-220 °С. Элементный анализ проводился на приборе Perkin Elmer 2400. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения Büchi M-560.

Общая методика синтеза соединений **2 (a-c)** и **3 (a-d)** (общая методика). К раствору 1 ммоль соединения **1 (a-d)** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 2 ммоль брома. Реакционную массу нагревали при температуре 80-100 °С в течение 4-8 ч. Затем её охлаждали и разбавляли десятикратным избытком холодной воды. Образовавшийся кристаллический осадок отфильтровывали, перекристаллизовывали из этилового спирта (для получения соединений **4 (a-d)**) и сушили на воздухе.

Синтез соединений **4 (a-d)** (общая методика). К полученной на предыдущей стадии смеси соединений **2 (a-c)** и **3 (a-d)**, добавляли 3 мл спирта, 1 ммоль фенацилбромид, 2,5 ммоль ТЭА и перемешивали при температуре 40-65 °С в течение 2-8 ч. Затем реакционную массу охлаждали и выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч. После окончания реакции (контроль по ТСХ) добавляли 3 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и перекристаллизовывали из EtOH. Сушили на воздухе.

3-bromo-2-phenyl-1*H*-indole-5,6-dicarbonitrile (**4a**):

Серый порошок 228 мг (71%), т.пл. 273-275 °С. ИК (ν_{max}, oil): 3278 (NH), 2238, (CN), 1608 (Ar), MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 323 [*M*]⁺ (99), 321 [*M*]⁺ (100), 215 (22). IR (ν_{max}, oil): 3267 (NH), 2238, (CN), 1605 (Ar), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.54 (*t*, *J*=7.5 Hz, 1 H, 7-H), 7.60 (*t*, *J*=7.5 Hz, 2 H, 3',5'-H), 7.91 (*d*, *J*=7.5 Hz, 2 H, 2',6'-H), 8.17 (*s*, 1 H), 8.22 (*s*, 1 H, 4-H) 13.13 (*br. s.*, 1 H, NH). Найдено, %: C, 59.43; H, 2.48; N, 13.01. C₁₆H₈BrN₃. Вычислено, %: C, 59.65; H, 2.50; N, 13.04.

3-bromo-2-(*p*-tolyl)-1*H*-indole-5,6-dicarbonitrile (**4b**)

Серый порошок 261 мг (78%), т.пл. 286-288 °С. IR (ν_{max}, oil): 3283 (NH), 2242, 2222 (CN), 1571 (Ar). MS (EI, 70 eV): *m/z* (%): 337 [*M*]⁺ (98), 335 [*M*]⁺ (100), 254 (14). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 2.40 (*s*, 3H, Me), 7.41 (*d*, 2H, *J*=8.0 Hz, 3',5'-H), 7.81 (*d*, 2H, *J*=8.0 Hz, 2',6'-H), 8.13 (*s*, 1H, 7-H), 8.20 (*s*, 1H, 4-H), 13.02 (*s*, 1H, NH). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 20.9, 88.7, 104.7, 106.0, 117.1, 117.2, 118.6, 125.6, 126.3, 128.1 (2C), 129.4 (2C),



130.0, 135.5, 139.5, 140.7. Найдено, %: С 60.48; Н 2.98; N 12.46. $C_{17}H_{10}BrN_3$. Вычислено, %: С, 60.73; Н, 3.00; N, 12.50.

3-bromo-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-indole-5,6-dicarbonitrile (**4c**)

Серый порошок 267 мг (76%), т.пл. 300–302 °С. ИК (ν_{\max} , oil): 3274 (NH), 2240, 2222 (CN), 1604 (Ar), 1247, 1182, 1081(OCH₃), MS (EI, 70 eV): m/z (%): 353 [M]⁺ (100), 351 [M]⁺ (99), 338 [$M-Me$]⁺ (24), 336 [$M-Me$]⁺ (25), 310 (11), 308 (11). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 3.85 (s, 3H, OMe), 7.16 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 3',5'-H), 7.87 (d, 2H, $J=8.8$ Hz, 2',6'-H), 8.12 (s, 1H, 4-H), 8.18 (s, 1H, 7-H), 12.98 (s, 1H, NH). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 55.4, 88.1, 104.7, 105.8, 114.3 (2C), 117.2, 117.3, 118.3, 121.3, 125.3, 129.6 (2C), 130.0, 135.4, 140.6, 160.3. Найдено, %: С 57.76; Н 2.84; N, 11.89. $C_{17}H_{10}BrN_3O$. Вычислено, %: С 57.98; Н 2.86; N 11.93.

3-bromo-2-(thiophen-2-yl)-1*H*-indole-5,6-dicarbonitrile (**4d**)

Серый порошок 140 мг (43%), т.пл. 307–309 °С. ИК (ν_{\max} , oil): 3270 (NH), 2239, 2225 (CN), 1590 (Ar), MS (EI, 70 eV): m/z (%): 328 [M]⁺ (100), 326 [M]⁺ (99), 248 (11), 165(11), 82(11). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.37 (dd, $J=4.9, 3.9$ Hz, 1 H, 7.59 (d, $J=3.9$ Hz, 1 H), 8.01, (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 13.0 (s, 1 H, NH). Найдено, %: С, 51.07; Н, 1.82; N, 12.77. $C_{14}H_6BrN_3S$ 328,19. Вычислено, %: С 51.24; Н 1.84; N 12.80.

3-bromo-2-(5-bromothiophen-2-yl)-1*H*-indole-5,6-dicarbonitrile (**4e**)

Серый порошок 118 мг (29%), т.пл. >300 °С с разложением. ИК (ν_{\max} , oil): 3268 (NH), 2240, (CN), 1593 (Ar)MS (EI, 70 eV): m/z (%): 409(43), 406 [M]⁺ (76), 405 (37) 344 [M]⁺ (19), 343 (100), 344(94), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7.51 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.44 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 13.1 (s, 1H, NH). IR (ν_{\max} , oil): 3268 (NH), 2237, 2227 (CN), 1596 (Ar). Найдено, %: С 41.23; Н 1.22; N 10.29. $C_{14}H_5Br_2N_3S$. Вычислено, %: С 41.31; Н 1.24; N 10.32.

Литература

1. Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Abramov I.G., Petzer A., Petzer J.P., Suponitsky K.Yu. An evaluation of synthetic indole derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2016. V. 26. P. 2214. DOI: 10.1016/j.bmcl.2016.03.060
2. Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Abramov I.G., Petzer A., Hitge R., Petzer J.P., Suponitsky K.Y. Optimization of pyrrolo[3,4-*f*]indole-5,7-dione and indole-5,6-dicarbonitrile derivatives as inhibitors of monoamine oxidase. *Drug Development Research*. 2019. V. 80. Issue 7. P. 970-980. DOI: 10.1002/ddr.21576.
3. Somei M., Sayama Sh., Naka K., Shinmoto K., Yamada F. Creation of New Promoters for Plant's Root Growth: Its Application for the Syntheses of Vulcanine and Borrelina, and for Combating Desertification at Gobi Desert in Inner Mongolia. *Heterocycles*. 2007. V. 73. P. 537. DOI: 10.3987/COM-07-S(U)31.
4. Motuhi S.-E., Mehiri M., Payri C. E., La Barre S., Bach S. Marine Natural Products from New Caledonia. A Review. *Maine Drugs*. 2016. V. 14. P. 58. DOI: 10.3390/md14030058.
5. Poirier M., Goudreau S., Poulin J., Savoie J., Beaulieu P.L. Metal-Free Coupling of Azoles with 2- and 3-Haloindoles Providing Access to Novel 2- or 3-(Azol-1-yl)indole Derivatives. *J. Organic Letters*. 2010. V. 12. N 10. P. 2334-2337. DOI: 10.1021/ol100685p
6. Kamlah A., Bracher F. Phthalocyanines: The Need for Selective Synthetic Approaches. *European J. of Organic Chemistry*. 2020. P. 2708–2719. DOI: 10.1002/10990690(200008)2000:16<2821:AID-EJOC2821>3.0.CO;2-2.



7. **Urbani M., Torre G., Nazeeruddin M.K., Tomars T.** Phthalocyanines and porphyrinoid analogues as hole- and electron-transporting materials for perovskite solar cells. *Chemical Society Reviews*. 2019. V. 48. N 10. P. 2738-2766. DOI: 10.1039/c9cs00059c.
8. **Korepanov V.I., Sedlovets D.M.** Recent Advances in 2D Polymeric Phthalocyanines: Synthesis, Characterization, Applications and New Challenges *J. Macroheterocycles*. 2019. V. 12. N 3. P. 232-243. DOI: 10.6060/mhc190864s
9. **Aykanat A., MengZh., Benedetto G., Mirica K.A.** Molecular Engineering of Multifunctional Metallophthalocyanine-Containing Framework Materials. *J. Materials Chemistry*. 2020. V. 32. N 13. P. 5372-5409. DOI: 10.1021/acs.chemmater.9b05289
10. **Song S., Sun X., Li X., Yuan Y., Jiao N.** Efficient and Practical Oxidative Bromination and Iodination of Arenes and Heteroarenes with DMSO and Hydrogen Halide: A Mild Protocol for Late-Stage Functionalization. *Organic Letters*. 2015. V. 17. P. 2886-2889. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b00932.
11. **Chhattise P.K., Ramaswamy A.V., Waghmode S.B.** Regioselective, photochemical bromination of aromatic compounds using N-bromosuccinimide. *Tetrahedron Letters*. 2008. V. 49. P. 189-194. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.10.126.
12. **Huibin Shao, Xiaopei Wang, Yanyan, Wang Yuanyuan Yue Ke Wang, Qinghu Tang, Kelei Zhuo, Jianming Liu.** BF₃·Et₂O-Promoted Aerobic Bromination of Heteroarenes with LiBr as the Bromination Sources. *Chemistry Select*. 2019. V. 4. N 31. P. 8942-8945. DOI: 10.1002/slct.201902492.
13. **Mendiola J., Minguez J.M., Alvarez-Builla J., Vaquero J.** Reaction of 2-Bromomethylazoles and TosMIC: A Domino Process to Azolopyrimidines. Synthesis of Core Tricycle of the Variolins Alkaloids. *J. Organic Letters*. 2000. V. 2. P. 3253. DOI: 10.1021/ol0062087.
14. **Konus M., Çetin D., Yılmaz C., Arslan S., Mutlu D., Kurt-Kızıldoğan A, Otur C., Ozok O., Algo M., Kivrak A.** Synthesis, Biological Evaluation and Molecular Docking of Novel Thiophene-Based Indole Derivatives as Potential Antibacterial, GST** Inhibitor and Apoptotic Anticancer Agents. *J. ChemistrySelect*. 2020. N 5. P.5809 -5814. DOI: 10.1002/slct.202001523.
15. **Chirkova Zh.V., Filimonov S.I. Abramov I.G.** C-3 Bromination of 1-Hydroxypyrrrolo[3,4-f]indole-5,7-diones. *Russian Journal of General Chemistry*. 2019. V. 89. N 6. P. 1347-1352. DOI: 10.1134/S1070363219060331.
16. **Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Filimonov S.I., Smirnova E.A.** General synthetic method for NH-indoles starting from N-hydroxyindoles. *Russian Chemical Bulletin*. 2019. V. 68. N 6. P. 1196-1199. DOI: 10.1007/s11172-019-2539-7.

Поступила в редакцию 14 января 2021 г.

Принята к опубликованию 5 марта 2021 г.