

СИНТЕЗ 1-(ТРИЕТИЛСИЛІЛ)-3-[4-(ГЕТАРИЛ)ФЕНІЛ]-5-(ТРИМЕТИЛСИЛІЛ)ПЕНТА-1,4-ДІІН-3-ОЛІВ

Я.В.Баглай, В.Мараваль*, З.В.Войтенко, Ю.М.Воловенко, Р.Шовен*

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01601, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: iaroslav.baglai@gmail.com

* Університет Поля Сабатьє, лабораторія координаційної хімії, м. Тулуза, Франція

Ключові слова: індол; карбазол; *n*-бутиллітій; синтез; 1-(триетилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діін-3-ол

Розроблено метод синтезу 1-(триетилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діін-3-олів, що базується на взаємодії літієвих похідних 1-(4-бромфеніл)-1H-індолу та 9-(4-бромфеніл)-9H-карбазолу з 1-(триетилсиліл)-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діін-3-оном.

THE SYNTHESIS OF 1-(TRIETHYLSILYL)-3-[4-(HETARYL)PHENYL]-5-(TRIMETHYLSILYL)PENTA-1,4-DIYN-3-OLS

Iaroslav Baglai, Valérie Maraval, Z.V.Voitenko, Yu.M.Volovenko, Remi Chauvin

Key words: indole; carbazole; *n*-butyllithium; synthesis; 1-(triethylsilyl)-3-[4-(hetaryl)phenyl]-5-(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ol

The method of synthesis of 1-(triethylsilyl)-3-[4-(hetaryl)phenyl]-5-(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-ols based on the interaction between 1-(triethylsilyl)-5-(trimethylsilyl)penta-1,4-diyne-3-one and lithium derivatives of 1-(4-bromophenyl)-1H-indole or 9-(4-bromophenyl)-9H-carbazole has been developed.

СИНТЕЗ 1-(ТРИЕТИЛСИЛІЛ)-3-[4-(ГЕТАРИЛ)ФЕНІЛ]-5-(ТРИМЕТИЛСИЛІЛ)ПЕНТА-1,4-ДИІН-3-ОЛІВ

Я.В.Баглай, В.Мараваль, З.В.Войтенко, Ю.М.Воловенко, Р.Шовен

Ключевые слова: индол; карбазол; *n*-бутиллитий; синтез; 1-(триэтилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-диин-3-ол

Разработан метод синтеза 1-(триэтилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-диин-3-олов, основанный на взаимодействии литиевых производных 1-(4-бромфеніл)-1H-индола и 9-(4-бромфеніл)-9H-карбазола с 1-(триэтилсиліл)-5-(триметилсиліл)пента-1,4-диин-3-оном.

Ацетиленовий фрагмент давно використовується як важливий функціональний інструмент у синтетичній органічній хімії. За останні роки він набув статусу особливого структурного елемента в хімії поліацетилену, як чітко визначеної області наукових досліджень [1]. Природні ацетиленові спирти та їхні похідні, що були виділені з грибів, овочів та морських безхребетних, показали цікаві хімічні та фармакологічні властивості, зокрема, антимікробні, цитотоксичні, протипухлинні, протівірусні, імунодепресантні [2-6]. Деякі з них виявили протипухлинні властивості по відношенню до клітин кишечника людини. Відомі поліацетиленові спирти, які є потужними інгібіторами α -глюкозидази і можуть сприяти обмеженню розвитку діабету за рахунок зниження перетравлювання і всмоктування вуглеводів [7].

У свою чергу похідні індолу входять до складу багатьох важливих терапевтичних препаратів: протипухлинних, антиоксидантних протиревматичних, протівірусних [8-11]. Деякі з них, зокрема, мелатонін та серотонін є антиоксидантами, які відіграють важливу роль в імунній системі [12-14]. Похідні карбазолу також проявляють різноманітну біологічну активність; наприклад, вони чинять протидепресантну, протизапальну, протисудомну, кардіотонічну та знеболюючу дію,

а також характеризуються бактерицидними, протівірусними та протигрибковими властивостями [15-17]. Таким чином, можна стверджувати, що сполуки, які одночасно містять у своєму складі гетероциклічні та ацетиленові фрагменти, є перспективними як для хімічних, так і для біологічних досліджень.

1-(Триетилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діін-3-олі є перспективними синтетичними блоками і можуть виступати попередниками для отримання поліацетиленів з 4-(гетарил)фенільними замісниками. Характерною особливістю цих сполук є наявність різних захисних груп біля потрійних зв'язків, що створює передумови для їх контрольованого зняття [18, 19], тобто, подальша модифікація може відбуватись як одночасно по обох ацетиленових зв'язках, так і послідовно, добудовуючи кожен з них. Наявність потрійних зв'язків є важливою умовою для їх участі в реакціях Дільса-Альдера та Міхаеля [20, 21].

В літературі описані приклади синтезу такого типу ацетиленових спиртів взаємодією реактивів Гриньяра [22-27] або феніллітію [27] із ацетиленікетонами. Наші спроби отримати реактив Гриньяра на основі 9-(4-бромфеніл)-9H-карбазолу не мали успіху, і саме тому був розроблений

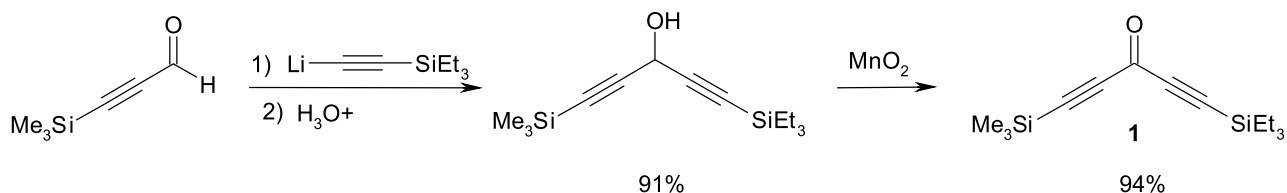


Схема 1. Схема синтезу 1-(триетилсиліл)-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діїн-3-ону **1**.

підхід, який базується на використанні літієвих похідних 1-(4-бромофеніл)-1*H*-індолу та 9-(4-бромофеніл)-9*H*-карбазолу.

1-(Триетилсиліл)-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діїн-3-он **1** був одержаний з високим виходом у дві стадії із комерційно доступних 3-(триметилсиліл)-2-пропіналю та (триетилсиліл)ацетилену за описаними раніше методиками [18] (схема 1).

Літієві похідні феніліндолу **3a** та фенілкарбазолу **3b** були синтезовані при взаємодії відповідно 1-(4-бромофеніл)-1*H*-індолу **2a** та 9-(4-бромофеніл)-9*H*-карбазолу **2b** із 2,5 М розчином *n*-бутиллітію в тетрагідрофурані в атмосфері аргону при -78°C і використанні *in situ* для реакції з кетоном **1**. Подальший гідроліз реакційної суміші насиченим розчином амонію хлориду при -10°C приводив до утворення 1-(триетилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діїн-3-олів **5a,b** із виходами 54-65% (схема 2). Слід відзначити, що розроблений метод є загальним і може бути успішно використаний для синтезу цикло-

октадека-2,5,8,11,14,17-гексаїн-1,10-діолів з гетероциклічними замісниками [28].

Будова синтезованих речовин була доведена за допомогою ЯМР ^1H та ^{13}C спектроскопії, мас-спектрометрії та ІЧ-спектроскопії. У спектрах ЯМР ^1H сполук **5a,b** при 7.98-8.08 м.ч. спостерігається дублет інтенсивністю 2*H*, який відповідає ароматичним *ortho*-протонам до карбону (C-OH), та синглет протона ОН-групи при 2.94-3.02 м.ч. (рис.).

Підтвердженням перебігу реакції є відсутність у спектрах ЯМР ^{13}C сполук **5a,b** характерного сигналу карбону карбонільної групи вихідного кетону **1** при 159.8 м.ч. і поява сигналу четвертинного атома карбону (C-OH) при 65.2-65.3 м.ч., а також відсутність в ІЧ-спектрах інтенсивної смуги поглинання карбонільної групи при 1629 cm^{-1} .

Експериментальна частина

Всі реакції були проведені в атмосфері аргону з використанням колби Шленка та вакуум-аргонової лінії. Колонкова хроматографія була прове-

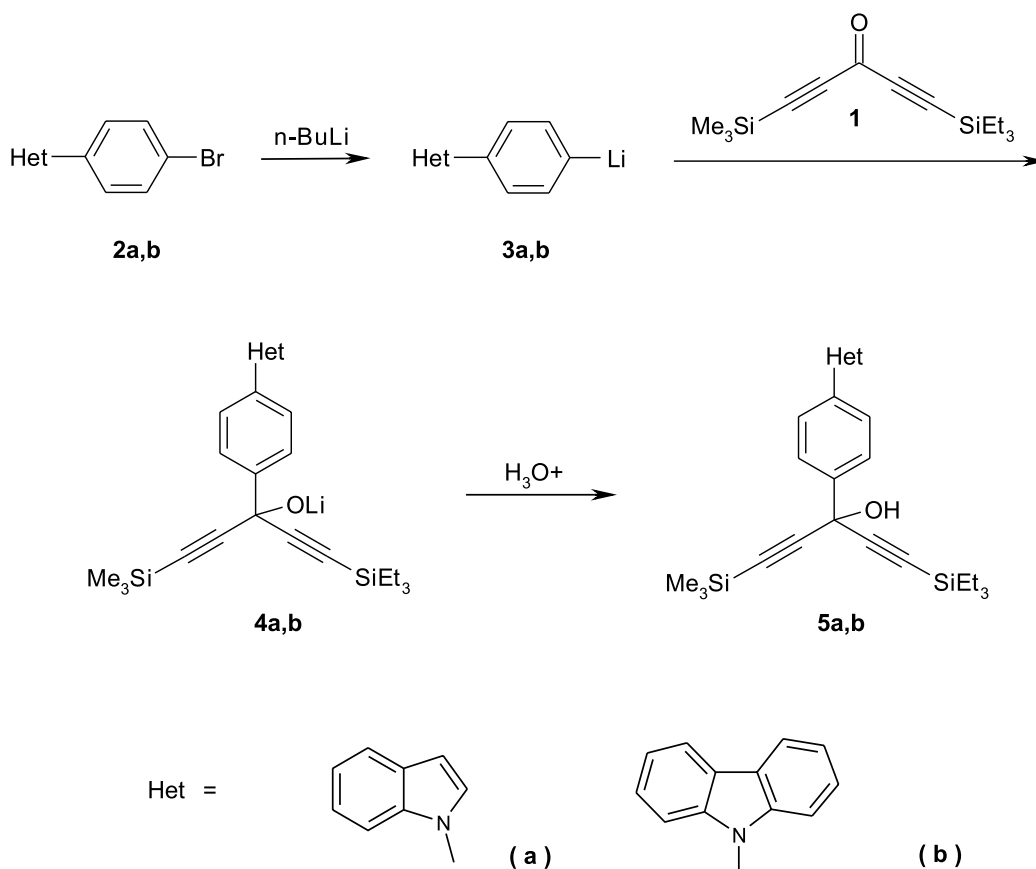
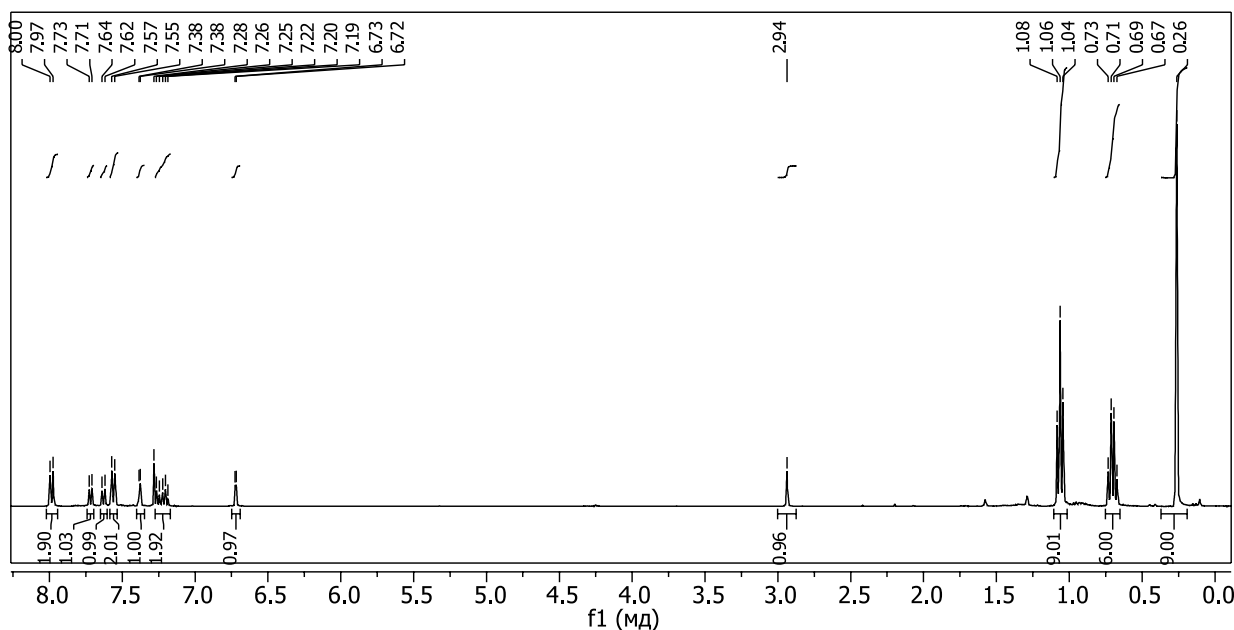


Схема 2. Схема синтезу 1-(триетилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діїн-3-олів **5**.

Рис. Спектр ^1H ЯМР сполуки **5a**.

дена на силікагелі (60P). Перебіг реакцій та ефективність розділення продуктів контролювали методом ТШХ на пластинках (60F₂₅₄) в системі гептан-етилацетат (8:2). Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C в CDCl_3 виміряні на приладі Bruker Avance 400, внутрішній стандарт – TMS. ІЧ-спектри сполук були записані на приладі PerkinElmer GX FTIR. Мас-спектри одержані на приладі Quadrupolar Nermag R10-10H спектрометр.

1-(Триетилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-дїїн-3-оли **5a,b.** 84 (0,21 ммоль) мікролітра 2,5 М розчину *n*-бутилїтію в THF додали до розчину 1-(4-бромофеніл)-1*H*-індолу (60 мг, 0,22 ммоль) або 9-(4-бромофеніл)-9*H*-карбазолу (71 мг, 0,22 ммоль) в 15 мл THF при температурі -78°C та перемішуванні. Реакційну суміш перемішували впродовж однієї години при температурі -78°C і додавали розчин кетону **1** (53 мг, 0,2 ммоль) в 3 мл THF. Реакційну суміш перемішували впродовж 3 год у бані з ацетоном (температура протягом 3 год повільно підвищувалась до -10°C), потім додали 3 мл насиченого водного розчину NH_4Cl . Суміш екстрагували діетиловим етером, органічний шар промивали насиченим водним розчином NaCl, водою, висушували над MgSO_4 . Розчинник випарили при зниженому тиску, залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елюент пентан – етилацетат (9:1)).

1-Триетилсиліл)-3-[4-(1*H*-індол-1-їл)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-дїїн-3-ол (5a**).** Вихід – 65% (60 мг). R_f (EtOAc/ C_7H_{16} = 2/8) = 0.41. ІЧ (ATR): $\nu_{\text{O-H}}=3467\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}}=2160\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 0.26 (s, 9 H, TMS), 0.7 (q, J 7.8 Гц, 6 H, 3^*CH_2 – TES), 1.06 (t, J 7.8 Гц, 9 H, 3^*CH_3 – TES), 2.94 (s, 1 H, OH), 6.72 (d, J 3.25 Гц, 1 H, H_3 -індол), 7.17-7.28 (m, 2 H,

H_5 , H_6 -індол), 7.38 (d, J 3.25 Гц, 1 H, H_2 -індол), 7.56 (d, J 8.4 Гц, 2 H, *o*-N-Ar), 7.63 (d, J 8.4 Гц, 1 H, H_7 -індол), 7.72 (d, J 8.4 Гц, 1 H, H_4 -індол), 7.99 (d, J 8.4 Гц, 2 H, *m*-N-Ar). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = -0.30 (TMS), 4.28 (CH_2 , TES), 7.47 (CH_3 , TES), 65.22 (C-OH), 88.43, 90.40 (C-TMS, C-TES), 103.90 ($\text{C}(\text{H}_3)$ -індол), 104.48, 105.86 ($\text{C}\equiv\text{C-TMS}$, $\text{C}\equiv\text{C-TES}$), 110.58 ($\text{C}(\text{H}_8)$ -індол), 120.51, 121.18, 122.50 ($\text{C}(\text{H}_4)$, $\text{C}(\text{H}_5)$, $\text{C}(\text{H}_6)$ -індол), 123.98 (C-*o*-N-Ar), 127.52 (C-*m*-N-Ar), 127.82 ($\text{C}(\text{H}_2)$ -індол), 129.43 (C-четв. індол), 135.76 (C-четв.-N-індол), 139.47 (C(Ar)-C-OH), 140.08 (C(Ar)-N). HRMS (DCI- CH_4): m/z розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{NOSi}_2$ [MH] $^+$: 458.2335. Знайдено: 458.2348.

1-(Триетилсиліл)-3-[4-(9*H*-карбазол-9-їл)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-дїїн-3-ол (5b**).** Вихід – 54% (55 мг). R_f (EtOAc/ C_7H_{16} = 2/8) = 0.33. $\nu_{\text{O-H}}=3518\text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{C=C}}=2162\text{ cm}^{-1}$. ^1H NMR (CDCl_3): δ = 0.29 (s, 9 H, TMS), 0.72 (q, J 7.8 Гц, 6 H, 3^*CH_2 – TES), 1.08 (t, J 7.8 Гц, 9 H, 3^*CH_3 – TES), 3.02 (s, 1 H, OH), 7.29-7.36 (t, J 7.2 Гц, 2 H, H_3 , H_6 -карбазол), 7.41-7.52 (m, 4 H, H_1 , H_2 , H_7 , H_8 -карбазол), 7.63 (d, J 8.4 Гц, 2 H, *o*-Ar-N), 8.08 (d, J 8.4 Гц, 2 H, *m*-N-Ar), 8.18 (d, J 7.9 Гц, 2 H, H_4 , H_5 -карбазол). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ = -0.28 (TMS), 4.29 (CH_2 , TES), 7.49 (CH_3 , TES), 65.32 (C-OH), 88.60, 90.53 (C-TMS, C-TES), 104.47, 105.89 ($\text{C}\equiv\text{C-TMS}$, $\text{C}\equiv\text{C-TES}$), 109.85 ($\text{C}(\text{H}_1)$, $\text{C}(\text{H}_8)$ -карбазол), 120.07, 120.33 ($\text{C}(\text{H}_3)$, $\text{C}(\text{H}_4)$, $\text{C}(\text{H}_5)$, $\text{C}(\text{H}_6)$ -карбазол), 123.48 (C-четв.-карбазол), 126.00 (C-*o*-N-Ar), 126.83 ($\text{C}(\text{H}_2)$, $\text{C}(\text{H}_7)$ -карбазол), 127.78 (C-*m*-N-Ar), 138.06 (C-четв.-N-карбазол), 140.39 (C(Ar)-C-OH), 140.75 (C(Ar)-N). HRMS (DCI- CH_4): m/z розраховано для $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{NOSi}_2$ [MH] $^+$: 508.2492. Знайдено: 508.2494.

Висновки

Розроблено метод синтезу 1-(триетилсиліл)-3-[4-(гетарил)феніл]-5-(триметилсиліл)пента-1,4-

діїн-3-олів, що базується на взаємодії літієвих похідних 1-(4-бромофеніл)-1*H*-індолу та 9-(4-бромофеніл)-9*H*-карбазолу з 1-(триетилсиліл)-5-(триметилсиліл)пента-1,4-діїн-3-оном.

Література

1. Maraval V., Chauvin R. // *Chem. Rev.* – 2006. – Vol. 106. – 5317 p.
2. Fusetani N., Li H.Y., Tamura K., Matsunaga S. // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49. – 1203 p.
3. Leray Claude. *Introduction to Lipidomics: From Bacteria to Man.* – 2012. – P. 72-73.
4. Patil A.D., Kokke W.C., Cochran S. et al. // *J. Nat. Prod.* – 1992. – Vol. 55. – 1170 p.
5. Isaacs S., Kashman Y., Loya S. et al. // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49. – 10435 p.
6. Lim Y.J., Kim J.S., Im K.S. et al. // *J. Nat. Prod.* – 1999. – Vol. 62. – 1215 p.
7. Chan H.-H., Sun H.-D., Bhaskar Reddy M.V., Wu T.-S. // *Phytochemistry.* – 2010. – Vol. 71 (11-12). – 1360 p.
8. Chen I., Safe S., Bjeldanes L. // *Biochem. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 51 (8). – 1069 p.
9. Suzen S., Buyukbingol E. // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55(4). – 246 p.
10. Giagoudakis G., Markantonis S.L. // *Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol. 25 (1). – 18 p.
11. Suzen S., Buyukbingol E. // *Il Farmaco.* – 1998. – Vol. 53 (7). – 525 p.
12. Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. // *Current Med. Chem.* – 2005. – Vol. 12 (10). – 1161 p.
13. Poon A.M.S., Liu Z.M., Pang C.S. et al. // *Biol. Signals.* – 1994. – Vol. 3 (2). – 107 p.
14. Liebmann P.M., Wölfler A., Felsner P. et al. // *Intern. Archives of Allergy and Immunol.* – 1997. – Vol. 112 (3). – 203 p.
15. Zhang F.F., Gan L.L., Zhou C.H. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – 1881 p.
16. Randelia B.E., Patel B.P.J. // *Experientia.* – 1982. – Vol. 38. – 529 p.
17. Ramsewak R.S., Nair M.G., Strasburg G.M. et al. // *J. Agric. Food Chem.* – 1999. – Vol. 47. – 444 p.
18. Anthony J., Boldia A.M., Rubin Y. et al. // *Helvetica Chimica Acta.* – 1995. – Vol. 78. – 13 p.
19. Zou C., Duhayon C., Maraval V., Chauvin R. // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – Vol. 46. – 4337 p.
20. Voitenko Z.V., Halaev O.I., Samoilenko V.P. et al. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66 (41). – 8214 p.
21. Ковтуненко В.А., Войтенко З.В. // *Успехи химии.* – 1994. – №63 (12). – 1064 с.
22. Leroyer L., Zou C., Maraval V., Remi Chauvin // *C. R. Chimie.* – 2009. – Vol. 12. – 412 p.
23. Suzuki R. // *Tetrahedron.* – 1998. – Vol. 54. – 2477 p.
24. Kuwatani Y., Watanabe N., Ueda I. // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – Vol. 36 (1). – 119 p.
25. Leroyer L., Lepetit C., Rives A. et al. // *Chem. Eur. J.* – 2012. – Vol. 18. – 3226 p.
26. Saccavini C., Tedeschi C., Maurette L. et al. // *Chem. Eur. J.* – 2007. – Vol. 13. – 4895 p.
27. Petit M., Aubert C., Malacria M. // *Tetrahedron.* – 2006. – Vol. 62. – 10582 p.
28. Rives A., Baglai I., Malytskyi V. et al. // *Chem. Commun.* – 2012. – Vol. 48. – 8763 p.

Надійшла до редакції 30.04.2013 р.