

М. А. Рехтер

СИНТЕЗЫ 1-АЛКИЛ-2-АЦИЛИНДОЛОВ, 1-АЛКИЛ-2-АЦИЛИНДОЛИЛ-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ И ИХ ЭФИРОВ В СВЕРХОСНОВНЫХ СРЕДАХ

2-Ацилиндолы и 2-ацилиндолил-3-карбоновые кислоты легко алкилируются галогеналканами в сверхосновной среде (ДМСО—NaOH) по атому азота. В зависимости от содержания воды в среде и соотношения щелочь—галогеналкан эта реакция в кислотах протекает либо только по атому азота, либо также и по карбоксильной группе.

В обычных щелочных средах 2-ацилиндолы N-алкилируются с трудом, в жестких условиях и с невысоким выходом [1]. Однако в сверхосновных средах: безводный ДМСО (ГМФТА)—порошкообразный NaOH (среда А) и ДМСО—вода (9 : 1)—NaOH (5...10%) (среда Б) — этот процесс осуществляется при 5...20 °С и носит общий характер. Эффект действия этих сред, по-видимому, обусловлен легко происходящим в них депротонированием группы N—H 2-ацилиндолов, используемых в качестве исходных соединений. Образующиеся при этом анионы N-алкилируются галогеналканами R¹X.

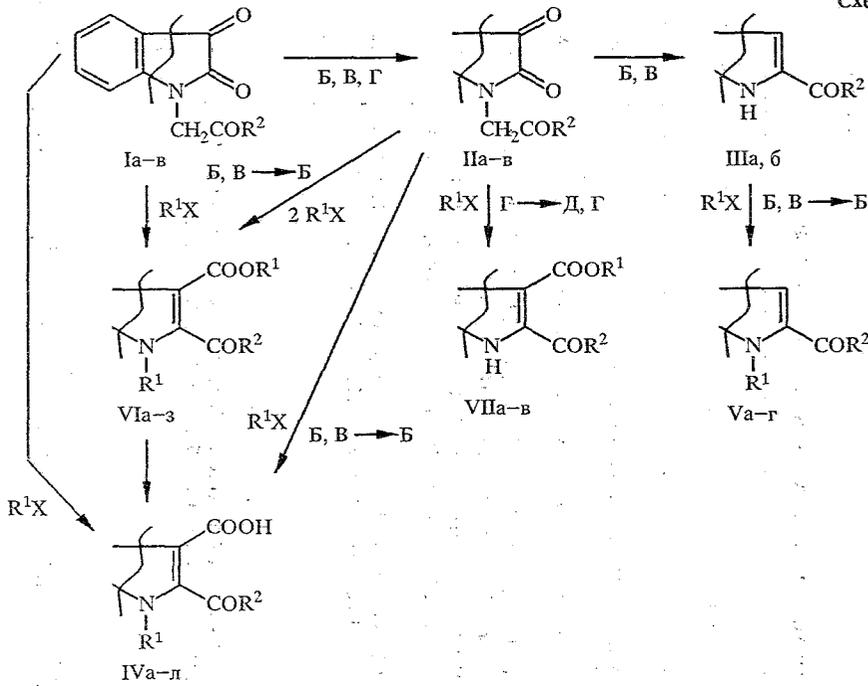
Для упрощения получения 2-ацилиндолов и проведения двух-трех стадий синтеза без выделения промежуточных продуктов в качестве исходных соединений более предпочтительны 1-[2-оксоалкил(арил, гетарил)]индолдионы-2,3 (Ia—в). В обычных щелочных средах они, как известно, рециклируются в 2-ацилиндолил-3-карбоновые кислоты (II) при 20 °С [2—4] и в 2-ацилиндолы (III) при 60...70 °С [5]. Такие же превращения характерны для них и в среде Б. Это иллюстрируется синтезом кислот (IVe,к), проведенным в одной колбе рециклизацией дикетона Ia в кислоту IIa и ее обработкой хлористым бензилом и 1,3-дихлорбутеном-2.

Получение соединений II, III в среде Б нередко сопровождается появлением окрашенной примеси неуставленной природы, осаждающейся и на продуктах реакции. В этом случае переходят к последовательному применению обычной щелочной среды ДМСО—вода (2...3 : 1)—NaOH (1...5%) (среда В), в которой проводят рециклизацию дикетонов I, и среды Б для алкилирования кислот II. После окончания рециклизации среду В трансформируют в среду Б (В → Б) путем введения в реакционную смесь дополнительных количеств ДМСО и порошкообразного NaOH. Образование указанной примеси не наблюдается или ее содержание резко уменьшается при применении соединений II, III, предварительно приготовленных в обычных щелочных средах.

1-Алкил-2-ацилиндолы (Va,в,г) синтезируют из кетона IIIa и йодистого метила (*n*-пропила) и бромистого аллила в среде Б по маршруту I—II—III—V, а Vб — из кетона IIIб и CH₃I в среде А (схема 1). При этом NaOH можно заменить на KOH в обеих средах. В случае кислот II это нежелательно из-за образования большого количества побочных продуктов.

Синтезы 1-алкил-2-ацилиндолил-3-карбоновых кислот IVa—л основаны на омылении их эфиров (VI) в среде Б при 5...20 °С и проводятся двумя способами по маршруту I—II—VI—IV. В качестве исходных соединений применяют кислоты IIa—в, полученные *in situ* из дикетонов Ia—в или предварительно выделенные из щелочных сред [2].

Схема 1



Ia, IIa, IIIa, IVa,в—ж,к,л, Va, VIa,в,г,е—з, VIIa—в R² = C₆H₅; Iб, Пб, IVб,з R² = 4-ClC₆H₄; Iв, Пв, Шб, IVи, Vб, VIб,д R² = 4-BrC₆H₄; IVа,б, Va,б, VIa,б, VIIa R¹ = CH₃; IVв, VIв, VIIб R¹ = C₂H₅; IVг, Vв, VIг,д, VIIв R¹ = C₃H₇; IVд, Ve R¹ = C₄H₉; IVе R¹ = CH₂C₆H₅; IVж—и, Vг, VIж R¹ = -CH₂-CH=CH₂; IVк R¹ = CH₃-C(CD)=CH-CH₂-; IVл R¹ = C₁₁H₂₃-C≡C-CH₂-; VIз R¹ = CH≡C-CH₂-; X = Br, I

В первом способе используют молярное соотношение II(I) : R¹X : NaOH 1 : (1...3) : (2...10). В условиях избытка щелочи относительно галогеналкана алкилируются атомы азота, карбоксильные группы и одновременно омыляются образовавшиеся сложноэфирные группы в соединениях VI. После

Таблица 1

1-Алкил-2-ацилиндол-3-карбоновые кислоты IVб,г,ж,з,и, полученные избирательным N-алкилированием 2-ацилиндол-3-карбоновых кислот IIa,б,в

Исходное соединение	Молярное соотношение II(I) : R ¹ X : NaOH	Полученная кислота	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %				T _{пл.} °C	Выход, %
				C	H	N	Hal		
Ia	1 : 2,4 : 5,6	IVб	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	64,6 65,1	4,1 3,9	4,2 4,5	—	238...240	72
Ia	1 : 3 : 6	IVг	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	74,2 74,3	5,6 5,6	4,4 4,6	—	206...207	79
Ia	1 : 2 : 10	IVе	C ₂₃ H ₁₇ NO ₃	77,4 77,7	4,8 4,8	3,9 3,9	—	251...253	92
IIa	1 : 3 : 6	IVж	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃	74,9 74,7	5,3 5,0	4,4 4,6	—	226...227	73
Iб	1 : 2 : 5	IVз	C ₁₉ H ₁₄ ClNO ₃	66,5 67,2	4,0 4,2	4,0 4,1	10,3 10,4	232...234	68
Iв	1 : 2 : 5	IVи	C ₁₉ H ₁₄ BrNO ₃	59,8 59,4	3,8 3,7	3,8 3,7	20,5 20,8	235...236	90

Эфиры 1-алкил-2-ацилиндол-3-карбоновых кислот VIa—з и XII, выделенные из сред А, Б и в условиях МФК

Эфиры	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} , °C	Спектр ПМР, δ, м. д. (J, Гц)	Выход, %
		С	Н	Н			
VIa	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	<u>73.4</u> 73,7	<u>5.5</u> 5,2	<u>4.9</u> 4,8	146...147	3,12 (3H, с, MeN), 3,16 (3H, с, MeO), 7,25...8,23 (9H, м, Наром)	90
VIб*	C ₁₈ H ₁₄ BrNO ₃	<u>58.7</u> 58,1	<u>4.1</u> 3,8	<u>3.8</u> 3,8	186...186,5	3,61 (3H, с, MeN), 3,71 (3H, с, MeO), 7,25...8,28 (8H, м, Наром)	68
VIв	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃	<u>75.2</u> 74,7	<u>6.0</u> 6,0	<u>4.4</u> 4,4	83...84	0,94 (3H, т, J = 7,1, CH ₃ CH ₂ N), 1,35 (3H, т, J = 7,1, CH ₃ CH ₂ O), 3,79 (2H, к, J = 7,2, CH ₂ N), 4,17 (2H, к, J = 7,1, CH ₂ O), 7,25...7,97 (9H, м, Наром)	69
VIг	C ₂₂ H ₂₃ NO ₃	<u>75.2</u> 75,6	<u>6.5</u> 6,6	<u>3.8</u> 4,0	80...81	0,82 (3H, т, J = 7,1, CH ₃ CH ₂ N), 0,84 (3H, т, J = 5,8, CH ₃ CH ₂ O), 1,16...1,90 (4H, м, 2CH ₂), 3,93 (2H, т, J = 6,5, CH ₂ N), 4,16 (2H, т, J = 7,5, CH ₂ O), 7,24...8,31 (8H, м, Наром)	76
VIд* ²	C ₂₂ H ₂₂ BrNO ₃	<u>61.8</u> 61,7	<u>5.3</u> 5,2	<u>3.2</u> 3,3	50...52	0,82 (3H, т, J = 7,1, CH ₃ CH ₂ N), 0,84 (3H, т, J = 6,7, CH ₃ CH ₂ O), 1,24...1,79 (4H, м, CH ₂), 3,96 (2H, т, CH ₂ N), 4,08 (2H, т, CH ₂ O), 7,21...7,87 (8H, м, Наром)	60
VIе	C ₂₄ H ₂₇ NO ₃	<u>76.5</u> 76,4	<u>7.4</u> 7,2	<u>3.3</u> 3,7	45...46	—	68
VIж	C ₂₂ H ₁₉ NO ₃	<u>76.8</u> 76,5	<u>5.5</u> 5,5	<u>4.0</u> 4,1	45	—	67
VIз	C ₂₂ H ₁₅ NO ₃	<u>78.0</u> 77,4	<u>4.5</u> 4,4	<u>3.8</u> 4,1	120...121	2,77 (1H, т, J = 2,5, HC ≡ CCH ₂ N), 2,86 (1H, J = 2,5, HC ≡ CCH ₂ O), 4,61 (2H, д, J = 2,5, CH ₂ N), 5,10 (2H, д, J = 2,5, CH ₂ O), 7,29...8,31 (8H, м, Наром)	28
XII	C ₂₀ H ₁₇ NO ₃	<u>75.0</u> 75,2	<u>5.4</u> 5,4	<u>4.3</u> 4,4	152	—	79

* Найдено, %: Br 21,2. Вычислено, %: Br 21,5.

*² Найдено, %: Br 19,0. Вычислено, %: Br 18,7.

Масс-спектр, m/z (Iотн, %): 430 (21), 429 (96), 428 (29), 427 (100), 370 (19), 369 (32), 368 (21), 367 (25), 289 (25), 266 (22), 261 (11), 229 (18), 227 (19), 204 (18), 203 (18), 202 (96), 201 (32), 200 (86), 199 (32), 198 (18), 188 (18), 187 (11), 186 (93), 184 (79), 180 (50), 171 (18), 170 (11), 169 (21), 168 (18), 164 (18), 163 (29), 161 (18), 157 (39), 155 (36), 152(11), 151 (19), 149 (25), 146 (21), 137 (39), 136 (14), 129 (25), 127 (29), 125 (43), 123 (25), 122 (22), 121 (18), 120 (32), 119 (96), 107 (14), 106 (11), 105 (82), 104 (18).

окончания реакции карбоксильные группы кислот IV остаются неизменными. Этот процесс назван избирательным N-алкилированием кислот II. Наиболее наглядным является N-бензилирование кислоты IIIa с образованием кислоты IVe (выход 92%). Другие кислоты IVб,г,ж,з,и приведены в табл. 1.

Второй способ, являющийся разновидностью первого, отличается от него разделением стадий получения эфиров VI и их дальнейшим омылением в кислоты IV. Реакцию начинают с эквимолярного соотношения $R^1X-NaOH$ или избытка первого из них. На этом этапе основным продуктом являются эфиры VI, которые выделяют, а затем, в случае необходимости, омыляют в соответствующие кислоты (IVa,в,г,,д,ж, табл. 3). Синтезы кислот IV осуществляют и без выделения эфиров VI. Для этого в реакционную смесь, содержащую последний, добавляют порошкообразный NaOH из расчета 1,5...4 моля на моль эфира и, в зависимости от радикала R^1 в сложноэфирной группе, перемешивают 1...2 ч аллиловый, 3 ч метиловый и этиловый, 4 ч *n*-пропиловый и *n*-бутиловый эфиры. Этот способ применяют в случаях, когда наряду с кислотами II необходимы также их эфиры, при последовательном использовании сред А и Б и при работе с галогенидами, чувствительными к избытку щелочи среды Б (1,3-дихлорбутен-2).

В обоих способах кислоты IVa—л выделяют в виде осадков, вместе с которыми соосаждаются и побочные продукты. Способ очистки основан на их различном отношении к разбавленным водным растворам щелочей. Сырые осадки энергично встряхивают с 1...2% раствором NaOH, побочные продукты, индифферентные к щелочи, удаляют экстракцией эфиром или другим органическим растворителем, и подкислением водного слоя до pH 1 высаживают очищенные кислоты IVa—л из раствора их Na солей.

В среде А вода образуется только при депротонировании группы N—H кислот II и кетонов III, а в первых еще и в результате их нейтрализации щелочью. Однако ее концентрация недостаточна для осуществления рециклизации дикетонов I в соединения II, III. Поэтому последние приходится предварительно получать в обычных щелочных средах и затем вводить в реакцию в качестве исходных соединений в той же среде А. Хотя по содержанию NaOH среды А и Б часто не отличаются одна от другой, концентрация воды в первой недостаточна также и для омыления эфиров. По этой причине среда А непригодна для получения кислот IV первым способом. Она находит применение при синтезах кетонов V, эфиров VI (табл. 2), а также кислот IV при последовательном использовании сред А и Б, при котором эфир VI готовят в первой, ее трансформируют во вторую добавлением в реакционную смесь рассчитанных количеств воды и порошкообразного NaOH, и проводят омыление, как описано выше.

В более слабой сверхосновной среде ДМФА (ГМФТА)—вода (9 : 1)—NaOH (5...10%) (среда Г) кислоты II алкилируются с трудом по атому азота и легко по карбоксильной группе. Образующиеся при этом эфиры VII содержат примесь эфиров VI, которые нелегко отделить даже хроматографическими методами [4]. В модифицированном способе синтеза эфиров VIIa—в исходный дикетон Ia рециклизуют в кислоту IIa в среде Г, щелочь нейтрализуют углекислым газом и полученную Na соль алкилируют йодистым метилом (этилом и *n*-пропилом) в нейтральной среде ДМФА (ГМФТА)—вода (9 : 1) (среда Д).

Таким образом, в зависимости от содержания воды в средах А и Б и соотношения $R^1X-NaOH$ в последней кислоты II алкилируют до кислот IV или их эфиров. Для упрощения синтезов 2-ацилиндролов IV—VI в качестве исходных соединений необходимо брать дикетоны I в среде Б.

Синтезы 2-ацилиндролов IV, VI в сверхосновных средах сравнивали с получением их методом межфазного катализа (МФК). В качестве катализатора в последнем использован триэтилбензиламмонийхлорид (ТЭБА). Оказалось, что МФК приводит только к эфирам VI с выходом

1-Алкил-2-ацилиндол-3-карбоновые кислоты IVа,в,г,д,ж, полученные омылением их эфиров VIа,в,г,д,ж предварительно выделенных из среды А и Б и в условиях МФК

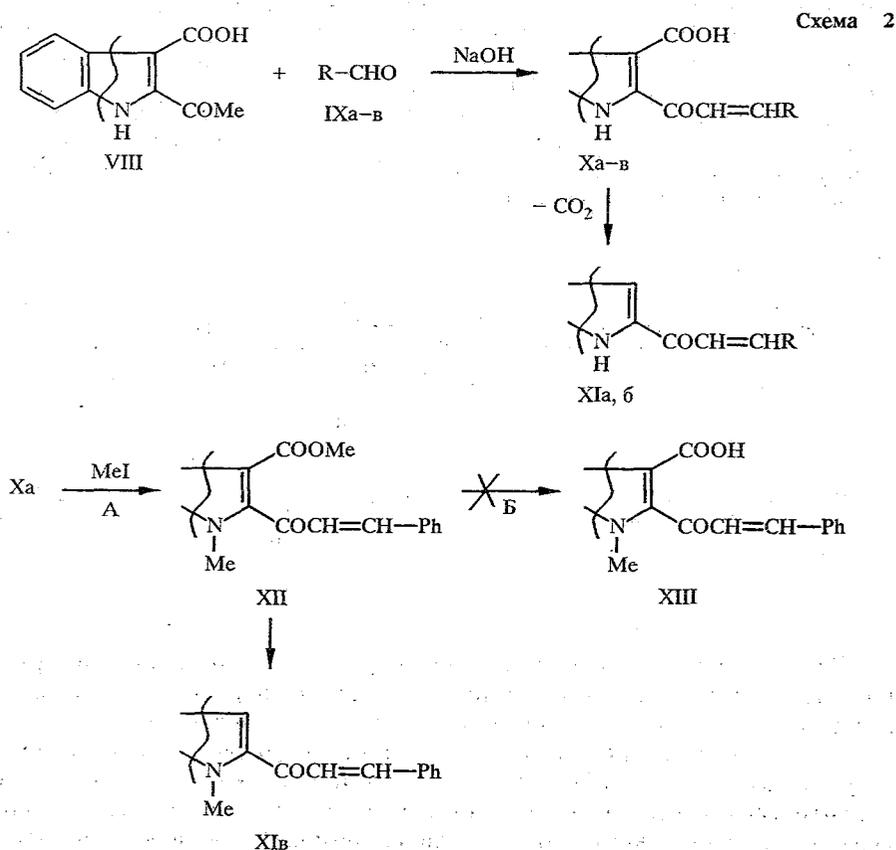
Исходный эфир VI	Полученная кислота IV	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Спектр ПМР, δ , м. д. (J, Гц)	Масс-спектр, m/z (отн. %)	T _{пл.} °С	Выход, %
			С	Н	N				
VIа	IVа	C ₁₇ H ₁₃ NO ₃	<u>73,6</u> 73,1	<u>4,7</u> 4,7	<u>4,8</u> 5,0	3,76 (3H, с, CH ₃), 7,32...8,30 м. д. (9H, м, Наром)	280(13), 279(67), 261(25), 260(88), 232(22), 218(13), 217(88), 175(33), 174(50), 173(44), 171(19), 147(21), 145(29), 128(21), 115(13), 114(11), 109(13), 105(42), 103(11), 102(11), 101(11), 91(25), 89(17), 88(13), 85(11), 84(12), 83(13), 78(12), 77(100), 76(21), 75(17), 73(13), 69(13), 60(13), 57(27), 55(25)	257...258	77
VIб	IVб	C ₁₈ H ₁₅ NO ₃	<u>73,3</u> 73,7	<u>5,4</u> 5,2	<u>5,2</u> 4,8	1,29 (3H, т, J = 7,1, CH ₃), 4,24 (2H, кв, J = 7,1, CH ₂), 7,33...8,29 м. д. (9H, м, Наром)	294(25), 293(100), 275(60), 274(96), 260(30), 248(17), 246(17), 232(17), 218(15), 204(12), 105(41), 91(30), 77(83)	250...251	78
VIг	IVг	C ₁₉ H ₁₇ NO ₃	<u>74,2</u> 74,3	<u>5,6</u> 5,6	<u>4,4</u> 4,6	0,93 (3H, т, J = 7,3, CH ₃), 1,62 (2H, м, J = 7,3, CH ₂), 3,13 (2H, т, J = 7,3, CH ₂ -N), 7,11...8,12 м. д. (9H, м, Наром)	308(25), 307(100), 290(12), 289(50), 288(75), 260(44), 248(12), 247(12), 232(12), 130(44), 127(36), 91(88), 87(75)	206...207	79
VIд	IVд	C ₂₀ H ₁₉ NO ₃ · H ₂ O	<u>70,8</u> 70,8	<u>5,7</u> 6,2	<u>3,8</u> 4,1	0,64 (3H, т, J = 5,6, CH ₃), 0,81...1,25 (4H, м, 2CH ₂), 7,28...8,32 м. д. (9H, м, Наром)	322(27), 321(100), 304(14), 303(59), 302(76), 260(47), 232(24), 204(41), 198(63)	218...219	75
VIж	IVж	C ₁₉ H ₁₅ NO ₃	<u>74,9</u> 74,7	<u>5,3</u> 5,0	<u>4,4</u> 4,6		306(16), 305(68), 288(31), 287(47), 260(15), 259(16), 258(22), 230(22), 228(12), 210(62), 190(12), 183(12), 182(80), 170(12), 154(31), 115(16), 105(69), 63(12), 62(16), 60(19), 55(19), 44(19), 43(50), 42(13), 41(53)	226...227	65

60...70%. Алкилирование кислоты Па в эфиры VIа,в,г,е осуществляется в течение 24 ч при 20 °С в «условиях экстракции ионных пар» и при молярном соотношении I(II) : R¹X : ТЭБА 1 : (5...6) : 1. Эфиры VI устойчивы к гидролизу в обычных щелочных средах, чем, по-видимому, объясняются неудачные попытки получить также и кислоты IV методом МФК. Из этого очевидны преимущества применения сред А и Б по сравнению с МФК.

Из перечисленных выше галогенидов R¹X 1-хлорпропин-2 и 1,3-дихлорбутен-2 неустойчивы в сверхосновных средах. Реакция первого из них с кислотой Па в средах А и Б приводит к эфиру VIз с выходом 28%. Это обусловлено наличием в 1-хлорпропине концевой тройной связи, что подтверждено синтезом кислоты IVл (47%) при применении втрое меньшего количества 1-бромтетрадецина-2. 1,3-Дихлорбутен-2 начинает частично разлагаться уже в момент введения его в среду Б при 20...25 °С. Удовлетворительный синтез кислоты IVк удалось осуществить после снижения температуры реакционной смеси до 0...5 °С на стадии образования ее эфира и применения значительного избытка 1,3-дихлорбутена-2.

Алкилирование 2-ацилиндолов II, III осуществляют при эквимольном соотношении II(I) : R¹X либо избытке последнего. Синтез кислоты IVл приведен в качестве иллюстрации. Для ее отделения от исходной кислоты Па использована колоночная хроматография на силикагеле. Избыток алкилирующего реагента (обычно 1,5...3-кратный) дает возможность не только получать конечные продукты с более высоким выходом, но и очищать их перекристаллизацией.

Кротоновой конденсацией 2-ацетилиндола-3-карбоновой кислоты (VIII) с альдегидами IXа—в получают кислоты Xа—в с двойной связью в ацильном радикале, а 2-ацилиндолы (XIа,б) — в условиях [5]. После метилирования



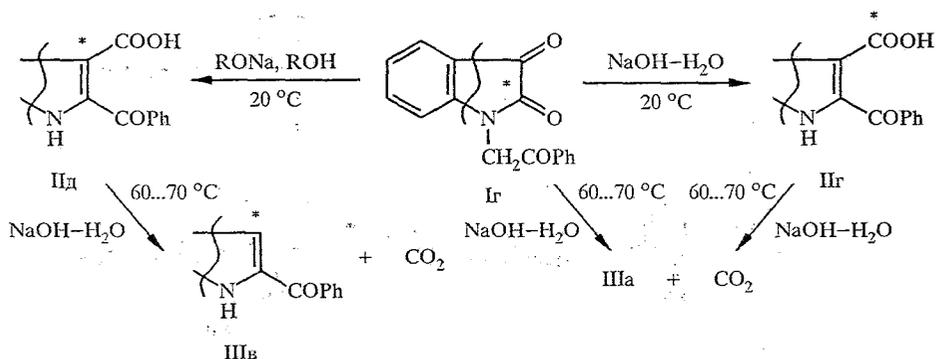
IX-XI a R = Ph, б R = 3-NO₂-C₆H₄, в R = 2-фурил

кислоты Ха в среде А выделен эфир XII, который, однако, не удается омылить в ожидаемую кислоту XIII из-за легко протекающего ее декарбоксилирования. Конечным продуктом является неопределенный кетон XIV, синтез которого, вместе с другими подобными же соединениями, будет описан позднее. Из этого следует, что после введения двойной связи в ацильную часть кислот IV они становятся неустойчивыми в среде Б, что делает эти соединения пока недоступными.

Значительный экспериментальный материал по 2-ацилиндолом, описанным выше и ранее [2—5], нуждается в введении нового термина «индолдион-индольная перегруппировка», раскрывающего основную сущность описанных превращений. Индолдион-индольной перегруппировкой называется изомеризация 1-[2-оксоалкил(арил, гетарил)]индолдионов-2,3 I в 2-ацилиндол-3-карбоновые кислоты II в условиях основного катализа. В этой перегруппировке дикетоны I являются синтонами, на основе которых стали доступными 2-ацилиндолы II—VII.

Индолдион-индольная перегруппировка протекает по двум различным механизмам формирования пиррольного цикла кислот II в зависимости от применяемого катализатора (NaOH или алкоголяты натрия) и среды [4]. Для предлагаемого ниже подхода к доказательству ее двойственного механизма имеет значение только трансформация групп α -CO и β -CO дикетонов I в карбоксильную группу кислот II. В водной щелочи и сверхосновной среде Б в нее входит группа α -CO, а в спиртовом растворе алкоголята натрия — группа β -CO. Чтобы распознать каждую из них в карбоксильной группе, необходимо использовать дикетоны I с ^{13}C атомами в пиррольном цикле. Так, например, при перегруппировке соединения Ig в обеих средах при 20 °С образуются кислоты IIг,д, которые можно отличить по их масс-спектрам. Однако более предпочтительным является декарбоксилирование этих кислот с последующим анализом кетонов IIIа,в на наличие в них ^{13}C атома. На схеме 3 показано, что в одной щелочи и сверхосновной среде Б образуется обычный кетон IIIа, а в спиртовом растворе алкоголята натрия — такой же кетон IIIв, но меченный по атому С(3). Выделение последнего продукта не только подтверждает трансформацию группы β -CO дикетона Ig в карбоксильную группу кислоты IIд, но и является доводом в пользу механизма индолдион-индольной перегруппировки в спиртовом растворе алкоголята натрия [4].

Схема 3



Следует отметить, что описанные на схеме 3 превращения дикетона I в кислоты IIг,д и далее — в кетоны IIIа,в до сих пор экспериментально не осуществлены. Однако по этой же схеме и в тех же условиях синтезированы многочисленные соединения II, III с неизменно хорошо воспроизводимыми результатами, а кетоны III после реакций обычно выделяются в аналитически чистом виде. Единственное различие между предложенным подходом к изучению механизма индолдион-индольной перегруппировки и проведенными синтезами соединений II, III [2—5] состоит лишь в том, что последние осуществлялись на дикетонах I, не содержащих меченых атомов.

Опубликованный синтез индолдиона-2,3 с группой α -CO [6] упрощает проблему синтеза diketона Iг. Если в нем переместить атом ^{13}C в β -положение, то в водной щелочи получится кислота IIд и из нее кетон VIв, а в спиртовом растворе алкоголята натрия — кислота IIг, декарбоксилирующаяся в кетон VIа.

Возможность широкого варьирования заместителей в бензольном ядре, ацильной части и у атома азота 2-ацилиндолов II—VII позволяет рассматривать индолдион-индольную перегруппировку и основанные на ней превращения как общий способ синтеза индолов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Применяют свежеперегнанные галогеналканы и порошкообразный NaOH, не содержащий карбонатов. Безводный ДМСО и гексаметапол (ГМФТА) готовят по известным прописям. $T_{\text{пл}}$ определены на приборе Voetius и не исправлены. Индивидуальность соединений IVа—л контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol в системах этилацетат—гексан, 1 : 2, и бензол (толуол)—ацетон, (4,5,6) : 1, соединений Va—г и VIа—з — в системах этилацетат—гексан, 1 : 4, и чистом бензоле. Проявление пятен — в парах йода. Индивидуальность соединений IVж—л, Vг, VIж,з контролировали также проявлением пятен в водном растворе KMnO_4 .

Данные элементных анализов на С, Н, N, галогены соответствуют вычисленным. Соединения Ia—в, Pa—в описаны в работе [2], соединения IIIа,б — в работе [5].

Очистку соединений IVа—л проводят через их Na соли, а в случае необходимости — дополнительной перекристаллизацией из диизопропилового эфира, спиртов (метиловый, этиловый, изопропиловый) или из 60...70% водного спирта. Эфиры VIа—з кристаллизуют из гексана. Во всех случаях кристаллизацию проводили в течение 24...48 ч при -18°C . Спектры ПМР сняты на приборе Bruker-80; для кислот IVа,в,г,д,ж — в ДМСО- D_6 , а для эфиров VIв—з — в CDCl_3 . Масс-спектры сняты на приборах MX-1320 с вводом веществ в источник ионов.

Среду А готовят внесением порошкообразного NaOH в безводный ДМСО (ГМФТА). После перемешивания в течение 5...10 мин приступают к введению реагентов.

Среду Б получают, смешивая при интенсивном перемешивании водный раствор NaOH с ДМСО. Допускается нагревание воды (50...60 $^\circ\text{C}$) для растворения NaOH с последующим добавлением ДМСО. После охлаждения раствора до 5...20 $^\circ\text{C}$ среда Б готова для проведения реакции.

Среду В готовят, смешивая ДМСО с водным раствором щелочи, среду Г — этим же способом, но с заменой ДМСО на ДМФА (ГМФТА).

Концентрации NaOH в средах А, Б, В, Г приведены в % от общего веса раствора.

1-Метил-2-(4-бромбензоил)индол (Vб). В 10 мл безводного ДМСО вносят 0,3 г (7,5 ммоль) порошкообразного NaOH и затем 1,5 г (5 ммоль) 2-(4-бромбензоил)индола IIIб. Перемешивают 30 мин, затем добавляют 1,07 г (7,5 ммоль) CH_3I . Реакционную смесь выдерживают 2 ч, разбавляют 100 мл воды, образующуюся эмульсию разрушают добавлением конц. HCl. Осадок отделяют, сушат на воздухе, затем над P_2O_5 . Перекристаллизацией из гексана при -10°C получают кетон Vб с выходом 1,4 г (89%). $T_{\text{пл}}$ 127...127,5 $^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 60,8, Н 4,2, N 4,3, Br 24,8. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$. Вычислено, %: С 61,2, Н 3,8, N 4,5, Br 25,4.

1-*n*-Пропил-2-бензоилиндол (Vв). Растворяют в 2 мл воды 0,3 г (7,5 ммоль) NaOH, добавляют 4 мл ДМСО, затем 0,53 г (2 ммоль) 1-фенацилиндолдиона-2,3 Ia, нагревают 3 ч при 60 $^\circ\text{C}$, раствор охлаждают до комнатной температуры. Добавляют 14 мл ДМСО, вводят 0,4 г (10 ммоль) порошкообразного NaOH, 0,68 г (4 ммоль) *n*- $\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$, перемешивают 2 ч при той же температуре, после чего реакционную смесь вливают в 200 мл разбавленной (1 : 20) соляной кислоты. Осадок кетона Vв отделяют, промывают водой до нейтральной реакции и очищают на колонке с силикагелем \bar{L} 160/100 мк (30 г). Выход соединения Vв 69%. $T_{\text{пл}}$ 78...79 $^\circ\text{C}$ (из пентана). Спектр ПМР (ацетон- D_6): 0,95 (3H, т, J = 7,3, CH₃), 2,07 (2H, т, J = 7,3, CH₂), 4,05 (2H, т, J = 7,3, N—CH₂), 7,04 (1H, с, 3-H), 7,16...8,01 м. д. (9H, м, Наром). Найдено, %: С 82,4, Н 6,1, N 5,0. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82,1, Н 6,1, N 5,0.

Аналогично получены перечисленные ниже соединения.

1-Метил-2-бензоилиндол (Va): Выход 76%. $T_{\text{пл}}$ 44,5...46,5 $^\circ\text{C}$. Спектр ПМР (ацетон- D_6): 4,28 (3H, с, CH₃), 7,41...7,89 м. д. (9H, м, Наром). Найдено, %: С 81,5, Н 5,8, N 6,4. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}$. Вычислено, %: С 81,7, Н 5,6, N 6,0.

1-Аллил-2-бензоилиндол (Vг). Выход 77%. $T_{пл}$ 71...72 °С. Масс-спектр: 216(M^+), 260(24), 245(14), 244(35), 243(8), 234(9), 233(6), 232(9), 217(8), 201(8), 181(24), 165(8), 156(25), 154(9), 129(6), 128(9), 115(11), 105(31), 77(40). Найдено, %: С 82,9, Н 6,4, N 5,3. $C_{18}H_{15}NO$. Вычислено, %: С 82,7, Н 5,8, N 5,4.

Синтез 1-алкил-2-ацилиндол-3-карбоновых кислот избирательным N-алкилированием 2-ацилиндол-3-карбоновых кислот.

1-Бензил-2-бензоилиндол-3-карбоновая кислота (IVе). А. К раствору 0,4 г (10 ммоль) NaOH в 2 мл воды добавляют 6 мл ДМСО и затем при 20 °С и перемешивании 1,06 г (4 ммоль) 1-фенацилиндолдиона-2,3 Ia. Через 3 ч добавляют 12 мл ДМСО, 1,2 г (30 ммоль) порошкообразного NaOH, выдерживают 1 ч при той же температуре, добавляют 1,01 г (8 ммоль) хлористого бензила. Спустя 3 ч реакционную смесь добавляют к 200 мл (1 : 20) HCl. Осадок отделяют, промывают водой, диспергируют в 200 мл 1% водного раствора NaOH и экстрагируют эфиром (2 × 75 мл). Водный слой отделяют, подкисляют до pH 1, осадок отделяют, промывают водой до нейтральной реакции, сушат над P_2O_5 , перекристаллизовывают из ацетона. Характеристики кислоты IVе приведены в табл. 1.

Б. В 10 мл смеси ДМСО—вода (9 : 1) — NaOH (0,8 г, 20 ммоль) вносят 1,06 г (4 ммоль) 1-фенацилиндолдиона-2,3 Ia, перемешивают 2,5 ч при 20 °С, добавляют 1,01 г (8 ммоль) хлористого бензила и далее проводят синтез, как описано в способе А.

В. К 2 мл воды добавляют 1,6 г (40 ммоль) порошкообразного NaOH, затем 18 мл ДМСО, вносят 1,06 г (4 ммоль) кислоты Ia, через 1 ч добавляют 1,01 г (8 ммоль) хлористого бензила. Спустя 3 ч реакционную смесь выливают в 200 мл (1 : 20) HCl, дальнейшую обработку проводят как описано в способе А.

Синтезы эфиров кислот VIа—з (характеристики эфиров см. в табл. 2).

Метилловый эфир 1-метил-2-бензоилиндол-3-карбоновой кислоты (VIа). К 10 мл безводного ДМСО, содержащего 0,5 г (12,5 ммоль) порошкообразного NaOH, добавляют 1,06 г (4 ммоль) кислоты Ia, перемешивают 45 мин при 20 °С, затем добавляют 1,78 г (12,5 ммоль) CH_3I . Через 1,5 ч реакционную смесь выливают в 100 мл воды, осадок последовательно промывают 100 мл холодной и 100 мл горячей воды, сушат 3 ч при 115 °С и получают VIа. Выход 1,0 г (90%). $T_{пл}$ 146...147 °С (из гексана). При замене ДМСО на ГМФТА выход 65%. $T_{пл}$ 148...150 °С.

Аналогично получены эфиры VIз и XII (табл. 2).

Метилловый эфир 1-метил-(4-бромбензоил)индол-3-карбоновой кислоты (VIб). В 2 мл воды растворяют 0,5 г (12,5 ммоль) NaOH, добавляют 6 мл ДМСО, при перемешивании вносят 1,5 г (4,36 ммоль) 4-бромфенацилиндолдиона-2,3 (Iв). Через 3 ч добавляют 12 мл ДМСО, выдерживают 1 ч, добавляют 1,86 г (13 ммоль) CH_3I и перемешивают еще 2 ч. Реакционную смесь разбавляют 200 мл воды, осадок отделяют, промывают водой и сушат на воздухе, а затем кристаллизуют из петролейного эфира ($T_{кпл}$ 60...100 °С) и получают VIб. Выход 68%. $T_{пл}$ 186...186,5 °С. Масс-спектр: 374(17), 373(96), 372(21), 371(100), 349(26), 342(21), 341(30), 340(89), 339(38), 338(81); 312(32), 310(26), 293(17), 262(10), 261(34), 260(62), 251(23), 250(96), 248(91), 233(17), 232(26), 216(21), 185(26), 183(23), 158(19), 157(40), 155(39), 152(13), 151(40), 150(11), 149(45).

Синтез эфиров кислот VIа,в,г,е методом межфазного катализа. А. Дикетон Ia (10 ммоль) добавляют в водный раствор 1,5 г NaOH в 33,5 мл воды, перемешивают 3 ч при 20 °С, затем раствор охлаждают до +5 °С и небольшими порциями вносят 15 г NaOH, следя за тем, чтобы температура не превышала 20 °С. После растворения щелочи вносят 50...60 ммоль соответствующего галогеналкана, 50 мл бензола и 10 ммоль ТЭБА, смесь интенсивно перемешивают 24 ч при той же температуре, разбавляют 200 мл воды, экстрагируют бензолом (3 × 100 мл), объединенный бензольный экстракт промывают водой (5 × 60 мл), сушат над Na_2SO_4 , бензол упаривают досуха, остаток кристаллизуют из пентана. Выход эфиров кислот VIа,в,г,е составляет 60...70%. Константы веществ те же, что и у аналогичных соединений, полученных в средах А и Б (табл. 2).

Б. Реакцию проводят по методу А с тем отличием, что все компоненты вводят в реакцию одновременно.

Синтез 1-алкил-2-ацилиндол-3-карбоновых кислот IVа,в,г,д,ж омылением их эфиров, предварительно полученных в среде А и Б и в условиях МФК. В 10 мл смеси ДМСО—вода (9 : 1), содержащей 20 ммоль NaOH, вносят по 5 ммоль эфиров VIа,в,г,е,ж перемешивают 1...2 ч аллиловый, 3 ч метилловый и этиловый, 4 ч *n*-пропильный или *n*-бутиловый эфиры при 20 °С, реакционную смесь выливают в 100 мл 1,5% водного раствора HCl, осадки кислот IVа,в,г,д,ж отделяют, промывают водой до нейтральной реакции и диспергируют в 150...200 мл 1% водного

раствора NaOH. После экстракции эфиром (3 × 50 мл) водный слой подкисляют до pH 1, осадки промывают водой и сушат над P₂O₅ до постоянного веса (24...48 ч). При необходимости продукт реакции дополнительно перекристаллизовывают из 60...70% водного спирта или диизопропилового эфира, выдерживая растворы в течение 24 ч при -18 °С. Выходы и константы веществ представлены в табл. 3.

1-(Тетрадецин-2-ил)-2-бензоилиндол-3-карбоновая кислота (IVл). К раствору из 2 мл воды и 6 мл ДМСО, содержащему 0,4 г (10 ммоль) NaOH, добавляют 1,06 г (4 ммоль) 1-фенацилиндолдиона-2,3 Ia и перемешивают 2 ч при 20 °С. Затем добавляют 0,4 г (10 ммоль) порошкообразного NaOH и 12 мл ДМСО, перемешивание продолжают еще 1,5 ч, добавляют 1,09 г (4 ммоль) 1-бромтетрадецина-2 и выдерживают 2 ч. На дне колбы собирается маслянистый остаток. Реакционную смесь разбавляют 200 мл 1% водного раствора NaOH. Водный слой отделяют, маслянистый остаток вымывают эфиром (3 × 50 мл), эфирный и водный слои объединяют и энергично встряхивают в течение нескольких минут. Раствор коричневого цвета расслаивается через 20...30 мин. Его отделяют, сушат над Na₂SO₄ и хроматографируют на 50 г силикагеля L 160/100 мк в системе бензол—ацетон, 5 : 1. Выделяют 0,85 г кислоты IVл. *T*_{пл} 134...136 °С, 0,46 г кислоты Ia и 0,08 г их смеси. Спектр ПМР кислоты IVл (ацетон-D₆): 0,91 (2H, т, *J* = 5,6, CH₃), 1,19...1,30 [18H, м, (CH₂)₉], 1,91 (2H, м, C≡C—CH₂), 5,04 (2H, т, *J* = 2,20, CH₂—N), 7,34...8,21 (9H, м, Наром), 14,37 м. д. (1H, с, COOH). Найдено, %: C 78,7, H 8,0, N 3,1. C₃₀H₃₅NO₃. Вычислено, %: C 78,7, H 7,7, N 3,1.

1-(3-Хлорбутен-2-ил)-2-бензоилиндол-3-карбоновая кислота (IVк). В 20 мл смеси ДМСО—вода (9 : 1), содержащей 0,4 г (10 ммоль) NaOH, вносят 1,0 г (4 ммоль) 1-фенацилиндолдиона-2,3 Ia. Через 2 ч после окончания его рециклизации в кислоту Ia добавляют 0,96 г (24 ммоль) NaOH, реакционную смесь охлаждают до 0...5 °С и добавляют 3,78 г (30 ммоль) свежеперегнанного 1,3-дихлорбутена-2. Потемневшую реакционную смесь оставляют на ночь при +5 °С, добавляют 1,8 г (45 ммоль) порошкообразного NaOH и полученный эфир кислоты IVк гидролизуют в течение 1 ч. Затем раствор разбавляют 200 мл (1 : 20) HCl, осадок (1,17 г) бежевого цвета очищают переосаждением кислотой из 200 мл 1% водного раствора NaOH и затем дополнительно кристаллизуют из смеси метанол—вода, 6 : 4. Получают 0,7 г вещества с *T*_{пл} 211...212 °С. Из маточника после перекристаллизации выделено еще 0,19 г вещества, идентичного по ТСХ, полученному выше, *T*_{пл} 207...211 °С. Общий выход кислоты IVк 0,89 г (66%). Найдено, %: C 68,2, H 4,5, N 3,8, Cl 9,4. C₂₀H₁₆ClNO₃. Вычислено, %: C 67,9, H 4,6, N 4,0, Cl 10,0. Масс-спектр: 356(4), 355(16), 354(12), 353(44), 337(8), 336(8), 335(24), 334(16), 301(20), 300(100), 299(16), 298(8), 272(12), 271(8), 247(7), 232(5), 230(7), 105(10), 89(6), 77(10).

Метилвый эфир 2-бензоилиндол-3-карбоновой кислоты (VIIa). В 10 мл смеси ДМСО (ГМФТА)—вода (9 : 1), содержащей 0,8 г (20 ммоль) NaOH, помещают 1,33 г (5 ммоль) 1-фенацилиндолдиона-2,3 Ia, выдерживают 3 ч при 20 °С, пропускают ток CO₂ до нейтрализации щелочи, добавляют 1,42 г (10 ммоль) CH₃I, перемешивают 4 ч при той же температуре и затем выливают в 100 мл воды. Водный слой экстрагируют эфиром (3 × 100 мл), объединенные вытяжки промывают водой (5 × 100 мл) для полного удаления растворенного ДМСО, сушат безводным Na₂SO₄. Эфирный раствор упаривают до объема 30 мл, добавляют гексан до помутнения и выдерживают 24 ч при -18 °С. Выход кислоты VIIa 70%. *T*_{пл} 178...179 °С. Спектр ПМР (CDCl₃): 3,37 (3H, с, CH₃), 7,25...8,22 (9H, м, Наром), 9,62 м. д. (1H, с, N—H). Найдено, %: C 73,4, H 4,4, N 4,9. C₁₇H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 73,1, H 4,7, N 5,0.

Аналогично получены другие эфиры той же кислоты.

Этиловый эфир (VIIб), выход 80%. *T*_{пл} 119...120 °С. Спектр ПМР (CDCl₃): 0,84 (3H, т, *J* = 7,3, CH₃), 3,89 (2H, д, *J* = 7,3, CH₂), 7,25...8,14 (9H, м, Наром), 9,78 м. д. (1H, с, N—H). Найдено, %: C 73,9, H 5,0, N 4,4. C₁₈H₁₅NO₃. Вычислено, %: C 73,7, H 5,2, N 4,8.

н-Пропиловый эфир (VIIв), выход 74%. *T*_{пл} 116...117 °С. Найдено, %: C 73,8, H 5,4, N 4,5. C₁₉H₁₇NO₃. Вычислено, %: C 74,3, H 5,6, N 4,6.

2-(3-Фенил-1-оксопропил)индол-3-карбоновая кислота (Ха). В 10 мл воды растворяют 0,3 г (7,5 ммоль) NaOH, добавляют 5 мл ДМФА, 0,5 г (2,5 ммоль) 1-(2-оксопропил)индолдиона-2,3, выдерживают 1,5 ч при 20 °С, раствор охлаждают до 10 °С и к полученной 2-ацетилиндол-3-карбоновой кислоте VIII добавляют последовательно 0,5 г (12,5 ммоль) NaOH, после его растворения — 1,5 г (14 ммоль) свежеперегнанного бензальдегида IXa, перемешивают 3,5 ч, охлаждают колбу ледяной водой и реакционную смесь подкисляют конц. HCl до pH 1. Осадок промывают водой (50 мл), бензолом (5 мл), гексаном (10 мл). Выход 0,65 г (91%). *T*_{пл} 225 °С (разл.). Найдено, %: C 74,7, H 4,7, N 4,8. C₁₈H₁₃NO₃. Вычислено, %: C 74,2, H 4,5, N 4,8.

Аналогично получены перечисленные ниже кислоты.

2-[3-(3-Нитрофенил)-1-оксопропенил]индол-3-карбоновая кислота (Хб). Выход 70%. $T_{пл}$ 220...226 °С (разл.). Найдено, %: С 63,8, Н 3,6, N 8,1. $C_{18}H_{12}N_2O$. Вычислено, %: С 64,3, Н 3,6, N 8,3.

2-[3-(2-Фурил)-1-оксопропенил]индол-3-карбоновая кислота (Хв) в виде кристаллов коричневого цвета. Выход 50%. $T_{пл}$ 250...251 °С. Масс-спектр: 281(28), 238(15), 237(72), 236(10), 208(12), 187(18), 185(28), 180(26), 170(26), 159(12), 157(12), 149(26), 144(54), 143(44), 129(30), 123(10), 121(15), 117(10), 116(21), 115(38), 114(23), 101(12), 98(15), 97(26), 96(15), 95(26), 94(12), 92(18), 90(23), 80(18), 88(24), 86(28), 85(21), 84(38), 83(21), 82(46), 80(12), 78(18), 77(12), 76(10), 75(24), 74(56), 72(41), 71(26), 70(79), 68(28), 66(31), 64(24), 63(15), 62(26), 61(85), 60(12), 59(13), 58(87), 57(46), 56(46), 55(92), 54(12), 53(15), 51(15), 46(15), 45(100). Найдено, %: С 66,3, Н 3,9, N 4,8. $C_{16}H_{11}NO_4 \cdot 0,5 H_2O$. Вычислено, %: С 66,2, Н 4,2, N 4,8.

2-(3-Фенил-1-оксопропенил)индол (XIa). В 50 мл смеси ДМФА—вода (1 : 1), содержащей 2,5 г NaOH, растворяют 3 г 2-(3-фенил-1-оксопропенил)индолил-3-карбоновой кислоты Ха и реакционную смесь нагревают 3 ч при 60...70 °С. Раствор охлаждают до 2...5 °С, осадок отделяют, промывают водой до нейтральной реакции и сушат над P_2O_5 . Выход 90%. $T_{пл}$ 226...227 °С. Найдено, %: С 82,5, Н 5,4, N 5,6. $C_{17}H_{13}NO$. Вычислено, %: С 82,6, Н 5,3, N 5,7.

Аналогично получен 2-[3-(3-нитрофенил)-1-оксопропенил]индол (XIб). Выход 70%. $T_{пл}$ 249...251 °С. Найдено, %: С 69,5, Н 4,2, N 9,3. $C_{17}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: С 69,9, Н 4,1, N 9,6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кост А. Н., Горбунова С. М., Власова А. П., Киселев В. Н., Горбунов В. И. // ХФЖ. — 1974. — № 2. — С. 8.
2. Жунгиету Г. И., Горгос В. И., Рехтер М. А., Корпань А. И. // Изв. АН МССР. Сер. хим. и биол. наук. — 1980. — № 3. — С. 61.
3. Жунгиету Г. И., Зорин Л. М., Рехтер М. А. // Изв. АН МССР. Сер. хим. и биол. наук. — 1981. — № 2. — С. 57.
4. Рехтер М. А. // ХГС. — 1993. — № 5. — С. 642.
5. Горгос В. И., Зорин Л. М., Жунгиету Г. И., Рехтер М. А. // ХГС. — 1983. — № 11. — С. 1490.
6. Butcher M. // Org. Mass Spectrom. — 1971. — № 5. — P. 759.

Институт химии АН Республики Молдова,
Кишинев 277028

Поступило в редакцию 12.01.95
После переработки 31.05.95