

С. А. Ямашкин, М. А. Юровская

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ НИТРО- И АМИНОИНДОЛОВ

Предложены оптимальные условия проведения реакции прямого нитрования метил- и метоксизамещенных в бензольном кольце 3,2-диметилиндолов. Установлено, что в отличие от 5- и 6-метил- и метоксииндолов нитрование 7-метил- и 7-метокси-2,3-диметилиндолов идет в одних и тех же условиях по-разному. Восстановлением нитроиндолов получена серия не известных ранее аминоиндолов.

Индолы, содержащие нитрогруппу в бензольном кольце, используются для получения бензаминоиндолов — объектов для формирования дополнительного гетероциклического кольца, а следовательно, новой гетероциклической системы.

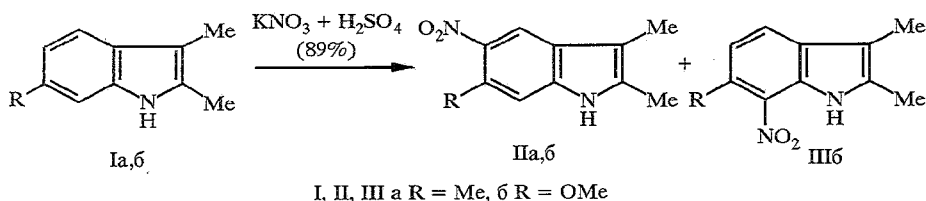
Анализ литературных данных позволяет выделить три основных направления получения нитроиндолов: 1) электрофильное введение нитрогруппы в бензольное кольцо молекулы индола; 2) введение нитрогруппы в бензольное кольцо индолина с последующим дегидрированием в индол; 3) получение индолов с нитрогруппой в бензольном кольце по реакции Фишера.

Выбор синтетического приема определяется необходимостью получения того или иного изомера нитроиндола. Мы провели разносторонний сравнительный анализ литературных данных [1—9] и результатов своих исследований по синтезу нитроиндолов прямым нитрованием соответствующих индолов. Следует учитывать, что известная ацидофобность индолов требует тщательного подбора и строгого соблюдения условий прямого нитрования. Поэтому в данной работе мы приводим некоторые разработанные нами методики нитрования индолов, отличающиеся от известных в литературе и обеспечивающие успешное протекание процесса.

Так, было отмечено, что выход и чистота образующихся нитроиндолов в значительной степени определяются чистотой исходных индолов. Поэтому для успешного нитрования лучше всего использовать свежеперегранные или свежеперекристаллизованные индолы. Наряду с этим на выход влияет концентрация серной кислоты, которую следует применять в соответствии с основностью исходного соединения. 2-Метил-, 2-арил- и 2,3-диметилиндолы нитруются с хорошим выходом в конц. H_2SO_4 , в то время как 2,3,6-триметил- и 2,3-диметил-6-метоксииндолы лучше нитровать в 89% кислоте. Понижение и повышение концентрации кислоты приводит к побочным реакциям, что снижает выход и загрязняет образующиеся нитроиндолы. В литературных методиках [3, 9] нитрование обычно ведут при $-25...0^\circ C$, в зависимости от строения используемого индола, мотивируя это меньшим осмолением реакционной смеси. На основании собственных экспериментальных данных мы обнаружили, что оптимальным для реакции нитрования индолов является температурный интервал $0...5^\circ C$. Для четкого выдерживания указанного температурного интервала мы прибегаем к некоторым специальным экспериментальным приемам. Количество исходных индолов не должно превышать 1...1,5 г. Оптимальным является использование охлажденного до $0^\circ C$ раствора индола в 25 мл серной кислоты и раствора эквимольного количества KNO_3 в таком же объеме кислоты. В этом случае даже при быстром смешивании реагентов практически не происходит повышения температуры реакционной смеси. Следует обратить внимание на необходимость быстрого извлечения образующихся нитроиндолов

из кислой реакционной среды (быстрое фильтрование образующегося крупнокристаллического осадка или быстрая экстракция хлороформом мелкокристаллического). Соблюдение указанных условий позволяет получать довольно чистые 5-нитроиндолы. Дополнительную очистку 5-нитроиндолов перед восстановлением проводят хроматографически (см. экспериментальную часть).

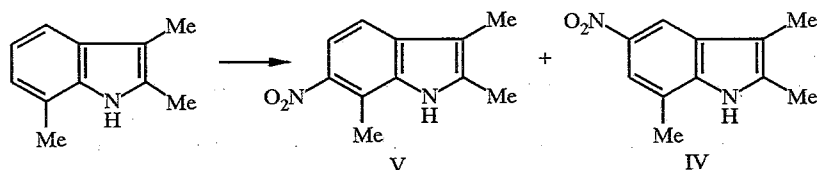
Преимуществом используемого метода прямого нитрования для 2-метил-, 2-фенил- и 2,3-диметилиндолов является его региоспецифичность. Образование 5-нитроизомера определяется тем, что индолы в данных условиях нитруются в протонированной форме [10]. Известно, что при наличии заместителя в бензольном кольце 2- или 2,3-замещенных индолов направление нитрования полностью определяется этим заместителем, хотя не исключается зависимость от pH среды. При наличии донорного заместителя в бензольном кольце индола нитрование идет в *орто*-положения по отношению к этому заместителю. Так, нитрование 2,3-диметил-5-метокси- и 2,3,5-триметилиндолов в 95% серной кислоте нитрующей смесью приводит к образованию соответственно двух изомерных 4- и 6-нитроиндолов с преобладанием последних. Таким образом, в 2,3-диметилиндолах с занятым пятым положением в условиях электрофильной атаки в кислой среде нитрогруппа вводится преимущественно в положение 6.



Мы установили, что совершенно аналогично ведут себя в реакции нитрования 2,3-диметилиндола, содержащие электронодонорные заместители в положении 6. Например, при нитровании 6-метоксииндола Iб в 89% серной кислоте наблюдается образование 7- и 5-нитросоединений с преобладанием последнего. Кристаллизацией из бензола удается выделить чистый 2,3-диметил-6-метокси-5-нитроиндол (IIб). 7-Нитроизомер IIIб выделяют препаративной хроматографией в толстом слое окиси алюминия, с использованием в качестве элюента хлороформа.

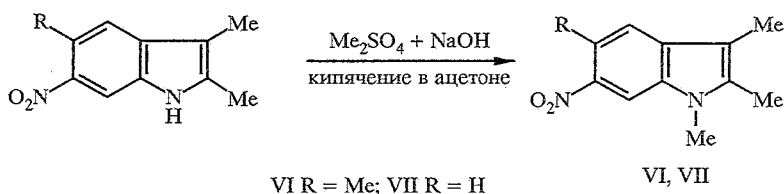
Структура образующихся изомерных нитроиндолов однозначно подтверждается данными спектров ПМР (см. в таблице). Если в случае 5-нитроиндолов II наблюдаются синглетные сигналы двух изолированных протонов 4-Н и 7-Н, для 7-нитроиндола IIIб видна четкая картина АВ-системы *орто*-расположенных протонов 4-Н и 5-Н (два дублетных сигнала).

Однако следует отметить, что для аналогичных индолов с метокси- и метильной группой в положении 7 в тех же условиях нитрование идет по-разному. Если 2,3-диметил-7-метоксииндол при этом дает в основном 2,3-диметил-7-метокси-6-нитроиндол с небольшой примесью 4-нитроизомера [9], то 2,3,7-триметилиндол превращается в смесь 5- и 6-нитропроизводных с одинаковым содержанием изомеров IV и V.



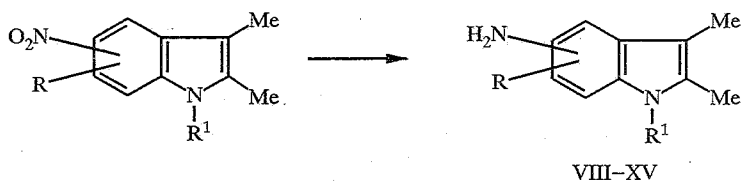
Из-за одинаковой растворимости разделение их кристаллизацией оказалось невозможным, поэтому мы использовали препаративное разделение в толстом слое окиси алюминия в хлороформе. Согласно литературным данным [10], 5-нитроизомеры можно отличать от 6-аналогов по УФ спектрам, в которых для последних характерен батохромный сдвиг длинноволновой полосы. Исследованные нами нитроиндолы подчиняются этой закономерности, длинноволновая полоса в УФ спектре 2,3,7-триметил-6-нитроиндола сдвинута в длинноволновую область по сравнению с 5-изомером (таблица). В ароматической области спектра ПМР 5-нитроиндола IV проявляются два дублетных сигнала протонов 4-Н и 6-Н с КССВ ~2 Гц, характерной для взаимодействия *meta*-расположенных протонов. Структуру 6-нитроизомера V подтверждает наличие в спектре ПМР сигналов АВ-системы протонов 4-Н и 5-Н. Таким образом, в предложенных нами условиях прямое введение нитрогруппы в молекулы метил- и метоксизамещенных в бензольном кольце 2,3-диметилиндолов можно использовать для препаративного получения 5- и 6-нитроизомеров с довольно хорошими выходами (~50% и выше).

Для получения N-метилнитроиндолов была использована реакция метилирования соответствующих NH-индолов диметилсульфатом в щелочной среде (KOH, ацетон, вода).



Мы обнаружили, что нитрогруппа бензольного кольца увеличивает NH-кислотность индолов и существенно облегчает N-метилирование. В то время как метилирование нитроиндолов идет с очень высокими выходами (~90%) и завершается в течение 2...4 ч, метилирование не содержащих нитрогруппы индолов даже в присутствии гидрида натрия не проходит до конца в течение большего интервала времени [9].

Полученные нами нитроиндолы были превращены в соответствующие аминокислоты. Для восстановления нитросоединений мы использовали во всех случаях гидразингидрат в присутствии никеля Ренея. Реакции проводили в метаноле с применением свежеприготовленного катализатора и концентрированного водного раствора гидразингидрата в течение 1 ч.



- VIII 5-NH₂, R = 6-Me, R¹ = H; IX 5-NH₂, R = 6-OMe, R¹ = H; X 5-NH₂, R = 7-Me, R¹ = H;
 XI 6-NH₂, R = 5-Me, R¹ = H; XII 6-NH₂, R = R¹-Me; XIII 6-NH₂, R = 5-OMe, R¹ = H;
 XIV 6-NH₂, R = 7-Me, R¹ = H; XV 6-NH₂, R = 7-OMe, R¹ = H

Обычно при использовании химически чистых нитросоединений амины получаются довольно чистыми и после высушивания на воздухе используются в дальнейших реакциях без очистки. При выделении аминокислот следует учитывать их чувствительность к окислению в растворах. Довольно чувствительны к действию кислорода в растворе

Нитро- и аминокислоты I—XV

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл} , °C	Спектр ПМР, δ, м. д.	УФ спектр		Выход, %
		С	Н	М			λ _{max}	lg ε	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IIa	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂			$\frac{204}{204}$	162...163	7,10 (1H, c, 7-H); 11,00 (1H, c, 1-H)	217 273 335	4,40 4,23 3,80	79
IIб	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃	$\frac{59,6}{60,0}$	$\frac{5,5}{5,5}$	$\frac{220}{220}$	150...152	7,10 (1H, c, 7-H); 8,10 (1H, c, 4-H); 11,10 (1H, c, 1-H)	220 270 345	4,42 4,12 3,61	66
IIIб	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃			$\frac{220}{220}$	191...192	7,10 (1H, д, 5-H, J _{5,4} = 9 Гц); 7,83 (1H, д, 4-H, J _{4,5} = 9 Гц); 11,02 (1H, c, 1-H)	260 385	4,10 3,81	8
V	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	$\frac{64,5}{64,7}$	$\frac{5,7}{5,9}$		206	2,13 (3H, c, 3-CH ₃); 2,30 (3H, c, 2-CH ₃); 2,40 (3H, c, 7-CH ₃); 7,50 (1H, д, 6-H, J _{6,4} = 2 Гц); 7,95 (1H, д, 4-H, J _{4,6} = 2 Гц); 10,75 (1H, c, 1-H)	215 267 339	4,14 4,01 3,73	25
IV	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	$\frac{64,4}{64,7}$	$\frac{5,6}{5,9}$		198...199	2,00 (3H, c, 3-CH ₃); 2,20 (3H, c, 2-CH ₃); 2,55 (3H, c, 7-CH ₃); 6,97 (1H, д, 4-H, J _{4,5} = 9 Гц); 7,50 (1H, д, 5-H, J _{5,4} = 9 Гц); 10,77 (1H, c, 1-H)	222 260 363	4,18 3,74 3,60	28
VI	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	$\frac{65,9}{66,1}$	$\frac{6,2}{6,4}$		111...112	2,12 (3H, c, 3-CH ₃); 2,27 (3H, c, 2-CH ₃); 2,56 (3H, c, 5-CH ₃); 3,54 (3H, c, 1-CH ₃); 7,05 (1H, c, 4-H); 7,83 (1H, c, 7-H)			67
VII	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	$\frac{64,4}{64,7}$	$\frac{6,2}{5,9}$		135...136		218 254 276	4,32 3,90 3,85	95
VIII	C ₁₁ H ₁₄ N ₂			$\frac{174}{174}$	221...223	2,02 (3H, c, 3-CH ₃); 2,12 (3H, c, 2-CH ₃); 2,18 (3H, c, 6-CH ₃); 2,97 (2H, c, 5-NH ₂); 6,43 (1H, c, 4-H); 6,76 (1H, c, 7-H); 9,02 (1H, c, 1-H)	207 235 294	3,99 4,08 3,43	90

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
IX	$C_{11}H_{14}N_2O$			$\frac{190}{190}$	203...204	1,97 (3H, c, 3-CH ₃); 2,13 (3H, c, 2-CH ₃); 3,58 (2H, c, 5-NH ₂); 3,67 (3H, c, 6-OCH ₃); 6,48 (2H, c, 4-H, 7-H); 9,42 (1H, c, 1-H)	208 232 280 (пл) 311	4,22 4,29 3,60 3,82	95
X	$C_{11}H_{14}N_2$	$\frac{75,4}{75,9}$	$\frac{7,6}{8,0}$		169...170	1,98 (3H, c, 3-CH ₃); 2,18 (6H, c, 2,7-CH ₃); 3,28 (2H, c, 5-NH ₂); 6,03 (1H, c, 6-H); 6,76 (1H, c, 4-H); 9,10 (1H, c, 1-H)	214 (пл) 232 282 303 (пл)	4,19 4,33 3,78 3,63	73
XI	$C_{11}H_{14}N_2$	$\frac{76,0}{75,9}$	$\frac{7,9}{8,0}$	$\frac{174}{174}$	156...157	2,15 (6H, c, 2,5-CH ₃); 2,06 (3H, c, 3-CH ₃); 3,53 (2H, c, 6-NH ₂); 6,35 (1H, c, 7-H); 6,84 (1H, c, 4-H); 8,96 (1H, c, 1-H)	213 (пл) 234 276 306	4,19 4,29 3,61 3,73	75
XII	$C_{12}H_{16}N_2$	$\frac{76,5}{76,5}$	$\frac{8,3}{8,5}$		118...119	2,07 (3H, c, 3-CH ₃); 2,13 (6H, c, 2,5-CH ₃); 3,35 (3H, c, 1-CH ₃); 3,46 (2H, c, 6-NH ₂); 6,30 (1H, c, 7-H); 6,87 (1H, c, 4-H)	213 (пл) 236 290 (пл) 308	4,14 4,25 3,63 3,72	67
XIII	$C_{11}H_{14}N_2O$	$\frac{69,3}{69,5}$	$\frac{7,1}{7,4}$		130...131	2,12 (3H, c, 3-CH ₃); 2,23 (3H, c, 2-CH ₃); 3,50 (2H, c, 6-NH ₂); 3,80 (3H, c, 5-OCH ₃); 6,46 (1H, c, 7-H); 6,62 (1H, c, 4-H); 9,05 (1H, c, 1-H)	213 (пл) 232 286 (пл) 312	4,10 4,15 3,39 3,77	79
XIV	$C_{11}H_{14}N_2$			$\frac{174}{174}$	154...155	1,98 (3H, c, 3-CH ₃); 2,13 (3H, c, 2-CH ₃); 2,17 (3H, c, 7-CH ₃); 3,12 (2H, c, 6-NH ₂); 6,20 (1H, д, 5-H, $J_{5,4} = 9 \text{ Гц}$); 6,89 (1H, д, 4-H, $J_{4,5} = 9 \text{ Гц}$); 8,78 (1H, c, 1-H)	208 (пл) 231 275 303	4,13 4,38 3,71 3,37	65
XV	$C_{11}H_{14}N_2O$	$\frac{69,1}{69,5}$	$\frac{7,0}{7,4}$		150...151	2,13 (3H, c, 3-CH ₃); 2,27 (3H, c, 2-CH ₃); 3,70 (3H, c, 7-OCH ₃); 3,43 (2H, c, 6-NH ₂); 5,80 (1H, д, 5-H, $J_{5,4} = 9 \text{ Гц}$); 6,10 (1H, д, 4-H, $J_{4,5} = 9 \text{ Гц}$); 9,27 (1H, c, 1-H)	227 272 300 (пл)	4,58 3,93 3,79	80

N-метилзамещенные аминокиндолы. Метильная и метоксильная группы в бензольном кольце стабилизируют амины к окислению и они обычно получают наиболее чистыми.

В спектрах ПМР аминокиндолов VIII—XV (см. таблицу) имеются характерные сигналы протонов аминогруппы в области 2,97...3,58 в зависимости от структуры соединения, α,β -метильных групп — 1,97...2,27 м. д. Для незамещенных по атому азота пиррольного кольца аминокиндолов в слабых полях (8,78...9,42 м. д.) наблюдается синглет протона 1-H, а для метилзамещенных (например, соединение XII) — синглет группы N—CH₃ (3,35 м. д.). По характеру сигналов двух протонов бензольного кольца можно судить о взаимном расположении амино- и метильной или амино- и метоксильной групп. Так, для аминокиндолов VIII, IX и XI, XII в ароматической области спектра наблюдаются два четких синглета, что подтверждает *para*-расположение ароматических протонов. Уширенные сигналы при 6,03 и 6,23 м. д. для аминокиндола X говорят о наличии *meta*-взаимодействующих протонов, а два дублетных сигнала с $J = 9$ Гц в спектрах соединений XIV и XV свидетельствуют о наличии в бензольном кольце *ortho*-незамещенных положений.

В электронных спектрах всех полученных аминокиндолов (таблица) наблюдается интенсивная коротковолновая полоса 230...240 нм, что характерно для соединений, имеющих пиррольное кольцо. В длинноволновой области в зависимости от расположения аминогруппы проявляются один или два максимума (250...310 нм), но меньшей интенсивности, по-видимому, связанных с электронными переходами в бензольной части молекулы. Так, в спектрах 5-аминокиндолов VIII—X наблюдается один максимум, а 6-аминокиндолов XI—XV — два, один из которых в ряде случаев проявляется в виде плеча.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР записаны на приборах Varian S-60T, Tesla BS-467C (60 МГц) в ДМСО для соединений I—III, ДМСО-D₆ для соединений IV—VII (относительно ТМС), в смеси ССl₄ — ДМСО-D₆, 10 : 1, для соединений VIII—XV (внутренний стандарт ГМДС). Электронные спектры сняты на приборах Cary-219, Spexord в этаноле. Спектральные характеристики и другие данные для нитро- и аминокиндолов приведены в таблице.

Нитроиндолы (общая методика). К охлажденному до 0 °С раствору 10,03 моль свежечищенного индола в 25 мл 89...96% H₂SO₄ добавляют при охлаждении и перемешивании охлажденный раствор 10,08 моль нитрата калия в 25 мл H₂SO₄ той же концентрации с такой скоростью, чтобы температура смеси не поднималась выше 10 °С. Через 5...10 мин реакционную массу выливают на лед. В случае образования осадка с крупными частицами его отфильтровывают, промывают многократно водой, сушат на воздухе. Если же нитроиндол выпадает в виде мелкодисперсного осадка, добавляют 200 мл хлороформа. После растворения всего нитроиндола слой хлороформа отделяют, промывают 2 раза 10...12% водным аммиаком, 2...3 раза водой, сушат Na₂SO₄, хлороформ отгоняют.

2,3,6-Триметил-5-нитроиндол (Ia). Получают из 2,3,6-триметилиндола, нитрование ведут в 89% серной кислоте. Нитроиндол очищают на колонке с силикагелем (ЛП 100/160) в хлороформе.

2,3-Диметил-6-метокси-5-нитро- (IIб) и 2,3-диметил-6-метокси-7-нитроиндол (IIIб). Получают аналогично из 2,3-диметил-6-метоксииндола. Смесь двух изомеров делят препаративно на незакрепленном толстом слое Al₂O₃ (III ст. акт. по Брокману, хлороформ).

2,3,7-Триметил-6-нитро- (V) и 2,3,7-триметил-5-нитроиндол (IV). Получают из 2,3,7-триметилиндола, нитрование ведут в 96% серной кислоте. Смесь двух изомеров (в соотношении 1 : 1 по данным спектра ПМР) делят препаративно на пластинках с незакрепленным толстым слоем Al₂O₃ (нейтральная, I ст. акт.) в хлороформе.

1,2,3,5-Тетраметил-6-нитроиндол (VI). Растворяют 6,3 ммоль 2,3,5-триметил-6-нитроиндола в 40 мл ацетона, добавляют 32 ммоль диметилсульфата, 0,4 мл воды и 32 ммоль гидроксида

калия. Реакционную смесь кипятят в течение 2...4 ч, по окончании реакции (контроль — хроматографический) выливают в 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают многократно водой, сушат и перекристаллизовывают из гептана.

1,2,3-Триметил-6-нитроиндол (VII). Получают аналогично из 2,3-диметил-6-нитроиндола. Перекристаллизовывают из бензола с гептаном.

Аминоиндолы (общая методика). К раствору 5 ммоль нитроиндола в 100 мл абсолютного метанола добавляют 8 мл концентрированного гидразингидрата и каталитическое количество свежеприготовленного активного никеля Ренея. Реакционную массу перемешивают при нагревании в течение 1...1,5 ч. По окончании реакции (контроль хроматографический) еще горячую смесь отфильтровывают от катализатора, отгоняют метанол до минимального объема и добавляют 50 мл воды. Выпавший осадок аминоиндола отфильтровывают, промывают многократно водой, сушат.

2,3,6-Триметил-5-аминоиндол (VIII). Получают из 2,3,6-триметил-5-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из водного спирта.

2,3-Диметил-6-метокси-5-аминоиндол (IX). Получают из 2,3-диметил-6-метокси-5-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из водного спирта.

2,3,7-Триметил-5-аминоиндол (X). Получают из 2,3,7-триметил-5-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из бензола.

2,3,5-Триметил-6-аминоиндол (XI). Получают из 2,3,5-триметил-6-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из бензола с петролейным эфиром.

1,2,3,5-Тетраметил-6-аминоиндол (XII). Получают из 1,2,3,5-тетраметил-6-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из петролейного эфира.

2,3-Диметил-5-метокси-6-аминоиндол (XIII). Получают из 2,3-диметил-5-метокси-6-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из водного спирта.

2,3,7-Триметил-6-аминоиндол (XIV). Получают из 2,3,7-триметил-6-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из бензола.

2,3-Диметил-7-метокси-6-аминоиндол (XV). Получают из 2,3-диметил-7-метокси-6-нитроиндола. Очищают кристаллизацией из бензола с петролейным эфиром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Noland W. E., Smith L. R., Johnson D. C. // J. Org. Chem. — 1963. — Vol. 28. — P. 2262.
2. Кост А. Н., Юдин Л. Г., Будылин В. А. // ЖВХО. — 1965. — Т. 10. — С. 474.
3. Кост А. Н., Юдин Л. Г., Будылин В. А. // ХГС. — 1966. — № 1. — С. 39.
4. Юдин Л. Г., Павлюченко А. И., Будылин В. А., Минкин В. И., Кост А. Н. // ХГС. — 1971. — № 11. — С. 1506.
5. Кост А. Н., Юдин Л. Г., Зинченко Е. Я. // ХГС. — 1972. — № 10. — С. 1435.
6. Кост А. Н., Юдин Л. Г., Зинченко Е. Я., Великов А. Б., Соловьев О. А. // ХГС. — 1974. — № 3. — С. 375.
7. Зинченко Е. Я., Юдин Л. Г., Кост А. Н. // ХГС. — 1973. — № 12. — С. 1646.
8. Юдин Л. Г., Кост А. Н., Зинченко Е. Я., Жигулин А. Г. // ХГС. — 1974. — № 8. — С. 1070.
9. Жунгитсу Г. И., Будылин В. А., Кост А. Н. // Препаративная химия индола. — Кишинев: Штиинца, 1975. — С. 134, 218.
10. Будылин В. А., Юдин Л. Г., Кост А. Н. // ХГС. — 1980. — № 9. — С. 1181.

Мордовский государственный педагогический институт, Саранск 430007, Россия
e-mail: mgpi@si.moris.ru

Поступило в редакцию 02.03.99

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва 119899
e-mail: yumar@org.chem.msu.su