

Н. П. Андрюхова, О. А. Пожарская, Г. А. Голубева, Л. А. Свиридова,
А. В. Садовой*

СИНТЕЗ

2-АЛКИЛ-3-(ИНДОЛ-2(ИЛИ -3)-ИЛ)-1,3-ДИГИДРОИЗОИНДОЛ-1-ОНОВ РЕАКЦИЕЙ АМИДОАЛКИЛИРОВАНИЯ

При амидоалкилировании индолов 2-алкил-3-гидроксифталидами в хлороформе при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств эфирата трехфтористого бора с хорошими выходами получены 2-алкил-3-(индол-3-ил)-1,3-дигидроизоиндол-1-оны, а при наличии заместителя в положении 3 индола атака направляется в положение 2 индольного ядра.

Ключевые слова: 2-алкил-3-гидроксифталиды, 2-алкил-3-(индол-3-ил)-1,3-дигидроизоиндол-2-оны, индолы, амидоалкилирование, поворотная изомерия.

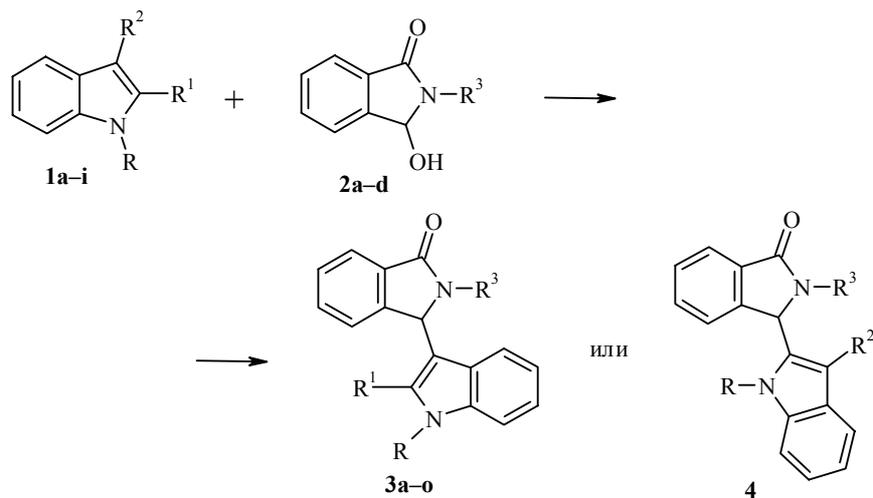
Реакция амидоалкилирования широко применяется в синтетической органической химии [1]. В ряду индолов эта реакция приводит, в зависимости от строения субстрата и реагента и условий проведения, к замещению в положения 1 [2], 2 [3–5] или 3 [1–3] молекулы индола, а в сильно-кислой среде амидоалкилирование направляется в положения 5 или 6 [6].

Мы нашли, что как сам индол, так и его 1- и/или 2-замещенные **1** вступают в реакцию с 2-алкил-3-гидроксифталидами **2** в хлороформе при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств эфирата трехфтористого бора, причем атака направляется в положение 3 индольного ядра.

Полученные соединения **3** представляют собой устойчивые кристаллические вещества, в спектрах ЯМР ^1H которых исчезает сигнал протона в положении **3** индольного ядра и появляется сигнал бензгидрильного протона. Свойства и спектральные характеристики полученных соединений обобщены в табл. 1 и 2.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–d, h–j** наблюдается двойной набор части сигналов со сравнимой интенсивностью, а наибольшая разность значений химических сдвигов двух наборов сигналов наблюдается для протонов в положении 3 изоиндолона и метильной группы в положении 2 индола (см. табл. 2). В спектрах соединений **3k–o** интенсивность второго набора сигналов значительно меньше, а в спектрах остальных соединений присутствует только один набор сигналов. Это удвоение нельзя объяснить конкурентной атакой в положение 1 индола, так как оно наблюдается и в случае N-метилпроизводных индола (соединения **3i–k, m, o**).

Известно, что в ряду производных индола в кислых средах могут протекать перегруппировки типа Вагнера–Меервейна, иногда в очень мягких условиях, в результате которых происходит миграция группы из положения 3 в положение 2 индола, а заместитель из положения 2 может



	R	R ¹	R ²	R ³
1a	H	Me	H	
1b	Me	H	H	
1c	H	H	H	
1d	Me	Me	H	
1e	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	
1f	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	H	
1g	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	
1h	Me	Ph	H	
1i	H	H	Me	
2a				(CH ₂) ₂ CHMe ₂
2b				<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
2c				(CH ₂) ₃ OBu
2d				CH ₂ CH ₂ Ph
3a	H	Me		(CH ₂) ₂ CHMe ₂
3b	H	Me		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
3c	H	Me		(CH ₂) ₃ OBu
3d	H	Me		CH ₂ CH ₂ Ph
3e	Me	H		(CH ₂) ₂ CHMe ₂
3f	H	H		(CH ₂) ₂ CHMe ₂
3g	H	H		(CH ₂) ₃ OBu
3h	Me	Me		(CH ₂) ₂ CHMe ₂
3i	Me	Me		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
3j	Me	Me		CH ₂ CH ₂ Ph
3k	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄		(CH ₂) ₂ CHMe ₂
3l	H	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
3m	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄		(CH ₂) ₂ CHMe ₂
3n	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
3o	Me	Ph		<i>c</i> -C ₆ H ₁₁
4	H	Me		CH ₂ CH ₂ Ph

перейти в положение 3 [3]. Для проверки этого предположения мы провели взаимодействие изомерных 2-метилиндола (**1a**) и 3-метилиндола (**1i**), а также 1,2-диметилиндола (**1d**) с 3-гидрокси-2-фенетилфталидом (**2d**). В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений **3d,j** наблюдаются два набора сигналов, а в спектре соединения **4** – только один набор сигналов, причем спектры изоиндолонов **3d** и **4** значительно отличаются друг от друга и не содержат общих сигналов (см. табл. 2). Так, единственный сигнал метильной группы в спектре соединения **4** находится при 2.15–2.45 м. д. (уш. с), а в спектрах соединений **3d,j** метильная группа проявляется в виде двух сигналов при 1.60–1.65 и 2.50–2.55 м. д. Таким образом, в ходе изученной реакции изомеризации не происходит.

Т а б л и ц а 1

Характеристики полученных соединений 3, 4

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
3a	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	<u>79.69</u>	<u>7.08</u>	<u>8.31</u>	182–185	48
		79.48	7.28	8.43		
3b	$\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	<u>80.04</u>	<u>7.24</u>	<u>8.00</u>	244–245	70
		80.20	7.02	8.13		
3c	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>76.77</u>	<u>7.30</u>	<u>7.32</u>	140–142	34
		76.56	7.50	7.44		
3d	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	<u>82.03</u>	<u>6.15</u>	<u>7.75</u>	192–195	55
		81.94	6.05	7.64		
3e	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	<u>79.75</u>	<u>7.05</u>	<u>8.37</u>	125–127	32
		79.48	7.28	8.43		
3f	$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	<u>79.54</u>	<u>7.10</u>	<u>8.78</u>	158–160	62
		79.21	6.96	8.80		
3g	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>76.54</u>	<u>7.37</u>	<u>7.71</u>	128–130	46
		76.21	7.23	7.73		
3h	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	<u>79.75</u>	<u>7.92</u>	<u>8.13</u>	137–139	66
		79.73	7.56	8.09		
3i	$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$	<u>80.50</u>	<u>7.27</u>	<u>7.86</u>	176–178	40
		80.41	7.31	7.81		
3j	$\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$	<u>82.40</u>	<u>6.57</u>	<u>7.28</u>	149–151	84
		82.07	6.36	7.36		
3k	$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	<u>82.14</u>	<u>6.99</u>	<u>6.85</u>	267–269	56
		82.32	6.91	6.86		
3l	$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	<u>83.02</u>	<u>6.59</u>	<u>6.60</u>	302–304	70
		82.82	6.71	6.66		
3m	$\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}$	<u>82.52</u>	<u>7.30</u>	<u>6.60</u>	138–140	50
		82.43	7.16	6.63		
3n	$\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}$	<u>76.10</u>	<u>5.52</u>	<u>6.40</u>	297–298	58
		76.27	5.71	6.35		
3o	$\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$	<u>82.99</u>	<u>6.97</u>	<u>6.58</u>	181–182	64
		82.82	6.71	6.66		
4	$\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$	<u>82.02</u>	<u>6.28</u>	<u>7.64</u>	198–201	54
		81.94	6.05	7.64		

Спектры ЯМР ^1H соединений 3, 4 при 20 °С

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
3a	0.8–0.9 (6H, 2д, $J \approx 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.3–1.5 (2H, м, CCH_2C); 1.5–1.6 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.65, 2.65 (3H, 2с, $\sim 1:4$, CH_3); 2.7–2.9 (1H, м, NCH_2); 3.6–3.8 (1H, м, NCH'_2); 5.8, 6.1 (1H, 2с, $\sim 4:1$, H-3); 6.2–7.8 (8H, м, аром.); 11.0 (1H, уш. с, NH)
3b	0.8–2.0; 1.7 (10 + 0.6H, ш. м, 5CH_2 + сильнополярная часть CH_3C); 2.7 (2.4H, с, слабополярная часть CH_3C); 3.6–3.8 (1H, ш. м, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_5$); 5.9, 6.15 (1H, 2 с, $\sim 4:1$, H-3); 6.3–7.8 (8H, м, аром.); 10.9 (1H, уш. с, NH)
3c	0.85 (3H, т, $J \approx 7$, CH_3); 1.1–1.5 (4H, м, 2CH_2); 1.5–1.85, 1.7 ($\sim 2.5\text{H}$, м, CH_2 + сильнополярная часть H-3); 2.6 ($\sim 2.5\text{H}$, с, слабополярная часть CH_3); 2.8–3.0 (1H, м, NCH_2); 3.2–3.4 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 3.6–3.9 (1H, м, NCH'_2); 5.8, 6.1 (1H, 2с, $\sim 5:1$, H-3); 6.2–7.8 (8H, м, аром.); 11.0 (1H, уш. с, NH)
3d	1.65, 2.5 (3H, 2с, $\sim 1:5$, CH_3C); 2.7 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.0 (1H, м, $\text{CH}'_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.4 (1H, м, NCH_2); 3.9 (1H, м, NCH'_2); 5.5, 5.8 (1H, 2с, $\sim 5:1$, H-3), 6.2 – 7.9 (13H, м, аром.); 10.8 (1H, уш. с, NH)
3e	0.8–0.9 (6H, 2д, $J \approx 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.4 (2H, м, CCH_2C); 1.5 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.7–2.9 (1H, м, NCH_2); 3.7–3.8 (1H, м, NCH'_2); 3.85 (3H, с, CH_3N); 5.85 (1H, с, H-3); 6.55–7.8 (9H, м, аром.)
3f	0.8–0.9 (6H, 2д, $J \approx 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.4 (2H, м, CCH_2C); 1.45–1.6 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.7–2.9 (1H, м, NCH_2); 3.7–3.9 (1H, м, NCH'_2); 5.85 (1H, с, H-3); 6.5–7.8 (9H, м, аром.); 11.1 (1H, уш. с, NH)
3g	0.85 (3H, т, $J \approx 7$, CH_3); 1.1–1.5 (4H, м, 2CH_2); 1.5–1.85 (2H, м, CH_2); 2.8–3.0 (1H, м, NCH_2); 3.2–3.4 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{O}$); 3.6–3.9 (1H, м, NCH'_2); 5.9 (1H, с, H-3); 6.5–7.8 (9H, м, аром.); 11.1 (1H, уш. с, NH)
3h	0.8, 0.9 (6H, 2д, $J \approx 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.4 (2H, м, CCH_2C); 1.5 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.7, 2.7 (3H, 2с, $\sim 1:4$, CH_3C); 2.75 (1H, м, NCH_2); 3.75 (1H, м, NCH'_2); 3.6, 3.8 (3H, 2 с, $\sim 1:4$, CH_3N); 5.9, 6.1 (1H, 2 с, $\sim 4:1$, H-3); 6.2–7.8 (8H, м, аром.)
3i	0.8–2.0; 1.7 (10 + 0.6H, ш. м + с, 5CH_2 + сильнополярная часть CH_3C); 2.7 (2.4H, с, слабополярная часть CH_3C); 3.6, 3.8 (3H, 2с, $\sim 1:4$, CH_3N); 3.7 (1H, ш. м, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_5$); 5.9, 6.15 (1H, 2с, $\sim 4:1$, H-3); 6.3–7.8 (8H, аром.)
3j	1.6, 2.55 (3H, 2с, $\sim 1:4$, CH_3C); 2.65–2.8 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.85–3.0 (1H, м, $\text{CH}'_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.05–3.2 (1H, м, NCH_2); 3.6–3.85 (3H, 2с, $\sim 1:4$, CH_3N); 3.85–3.95 (1H, м, NCH'_2); 5.7, 6.0 (1H, 2с, H-3); 6.2–7.8 (13H, м, аром.)
3k	0.6–0.7 (6H, 2т, $J \approx 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.85–1.2 (2H, м, CCH_2C); 1.2–1.4 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.45 (3H, с, CH_3); 2.55–2.65 (1H, м, NCH_2); 3.55–3.75 (1H, м, NCH'_2); 5.9, 6.2 (1H, 2 с, $\sim 6:1$, H-3); 6.3–7.9 (12H, м, аром.); 11.4 (1H, уш. с, NH)
3l	0.7–1.6 (10H, ш. м, 5CH_2); 2.4 (3H, с, CH_3); 3.6–3.8 (1H, ш. м, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_5$); 5.95, 6.2 (1H, 2с, $\sim 40:1$, H-3); 6.4–7.8 (12H, м, аром.); 11.3 (1H, уш. с, NH)
3m	0.7–0.8 (6H, 2д, $J \approx 7$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0.9–1.2 (2H, м, CCH_2C); 1.2–1.4 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.45 (3H, с, CH_3C); 2.55–2.7 (1H, м, NCH_2); 3.7 (3H, с, CH_3N); 3.7–3.8 (1H, м, NCH'_2); 5.55, 6.1 (1H, 2с, $\sim 20:1$); 6.3–7.8 (12H, м, аром.)
3n	0.7–1.6 (10H, ш. м, 5CH_2); 3.6–3.8 (1H, ш. м, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_5$); 5.95, 6.25 (1H, 2 с, $\sim 20:1$, H-3); 6.4–7.8 (12H, м, аром.); 11.4 (1H, уш. с, NH)
3o	0.8–1.7 (10H, ш. м, 5CH_2); 3.6–3.8 (4H, ш. м + с, $\text{NCH}(\text{CH}_2)_5$ + CH_3); 5.6, 6.25 (1H, 2 с, $\sim 40:1$); 6.5–7.8 (13H, ш. м, аром.)
4	2.15–2.45 (3H, уш. с, CH_3); 2.7–2.8 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 2.9–3.0 (1H, м, $\text{CH}'_2\text{C}_6\text{H}_5$); 3.05–3.15 (1H, м, NCH_2); 3.95–4.1 (1H, м, NCH'_2); 5.7 (1H, с, H-3); 6.9–7.8 (13H, м, аром.); 10.3 (1H, уш. с, NH)

По-видимому, в данном случае мы имеем дело с заторможенным внутренним вращением вокруг σ -связи С-3 индола–С-3 изоиндолона. Действительно, в спектрах соединений, у которых в положении 2 индольного ядра заместитель отсутствует (**3e–g**), пространственные затруднения, по-видимому, незначительны, и мы наблюдаем единственный набор сигналов в спектрах. Если в положении 2 индола находится объемная арильная группа (соединения **3k–o**), вращение заторможено или невозможно, и, вероятно вследствие значительных пространственных затруднений, реализуется преимущественно один из возможных поворотных изомеров, поэтому интенсивность сигналов второго поворотного изомера в спектрах ЯМР ^1H невелика. При наличии в положении 2 индола метильной группы (соединения **3a–d, h–j**) возможно существование обоих поворотных изомеров, но внутреннее вращение затруднено или невозможно, и в спектрах в сравнимых количествах отчетливо проявляются оба поворотных изомера.

Температурная зависимость в спектрах соединений **3a, b, d, h, j**, полученных в ДМСО- d_6 при температурах 20, 40 и 60 °С, отсутствует, таким образом барьер вращения вокруг σ -связи С-3 индола–С-3 изоиндолона достаточно высок.

Нам не удалось ввести в реакцию в данных условиях 2-(*m*- и *n*-нитрофенил)индолы вследствие их низкой активности, а в случае 2-(*m*- и *n*-метоксифенил)индолов продукты реакции оказываются в значительной степени загрязнены исходными индолами из-за низкой растворимости как продуктов реакции, так и исходных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Bruker AM-360 (360 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Silicagel 60 F₂₅₄.

Исходные 2-алкил-3-гидроксифталиды **2a–d** получали по методу [7].

Получение соединений 3 и 4 (общая методика). К раствору или суспензии 1 ммоль индолов **1a–i** в 10 мл CHCl_3 при комнатной температуре и перемешивании в один прием прибавляют небольшой избыток (~5%) 2-алкил-3-гидроксифталидов **2a–d** и затем ~10 мол. % эфирата трехфтористого бора. Суспензия исходного индола, если она имеет место, растворяется через несколько минут, раствор окрашивается и отделяется вода в виде эмульсии. Смесь перемешивают 2–3 ч, затем оставляют на ночь. В случае, если продукт реакции выпадает в осадок, его отфильтровывают, промывают CHCl_3 , спиртом, эфиром и высушивают. В противном случае реакционную смесь пропускают через слой силикагеля (Merck, для колоночной хроматографии, 0.035–0.070 мм, диаметр пор 6 нм, 500 м²/г) (элюент CHCl_3), элюат упаривают в вакууме, остаток растирают с эфиром (а в случае *N*-метилиндолов – с гексаном), осадок отфильтровывают, промывают эфиром или гексаном, высушивают.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. E. Zaugg, *Synthesis*, 85 (1984).
2. В. Г. Карцев, в кн.: *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова, Иридиум-пресс, Москва, 2001, т. 1, с. 97.
3. Л. А. Свиридова, С. В. Афанасьева, Г. А. Голубева, П. Б. Терентьев, Ю. Г. Бундель, *ХГС*, 1207 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 1008 (1990)].
4. H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett*, 47 (1995).
5. V. Bocchi, G. Casnati, G. Gardini, *Tetrahedron Lett.*, 683 (1971).
6. А. Муминов, А. Г. Юдин, Е. Я. Зинченко, Н. Н. Романова, А. Н. Кост, *ХГС*, 1218 (1985). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **21**, 1012 (1985)].
7. R. Scheffold, P. Dubbs, *Helv. Chim. Acta*, **50**, 798 (1967).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: sadovoy@mail.ru

Поступило 11.03.2008