

С. П. Ивонин, А. В. Лапандин

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ИНДОЛОВ С ФЕНИЛГЛИОКСАЛЕМ

Изучено взаимодействие 3-замещенных индолов с фенилглиоксалем. Показано, что метильная группа направляет атаку по атому азота, а гидразонометильная – в положение 2 индола. Обсуждаются причины различия региоселективности.

**Ключевые слова:** арилглиоксали, гидразоны, индолы, электрофильное замещение.

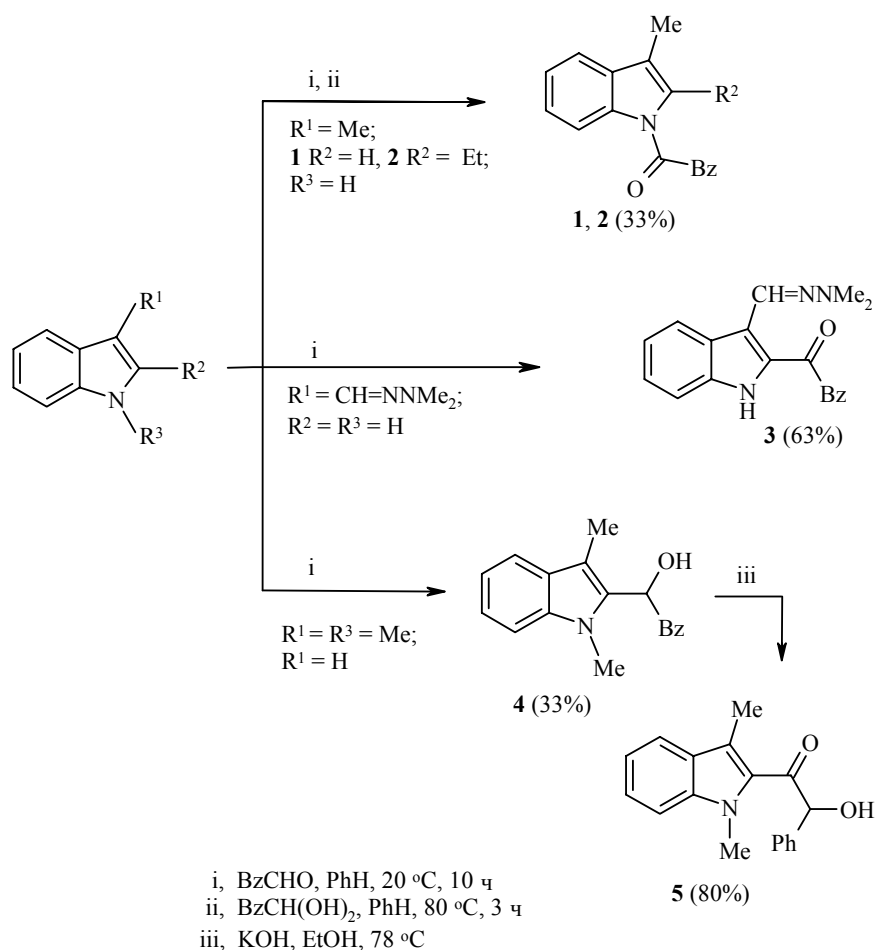
Исследования в области химии индолов были и остаются одной из наиболее важных областей химии гетероциклов [1–3]. Индольный фрагмент встречается в природе в самых разнообразных структурах, многие из которых обладают биологической активностью [4–10]. Электрофильное замещение в положение 3 индола широко изучено. Для индолов, уже содержащих заместитель в этом положении, реакции с электрофильными реагентами носят более сложный характер. В этом случае замещение может быть направлено в бензольное кольцо, по атому азота [11], в положение 2 индола в результате 1,2-сдвига в промежуточном катионе [12, 13] и по метильной группе в скатоле [14], что зависит от природы электрофила и условий проведения реакции.

Ранее нами было изучено гидроксиметилирование арилглиоксалиями  $\pi$ -избыточных гетероциклов, в том числе и 2-замещенных индолов [15]. Целью настоящей работы является изучение взаимодействия фенилглиоксали с 3-замещенными индолами.

Нами найдено, что скатол при комнатной температуре в бензоле образует продукт замещения по атому азота – дикетон **1**. Аналогично 2-этилскатол образует дикетон **2**. При использовании менее активного гидрата фенилглиоксали региоселективность и выход не изменяются.

Замена в скатоле метильной группы на более электронодонорную [16] диметилгидразонометильную группу изменяет направление гидроксиметилирования и приводит к образованию продукта замещения по положению 2 гетероцикла – дикетона **3**. Вероятно, в данном случае реакция протекает как электрофильное замещение в N,N-дизамещенных гидразонах альдегидов по наиболее удаленному атому сопряженной системы согласно "азоенаминовой" концепции [17]. Следует отметить, что введение акцептора в положение 3 (индол-3-карбальдегид) полностью дезактивирует последний в реакции с фенилглиоксалем.

При введении метильной группы к атому азота в скатоле реакция протекает по положению 2 индола с образованием бензоина **4**. Вследствие низкой нуклеофильности данного положения индола реакция протекает



только с безводным фенолглиоксалем с невысоким выходом. Введение метильных групп в положения 1 и 2 скатола (1,2,3-триметилиндола) приводит к полной потере реакционной способности по отношению к фенолглиоксалу.

Результаты реакций, по нашему мнению, свидетельствуют, что взаимодействие фенолглиоксала с индолами имеет орбитальный контроль и протекает по механизму электрофильного замещения [11].

Ранее нами было показано, что  $\alpha \rightarrow \beta$ -изомеризация гетарильных аналогов несимметричных бензоинов гладко протекает под действием триэтиламина [18]. В отличие от 3-замещенных индолов,  $\alpha$ -бензоин **4** изомеризуется в  $\beta$ -изомер **5** только в присутствии более сильного основания – гидроксида калия, что связано со значительно более низкой электронодонорностью положения 2 индола и стерическими препятствиями, создаваемыми метильными группами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены в ДМСО- $d_6$  на приборе Varian VXR-300 (300 МГц), внутренний стандарт ТМС, ИК спектры – на приборе UR-20 в таблетках КВг. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–ацетон, 5:1.

**Электрофильное замещение** (общая методика). Раствор (5.00 ммоль) фенилглиоксиля или его гидрата и (5.00 ммоль) 3-замещенного индола в 8 мл бензола выдерживают при комнатной температуре или кипятят (схема). Бензол упаривают в вакууме. Остаток кристаллизуют из указанного растворителя.

**1-(3-Метилиндол-1-ил)-2-фенилэтан-1,2-дион (1).** Белые иглы (гексан). Т. пл. 93–94 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3115, 3080, 2950, 1695, 1615, 1475, 1400, 1360, 1285, 1205, 1120, 980. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.19 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$  Ind); 7.04 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-5 Ind); 7.05–7.15 (3H, м, H-2,4,7 Ind); 7.18 (1H, т,  $J = 7.5$ , H-6 Ind), 7.45 (2H, т,  $J = 7.5$ , H-3,5 Ph); 7.60 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-4 Ph); 7.98 (2H, д,  $J = 7.5$ , H-2,6 Ph). Найдено, %: C 77.53; H 4.95.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 77.55; H 4.98.

**1-(3-Метил-2-этилиндол-1-ил)-2-фенилэтан-1,2-дион (2).** Желтые иглы (гексан). Т. пл. 135–136 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3080, 2987, 2961, 2893, 1705, 1610, 1480, 1408, 1345, 1286, 1239, 1190, 1110, 1055, 990. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, т,  $J = 7.8$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.18 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$  Ind); 2.89 (2H, кв,  $J = 7.8$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 6.98 (1H, т,  $J = 6.9$ , H-5 Ind); 7.11 (1H, т,  $J = 6.9$ , H-6 Ind); 7.32 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-4 Ind); 7.35 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-7 Ind); 7.41 (2H, т,  $J = 7.5$ , H-3,5 Ph); 7.54 (1H, д,  $J = 7.5$ , H-4 Ph); 7.84 (2H, д,  $J = 7.5$ , H-2,6 Ph). Найдено, %: C 78.27; H 5.79.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 78.33; H 5.88.

**1-[3-(Диметилгидразонометил)-1H-индол-2-ил]-2-фенилэтан-1,2-дион (3).** Красный порошок (гексан). Т. пл. 140–141 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3344, 2970, 2890, 1694, 1550, 1482, 1355, 1315, 1234, 1188, 1077. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.82 (6H, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 7.07 (1H, т,  $J = 6.9$ , H-5 Ind); 7.32 (1H, т,  $J = 6.9$ , H-6 Ind); 7.43 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-4 Ind); 7.60 (2H, т,  $J = 7.2$ , H-3,5 Ph); 7.74 (1H, д,  $J = 7.2$ , H-4 Ph); 7.96 (2H, д,  $J = 7.2$ , H-2,6 Ph); 8.27 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-7 Ind); 11.79 (1H, с, NH). Найдено, %: C 71.35; H 5.30.  $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 71.46; H 5.37.

**2-(1,3-Диметил-1H-индол-2-ил)-2-гидрокси-1-фенилэтанон (4).** Желтый порошок (этанол). Т. пл. 142–143 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3450, 3115, 3080, 2960, 2885, 1695, 1617, 1474, 1400, 1360, 1285, 1205, 1110, 1052, 983. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.24 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$  Ind); 3.70 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$  Ind); 5.95 (1H, д,  $J = 5.5$ ,  $\text{CHOH}$ ); 6.45 (1H, д,  $J = 5.5$ ,  $\text{CHOH}$ ); 6.98 (1H, т,  $J = 5.1$ , H-5 Ind); 7.12 (1H, т,  $J = 5.1$ , H-6 Ind); 7.33 (1H, д,  $J = 5.1$ , H-4 Ind); 7.40–7.50 (3H, м, H-3,5 Ph, H-7 Ind); 7.52 (1H, д,  $J = 6.9$ , H-4 Ph); 7.86 (2H, д,  $J = 6.9$ , H-2,6 Ph). Найдено, %: C 77.33; H 6.11.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 77.40; H 6.13.

**1-(1,3-Диметил-1H-индол-2-ил)-2-гидрокси-2-фенилэтанон (5).** Раствор 1.50 ммоль  $\alpha$ -бензоина **4** и 1.80 ммоль гидроксида калия кипятят в 6 мл этанола. Растворитель упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из водного этанола. Светло-оранжевый порошок. Т. пл. 145–146 °С. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3480, 3090, 2970, 1700, 1620, 1510, 1465, 1445, 1365, 1220, 950. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.34 (3H, с, 3- $\text{CH}_3$  Ind); 3.87 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$  Ind); 6.05 (1H, д,  $J = 5.5$ ,  $\text{CHOH}$ ); 6.42 (1H, д,  $J = 5.5$ ,  $\text{CHOH}$ ); 7.22 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-5 Ind); 7.27 (1H, т,  $J = 7.8$ , H-6 Ind); 7.28 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-4 Ind); 7.30 (1H, д,  $J = 7.8$ , H-7 Ind); 7.38 (2H, т,  $J = 8.7$ , H-3,5 Ph); 7.49 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-4 Ph); 7.63 (2H, д,  $J = 8.7$ , H-2,6 Ph). Найдено, %: C 77.36; H 6.09.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ . Вычислено, %: C 77.40; H 6.13.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Украины (№ госрегистрации 0104U000476).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. A. Joule, in *Heterenes and Related Ring Systems: Fused Five-Membered Heterenes with One Heteroatom*, E. J. Thomas (Ed.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2000, **10**, p. 361.
2. R. J. Sundberg, *Indoles*, Acad. Press, San Diego, 1996.
3. H. Düpp, D. Düpp, U. Langer, B. Gerding, in *Heteroarenes I, Pt 2*, R. P. Kreher (Ed.), 1655

- Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994, **E6b**, p. 546.
4. A. M. Lobo, S. Prabhakar, *J. Heterocycl. Chem.*, **39**, 429 (2002).
  5. S. Hibino, T. Choshi, *Natur. Prod. Rep.*, **19**, 148 (2002).
  6. U. Pindur, T. Lemster, *Curr. Med. Chem.*, **8**, 1681 (2001).
  7. J. Bonjoch, D. Sole, *Chem. Rev.*, **100**, 3455 (2000).
  8. M. Lounasmaa, P. Hanhinen, M. Westersund, in *Alkaloids: Chemistry and Biology*, G. A. Cordell (Ed.), Acad. Press, New York, 1999, **52**, p. 103.
  9. J. W. Huffman, *Curr. Med. Chem.*, **6**, 705 (1999).
  10. A.-U. Rahman, A. Basha, *Indole Alkaloids*, Harwood Acad. Press, Amsterdam, 1998.
  11. В. А. Будылин, Л. Г. Юдин, А. Н. Кост, *ХГС*, 1181 (1980).
  12. A. H. Jackson, P. Smith, *Tetrahedron*, **24**, 2227 (1968).
  13. A. H. Jackson, B. Naidoo, A. E. Smith, A. S. Bailey, A. S. Vandrevala, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 779 (1978).
  14. M. Pal, R. Dakarapu, S. Radakanti, *J. Org. Chem.*, **69**, 2913 (2004).
  15. S. P. Ivonin, A. V. Lapandin, A. A. Anishchenko, V. G. Shtamburg, *Synth. Commun.*, **34**, 451 (2004).
  16. A. A. Tolmachev, S. P. Ivonin, A. A. Anishchenko, A. M. Pinchuk, *Heteroatom Chem.*, **9**, 461 (1998).
  17. R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Synlett*, 1228 (2000).
  18. С. П. Ивонин, А. В. Лапандин, В. Г. Штамбург, *ХГС*, 187 (2004).

Днепропетровский национальный  
университет,  
Днепропетровск 49050, Украина  
e-mail: ivonin@dp.ukrtel.net

Поступило в редакцию 07.06.2004