

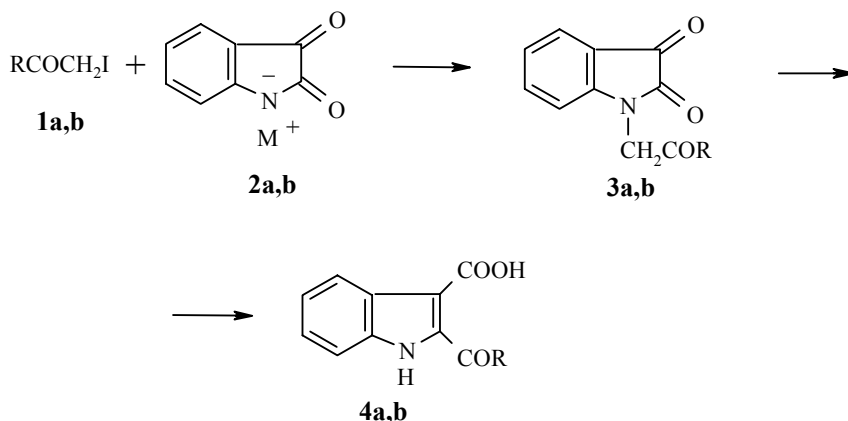
М. А. Рехтер

**ПРЯМОЕ N-АЛКИЛИРОВАНИЕ ИЗАТИНА
ГАЛОГЕНМЕТИЛКЕТОНАМИ**

Описаны синтезы 1-(2-оксоалкил)индолин-2,3-дионов в ДМФА и твердой фазе.

Ключевые слова: галогенметилкетоны, изатин, 1-(2-оксоалкил)индолин-2,3-дионы.

Изатины могут взаимодействовать с галогенметилкетонами по группе β -СО или NH. Если реакция начинается с N-алкилирования, то образующиеся продукты гладко изомеризуются в 2-ацилиндол-3-карбоновые кислоты в мягких условиях, что обусловлено легко протекающим раскрытием 5-членного цикла изатина в водных растворах щелочей и спиртовых растворах алкоголятов натрия [1].



1, 3, 4, a R = Ph, b R = Me; 2 a M = Na, b M = Li

В реакции по группе β -СО в результате конденсации Дарзана образуются эпосикетоны, 5-членный цикл которых при большой концентрации щелочи и высокой температуре раскрывается, и вместо упомянутых кислот выделяют в основном продукты их декарбоксилирования [2], поэтому, как указано в обзоре [1], прямое N-алкилирование изатинов галогенметилкетонами является приоритетным направлением исследований. Ранее [3] было описано N-алкилирование

изатина α -бромкетонами в апротонных растворителях (бензоле, толуоле) в присутствии слабоосновных конденсирующих реагентов (пиридина, триэтиламина, поташа). Следует отметить, что в указанных растворителях растворимость изатина очень ограничена.

В настоящей работе показаны возможности осуществления указанной реакции двумя путями: в полярном растворителе (ДМФА) и в твердой фазе. В первом случае в качестве N-алкилирующего реагента использовался фенацилоидид (**1a**), из-за меньшей по сравнению с его хлор- и броманалогами склонности к генерированию карбаниона $\text{RCOC}^-\text{H NaI}$, быстро реагирующего с группой β -CO. Добавление к раствору кетона **1a** в ДМФА при -10 – -15 °C раствора в том же растворителе изатиннатрия (**2a**) или изатинлития (**2b**) (полученных из эквимольных количеств изатина и гидрида соответствующего металла) привело к N-фенацилизатину **3a** с выходами 46 и 38% соответственно. Во втором случае в результате перемешивания иодацетона (**1b**) с солью **2a** (молярное соотношение **1b**–**2a**, 1:1.5) при 20 °C в течение 5 сут был получен N-ацетонизатин (**3b**) с выходом 40%. Такой результат указывает на необходимость оптимизации описанного процесса. Строение продуктов **3a,b** подтверждено их превращением в 2-ацилиндол-3-карбоновые кислоты **4a,b** соответственно.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Фенацилоидид (1a). В 25–30 мл абсолютного ДМФА при -10 °C последовательно добавляют 25–30 ммоль фенацилбромид или фенацилхлорид, 50 ммоль KI или безводного NaI и полученную смесь выдерживают ~16 ч при той же температуре. Реакционную смесь используют для N-алкилирования изатина без выделения иодида **1a**.

N-Фенацилизатин (3a). Взвесь соли **2a** или **2b**, приготовленной по методике работы [4] из 30 ммоль изатина и 30 ммоль NaH (LiH), в 75 мл безводного ДМФА прибавляют порциями при -10 – -15 °C и перемешивании к раствору фенацилоидид так, чтобы каждая предыдущая порция прореагировала до прибавления последующей (контроль с помощью ТСХ на пластинках Silufol, элюент бензол–ацетон, 4:1). После окончания добавления соли **2** реакционную массу перемешивают 1 ч при той же температуре, затем охлаждение прекращают и при комнатной температуре выливают смесь в 10-кратный объем воды, подкисляют до pH 1, выделившийся осадок отфильтровывают и с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент бензол–ацетон, 4:1) из осадка выделяют 3.66 г (46%) продукта **3a** (в случае соли **2a**) или 3.02 г (38%) того же продукта (в случае соли **2b**). Т. пл. 144 – 145 °C (т. пл. 145 – 146 °C [5]).

N-Ацетонизатин (3b). Тщательно перемешивают 3.38 г (20 ммоль) соли **2a** с 5.52 г (30 ммоль) свежеперегнанного иодацетона. Полученную смесь выдерживают 5 сут в колбе с хлоркальциевой трубкой при комнатной температуре, затем экстрагируют сухим бензолом, экстракт упаривают, из остатка колоночной хроматографией на силикагеле (элюент бензол) выделяют 1.62 г (40%) продукта **3b**. Т. пл. 154 – 156 °C (т. пл. 156 – 157 °C [6]).

2-Бензолиндол-3-карбоновая кислота (4a). Растворяют 2.65 г (10 ммоль) соединения **3a** в 100 мл 80% этанола, содержащего 5 г NaOH, выдерживают 3 ч при ~ 20 °C, затем подкисляют соляной кислотой до pH 1, осадок кислоты **4a** отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 87%. Т. пл. 218 – 219 °C (т. пл. 218 – 219 °C [7]).

2-Ацетиллиндол-3-карбоновая кислота (4b). Получают по методике работы [6]. Выход 73%. Т. пл. 217 – 218 °C (т. пл. 217 – 218 °C [6]).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. А. Рехтер, *ХГС*, 1170 (1998).
2. В. S. C. Black, С. Н. Wong, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 200 (1980).
3. О. М. Радул, В. Я. Плынгэу, С. М. Буханюк, *Тез. докл. I Всерос. конф. по химии гетероциклов*, Суздаль, 2000, 326.
4. G. Tassoni, P. P. Riggetti, G. Desimoni, *J. Prakt. Chem.*, **315**, 339 (1973).
5. Г. И. Жунгиету, В. И. Горгос, М. А. Рехтер, А. И. Корпань, *Изв. АН МССР. Сер. биол. хим. наук*, № 3, 67 (1980).
6. Г. И. Жунгиету, Л. М. Зорин, М. А. Рехтер, *Изв. АН МССР. Сер. биол. хим. наук*, № 2, 59 (1981).
7. М. А. Рехтер, Ф. З. Макаев, Ф. В. Бабилев, Г. Н. Грушецкая, С. В. Рудаков, *ХГС*, 483 (1996).

*Институт биологической защиты
растений АН Республики Молдова,
Кишинев MD-2060*

*Поступило в редакцию 19.05.2003
После доработки 23.03.2005*
