

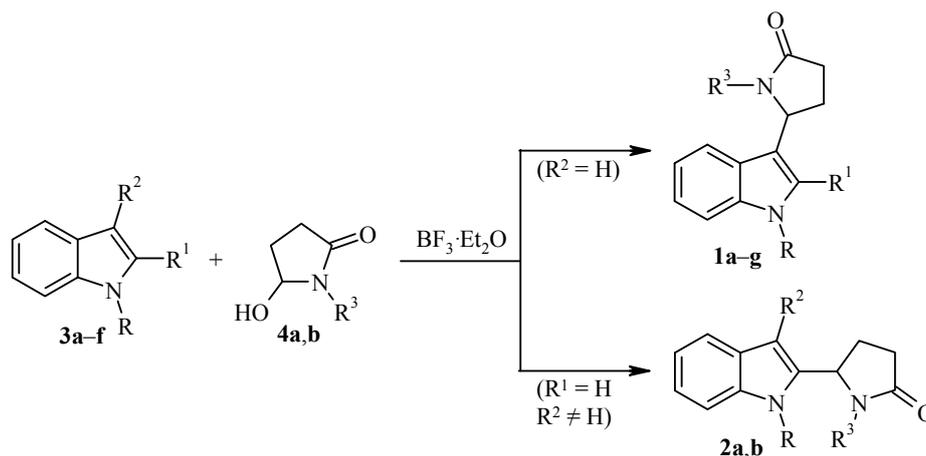
Н. Е. Мысова^а, А. Э. Ковров, А. В. Садовой*,
Л. А. Свиридова, Г. А. Голубева, Н. И. Ворожцов

**СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
НОВЫХ 1-АЛКИЛ-5-(ИНДОЛ-2(3)-ИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-ОНОВ**

Проведено исследование масс-спектрометрического поведения 1-алкил-5-(индол-2(3)-ил)пирролидин-2-онов и установлены закономерности их фрагментации. Определено, что продуктом взаимодействия *N*-метилиндола с 1-бензил-5-гидроксипирролидин-2-оном является 1-бензил-5-(1-метилиндол-3-ил)пирролидин-2-он.

Ключевые слова: 5-гидроксипирролидин-2-оны, индолы, амидоалкилирование, масс-спектрометрия.

В работе [1] мы сообщали о синтезе новых 1-алкил-5-(1*H*-индолил)пирролидин-2-онов **1**, **2** и установили, что данные соединения в процессе образования не подвергаются изомеризационной перегруппировке Планше.



1 a $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$; **b** $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$; **c** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$;
d $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$; **e** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = s\text{-Bu}$; **f** $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = s\text{-Bu}$;
g $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = s\text{-Bu}$; **2 a** $\text{R} = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$; **b** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Bn}$;
3 a $\text{R} = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Me}$; **b** $\text{R} = \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$; **c** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$;
d $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; **e** $\text{R} = \text{Me}$, $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$; **f** $\text{R} = \text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$;
4 a $\text{R}^3 = \text{Bn}$, **b** $\text{R}^3 = s\text{-Bu}$

Однако, продолжая наши исследования, мы обнаружили, что сигнал протона пиррольного кольца индола (6.88 м. д.) в спектре ЯМР ^1H соединения, синтезированного из *N*-метилиндола (**3e**) и 1-бензил-5-гидроксипирролидин-2-она (**4a**), находится почти точно посередине между положениями сигналов Н-3 (6.45 м. д.) и Н-2 (7.26 м. д.) в незамещённом индоле [2], а следовательно не позволяет установить положение вступившего заместителя в индольном ядре, т. е. сделать однозначный выбор между структурами **1d** и **2b** (табл. 1).

Для решения данного вопроса мы провели изучение масс-спектрального поведения серии соединений **1a–g** и соединения **2a**.

Синтез соединений **1a–g**, **2a** был осуществлён из индолов **3a–f** и 1-алкил-5-гидрокси-пирролидин-2-онов **4a,b** по методике, описанной в работе [1].

Предполагаемые схемы фрагментации соединений **1a–g**, **2a** под действием электронного удара представлены на рис. 1–3, последовательность нумерации фрагментарных ионов и количественные характеристики этого распада приведены в табл. 2, 3.

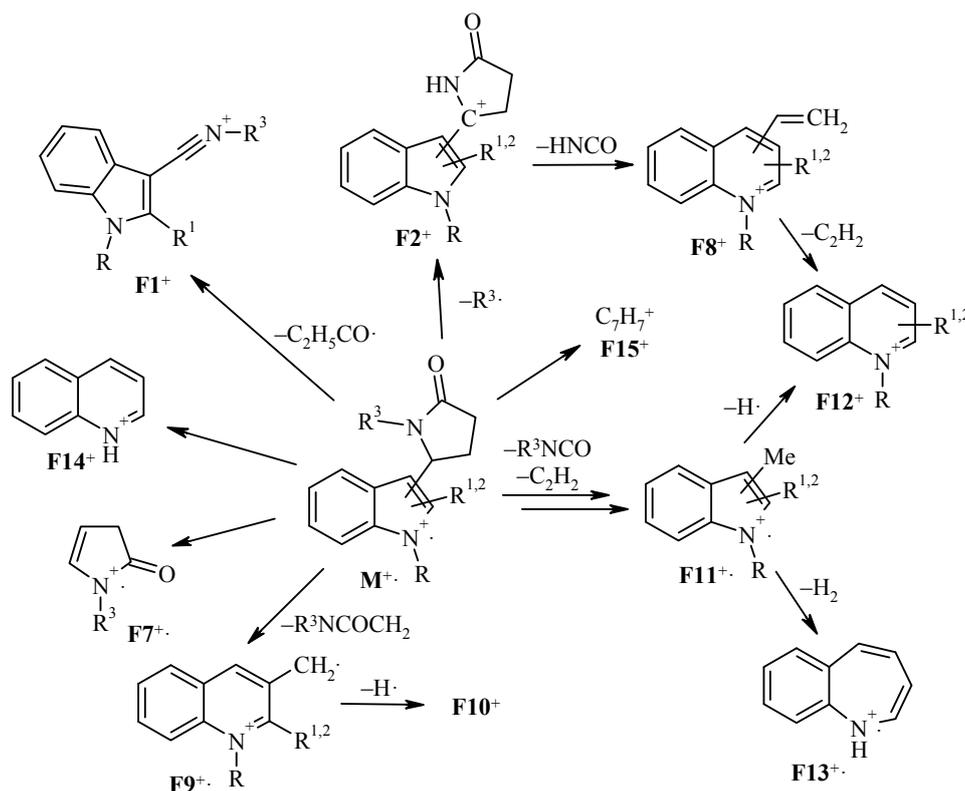


Рис. 1. Предполагаемая схема общих путей масс-спектральной фрагментации соединений **1a–g** и **2a**

Масс-спектральная фрагментация соединений **1e–g** отличается от фрагментации соединений **1a–d** большим разнообразием, дополнительные направления фрагментации представлены на рис. 2. Данные особенности обусловлены значительным отличием устойчивости *втор*-бутильного фрагмента от бензильного. Количественные характеристики дополнительных направлений фрагментации соединений **1e–g** приведены в табл. 3.

Из данных табл. 2 следует, что масс-спектральное поведение соединения **2a** подобно поведению соединений **1a–d**, но имеет два существенных отличия. Наиболее заметное из них – это наличие фрагментарных ионов **F3–F6**, схема образования которых вынесена на рис. 3. Однако, как следует из этого рисунка, данная особенность не может служить критерием выбора между соединениями **1d** и **2b**, поскольку она обусловлена не только локализацией пирролидинового фрагмента в положении 2 индола, но и отсутствием в индоле заместителя в положении 1.

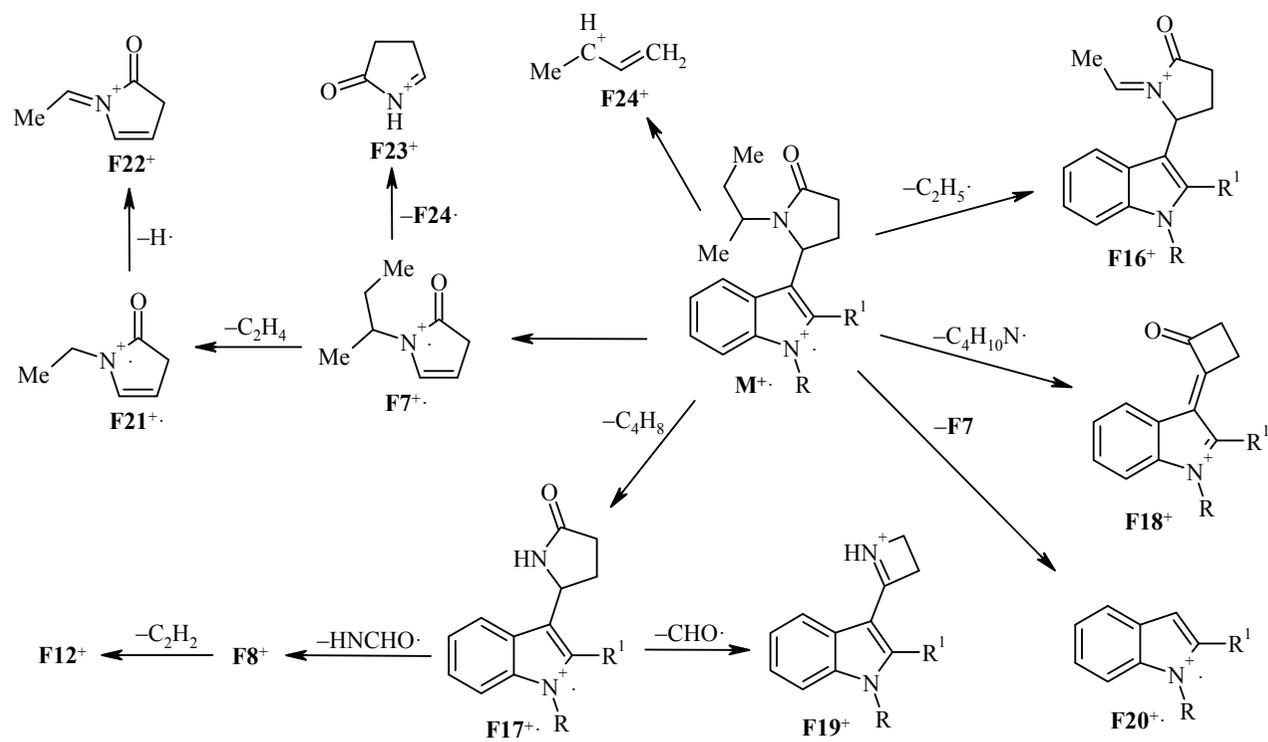


Рис. 2. Предполагаемая схема направлений масс-спектральной фрагментации соединений **1e-g**, обусловленных наличием втор-бутильной группы

Спектры ЯМР ^1H синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1a	2.06 (3H, с, CH_3); 2.20–2.39 (2H, м, 4'- CH_2); 2.58–2.67 (1H, м) и 2.70–2.78 (1H, м, 3'- CH_2); 3.41 (1H, д, $J = 14.5$) и 5.13 (1H, д, $J = 14.5$, PhCH_2N); 4.69 (1H, уш. т, $J = 7.3$, 5'-CH); 7.04 (2H, д, $J = 7.5$, H-2,6 Ph); 7.09 (1H, т, $J = 7.0$, H Ar); 7.18 (1H, т, $J = 7.6$, H Ar); 7.22–7.30 (3H, м, H Ar); 7.34 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.44 (1H, уш. д, $J = 7.5$, H Ar); 7.96 (1H, уш. с, NH)
1b	2.30–2.45 (2H, м, 4'- CH_2); 2.57–2.66 (1H, м) и 2.69–2.80 (1H, м, 3'- CH_2); 3.48 (1H, д, $J = 14.6$) и 5.12 (1H, д, $J = 14.6$, PhCH_2N); 4.89 (1H, т, $J = 7.9$, 5'-CH); 6.89–6.94 (2H, м, H Ar); 7.06–7.18 (6H, м, H Ar); 7.26–7.30 (1H, м, H Ar); 7.32–7.36 (3H, м, H Ar); 7.46 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.58 (1H, д, $J = 7.9$, H Ar); 8.21 (1H, уш. с, NH)
1c	2.25–2.36 (2H, м, 4'- CH_2); 2.48–2.60 (1H, м) и 2.60–2.73 (1H, м, 3'- CH_2); 3.54 (1H, д, $J = 14.7$) и 5.11 (1H, д, $J = 14.7$, PhCH_2N); 3.58 (0.3H, с) и 3.59 (2.7H, с, NCH_3); 4.53 (1H, т, $J = 7.8$, 5'-CH); 6.92–6.96 (2H, м, H Ar); 6.97–7.21 (5.4H, м, H Ar); 7.25–7.44 (5.6H, м, H Ar); 7.57 (1H, д, $J = 8.0$, H Ar)
1d	2.15–2.24 (1H, м) и 2.36–2.45 (1H, м, 4'- CH_2); 2.53–2.61 (1H, м) и 2.67–2.75 (1H, м, 3'- CH_2); 3.62 (1H, д, $J = 14.6$) и 5.08 (1H, д, $J = 14.6$, PhCH_2N); 3.79 (2.7H, с) и 3.80 (0.3H, с, NCH_3); 4.79 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 6.3$, 5'-CH); 6.88 (1H, с, H-2); 7.10–7.14 (3H, м, H Ar); 7.23–7.32 (4H, м, H Ar); 7.36 (1H, д, $J = 8.2$, H-4(7)); 7.47 (1H, д, $J = 8.0$, H-7(4))
1e	0.68–0.84 (3.8H, м), 1.10–1.20 (1.7H) и 1.46–1.57 (0.5H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_3$); 1.59–1.75 (2H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 2.16–2.47 (2H, м, 4'- CH_2); 2.42 (3H, с, 2- CH_3); 2.47–2.61 (1H, м) и 2.62–2.79 (1H, м, 3'- CH_2); 3.36–3.46 (0.47H, м) и 3.81–3.90 (0.53H, м, CHN); 3.68 (1.67H, с) и 3.69 (1.33H, с, NCH_3); 4.92–5.03 (1H, м, 5'-CH); 7.02–7.12 (1H, м, H Ar); 7.14–7.21 (1H, м, H Ar); 7.24–7.31 (1H, м, H Ar); 7.48 (0.47H, д, $J = 7.5$, H Ar); 7.52 (0.53H, д, $J = 7.9$, H Ar)
1f	0.58–0.65 (3H, м, CH_3CH_2); 0.67 (1.5H, д, $J = 6.9$) и 0.99 (1.5H, д, $J = 6.9$, CHCH_3); 1.08–1.18 (0.5H, м), 1.25–1.38 (1H, м) и 1.50–1.60 (0.5H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 2.31–2.62 (3H, м, 4'- CH_2 , 3'- CH_A); 2.68–2.87 (1H, м, 3'- CH_B); 3.32–3.41 (0.5H, м) и 3.77–3.86 (0.5H, м, CHN); 5.07–5.12 (1H, м, 5'-CH); 7.13 (1H, т. д. д, $J = 7.5$, $J = 3.1$, $J = 0.9$, H Ar); 7.21–7.26 (1H, м, H Ar); 7.38–7.56 (6H, м, H Ar); 7.59 (0.5H, уш. д, $J = 8.0$, $J = 7.9$) и 7.63 (0.5H, уш. д, $J = 8.0$, $J = 7.9$, H Ar); 8.28 (0.5H, уш. с) и 8.31 (0.5H, уш. с, NH)
1g	0.57–0.63 (3H, м, CH_3CH_2); 0.71 (1.42H, д, $J = 6.9$) и 1.01 (1.58H, д, $J = 6.9$, CHCH_3); 1.13–1.23 (0.60H, м), 1.31–1.38 (1H, м) и 1.55–1.62 (0.40H, м, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$); 2.27–2.56 (3H, м, 4'- CH_2 , 3'- CH_A); 2.58–2.85 (1H, м, 3'- CH_B); 3.27–3.35 (0.53H, м) и 3.74–3.83 (0.47H, м, CHN); 3.58 (1.42H, с) и 3.59 (1.58H, с, NCH_3); 4.75 (1H, т, $J = 7.7$, 5'-CH); 7.15 (1H, т. д. д, $J = 7.5$, $J = 2.1$, $J = 1.0$, H Ar); 7.24–7.30 (1H, м, H Ar); 7.31–7.39 (3H, м, H Ar); 7.47–7.57 (3H, м, H Ar); 7.60 (0.47H, с) и 7.65 (0.53H, уш. д, $J = 8.0$, H Ar)
2a	2.09 (3H, с, CH_3); 2.14–2.25 (1H, м) и 2.37–2.46 (1H, м, 4'- CH_2); 2.56–2.65 (1H, м) и 2.69–2.76 (1H, м, 3'- CH_2); 3.49 (1H, д, $J = 14.5$) и 5.08 (1H, д, $J = 14.5$, PhCH_2N); 4.79 (1H, т, $J = 7.6$, 5'-CH); 7.10–7.16 (3H, м, H Ar); 7.21 (1H, д. т, $J = 7.6$, $J = 1.2$, H Ar); 7.25–7.33 (3H, м, H Ar); 7.37 (1H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.55 (1H, уш. д, $J = 7.8$, H Ar); 8.96 (1H, уш. с, NH)

Количественные характеристики основных направлений фрагментации полученных соединений

Соединение	Массовые числа ионов, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)																
	M ⁺	F1 ⁺	F2 ⁺	F3 ⁺	F4 ⁺	F5 ⁺	F6 ⁺	F7 ⁺	F8 ⁺	F9 ⁺	F10 ⁺	F11 ⁺	F12 ⁺	F13 ⁺	F14 ⁺	F15 ⁺	Другие
1a	304 (100)	247 (6)	213 (20)	–	–	–	–	173 (51)	170 (34)	157 (52)	156 (10)	145 (19)	144 (16)	143 (6)	130 (7)	91 (41)	65 (5)
1b	366 (100)	309 (9)	275 (36)	–	–	–	–	173 (100)	232 (36)	219 (50)	218 (8)	–	206 (15)	–	–	91 (74)	204 (12), 193 (8), 145 (27), 117 (7), 104 (5), 65 (6), 57 (8), 55 (8)
1c	380 (100)	323 (10)	289 (16)	–	–	–	–	173 (100)	232 (22)	233 (26)	–	–	220 (11)	–	–	91 (31)	218 (13), 207 (5), 204 (5), 190 (6), 145 (24), 117 (5)
1d	304 (100)	247 (13)	213 (29)	–	–	–	–	173 (31)	170 (29)	157 (71)	156 (6)	145 (13)	144 (21)	143 (5)	130 (5)	91 (40)	171 (25), 117 (6), 115 (5), 77 (5), 65 (5)
1e	284 (100)	–	–	–	–	–	–	139 (61)	184 (89)	171 (22)	170 (12)	–	158 (17)	–	–	–	169 (10), 168 (9), 144 (7), 128 (6), 124 (5), 83 (6), 82 (8), 56 (10)
1f	332 (100)	–	–	–	–	–	–	139 (38)	232 (65)	219 (20)	218 (14)	–	206 (14)	–	–	–	230 (10), 204 (12), 151 (7), 108 (6)
1g	346 (100)	–	–	–	–	–	–	139 (74)	246 (66)	233 (19)	–	–	220 (16)	–	–	–	218 (17), 204 (7), 158 (7), 124 (6)
2a	304 (100)	247 (3)	213 (11)	199 (49)	198 (15)	197 (12)	184 (7)	–	170 (18)	157 (18)	156 (13)	145 (5)	144 (11)	143 (4)	130 (11)	91 (52)	106 (7)

* Приведены значения массовых чисел ионов с относительной интенсивностью не менее 5%.

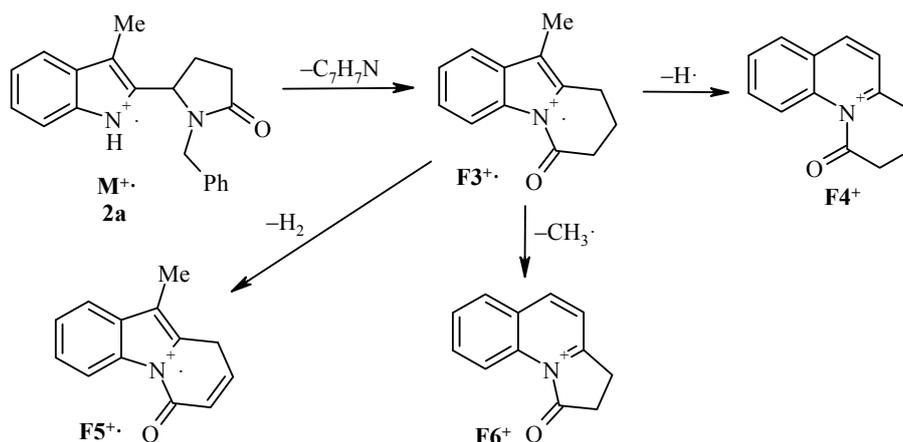


Рис. 3. Дополнительные направления масс-спектральной фрагментации соединения **2a**

Второе (и наиболее важное) отличие масс-спектра соединения **2a** заключается в отсутствии пика, отвечающего фрагментарному иону **F7**, который является интенсивным в спектрах всех соединений **1a–g** (табл. 2). Направление распада $\text{M}^+ \rightarrow \text{F7}$ можно считать процессом, обратным синтезу соединений **1a–g**. Поэтому можно предположить, что упомянутые выше перегруппировки типа Планше [3, 4] наблюдаются, когда в подобных молекулах в силу термодинамических и кинетических факторов выброс заместителя из одного положения индола и его вступление в другое положение по тому или другому механизму оказываются особенно облегченными. Из этого, по-видимому, следует, что в нашем случае образование 1-алкил-5-(индол-3-ил)пирролидин-2-онов **1** находится под кинетическим, а не термодинамическим контролем, в то время как 1-алкил-5-(индол-2-ил)пирролидин-2-оны **2** более стабильны термодинамически. Поскольку пик фрагментарного иона **F7** отсутствует только в спектре соединения **2a** и присутствует в спектрах всех остальных соединений, можно сделать вывод, что продукту взаимодействия *N*-метилиндола (**3e**) с 1-бензил-5-гидрокси-пирролидин-2-оном (**4a**) отвечает структура именно **1d**, а не **2b**.

Таким образом, можно считать установленным, что, как и в самом индоле [1], в случае *N*-метилиндола пирролидиноновый заместитель вступает в положение 3.

Т а б л и ц а 3

Количественные характеристики дополнительных направлений фрагментации соединений 1e–g

Соединение	Массовые числа ионов, m/z ($I_{\text{отн}}$, %)									
	M^+	F16^+	F17^+	F18^+	F19^+	F20^+	F21^+	F22^+	F23^+	F24^+
1e	284 (100)	255 (14)	228 (7)	212 (10)	199 (6)	145 (17)	111 (16)	110 (17)	84 (59)	55 (6)
1f	332 (100)	303 (56)	276 (27)	260 (12)	247 (10)	193 (15)	111 (7)	–	84 (38)	55 (7)
1g	346 (100)	317 (31)	290 (21)	274 (7)	261 (10)	207 (24)	111 (13)	110 (22)	84 (51)	55 (6)

* Приведены значения массовых чисел ионов с относительной интенсивностью не менее 5%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры электронного удара (70 эВ) получены на приборе VG 70-70E с прямым вводом образца в ионный источник. Элементный анализ синтезированных соединений проведён на CHN-анализаторе фирмы Carlo Erba ER-20. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9100 с запаянным капилляром. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 и Merck Silicagel 60 F₂₅₄ с закреплённым слоем силикагеля. Для очистки соединений методом колоночной хроматографии использовали силикагель фирмы Merck, 0.035–0.070 нм, диаметр пор 6 нм, 500 м²/г. Соединения **1a,d**, **2a** получены, как описано в работе [1], соединения **1b,c,e-g** – по аналогичной методике из соответствующих индолов и 1-алкил-5-гидрокси-пирролидин-2-онов.

1-Бензил-5-(2-фенил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (1b). Выход 83%, т. пл. 256–258 °С (Et₂O). Найдено, %: С 81.88; Н 6.27; N 7.26. C₂₅H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 81.94; Н 6.05; N 7.64.

1-Бензил-5-(1-метил-2-фенил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (1c). Выход 82%, т. пл. 167–168 °С (гексан). Найдено, %: С 81.93; Н 5.95; N 7.77. C₂₆H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 82.07; Н 6.36; N 7.36.

1-втор-Бутил-5-(1,2-диметил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (1e). Выход 49%, т. пл. 108–109 °С (гексан). Найдено, %: С 75.89; Н 8.36; N 10.02. C₁₈H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 76.02; Н 8.51; N 9.85.

1-втор-Бутил-5-(2-фенил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (1f). Выход 60%, т. пл. 209–210 °С (Et₂O). Найдено, %: С 79.61; Н 7.18; N 8.73. C₂₂H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 79.48; Н 7.28; N 8.43.

1-втор-Бутил-5-(1-метил-2-фенил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (1g). Выход 77%, т. пл. 126–128 °С (гексан). Найдено, %: С 79.88; Н 7.32; N 8.11. C₂₃H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 79.73; Н 7.56; N 8.09.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. В. Садовой, А. Э. Ковров, Г. А. Голубева, Л. А. Свиридова, *XTC*, 1505 (2010). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **46**, 1215 (2010).]
2. Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Афгольтер, *Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных*, пер. с англ., Мир, БИНОМ. Лаборатория знаний, Москва, 2006, с. 199.
3. Л. А. Свиридова, С. В. Афанасьева, Г. А. Голубева, П. Б. Терентьев, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 1207 (1990). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **26**, 1008 (1990).]
4. И. В. Длинных, Г. А. Голубева, И. Ф. Лещева, В. В. Нестеров, М. Ю. Антипин, Л. А. Свиридова, *XTC*, 1323 (2004). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **40**, 1142 (2004).]

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия
e-mail: sadovoy@mail.ru

Поступило 3.05.2012

^a Институт элементоорганических соединений
им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 2, Москва 119991, Россия
e-mail: nemysova@yandex.ru