

Ш. А. Самсония, И. Ш. Чикваидзе, Т. Г. Нариндошвили,
Н. Н. Суворов

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

141*. СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ 2-АРИЛИНДОЛОВ

По реакции Э. Фишера синтезированы 2-(дифенилметан-4-ил)- и 2-(дибензил-4-ил)индолы. Проведены реакции азосочетания, формилирования и нитрозирования. Получены соответствующие 3-замещенные производные.

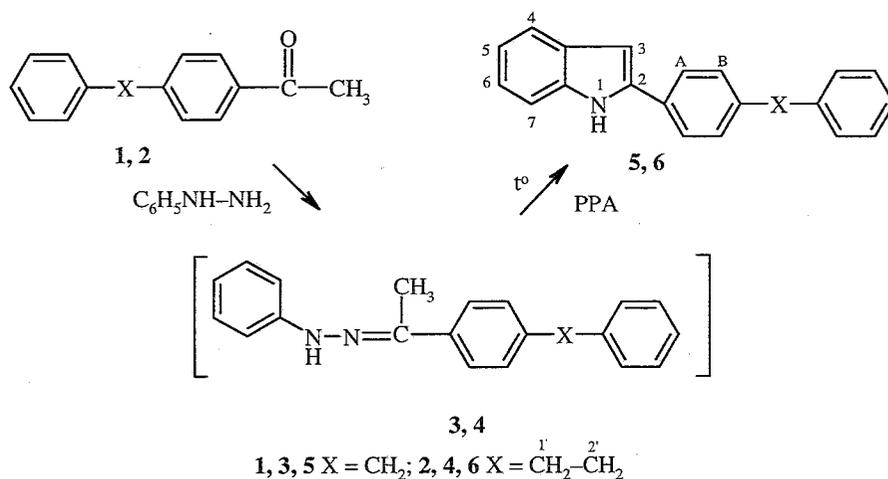
Ключевые слова: арилиндолы, индолизация, реакции азосочетания, формилирования и нитрозирования.

2-Фенилиндол и его производные, обладающие специфическими свойствами, составляют важную группу индольных соединений, представляющих большой интерес с точки зрения различных областей науки и техники [2, 3], в том числе и медицины [4–6].

С целью поиска новых производных индола с полезными свойствами нами синтезированы 2-(дифенилметан-4-ил)индол (**5**) и 2-(дибензил-4-ил)индол (**6**) из фенилгидразонов **3**, **4** по реакции Э. Фишера.

Арилиндолы **5**, **6** получены из соответствующих кетонов **1**, **2** и фенилгидразина в ПФК при 100 и 110 °С без выделения промежуточных гидразонов **3**, **4**. Выходы этих соединений после очистки составляют 25 и 40% соответственно.

В спектре ЯМР ¹H 2-(дифенилметан-4-ил)индола (**5**) (табл. 1) сигналы протонов 4-Н и 7-Н индольного фрагмента регистрируются в виде дублета дублетов при 7.50 и 7.35 м. д. соответственно. Сигналы протонов 5-Н и



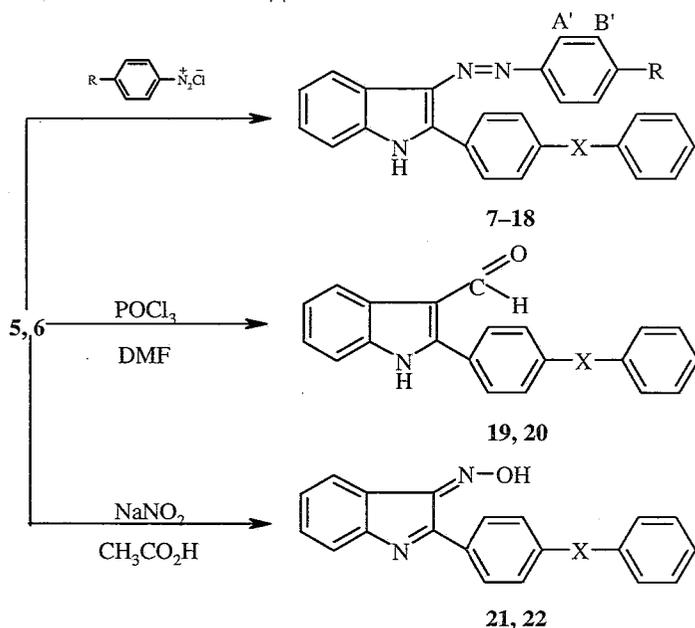
* Сообщение 140 см [1].

6-Н (6.97 и 7.07 м. д.) проявляются в виде триплета дублетов. Сигнал протона 3-Н проявляется в виде дублета при 6.82 м. д. Слабополюный сигнал при 11.45 м. д. нами отнесен к протону NH. Протоны первого ядра дифенилметана дают характерные для протонов *p*-дизамещенного бензола два дублетных сигнала при 7.77 и 7.31 м. д., последний частично перекрывается мультиплетом протонов второго бензольного кольца. Синглет протонов мостиковой метиленовой группы проявляется при 3.97 м. д.

Спектр ЯМР ^1H 2-(дибензил-4-ил)индола (6) (табл. 1) похож на спектр 2-(дифенилметан-4-ил)индола (5). Синглетный сигнал (2.92 м. д.) протонов мостиковой группы $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ по интенсивности соответствует четырем протонам. Одинаковые величины химических сдвигов этих протонов и отсутствие спин-спинового взаимодействия, по нашему мнению, можно объяснить одинаковой степенью экранирования со стороны ароматических ядер.

Изучены реакции азосочетания арилиндолов 5, 6 с хлоридами фенилдиазония и его *p*-Cl, *p*-NO₂, *p*-COOH, *p*-COOCH₃, *p*-SO₂-NH₂ производных. Лучшие результаты достигнуты при проведении реакции в разбавленных растворах при pH 6–7 (табл. 2). Формилирование по Вильсмейеру–Хааку 2-арилиндолов 5, 6 проведено при 40 °С с 70–75% выходом.

Нитрозирование арилиндолов 5, 6 в уксусной кислоте при 20 °С приводит к получению нитрозосоединений 21, 22 (желтые кристаллы) с почти количественным выходом.



1, 3, 5, 7–12, 19, 21 X = CH₂; 2, 4, 6, 13–18, 20, 22 X = CH₂-CH₂; 7, 13 R = H;
 8, 14 R = Cl; 9, 15 R = NO₂; 10, 16 R = SO₂NH₂; 11, 17 R = COOCH₃; 12, 18 R = COOH

В электронных спектрах азосоединений 8, 14 (рис. 1 и 2) наблюдается гипсохромный сдвиг длинноволнового максимума на 31 и 20 нм по сравнению с аналогичным максимумом фенилазопроизводных 7, 13. В спектрах соединений 9–12, 15–18 наблюдается батохромный сдвиг этого максимума,

Спектральные данные соединений 5-22

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)	Спектр ЯМР $^1\text{H}^*$, м. д	J , Гц
1	2	3	4	5
5	3425 (NH)	214 (4.48); 247 (4.28); 315(4.42)	11.45 (1H, с, NH); 6.82 (1H, д, 3-H); 7.50 (1H, д, 4-H); 6.97 (1H, д, т, 5-H); 7.07 (1H, д, 6-H); 7.35 (1H, д, 7-H); 7.77 (2H, д, AH); 7.31 (2H, д, BH); 7.20-7.32 (5H, м, C_6H_5); 3.97 (2H, с, CH_2)	$J_{13} = 1.73$; $J_{46} = J_{57} = 1.16$; $J_{45} = J_{67} = 8.11$; $J_{AB} = 8.11$
6	3452 (NH)	210 (4.40); 247 (4.18); 315 (4.30)	11.45 (1H, с, NH); 6.84 (1H, д, 3-H); 7.50 (1H, д, 4-H); 6.98 (1H, д, т, 5-H); 7.06 (1H, д, т, 6-H); 7.38 (1H, д, 7-H); 7.76 (1H, д, AH); 7.30 (2H, д, BH); 7.18-7.28 (5H, м, C_6H_5); 2.92 (4H, с, CH_2CH_2)	$J_{13} = 1.36$; $J_{46} = J_{56} = 1.14$; $J_{45} = J_{67} = 8.0$; $J_{AB} = 7.96$
7	3455 (NH); 1460 (N=N)	209 (4.43); 253 (4.27); 300 (4.35); 406 (4.44)	12.30 (1H, с, NH); 8.48 (1H, д, 4-H); 7.20-7.56 (11H, 5-H+7-H, B'H, C'H, C_6H_5); 7.80 (2H, д, AH); 7.47 (2H, д, BH); 8.10 (2H, д, A'H); 4.05 (2H, с, CH_2)	$J_{AB} = 7.52$; $J_{A'B'} = 7.96$ $J_{45} = 7.52$
8	3420 (NH); 1425 (N=N)	211 (4.56); 254 (4.40); 302 (4.50); 375 (4.26)	8.62 (1H, с, NH); 7.92 (1H, д, 4-H); 7.20-7.39 (12H, м, 5-H+7-H, AH, BH, C_6H_5); 7.44 (2H, д, A'H); 7.81 (2H, д, B'H); 4.06 (2H, с, CH_2)	$J_{A'B'} = 8.40$
9	3345 (NH); 1420 (N=N); 1330 (NO_2)	209 (4.34); 289 (4.24); 465 (4.21)	12.61 (1H, с, NH); 8.60 (1H, д, 4-H); 7.21-7.49 (7H, м, 5-H, 6-H, C_6H_5); 7.63 (1H, д, 7-H); 8.21 (2H, д, AH); 7.58 (2H, д, BH); 8.03 (2H, д, A'H); 8.44 (2H, д, B'H); 4.05 (2H, с, CH_2)	$J_{AB} = 8.0$; $J_{67} = J_{45} = 8.0$ $J_{A'B'} = 8.11$
10	3325 (NH); 1450 (N=N); 1360 (SO_2)	210 (4.57); 254 (4.44); 299 (4.56); 416.6 (4.52)	12.47 (1H, с, NH); 8.48 (1H, д, 4-H); 7.20-7.34 (7H, м, 5-H, 6-H, C_6H_5); 7.51 (1H, д, 7-H); 7.91 (2H, д, AH); 7.89 (2H, д, BH); 8.10 (2H, д, A'H); 7.48 (2H, д, B'H); 7.41 (2H, с, NH_2); 4.06 (2H, с, CH_2)	$J_{AB} = 7.96$; $J_{A'B'} = 8.4$ $J_{45} = 7.08$
11	3340 (NH); 1700 (CO); 1420 (N=N)	211 (4.49); 250 (4.31); 308 (4.41); 426 (4.13)	12.47 (1H, с, NH); 8.48 (1H, д, 4H); 7.20-7.34 (7H, м, 5-H, 6-H, C_6H_5); 7.51 (1H, д, 7-H); 8.10 (2H, д, AH); 7.48 (2H, д, BH); 8.10 (2H, д, A'H); 7.88 (2H, д, B'H); 3.88 (3H, с, CH_3); 4.06 (2H, с, CH_2)	$J_{A'B'} = 8.4$; $J_{AB} = 7.96$ $J_{45} = 7.08$
12	3400 (NH); 1680 (CO); 1410 (N=N)	211 (4.51); 255 (4.31); 303 (4.40); 416.6 (4.35)	12.46 (1H, с, NH); 8.49 (1H, д, 4-H); 7.20-7.34 (7H, м, 5-H, 6-H, C_6H_5); 7.51 (1H, д, 7-H); 8.07 (2H, д, AH); 7.49 (2H, д, BH); 8.10 (2H, д, A'H); 7.87 (2H, д, B'H); 12.99 (1H, с, OH); 4.06 (2H, с, CH_2)	$J_{AB} = 8.4$; $J_{A'B'} = 8.84$
13	3400 (NH); 1455 (N=N)	208 (4.67); 250 (4.48); 298 (4.57); 400 (4.39)	12.32 (1H, с, NH); 8.48 (1H, д, 4-H); 7.20-7.34 (11H, 5H+7-H, B'H, C'H, C_6H_5); 7.81 (2H, д, AH); 7.48 (2H, д, BH); 8.08 (2H, д, A'H); 2.98 (4H, с, CH_2CH_2)	$J_{AB} = 7.52$; $J_{A'B'} = 8.40$ $J_{45} = 7.96$

1	2	3	4	5
14	3460 (NH); 1430 (N=N)	209 (4.58); 252 (4.39); 300 (4.44); 380 (4.36)	—	—
15	3360 (NH); 1420 (N=N); 1320 (NO ₂)	207 (4.43); 286 (4.21); 265 (4.14)	8.76 (1H, с, NH); 8.63 (1H, д, 4-H); 7.18–7.48 (8H, м, 5-H+7-H, C ₆ H ₅); 7.96 (2H, д, AH); 7.32 (2H, д, BH); 7.93 (2H, д, A'H); 8.35 (2H, д, B'H); 3.70 (4H, с, CH ₂ -CH ₂)	$J_{A'B'} = 8.88$
16	3300 (NH); 1430 (N=N); 1370 (SO ₂)	210 (4.54); 252 (4.36); 303 (4.41); 416.6 (4.35)	12.49 (1H, с, NH); 8.49 (2H, д, 4-H); 7.20–7.32 (7H, м, 5-H, 6-H, C ₆ H ₅); 7.51 (1H, д, 7-H); 7.96 (2H, д, AH); 7.91 (2H, д, BH); 8.08 (2H, д, A'H); 7.48 (2H, д, B'H); 7.43 (2H, с, NH ₂); 2.99 (4H, с, CH ₂ CH ₂)	$J_{A'B'} = 8.4$; $J_{AB} = 8.84$ $J_{45} = 7.96$
17	3300 (NH); 1690 (CO); 1410 (N=N)	210 (4.73); 254 (4.58); 303 (4.63); 426 (4.60)	12.51 (1H, с, NH); 8.62 (1H, д, 4H); 7.27–7.45 (7H, м, 5-H, 6-H, C ₆ H ₅); 7.62 (1H, д, 7-H); 8.17 (2H, д, AH); 7.59 (2H, д, BH); 8.22 (2H, д, A'H); 7.98 (2H, д, B'H); 4.00 (3H, с, CH ₃); 3.15 (4H, с, CH ₂ CH ₂)	$J_{A'B'} = 8.0$; $J_{45} = 7.52$
18	3450 (NH); 1670 (CO); 1420 (N=N)	210 (4.55); 252 (4.36); 303 (4.41); 416.6 (4.36)	12.48 (1H, с, NH); 8.50 (1H, д, 4-H); 7.51 (1H, д, 7-H) 7.19...7.32 (7H, м, 5-H, 6-H, C ₆ H ₅); 8.09 (2H, д, AH); 7.49 (2H, д, BH); 8.09 (2H, д, A'H); 7.86 (2H, д, B'H); 12.99 (1H, с, OH); 2.98 (4H, с, CH ₂ CH ₂)	$J_{AB} = 8.4$; $J_{45} = 7.96$
19	3140 (NH); 1620 (CO)	212 (4.41); 225 (4.32); 261 (4.54); 318 (4.22)	10.01 (1H, с, NH); 8.34 (1H, д, 4-H); 7.05–7.41 (8H, м, 5-H+7-H, C ₆ H ₅); 7.49 (2H, д, AH); 7.28 (2H, д, BH); 8.78 (1H, с, CHO); 4.04 (2H, с, CH ₂)	$J_{AB} = 8.4$
20	3150 (NH); 1630 (CO)	211 (4.46); 226 (4.41); 260 (4.40); 317 (4.06)	10.10 (1H, с, NH); 8.44 (1H, д, 4-H); 7.40 (1H, т, 5-H); 7.21–7.37 (7H, м, 6-H, 7-H, C ₆ H ₅); 7.58 (2H, д, AH); 7.20 (2H, д, BH); 8.62 (1H, с, CHO); 3.01 (2H, т, 2'-CH ₂) 3.03 (2H, т, 1'-CH ₂)	$J_{AB} = 7.6$; $J_{1'2'} = 11.0$
21	3300–3600; ш. п. (OH)	209 (4.31); 225 (3.97); 268 (4.42)	13.81 (1H, с, OH); 8.20 (1H, д, 4-H); 7.25–7.58 (7H, м, 5-H, 6-H, C ₆ H ₅); 7.48 (1H, д, 7-H); 8.31 (2H, д, AH); 7.64 (2H, д, BH); 4.21 (2H, с, CH ₂)	$J_{AB} = 8.0$; $J_{45} = 8.0$
22	3300–3600; ш. п. (OH)	210 (4.33); 225 (3.99); 269 (4.53)	13.76 (1H, с, OH); 8.10 (1H, д, 4-H); 7.15–7.33 (6H, м, 5-H, C ₆ H ₅); 7.46 (1H, т, 6-H); 7.53 (1H, д, 7-H); 8.18 (2H, д, AH); 7.38 (2H, д, BH); 2.96 (2H, т, 2'-CH ₂); 2.94 (2H, т, 1'-CH ₂)	$J_{AB} = 7.96$; $J_{1'2'} = 12.0$

* Спектры соединений 5–7, 9–13, 16–18, 21, 22 сняты в ДМСО-d₆, а 8, 15, 19, 20 – в СНСl₃.

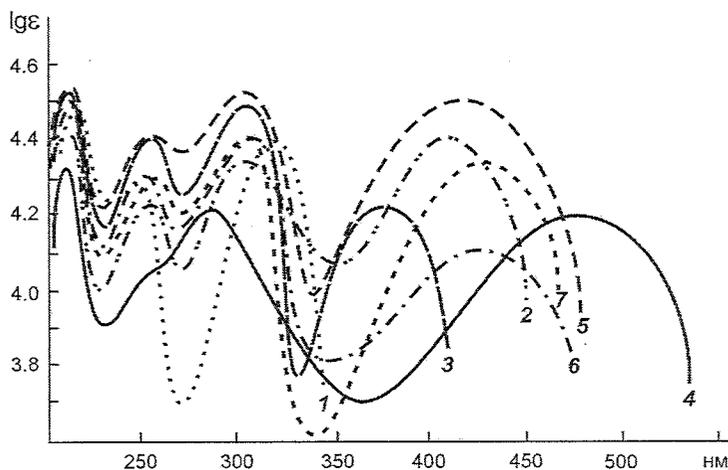


Рис. 1. Электронные спектры соединений 5 (1), 7-12 (2-7)

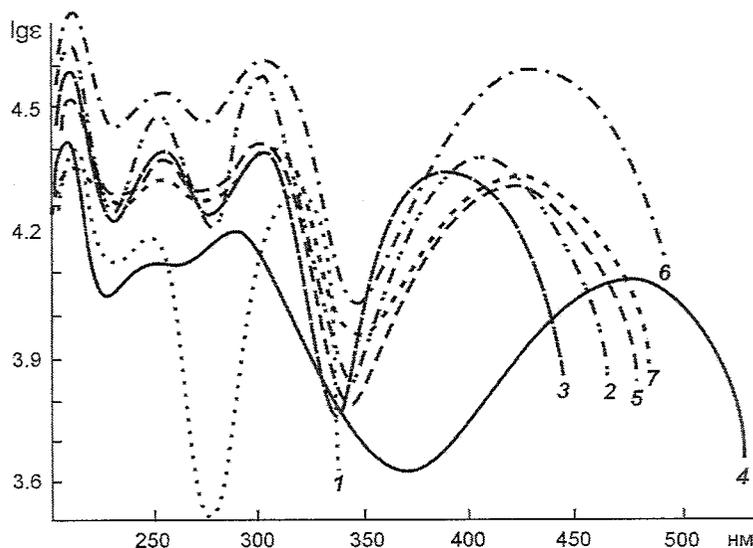


Рис. 2. Электронные спектры соединений 6 (1), 13-18 (2-7)

величина которого возрастает с увеличением электроакцепторной природы заместителя диазокомпоненты. Очевидно, что характер поглощения в спектрах соединений 8, 14 изменяется из-за положительного мезомерного эффекта атома хлора.

В ИК спектрах соединений 12-18 (табл. 1) имеются характерные полосы поглощения группы N=N при 1410-1460 см^{-1} .

В спектрах ЯМР ^1H соединений 7-22 (табл. 1) отсутствуют сигналы протонов 3-Н исходных арилиндолов. Величины химических сдвигов и мультиплетность остальных протонов соответствуют предложенным структурам 7-22. В спектре ЯМР ^1H 3-формил- и 3-нитропроизводных 20, 22 (табл. 1) сигналы мостиковой этиленовой группы проявляются в виде двух триплетов при 3.03; 3.01 и 2.96; 2.94 м. д. соответственно, что,

Характеристики синтезированных соединений 5–22

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С,	R_f^*	Выход, % (цвет)
		С	Н	N			
5	$C_{21}H_{17}N$	<u>89.1</u>	<u>6.10</u>	<u>4.80</u>	151–152	0.38 ^a	25 (бесцветный)
		89.00	6.00	4.90			
6	$C_{22}H_{19}N$	<u>88.8</u>	<u>6.40</u>	<u>4.80</u>	204–205	0.31 ^a	38 (бесцветный)
		88.9	6.40	4.70			
7	$C_{27}H_{21}N_3$	<u>83.10</u>	<u>5.50</u>	<u>10.81</u>	132–133	0.59 ^b	95 (оранжевый)
		83.70	5.45	10.85			
8	$C_{27}H_{20}ClN_3$	<u>76.10</u>	<u>4.76</u>	<u>9.89</u>	82–83	0.61 ^b	95 (оранжевый)
		76.80	4.74	9.96			
9	$C_{27}H_{20}N_4O_2$	<u>74.90</u>	<u>4.60</u>	<u>13.10</u>	249–250	0.54 ^b	95 (красный)
		75.00	4.62	12.96			
10	$C_{27}H_{22}N_4O_2S$	<u>69.48</u>	<u>4.80</u>	<u>11.97</u>	171–172	0.75 ^г	90 (красный)
		69.53	4.74	12.01			
11	$C_{29}H_{23}N_3O_2$	<u>77.90</u>	<u>5.38</u>	<u>9.41</u>	190–191	0.55 ^b	85 (красный)
		78.20	5.16	9.43			
12	$C_{28}H_{21}N_3O_2$	<u>78.00</u>	<u>4.84</u>	<u>9.80</u>	241–242	0.71 ^д	89 (красный)
		77.96	4.87	9.74			
13	$C_{28}H_{23}N_3$	<u>83.81</u>	<u>5.68</u>	<u>10.39</u>	131–132	0.58 ^e	95 (оранжевый)
		83.79	5.70	10.47			
14	$C_{28}H_{22}ClN_3$	<u>77.20</u>	<u>5.01</u>	<u>9.59</u>	124–125	0.71 ^б	95 (оранжевый)
		77.15	5.05	9.64			
15	$C_{28}H_{22}N_4O_2$	<u>75.12</u>	<u>4.97</u>	<u>10.72</u>	261–262	0.74 ^e	95 (красный)
		75.33	4.93	10.76			
16	$C_{28}H_{24}N_4O_2S$	<u>69.90</u>	<u>5.01</u>	<u>9.95</u>	200–201	0.74 ^г	90 (красный)
		70.00	5.00	10.00			
17	$C_{30}H_{25}N_3O_2$	<u>78.61</u>	<u>5.25</u>	<u>9.21</u>	180–181	0.51 ^б	89 (красный)
		78.43	5.41	9.15			
18	$C_{29}H_{23}N_3O_2$	<u>78.40</u>	<u>5.11</u>	<u>8.12</u>	248–249	0.78 ^г	85 (красный)
		78.20	5.16	8.09			
19	$C_{22}H_{17}NO$	<u>88.89</u>	<u>5.71</u>	<u>4.70</u>	179–180	0.85 ^з	70 (бесцветный)
		88.88	5.72	4.72			
20	$C_{23}H_{19}NO$	<u>88.73</u>	<u>6.12</u>	<u>4.50</u>	211–212	0.83 ^з	75 (бесцветный)
		88.74	6.11	4.52			
21	$C_{21}H_{16}N_2O$	<u>80.77</u>	<u>5.13</u>	<u>8.97</u>	220–221	0.73 ^ж	95 (желтый)
		80.76	5.11	8.98			
22	$C_{22}H_{18}N_2O$	<u>80.98</u>	<u>5.52</u>	<u>8.58</u>	259–260	0.72 ^ж	96 (желтый)
		80.97	5.53	8.57			

* Система для хроматографии: а – гексан–эфир, 12:1; б – гексан–эфир, 3:2; в – бензол; г – бензол–эфир, 1:1; д – бензол–эфир, 1:3; е – бензол–гексан, 1:3; з – бензол–ацетон, 5:1; ж – бензол–эфир, 6:1.

по нашему мнению, вызвано сильным электроноакцепторным влиянием формильной и изонитрозогруппы, приводящим к уменьшению степени экранирования группы $1-CH_2$. В остальных производных этого арилиндола 7–18, 19, 21 подобная картина не наблюдается, вероятно, из-за меньшего влияния заместителей в положении 3.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ спектры – на спектрофотометре Spescord в этаноле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker AM-400, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений, а также определение значений R_f проводили на пластинках Silufol UV-254.

2-(Дифенилметан-4-ил)индол (5). Смесь 2.12 (10 ммоль) кетона 1, 1.59 г (11 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина и 40 г ПФК нагревают до 100 °С и перемешивают в течение 30 мин. Охлаждают и выливают в 150 мл воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7 и сушат. Перекристаллизовывают из гептана.

2-(Дибензил-4-ил)индол (6). Получают аналогично соединению 5 из 2.24 г (10 ммоль) кетона 2 при 110 °С.

Общая методика синтеза 3-арилазопроизводных 2-(дифенилметан-4-ил)индола и 2-(дибензил-4-ил)индола (7–18). Раствор 1 ммоль производного индола 5, 6 в смеси 160 мл изопропилового спирта и 60 мл диоксана охлаждают до 0 °С и добавляют по каплям раствор, полученный диазотированием 4 ммоль производного анилина, поддерживая добавлением ацетата натрия pH 6–7. Реакционную массу перемешивают при 0–5 °С в течение 30 мин и разбавляют 600 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

3-Формил-2-(дифенилметан-4-ил)индол (19). К 2.3 мл (30 ммоль) охлажденного свежеперегнанного диметилформамида при перемешивании в течение 30 мин добавляют по каплям 0.35 мл (4 ммоль) хлорокиси фосфора. Полученный раствор в течение 10 мин перемешивают при 20–25 °С, охлаждают до 0 °С и медленно вносят раствор 0.28 г (1 ммоль) 2-(дифенилметан-4-ил)индола 5 в 1 мл ДМФА, поддерживая температуру от 0 до 5 °С. Реакционную массу перемешивают 1 ч при 40 °С, добавляют 4 г измельченного льда и при энергичном перемешивании 15 мл 20% раствора едкого натра, осторожно нагревают до кипения и медленно охлаждают. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7 и сушат. Перекристаллизовывают из спирта.

3-Формил-2-(дибензил-4-ил)индол (20). Получают аналогично соединению 19 из 0.32 г (1 ммоль) 2-(дибензил-4-ил)индола 6.

3-Нитрозо-2-(дифенилметан-4-ил)индол (21). К раствору 0.28 г (1 ммоль) индола 5 в 25 мл ледяной уксусной кислоты добавляют 0.43 г (5 ммоль) NaNO_2 . Перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и выливают в 200 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой до pH 7 и сушат. Перекристаллизовывают из этилацетата.

Нитрозо-2-(дибензил-4-ил)индол (22). Получают аналогично соединению 21 из 0.32 г (1 ммоль) 2-(дибензил-4-ил)индола 6.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. Ш. Чикваидзе, Э. О. Гогричани, Л. Н. Курковская, Л. В. Барамидзе, Ш. А. Самсония, Н. Н. Суворов, *XTC*, 1055 (1993).
2. K. Thinius, *Plaste Kautschuk*, 12, 389 (1965).
3. A. L. Florens, J. Goetze, A. Randolph, T. H. Ghys, Fr. Pat. 1523626; *Chem. Abstr.*, 71, 118346 (1969).
4. R. Agarwal, Ch. Agarwal, P. Kumar, *Pharmacol. Res. Commun.*, 16, 831 (1984).
5. *Drugs of the Future*, 10, 1029 (1985).
6. S. Erber, H. Birnböck, E. von Angerer, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 323, 459 (1990).

Тбилисский государственный университет
им. Ив. Джавахишвили,
Тбилиси 380028, Грузия
e-mail: shsam@mmc.net.ge

Поступило в редакцию 30.07.99