

## Синтез 3-алкил-3-[(алкилсульфанил)метил]-2-метил-3*H*-индолов на основе $\alpha$ -замещенных $\beta$ -меркаптокетонов

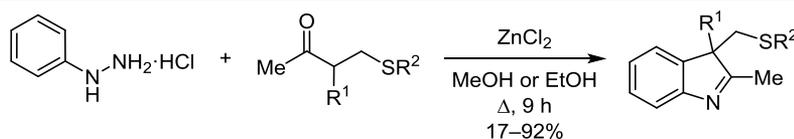
Лариса А. Баева<sup>1\*</sup>, Радик М. Нугуманов<sup>1</sup>,  
Раил Р. Гатауллин<sup>1</sup>, Ахнэф А. Фатыхов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии

Уфимского федерального исследовательского центра РАН,  
пр. Октября, 69, Уфа 450054, Россия; e-mail: sulfur@anrb.ru

Поступило 29.12.2020

Принято 4.02.2021



$R^1 = \text{Me, Pr; } R^2 = \text{Me, } n\text{-Pr, } i\text{-Pr, } n\text{-C}_6\text{H}_{13}, \text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{COMe}$

Разработан новый подход к синтезу 3-(алкилсульфанилметил)замещенных 1*H*-индолов, основанный на вовлечении доступных  $\beta$ -меркаптокетонов в реакцию Фишера. Гетероциклизацией 3-[(алкилсульфанил)метил]алкан-2-онов и фенилгидразина под действием  $\text{ZnCl}_2$  в  $\text{MeOH}$  или  $\text{EtOH}$  получены ранее неизвестные 3-алкил-3-[(алкилсульфанил)метил]-2-метил-3*H*-индолы.

**Ключевые слова:** 3*H*-индол, индоленин,  $\beta$ -меркаптокетон, фенилгидразин, реакция Фишера.

2(3)-Замещенные производные индола, в том числе содержащие метилсульфанильный фрагмент, входят в структуры природных алкалоидов<sup>1</sup> и фармакологически полезных веществ.<sup>2</sup> Так, (7-метокси-1*H*-индол-3-ил)[бис(метилсульфанил)]ацетонитрил, выделенный из семян *Dithyrea wislizenii*, является одним из простейших соединений с антифидантными свойствами.<sup>1с,ф</sup> А гидрохлорид этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-4-диметиламинометил-1-метил-2-фенилсульфанилметил-индол-3-карбоновой кислоты (умифеновир) обладает широким спектром противовирусной активности.<sup>2д-ф</sup> Среди 2(3)-арил(алкил,гетарил)сульфанилметил-1*H*-индолов найдены вещества, проявляющие активность в отношении вирусов гепатита В,<sup>3</sup> чикунгунья<sup>4</sup> и ВИЧ,<sup>5</sup> а также противопаркинсонические,<sup>6</sup> антидепрессантные<sup>6с,7</sup> свойства и другие виды нейрорепрогенного действия.<sup>6с,8</sup> Введение арилсульфанил(сульфонил)-метильных групп в молекулу индолов с последующей их трансформацией предлагается использовать в синтезе практически полезных 3,3'-бисиндолилметанов,<sup>9а</sup> моноформетилзамещенных индолов<sup>9б</sup> и других соединений.<sup>9с,д</sup>

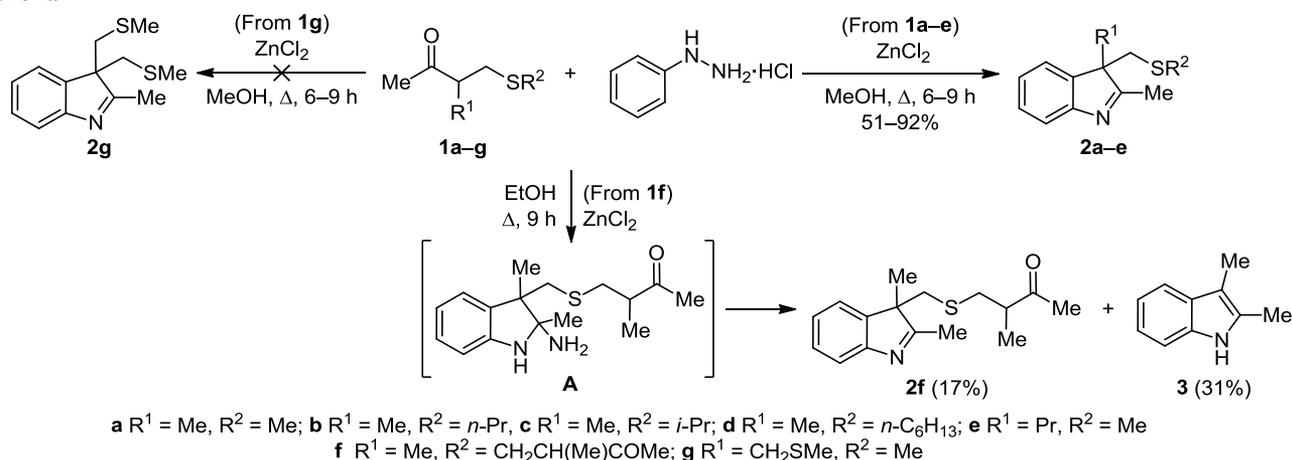
Известные методы синтеза 2(3)-арил(алкил,гетарил)-сульфанилметил-1*H*-индолов, как правило, основаны на функционализации производных индола. Так, для получения 3-(метилсульфанилметил)замещенных 1*H*-индолов используется взаимодействие 1*H*-индолов

с илидами сульфоксония, которые получают действием на диметилсульфоксид<sup>9а,10</sup> или метилсульфанилметилацетат<sup>10а</sup> таких реагентов, как трифтороуксусный ангидрид,<sup>9а</sup> дициклогексилкарбодиимид<sup>10б</sup> или смесь  $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$  с  $\text{NH}_4\text{OAc}$ .<sup>10а</sup> Другой метод синтеза этих соединений – трехкомпонентная конденсация индолов с альдегидами и тиолами в присутствии оснований<sup>11</sup> или кислот Льюиса.<sup>12</sup> Важное значение имеют реакции индолов с  $\alpha$ -хлорсульфидами,<sup>13а</sup>  $\alpha$ -бромсульфонами<sup>13б</sup> или алкил(бензил)сульфанилметиламинами,<sup>14</sup> а также взаимодействие индол-3-илметанолов<sup>15</sup> и индол-3-илметилдиалкаламинов<sup>16</sup> с тиолами.

Для получения 3-(метилсульфанилметил)замещенных 3*H*-индолов (индоленинов) предлагается реакция 1*H*-индолов с диметилсульфидом и *N*-хлорсукцинимидом (реагентом Кори–Кима) в присутствии основания.<sup>17</sup> В работе<sup>18</sup> описан альтернативный способ получения 3,4-дигидро-1*H*-тиопирано[4,3-*b*]индолов взаимодействием гидрохлоридов арилгидразинов с 3-метилтетрагидротиопиран-4-оном в присутствии 5–28% растворов хлористого водорода в  $\text{EtOH}$ . Однако предложенная циклизация ограничена использованием одного тиопиран-4-она и его *S,S*-диоксида.

Методы прямой функционализации индольных циклов с помощью илидов сульфоксония или имидов сульфония позволяют получать исключительно 3-(метилсульфанилметил)замещенные производные индолов.

Схема 1



Другие способы, как правило, являются многостадийными.

В настоящей работе для получения новых 3-алкилсульфанилметил-3H-индолов мы использовали подход, основанный на гетероциклизации фенолгидразина с функционализированными кетонами (метод Фишера)<sup>19</sup> в присутствии  $\text{ZnCl}_2$ .<sup>20</sup> В качестве кетонного компонента были взяты такие  $\beta$ -меркаптокетонны, как 4-(алкилсульфанилметил)замещенные бутан- или гексан-2-оны, легко получаемые в результате трехкомпонентной конденсации доступного бутан-2-она (метилэтилкетона) или гексан-2-она с формальдегидом и тиолами или сульфидом натрия.<sup>21</sup> Источниками метантиола и сульфида натрия служили не утилизируемые сульфидно-щелочные растворы, образующиеся при щелочной очистке газовых конденсатов и сероводородсодержащих газовых потоков соответственно.<sup>21a-c</sup> Использование метилкетонных в реакции с фенолгидразином позволяет региоселективно получать 2-метилиндолы, поскольку циклизация в кислых средах проходит по более замещенной алкильной группе при карбониле.<sup>19</sup>

При взаимодействии 4-(алкилсульфанил)-3-метилбутан-2-онов **1a-d** с эквимолярным количеством фенолгидразина в MeOH в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  (0.4 экв.) в качестве кислоты Льюиса в течение 7–9 ч образуются соответствующие 3-[(алкилсульфанил)метил]-2,3-диметил-3H-индолы **2a-d** с выходами 56–92% (схема 1). При уменьшении продолжительности реакции выход 3H-индола **2a** снижается (табл. 1). По данным исследования продуктов реакции методом газожидкостной хроматографии через 6 ч в реакционной смеси содержится 31% исходного соединения **1a**, 13% индола **2a** и 37% промежуточного продукта, который оказался неустойчивым в условиях колоночной хроматографии и в процессе выделения превращался в соединение **2a**. На примере взаимодействия  $\beta$ -меркаптокетона **1c** с фенолгидразином показано, что при увеличении количества катализатора выход 3H-индола **2c** практически не изменяется (табл. 1).

3H-Индол **2a** с выходом 82% был получен ранее реакцией 2,3-диметил-1H-индола с диметилсульфидом и N-хлорсукцинимидом (реагентом Кори–Кима) в

**Таблица 1.** Выходы 3H-индолов **2a,c,f** в зависимости от условий конденсации 4-(алкилсульфанил)-3-метилбутан-2-онов **1a,c,f** с фенолгидразином в присутствии  $\text{ZnCl}_2$  (мольное соотношение 1:1:0.4, кипячение)

Исходное соединение	Условия реакции		3H-Индол	Выход, %
	Растворитель	Время, ч		
<b>1a</b>	MeOH	3	<b>2a</b>	9
<b>1a</b>	MeOH	6	<b>2a</b>	15
<b>1a</b>	MeOH	9	<b>2a</b>	92
<b>1c</b>	MeOH	9	<b>2c</b>	64
<b>1c</b>	MeOH*	9	<b>2c</b>	66
<b>1f</b>	MeOH	6	<b>2f</b>	8
<b>1f</b>	EtOH	6	<b>2f</b>	14
<b>1f</b>	EtOH	9	<b>2f</b>	17

\* 0.5 экв.  $\text{ZnCl}_2$ .

присутствии диизопропилэтиламина в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в атмосфере аргона при  $-78^\circ\text{C}$ .<sup>17</sup> Учитывая доступность исходных реагентов, условия процесса, не требующие охлаждения и больший выход целевого продукта, предложенный нами способ получения соединения **2a** имеет преимущества перед известным.

В условиях, аналогичных получению 3H-индолов **2a-d**, реакция 4,4-тиобис(3-метилбутан-2-она) (**1f**) с фенолгидразином протекает с 41% превращением исходного соединения. При замене MeOH на EtOH конверсия  $\beta$ -меркаптокетона **1f** достигает 48%, однако преобладающим продуктом реакции является 2,3-диметил-1H-индол (**3**) (выход 31%). Выход 3H-индола **2f** не превышает 17%. Образование соединения **3** может быть связано с вероятной ароматизацией промежуточно образующегося 2,3,3-замещенного индолин-2-амина (**A**) в результате ретро-реакции Манниха, аналогичной описанной в литературе.<sup>22</sup> Известно также, что 2,3,3-замещенные 3H-индолы являются устойчивыми соединениями,<sup>23</sup> однако 3,3-дизамещенные индолины в кислой среде могут подвергаться перегруппировке Планше с образованием 2,3-дизамещенных изомеров.<sup>24</sup> Возможно, отщепление фрагмента  $\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{COMe}$  от индола **2f** завершается не миграцией, а расщеплением связи C–S и превращением в стабильное соединение.<sup>22c</sup> В пользу последнего предположения

может свидетельствовать тот факт, что в реакции фенилгидразина с (гексилсульфанилметил)замещенным бутан-2-оном **1d** образование 2,3-диметил-1*H*-индола (**3**) практически не наблюдается.

Получить индол **2g** из 4-(метилсульфанил)-3-[(метилсульфанил)метил]бутан-2-она (**1g**) нам не удалось. В то же время 3-[(метилсульфанил)метил]гексан-2-он (**1e**) взаимодействует с фенилгидразином, образуя соответствующий индол **2e** с выходом 51%.

Строение 3*H*-индолов **2a–f** и 1*H*-индола **3** установлено на основании спектральных данных. Образование индоленинового и индольных циклов подтверждается данными спектроскопии ИК и ЯМР. В ИК спектрах индоленинов **2a–f** имеются полосы поглощения в области 1579–1581  $\text{см}^{-1}$ , характерные для колебаний связи C=N в цикле.<sup>25</sup> В спектре 3*H*-индола **2f** присутствует также интенсивная полоса поглощения карбонильной группы при 1709  $\text{см}^{-1}$ . В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2a–f** помимо сигналов протонов ароматического цикла появляется характерный синглетный сигнал протонов группы 2- $\text{CH}_3$  (2.28–2.31 м. д.), а также два дублетных сигнала неэквивалентных протонов метиленовой группы 1'- $\text{CH}_2$  в интервалах 2.76–2.84 и 3.02–3.07 м. д. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **2a–d, f** наблюдается второй синглетный сигнал протонов группы 3- $\text{CH}_3$  в области 1.36–1.38 м. д. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  атомам углерода групп 2- $\text{CH}_3$  и 3- $\text{CH}_3$  соответствуют сигналы при 21.8 или 21.9 и 15.9–16.3 м. д. соответственно.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  3*H*-индола **2f** наблюдается удвоение сигналов углеродных атомов всех заместителей, а в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  – сигналов протонов метильных групп 3,4',6'- $\text{CH}_3$ , что подтверждает образование смеси (3*R*\*,4'*R*\*)- и (3*R*\*,4'*S*\*)-диастереомеров.

В отличие от ИК спектров 3*H*-индолов **2a–f**, в ИК спектре 2,3-диметил-1*H*-индола **3** наблюдается интенсивная полоса поглощения группы NH при 3395  $\text{см}^{-1}$ . В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигналы атомов углерода 2- $\text{CH}_3$  и 3- $\text{CH}_3$  закономерно смещаются в область сильного поля и наблюдаются при 8.4 и 11.6 м. д. соответственно. ИК спектр, спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединения **3** хорошо согласуются с опубликованными.<sup>26</sup>

Таким образом, на основе взаимодействия легкодоступных 3-[(алкилсульфанил)метил]алкан-2-онов с фенилгидразином синтезированы новые 3*H*-индолы, содержащие алкилсульфанилметильный фрагмент в положении С-3, представляющие интерес для исследования их биологической активности и химических свойств. При увеличении длины алкильного заместителя в 4-(алкилсульфанил)-3-метилбутан-2-онах выходы целевых индоленинов уменьшаются.

### Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu JR Prestige-21 в тонком слое. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – сигналы растворителя (7.27 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 77.1 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Отнесения в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$

сделаны на основании спектров аналогов.<sup>17</sup> Масс-спектры соединений **2a–f**, **3** зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент  $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ , 95:5. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе HEKAtech Euro EA 3000. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений проведен методом ГЖХ на хроматографе Хромос 1000, колонка 1 м × 3 мм, неподвижная фаза SE-30 (5%) на хроматоге N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель – гелий. Хроматографическое разделение проведено на колонках с силикагелем MN Kieselgel 60 (0.063–0.2 мкм).

$\beta$ -Меркаптокетоны **1a, e–g** синтезированы по известным методикам.<sup>21a, b</sup> Соединения **1b–d** получены по известной методике,<sup>21d</sup> с той разницей, что реакцию бутан-2-она с формальдегидом и алкантиолами проводят при мольном соотношении реагентов 2:2:1. Спектры ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **1b** идентичны ранее опубликованным.<sup>21e</sup>

**3-Метил-4-(пропан-2-илсульфанил)бутан-2-он (1c).** Выход 4.3 г (89%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1712 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.19 (3*H*, д,  $^3J = 7.0$ , 3- $\text{CH}_3$ ); 1.25 (3*H*, д,  $^3J = 6.7$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 1.26 (3*H*, д,  $^3J = 6.7$ ,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 2.19 (3*H*, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 2.51 (1*H*, д, д,  $^2J = 12.6$ ,  $^3J = 6.7$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 2.83 (1*H*, д, д,  $^2J = 12.6$ ,  $^3J = 7.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 2.73 (1*H*, секстет,  $^3J = 7.0$ , 3- $\text{CH}$ ); 2.90 (1*H*, септет,  $^3J = 6.7$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 16.5 (3- $\text{CH}_3$ ); 23.4 ( $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ); 28.7 (C-1); 32.9 (C-4); 35.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 47.3 (C-3); 211.0 (C-2). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 161 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 60.00; Н 10.11; S 20.14.  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{OS}$ . Вычислено, %: С 59.95; Н 10.06; S 20.01.

**4-(Гексилсульфанил)-3-метилбутан-2-он (1d).** Выход 5.3 г (87%), бесцветное масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1713 (C=O). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 0.87 (3*H*, т,  $^3J = 7.0$ , 7'- $\text{CH}_3$ ); 1.17 (3*H*, д,  $^3J = 6.9$ , 3- $\text{CH}_3$ ); 1.22–1.32 (4*H*, м, 5',6'- $\text{CH}_2$ ); 1.35 (2*H*, кв,  $^3J = 7.2$ , 4'- $\text{CH}_2$ ); 1.55 (2*H*, кв,  $^3J = 7.2$ , 3'- $\text{CH}_2$ ); 2.18 (3*H*, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 2.45–2.51 (3*H*, м, 2'- $\text{CH}_2$ , 4- $\text{CH}$ ); 2.72 (1*H*, секстет,  $^3J = 6.9$ , 3- $\text{CH}$ ); 2.79 (1*H*, д, д,  $^2J = 12.5$ ,  $^3J = 7.1$ , 4- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.0 (C-7'); 16.5 (3- $\text{CH}_3$ ); 22.5 (C-6'); 28.7 (C-1); 28.5, 29.6, 31.4, 32.9, 34.7 (C-4,2'-5'); 47.2 (C-3); 211.0 (C-2). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 203 [ $\text{M}+\text{H}$ ]<sup>+</sup> (100), 244 [ $\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}$ ]<sup>+</sup> (3). Найдено, %: С 65.32; Н 10.82; S 15.94.  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{OS}$ . Вычислено, %: С 65.29; Н 10.96; S 15.85.

**Получение сульфанилметилзамещенных 3-алкил-2-метил-3*H*-индолов 2a–f** (общая методика). К раствору 2 ммоль соединения **1a–f** в 4 мл  $\text{MeOH}$  (в случае соединения **1f** –  $\text{EtOH}$ ) при перемешивании добавляют 0.29 г (2 ммоль) гидрохлорида фенилгидразина в 8 мл  $\text{MeOH}$  (в случае соединения **1f** –  $\text{EtOH}$ ) и 0.055 г (0.4 ммоль)  $\text{ZnCl}_2$ . Реакционную смесь кипятят в течение 7–9 ч, после чего отгоняют растворитель. Остаток разбавляют  $\text{H}_2\text{O}$  до 1:4 и экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Экстракты последовательно промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , 3% раствором  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отго-

няют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюенты PhH–гексан, градиент от 1:2 до 1:0.5, PhH–гексан–EtOH, 1:0.5:0.3).

**2,3-Диметил-3-[(метилсульфанил)метил]-3H-индол (2a).** Выход 0.38 г (92%), красно-коричневое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1579 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.36 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 1.83 (3H, с, SCH<sub>3</sub>); 2.28 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.79 (1H, д,  $^2J = 13.0$ , CH<sub>2</sub>S); 3.02 (1H, д,  $^2J = 13.0$ , CH<sub>2</sub>S); 7.19 (1H, т,  $^3J = 7.4$ , H-5); 7.32 (1H, т,  $^3J = 7.6$ , H-6); 7.37 (1H, д,  $^3J = 7.4$ , H-4); 7.54 (1H, д,  $^3J = 7.6$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.9 (2-CH<sub>3</sub>); 17.4 (CH<sub>3</sub>S); 21.8 (3-CH<sub>3</sub>); 41.1 (CH<sub>2</sub>S); 58.2 (C-3); 119.9, 121.9, 125.1, 128.2 (C-4–7); 142.9 (C-3a); 154.3 (C-7a); 185.5 (C-2). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 206 [M+H]<sup>+</sup> (100), 247 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (67). Спектры ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  хорошо согласуются с опубликованными в работе.<sup>17</sup>

**2,3-Диметил-3-[(пропилсульфанил)метил]-3H-индол (2b).** Выход 0.40 г (86%), красно-коричневое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1581 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.84 (3H, т,  $^3J = 7.3$ , 5'-CH<sub>3</sub>); 1.37 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 1.38–1.48 (2H, м, 4'-CH<sub>2</sub>); 2.15–2.25 (2H, м, 3'-CH<sub>2</sub>); 2.29 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.77 (1H, д,  $^2J = 12.9$ , 1'-CH<sub>2</sub>); 3.05 (1H, д,  $^2J = 12.9$ , 1'-CH<sub>2</sub>); 7.20 (1H, т,  $^3J = 7.4$ , H-5); 7.33 (1H, т,  $^3J = 7.7$ , H-6); 7.38 (1H, д,  $^3J = 7.4$ , H-4); 7.54 (1H, д,  $^3J = 7.7$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.3 (C-5'); 16.0 (2-CH<sub>3</sub>); 21.9 (3-CH<sub>3</sub>); 22.8 (C-4'); 35.7 (C-3'); 38.7 (C-1'); 58.0 (C-3); 120.0, 121.9, 125.1, 128.2 (C-4–7); 143.0 (C-3a); 154.4 (C-7a); 185.6 (C-2). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 234 [M+H]<sup>+</sup> (100), 275 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (4). Найдено, %: C 72.46; H 7.96; N 5.93; S 13.99. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NS. Вычислено, %: C 72.05; H 8.21; N 6.00; S 13.74.

**2,3-Диметил-3-[(пропан-2-илсульфанил)метил]-3H-индол (2c).** Выход 0.30 г (64%), красно-коричневое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1580 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.13 (3H, д,  $^3J = 6.7$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1.16 (3H, д,  $^3J = 6.7$ , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 1.38 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.31 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.58 (1H, септет,  $^3J = 6.7$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 2.76 (1H, д,  $^2J = 12.5$ , SCH<sub>2</sub>); 3.07 (1H, д,  $^2J = 12.5$ , SCH<sub>2</sub>); 7.20 (1H, т,  $^3J = 7.4$ , H-5); 7.33 (1H, т,  $^3J = 7.7$ , H-6); 7.38 (1H, д,  $^3J = 7.4$ , H-4); 7.54 (1H, д,  $^3J = 7.7$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.9 (2-CH<sub>3</sub>); 21.9 (3-CH<sub>3</sub>); 23.3 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH); 36.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); 36.9 (CH<sub>2</sub>S); 57.6 (C-3); 119.9, 121.9, 125.1, 128.1 (C-4–7); 142.8 (C-3a); 154.3 (C-7a); 185.7 (C-2). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 234 [M+H]<sup>+</sup> (100), 275 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (18). Найдено, %: C 72.09; H 8.06; N 5.92; S 14.01. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NS. Вычислено, %: C 72.05; H 8.21; N 6.00; S 13.74.

**2,3-Диметил-3-[(2-гексилсульфанил)метил]-3H-индол (2d).** Выход 0.31 г (56%), красно-коричневое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1581 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.85 (3H, т,  $^3J = 7.0$ , 8'-CH<sub>3</sub>); 1.12–1.28 (6H, м, 5'-7'-CH<sub>2</sub>); 1.36 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 1.34–1.42 (2H, м, 4'-CH<sub>2</sub>); 2.15–2.28 (2H, м, 3'-CH<sub>2</sub>); 2.29 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.77 (1H, д,  $^2J = 12.9$ , 1'-CH<sub>2</sub>); 3.04 (1H, д,  $^2J = 12.9$ , 1'-CH<sub>2</sub>); 7.19 (1H, т,  $^3J = 7.4$ , H-5); 7.32 (1H, т,  $^3J = 7.7$ , H-6); 7.37 (1H, д,  $^3J = 7.4$ , H-4); 7.54 (1H, д,  $^3J = 7.7$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 13.9 (C-8'); 15.9 (2-CH<sub>3</sub>); 21.8 (3-CH<sub>3</sub>); 22.4 (C-7'); 28.3, 29.4, 31.3, 33.6 (C-3'–6'); 38.7 (C-1'); 58.0 (C-3); 119.9, 121.9, 125.1, 128.1 (C-4–7); 142.9 (C-3a);

154.3 (C-7a); 185.6 (C-2). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276 [M+H]<sup>+</sup> (100), 317 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (26). Найдено, %: C 74.17; H 8.98; N 5.11; S 11.68. C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NS. Вычислено, %: C 74.13; H 9.15; N 5.08; S 11.64.

**2-Метил-3-[(метилсульфанил)метил]-3-пропил-3H-индол (2e).** Выход 0.24 г (51%), красно-коричневое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1579 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.59–0.69 и 0.75–0.84 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.72–1.80 и 1.93–2.03 (2H, м, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 0.75 (3H, т,  $^3J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.81 (3H, с, CH<sub>3</sub>S); 2.26 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.80 (1H, д,  $^2J = 13.0$ , SCH<sub>2</sub>); 3.04 (1H, д,  $^2J = 13.0$ , SCH<sub>2</sub>); 7.20 (1H, т,  $^3J = 7.6$ , H-5); 7.30–7.35 (2H, м, H-4,6); 7.53 (1H, д,  $^3J = 7.6$ , H-7). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 16.3 (2-CH<sub>3</sub>); 17.5 (CH<sub>3</sub>S); 17.1 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 38.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 40.9 (CH<sub>2</sub>S); 62.9 (C-3); 119.9, 122.2, 125.1, 128.2 (C-4–7); 141.2 (C-3a); 155.2 (C-7a); 184.8 (C-2). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 234 [M+H]<sup>+</sup> (100), 275 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (8). Найдено, %: C 72.12; H 8.15; N 5.90; S 13.82. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NS. Вычислено, %: C 72.05; H 8.21; N 6.00; S 13.74.

**(3R\*,4R\*)- и (3R\*,4S\*)-4-[(2,3-Диметил-3H-индол-3-ил)метил]сульфанил-3-метилбутан-2-он (2f),** соотношение диастереоизомеров 1:1. Выход 0.09 г (17%), красно-коричневое масло. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1709 (C=O), 1579 (C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): оба изомера: 0.98 (1.5H, д,  $^3J = 7.1$ , 4'-CH<sub>3</sub>); 1.01 (1.5H, д,  $^3J = 6.9$ , 4'-CH<sub>3</sub>); 1.36 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.04 (1.5H, с, 6'-CH<sub>3</sub>); 2.05 (1.5H, с, 6'-CH<sub>3</sub>); 2.28 (1.5H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.30 (1.5H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 2.83 (0.5H, д,  $^2J = 13.0$ ; 1'-CH<sub>2</sub>), 2.84 (0.5H, д,  $^2J = 13.0$ , 1'-CH<sub>2</sub>); 3.07 (1H, д,  $^2J = 13.0$ , 1'-CH<sub>2</sub>); 2.09–2.12, 2.22–2.29, 2.38–2.50 и 2.55–2.58 (3H, м, 3'-CH<sub>2</sub>, 4'-CH); 7.17–7.23 (1H, м, H Ar); 7.30–7.38 (2H, м, H Ar); 7.55 (1H, д,  $^3J = 7.6$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 15.9, 15.9 (2-CH<sub>3</sub>); 16.2, 16.4 (4'-CH<sub>3</sub>); 21.0, 21.9 (3-CH<sub>3</sub>); 28.4, 28.8 (C-6'); 35.9, 36.1 и 39.5, 39.7 (C-1',3'); 47.2, 47.3 (C-4'); 58.2, 58.2 (C-3); 119.9, 121.9, 125.3, 128.3 (C-4–7); 142.6, 142.7 (C-3a); 153.9 (C-7a); 185.7 (C-2); 210.7, 210.7 (C-6'). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 276 [M+H]<sup>+</sup> (100), 317 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (3). Найдено, %: C 69.58; H 7.88; N 5.10; S 11.86. C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NOS. Вычислено, %: C 69.78; H 7.69; N 5.09; S 11.64.

**2,3-Диметил-1H-индол (3).** Выход 0.09 г (31%), т. пл. 101–103°C (PhH–гексан–EtOH, 1:0.5:0.3) (т. пл. 104–106°C<sup>26b</sup>). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3395 (NH), 1463, 1435, 737. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.24 (3H, с, 2-CH<sub>3</sub>); 2.37 (3H, с, 3-CH<sub>3</sub>); 7.09 (1H, д, т,  $^3J = 7.3$ ,  $^4J = 1.2$ , H Ar); 7.10 (1H, д,  $^3J = 7.5$ , H Ar); 7.26 (1H, д, д,  $^3J = 7.2$ ,  $^4J = 1.3$ , H Ar); 7.48 (1H, д, т,  $^3J = 7.3$ ,  $^4J = 1.2$ , H Ar); 7.67 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.4 (3-CH<sub>3</sub>); 11.6 (2-CH<sub>3</sub>); 107.1 (C-3); 109.9, 117.9, 119.0, 120.9 (C-4–7); 129.4 (C-3a); 130.6 (C-2); 135.2 (C-7a). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 146 [M+H]<sup>+</sup> (100), 187 [M+H+MeCN]<sup>+</sup> (19). Спектры ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  хорошо согласуются с ранее опубликованными.<sup>26</sup>

*Спектральные и аналитические исследования проведены на оборудовании Центра коллективного пользования "Химия" Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.*

## Список литературы

- (a) Lounasmaa, M.; Tolvanen, A. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 175. (b) Faulkner, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **1999**, *16*, 155. (c) Pedras, M. S. C.; Zheng, Q.-An; Sarwar, M. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1167. (d) Pedras, M. S. C.; Sarma-Mamillapalle, V. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3991. (e) Powell, R. G.; Mikolajczak, K. L.; Zilkowski, B. W.; Lu, H. S. M.; Mantus, E. K.; Clardy, J. *Experientia* **1991**, *47*, 304. (f) Mantus, E. K.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1085.
- (a) Lucas, S. *Headache* **2016**, *56*, 436. (b) Macor, J. E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R. A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; Gordon, J. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 319. (c) *Analogue-Based Drug Discovery*; Fischer, J.; Ganellin, C. R., Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, 2006. (d) Boriskin, Y. S.; Leneva, I. A.; Pécheur, E.-I.; Polyak, S. J. *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 997. (e) Vigant, F.; Santos, N. C.; Lee, B. *Nat. Rev. Microbiol.* **2015**, *13*, 426. (f) Haviernik, J.; Štefánek, M.; Fojtíková, M.; Kali, S.; Tordo, N.; Rudolf, I.; Hubálek, Z.; Eyer, L.; Ruzek, D. *Viruses* **2018**, *10*, 184. (g) Chugunova, E. A.; Gazizov, A. S.; Burirov, A. R.; Yussupova, L. M.; Pudovik, M. A.; Sinyashin, O. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 887. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, *68*, 887.]
- (a) Zhao, C.; Zhao, Y.; Chai, H.; Gong, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2552. (b) Chai, H.; Zhao, Y.; Zhao, C.; Gong, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 911.
- Di Mola, A.; Peduto, A.; La Gatta, A.; Delang, L.; Pastorino, B.; Neyts, J.; Leyssen, P.; de Rosa, M.; Filosa, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6014.
- (a) Greenlee, W. J.; Srinivasan, P. C. US Patent 5124327. (b) Williams, T. M.; Ciccarone, T. M.; Saari, W. S.; Wai, J. S.; Greenlee, W. J.; Balani, S. K.; Goldman, M. E.; Theoharides, A. D.; Hoffman, J. M., Jr.; Lumma, W. C., Jr.; Huff, J. R.; Rooney, C. S.; Sanderson, P. E. US Patent 5527819 (c) Bondy, S. S.; Cannizzaro, C. E.; Chou, C.-H.; Hu, Y. E.; Link, J. O.; Liu, Q.; Schroeder, S. D.; Tse, W. C.; Zhang, J. R. WO Patent 2014110296.
- (a) Böttcher, H.; Gottschlich, R.; Hausberg, H.-H.; Seyfried, C.; Minck, K.-O. US Patent 4617309. (b) Gottschlich, R.; Böttcher, H.; Hausberg, H.-H.; Minck, K.-O.; Seyfried, C. US Patent 4870087. (c) Lesur, B.; Yue, C.; Chasset, S. EP Patent 1589016.
- Hlasta, D. J. US Patent 5017584.
- Ramakrishna, V. S. N.; Kambhampati, R. S.; Shirsath, V. S.; Deshpande, A. D.; Vishwakarma, S.; Jasti, V. WO Patent 2007046112.
- (a) Abe, T.; Ikeda, T.; Itoh, T.; Hatae, N.; Toyota, E.; Ishikura, M. *Heterocycles* **2014**, *88*, 187. (b) Matsuzaki, K.; Furukawa, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3282. (c) Kennedy, A. R.; Taday, M. H.; Rainier, J. D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2407. (d) Rainier, J. D.; Kennedy, A. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6213.
- (a) Liu, J.; Wang, X.; Guo, H.; Shi, X.; Ren, X.; Huang, G. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1560. (b) Lerch, U.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3861.
- (a) Poppelsdorf, F.; Holt, S. J. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1124. (b) Xiao, F.; Yuan, S.; Huang, H.; Deng, G.-J. *Synlett* **2018**, 2693.
- (a) Khorshidi, A.; Shariati, S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 41469. (b) Dar, A. A.; Ali, S.; Khan, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 486. (c) Parnes, R.; Pappo, D. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2924.
- (a) Ishibashi, H.; Mita, N.; Matsuba, N.; Kubo, T.; Nakanishi, M.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2821. (b) Mi, X.; Kong, Y.; Zhang, J.; Pi, C.; Cui, X. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2295.
- Suzuki, K.; Sekiya, M. *Chem. Lett.* **1979**, 1241.
- (a) Wen, H.; Wang, L.; Xu, L.; Hao, Z.; Shao, C.-L.; Wang, C.-Y.; Xiao, J. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 4023. (b) Xiao, J.; Wen, H.; Wang, L.; Xu, L.; Hao, Z.; Shao, C.-L.; Wang, C.-Y. *Green Chem.* **2016**, *18*, 1032. (c) Suárez, A.; Martínez, F.; Sanz, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11212.
- (a) Barcock, R. A.; Moorcroft, N. A.; Storr, R. C.; Young, J. H.; Fuller, L. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1187. (b) Iwao, M.; Motoi, O. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5929.
- Katayama, S.; Watanabe, T.; Yamauchi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2836.
- Borisova, L. N.; Kucherova, N. F.; Zagorevskii, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 868. [*Химия гетероцикл. соединений* **1970**, 935.]
- (a) Gribble, G. W. *Contemp. Org. Synth.* **1994**, *1*, 145. (b) Aksenov, N. A.; Gasanova, A. Z.; Abakarov, G. M.; Aksenova, I. V.; Aksenov, A. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 836. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2019**, 836.]
- Yu, J.; Xu, J.; Yu, Z.; Jin, Y.; Li, J.; Lv, Y. *J. Flow Chem.* **2017**, *7*, 33.
- (a) Ulendeeva, A. D.; Baeva, L. A.; Valiullin, O. R.; Nikitina, T. S.; Arslanova, D. D.; Spirikhin, L. V.; Lyapina, N. K. *Pet. Chem.* **2006**, *46*, 122. [*Нефтехимия* **2006**, 139.] (b) Baeva, L. A.; Biktasheva, L. F.; Fatykhov, A. A.; Lyapina, N. K. *Pet. Chem.* **2019**, *59*, 615. [*Нефтехимия* **2019**, 788.] (c) Улендеева, А. Д.; Ляпина, Н. К.; Баева, Л. А. *Меркаптаны нефти и газоконденсатов*; Изд-во ГУП ИНХП РБ: Уфа, 2014. (d) Дронов, В. И.; Нигматуллина, Р. Ф.; Кривоногов, В. П.; Спирихин, Л. В.; Никитин, Ю. Е. *Журн. орган. химии* **1976**, *12*, 1672. (e) Бабаханова, М. Д.; Шукуров, С. Ш.; Сабиров, С. С.; Исобаев, М. Д. *Журн. орган. химии* **1980**, *16*, 1093.
- (a) Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyenin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 529. [*Химия гетероцикл. соединений* **2020**, *56*, 529.] (b) Jha, A. K.; Kumari, A.; Easwar, S. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 2949. (c) Pollak, I. E.; Grillot, G. F. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2892. (d) Grillot, G. F.; Lau, P. T. S. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 28.
- (a) Khokhlova, L. V.; Lebedeva, G. K.; Lukoshkin, V. A.; Bykova, L. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 271. [*Журн. общ. химии* **2004**, *74*, 304.] (b) Lyubich, M. S.; Isaev, Sh. G.; Al'perovich, M. A.; Shpileva, I. S.; Arshava, B. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, *20*, 976. [*Химия гетероцикл. соединений* **1984**, 1198.] (c) Shachkus, A. A.; Dyagutite, R. Yu.; Stumbryavichyute, Z. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1990**, *26*, 527. [*Химия гетероцикл. соединений* **1990**, 625.] (d) Sackus, A.; Martynaitis, V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, *37*, 256. [*Химия гетероцикл. соединений* **2001**, 279.]
- (a) Jackson, A. H.; Lynch, P. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1987**, 1215. (b) Jackson, A. H.; Shannon, P. V. R.; Tinker, A. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 796. (c) Jackson, A. H.; Smith, A. E. *Tetrahedron* **1965**, *21*, 989.
- Pretsch, E.; Buhlmann, P.; Badertscher, M. *Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data*; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2009.
- (a) Mendes, M. C. da S.; Fazolo, B. R.; de Souza, J. M.; de Vasconcelos, L. G.; de Sousa P. T., Jr.; Dall'Oglio, E. L.; Soares, M. A.; Sampaio, O. M.; Vieira, L. C. C. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2019**, *18*, 1350. (b) Gore, S.; Baskaran, S.; König, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4568.