

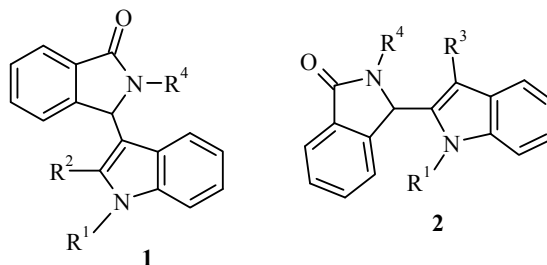
А. В. Садовой,* А. Э. Ковров, Г. А. Голубева, Л. А. Свиридова

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ 1-АЛКИЛ-5-(ИНДОЛ-3-ИЛ- И -2-ИЛ)ПИРРОЛИДИН-2-ОНОВ ИЗ ДОСТУПНЫХ РЕАГЕНТОВ

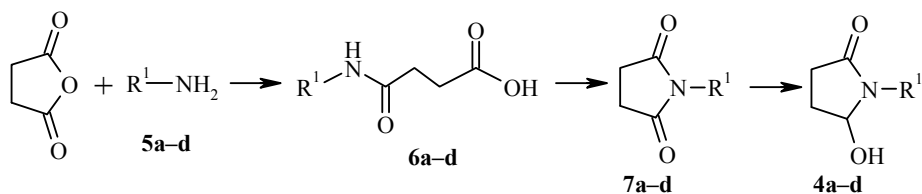
Взаимодействие 1-алкил-5-гидрокси-пирролидин-2-онов с различными индолами со свободным положением 3 в мягких условиях приводит исключительно к 1-алкил-5-(индол-3-ил)пирролидин-2-онам, а если положение 3 занято – к 1-алкил-5-(индол-2-ил)пирролидин-2-онам.

Ключевые слова: 1-алкил-5-гидрокси-пирролидин-2-оны, 1-алкил-5-индолил-пирролидин-2-оны, индолы, амидоалкилирование.

Известно, что накопление в одной молекуле фармакофорных фрагментов часто приводит к усилению и/или изменению фармакологических свойств молекулы. В связи с этим представляет значительный интерес изучение соединений, сочетающих в молекуле фрагменты индола и производных γ -аминомасляной кислоты, например γ -бутиролактона. Ранее [1] было синтезировано единственное соединение этого ряда, однако предложенный авторами метод является неудобным и не обладает достаточной общностью. Некоторое время назад мы осуществили простой синтез 2-алкил-3-(индол-3-ил- и -2-ил)изоиндол-2-онов **1** и **2** [2].



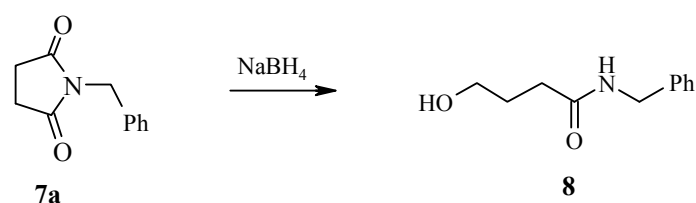
Мы предположили, что использованный способ может быть полезен также и для синтеза 1-алкил-5-(индол-3-ил)пирролидин-2-онов **3a–k**. Необходимые для этого 5-гидрокси-пирролидин-2-оны **4a–d** мы получили из янтарного ангидрида и соответствующих аминов **5a–d**.



4–7 a R¹ = Bn, **b** R¹ = CH₂CH₂C₆H₄Cl-*p*, **c** R¹ = *sec*-Bu, **d** R¹ = CH(Me)Ph

Промежуточные сукцинамовые кислоты **6a–d** легко получают при

смешивании янтарного ангидрида с соответствующим амином в стехиометрических количествах в CHCl_3 , их циклизация в соответствующие имиды **7a–d** происходит при продолжительном кипячении в бензоле с насадкой Дина–Старка в присутствии эквивалентных количеств Et_3N и ледяной уксусной кислоты. В литературе [3] описан метод восстановления сукцинимидов в соответствующие 5-гидроксипирролидин-2-оны боргидридом натрия в метаноле, однако при попытке воспроизвести данный метод мы получили неудовлетворительные результаты. Так, при низких температурах имид **7a** в реакционной смеси оставался нерастворённым и восстановление не доходило до конца; наоборот, при комнатной температуре нами был получен продукт дальнейшего восстановления – N-бензил-амид 4-гидроксимасляной кислоты (**8**).

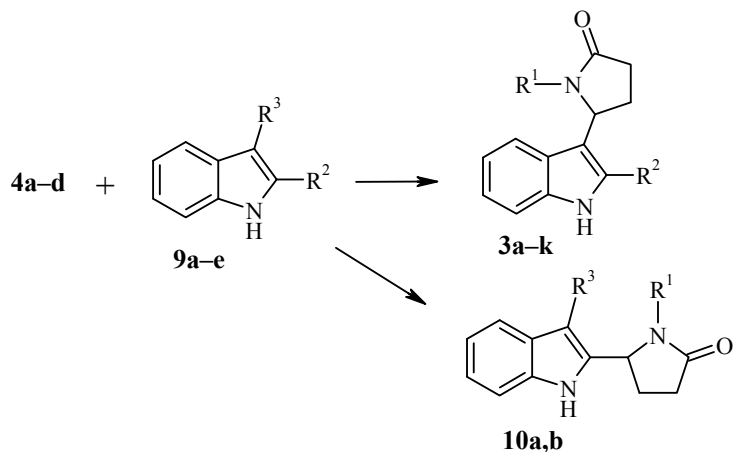


Мы нашли, что для получения требуемых 5-гидроксипирролидин-2-онов оптимальным является применение в качестве растворителя смеси метанол–дихлорметан, 3:1, в которой имиды **7** полностью растворяются даже при охлаждении.

По сравнению с имидами **7**, в спектрах ЯМР ^1H которых все четыре протона гетероциклического кольца проявляются в виде синглета, спектры соединений **4** значительно сложнее. Так, протоны кольца перестают быть эквивалентными, в разной степени смещаясь в сильное поле (см. таблицу), кроме того, появляются мультиплет протона Н-5 в области 5 м. д. и сигнал группы ОН, сигналы алкильного фрагмента также претерпевают заметные изменения.

Соединения **4c,d** были получены в виде смеси двух диастереомерных пар в соотношении $\sim 1:1$ каждое.*

* Соединение **4c** было получено и вводилось в следующую реакцию в смеси с исходным имидом **7c**, в соотношении $\sim 3:2$, поскольку оба соединения **4c** и **7c** представляют собой масла, которые не удалось разделить хроматографически. Кроме того, имид **7c** является химически инертным и не мешает прохождению последующей реакции. Спектральные характеристики соединения **4c** были получены и приведены в данной работе после вычитания спектра соединения **7c** из спектра смеси соединений, выделенной из реакции.



3 a $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{H}$, **b** $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$, $R^2 = \text{H}$, **c** $R^1 = \textit{sec}\text{-Bu}$, $R^2 = \text{H}$, **d** $R^1 = \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$, **e** $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{Me}$, **f** $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-}p$, $R^2 = \text{Me}$, **g** $R^1 = \textit{sec}\text{-Bu}$, $R^2 = \text{Me}$, **h** $R^1 = \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, **i** $R^1 = \text{Bn}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$, **j** $R^1 = \textit{sec}\text{-Bu}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$, **k** $R^1 = \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$, $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$; **9 a** $R^2 = R^3 = \text{H}$, **b** $R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, **c** $R^2 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$, $R^3 = \text{H}$, **d** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{Me}$, **e** $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$; **10 a** $R^1 = \text{Bn}$, $R^3 = \text{Me}$, **b** $R^1 = \text{Bn}$, $R^3 = \text{C}_6\text{H}_4\text{Me-}p$

5-Гидроксипирролидин-2-оны **4a–d** были введены в реакцию с индолами **9a–e** в условиях, аналогичных приведённым в работе [2], т. е. в CHCl_3 в присутствии каталитических количеств эфирата трёхфтористого бора, при этом с хорошими или удовлетворительными выходами были получены соответствующие индол-3-ил- (или -2-ил)пирролидин-2-оны **3a–k**, **10a,b**.

В спектрах ЯМР ^1H полученных соединений сохраняется характерный уширенный сигнал протона NH индола, а в их ИК спектрах имеется полоса колебаний N–H. Таким образом, в отличие от работы [4], даже при отсутствии заместителя при атоме азота индола амидоалкилирование происходит исключительно по атомам углерода. Анализ мультиплетности сигналов в ароматической области указывает на то, что, в отличие от работ [5, 6], атака направляется в пиррольное кольцо нейтральной молекулы индола, а не в положения 5 или 6 индольного ядра. При свободных положениях 2 и 3 индольного кольца (соединение **9a**), в отличие от работ [7–9], замещение направляется исключительно в положение 3, что подтверждается отсутствием в спектрах ЯМР ^1H соединений **3a–d** характерного сигнала протона H-3 индольного ядра в области 6.5 м. д.

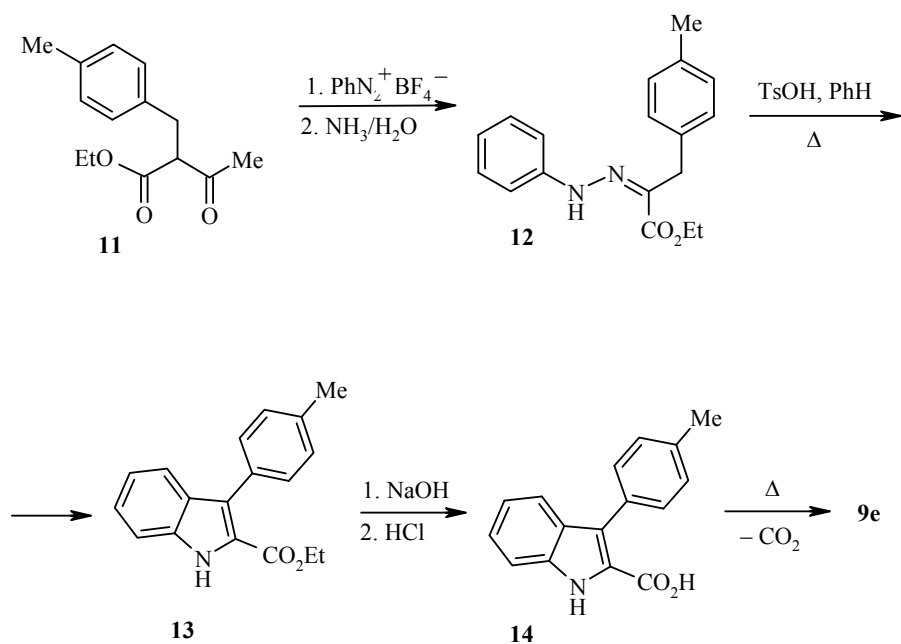
Соединения **3c,d,g,h,j,k**, в которых присутствуют два хиральных центра, получены нами в виде смеси двух диастереомерных пар каждое в соотношении, близком к 1:1.

В работе [7] сообщалось о двойной перегруппировке типа Вагнера–Меервейна, проходящей в мягких условиях в процессе реакции амидоалкилирования. В результате данной перегруппировки заместитель из положения 2 индольного ядра перемещается в положение 3, а новый заместитель занимает его место. В работе [2] (соединения **1**, **2**) такой перегруппировки мы не обнаружили. Чтобы выяснить, осуществляется ли данная перегруппировка в изучаемой нами реакции, мы сравнили пары

соединений **3e**, **10a** и **3i**, **10b**, полученные, соответственно, из изомерных пар индолов **9b,d** и **9c,e** и гидроксипирролидин-2-она **4a**. Указанные пары

соединений имеют различные физико-химические свойства, а их спектры ЯМР ^1H , хотя и являются очень схожими, тем не менее, не содержат общих сигналов. Изомерные продукты реакции ни в одном случае нами не обнаружены. Таким образом, можно считать установленным, что в данной реакции в изученных условиях указанная двойная перегруппировка Вагнера–Меервейна не происходит и реакция протекает региоселективно. Можно предположить, что в литературном примере [7] промежуточный карбокатион обладает повышенной стабильностью вследствие проявления α -эффекта соседнего атома азота в производных пирролидина.

Индол **9e**, который был использован в данном доказательстве, получен нами по следующей схеме (см. экспериментальную часть).



По данным ЯМР ^1H (см. таблицу) и ТСХ, соединение **9e** не содержит примеси изомерного 2-(*n*-толил)индола (**9c**).

В работе [2] было обнаружено явление поворотной изомерии соединений **1** с высоким значением барьера внутреннего вращения вокруг σ -связи С-3 индола и С-3 изоиндолона, в случае, если в положении 2 индольного цикла присутствует заместитель. Мы предполагали, что в нашем случае будет иметь место аналогичное явление. Однако ни в одном из полученных соединений **3**, **10** никаких признаков заторможенного внутреннего вращения обнаружено не было. Поэтому можно предположить, что за появление поворотной изомерии в соединениях **1** в сравнении с соединениями **3**, **10** отвечает присутствие дополнительного конденсированного ароматического кольца в изоиндолонном фрагменте этих соединений.

Спектры ЯМР ^1H полученных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)
1	2
3a	2.20–2.29 (1H, м, H-4); 2.38–2.47 (1H, м, H'-4); 2.56–2.65 (1H, м, H-3); 2.70–2.78 (1H, м, H'-3); 3.61 (1H, д, $J = 14.7$, $\text{CHH}'\text{Ph}$); 4.81 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 6.6$, H-5); 5.12 (1H, д, $J = 14.6$, $\text{CHH}'\text{Ph}$); 7.05 (1H, д, $J = 2$, аром.); 7.10–7.17 (3H, м, аром.); 7.24–7.34 (4H, м, аром.); 7.45 (1H, д, $J = 7.5$, аром.); 7.51 (1H, д, $J = 7.9$, аром.); 8.43 (1H, уш. с, NH)
3b	2.15–2.25, 2.34–2.44 (2H, два м, H-4); 2.45–2.55, 2.60–2.65 (2H, два м, H-3); 2.65–2.70, 2.78–2.88 (2H, два м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 2.90–3.00, 3.81–3.91 (2H, два м, CH_2N); 4.71–4.79 (1H, м, H-5); 6.98–7.54 (9H, м, аром.); 8.15 (1H, уш. с, NH)
3c	0.76–0.82 (3H, м, CH_3CH_2); 0.82–0.89, 1.20–1.25 (3H, 2 м, $\sim 3:4$, CH_3CH); 1.25–1.29, 1.36–1.39, 1.54–1.67, 1.67–1.79 (2H, четыре м, CH_2CH_3); 2.10–2.26, 2.39–2.48 (2H, два м, H-4); 2.48–2.55, 2.65–2.79 (2H, два м, H-3); 3.56–3.65, 3.92–4.04 (1H, два м, $\sim 4:3$, CHCH_3); 4.99–5.05 (1H, м, H-5); 7.12–7.19 (2H, м, аром.); 7.20–7.27 (1H, м, аром. + CDCl_3); 7.39–7.44 (1H, м, аром.); 7.58–7.64 (1H, м, аром.); 8.15–8.29 (1H, уш. с, NH)
3d	1.65 (3H, д, $J = 7.6$, CH_3); 2.18–2.28, 2.43–2.48 (2H, два м, H-4); 2.48–2.53, 2.66–2.76 (2H, два м, H-3); 4.76–4.82 (1H, м, CHCH_3); 4.96–5.06 (1H, м, H-5); 6.84–7.61 (10H, м, аром.); 8.29 (1H, уш. с, NH)
3e	2.06 (3H, уш. с, CH_3Ar); 2.21–2.39 (2H, уш. м, H-4); 2.58–2.67, 2.69–2.79 (2H, два м, H-3); 3.41 (1H, д, $J = 13.8$, $\text{CHH}'\text{Ph}$); 4.68 (1H, т, $J = 7.9$, H-5); 5.13 (1H, д, $J = 14.3$, $\text{CHH}'\text{Ph}$); 7.01–7.50 (9H, м, аром.); 7.90 (1H, уш. с, NH)
3f	2.12–2.22, 2.25–2.35 (2H, 2 м, H-4); 2.39 (3H, с, CH_3); 2.44–2.54, 2.56–2.66 (2H, два м, H-3); 2.56–2.66 (1H, м, сильнополюная часть CH_2N); 2.75–2.85 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 3.78–3.88 (1H, м, слабополюная часть CH_2N); 4.63–4.73 (1H, м, H-5); 6.98–7.54 (8H, м, аром.); 7.88 (1H, уш. с, NH)
3g	0.72–0.95 (4.6H, м, CH_3CH_2 + сильнополюная часть CH_3CH); 1.10–1.31 (2.5H, м, слабополюная часть CH_3CH + сильнополюная часть CH_2CH_3); 1.47–1.74 (1.1H, два м, слабополюная часть CH_2CH_3); 2.15–2.42 (2H, два м, H-4); 2.45 (3H, с, CH_3Ar); 2.50–2.63, 2.65–2.81 (2H, два м, H-3); 3.40–3.53, 3.86–3.98 (1H, два м, $\sim 3:2$ NCH); 4.90–5.07 (1H, уш. м, H-5); 7.03–7.58 (4H, м, аром. + CDCl_3); 7.94 (1H, уш. с, NH)
3h	1.04, 1.71 (3H, два уш. д, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 6.9$, $\sim 1:1$, CH_3CH); 1.74, 2.31 (3H, 2 с, $\sim 1:1$, CH_3Ar); 2.13–2.46, 2.47–2.58, 2.58–2.73, 2.77–2.89 (4H, четыре м, $\sim 1.5:1:1:0.5$, H-3,4); 4.36–4.55, 5.58 (1H, уш. с + к, $J = 7.3$, CHCH_3); 4.55, 4.75–4.95 (1H, т + уш. с, $\sim 1:1$, $J = 7.5$, H-5); 6.85–7.55 (9H, м, аром.); 7.76, 7.82 (1H, два уш. с, $\sim 1:1$, NH)
3i	2.28–2.36 (2H, м, H-4); 2.36 (3H, с, CH_3); 2.52–2.60, 2.60–2.68 (2H, два м, H-3); 3.49 (1H, д, $J = 14.7$, $\text{CHH}'\text{Ph}$); 4.85–4.91 (1H, м, H-5); 5.10 (1H, д, $J = 14.7$, $\text{CHH}'\text{Ph}$); 6.88–7.57 (13H, м, аром.); 8.26 (1H, уш. с, NH)
3j	0.56–0.74 (4.4H, м, CH_3CH_2 + сильнополюная часть CH_3CH); 1.00 (1.6H, д, $J = 6.9$, слабополюная часть CH_3CH); 1.09–1.18, 1.28–1.40, 1.49–1.60 (2H, три м, $\sim 2:3:2$, CH_3CH_2); 2.31–2.62, 2.45, 2.45 (6H, м + два с, 2H-3+ CH_3Ar +H-4); 2.68–2.87 (1H, уш. м, H'-4); 3.32–3.42, 3.76–3.86 (1H, два м, $\sim 4:3$, NCH); 5.03–5.13 (1H, м, H-5); 7.09–7.65 (8H, м, аром.); 8.20, 8.22 (1H, два с, $\sim 4:3$, NH)
3k	1.03, 1.57 (3H, два д, $\sim 6:7$, $J = 7.2$, CHCH_3); 2.42, 2.44 (3H, два с, $\sim 6:7$, ArCH_3); 2.18–2.30, 2.32–2.50 (2H, два м, $\sim 1:3$, H-4); 2.51–2.62, 2.66–2.79, 2.82–2.94 (2H, три м, $\sim 2:1:1$, H-3); 4.54, 5.53 (1H, два к, $\sim 7:6$, $J = 7.3$, CHCH_3); 4.83 (0.46H, д, $J_1 = 5.6$, $J_2 = 3.1$, H-5); 5.06 (0.54H, т, $J = 7.8$, H-5); 6.92–7.63 (13H, м, аром.); 8.53 (1H, уш. с, NH)

1	2
4a	1.84–1.94 (1H, м, H-4); 2.12–2.32 (2H, м, H'-4 + H-3); 2.52–2.65 (1H, м, H'-3); 4.14 (1H, д, $J = 14.8$, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{Ph}$); 4.83 (1H, д, $J = 14.8$, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{Ph}$); 5.06 (1H, т, $J = 6.5$, H-5); 5.50 (1H, уш. с, OH); 7.18–7.36 (5H, м, аром.)
4b	1.80–1.90, 2.26–2.36, 2.51–2.61 (4H, три м, $\sim 1:2:1$, H-3 + H-4); 2.08 (1H, д, $J = 8.3$, OH); 2.85–2.95 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 3.40–3.50 (1H, м, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{N}$); 3.67–3.77 (1H, м, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{N}$); 5.01 (1H, т, $J = 7.8$, H-5); 7.15–7.34 (4H, м, аром.)
4c	0.55–0.61 (3H, м, MeCH_2); 1.01–1.07 (3H, м, MeCH); 1.30–1.40, 1.44–1.54, 1.56–1.66 (2H, три м, $\sim 1:2:1$, MeCH_2); 1.67–1.77, 2.00–2.07 (2H, два м, H-4); 2.07–2.10, 2.38–2.48 (2H, два м, H-3); 5.01–5.04 (1H, м, H-5)
4d	1.59, 2.25 (1H, два д, $\sim 1:1$, $J = 7.1$, OH); 1.65, 1.70 (3H, два д, $\sim 1:1$, $J = 7.6$, CH_3); 1.82–1.92, 2.12–2.22 (2H, два м, H-4); 2.30–2.40, 2.62–2.72 (1H, два м, H-3); 4.95, 5.43 (1H, два т, $\sim 1:1$, $J = 7.0$, H-5); 5.40–5.46 (1H, м, CHPh); 7.27–7.53 (5H, м, аром.)
7b	2.67 (4H, с, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CO}$); 2.87 (2H, т, $J = 7.7$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4$); 3.74 (2H, т, $J = 7.7$, NCH_2); 7.16 (2H, д, $J = 8.3$, аром.); 7.27 (2H, д, $J = 8.3$, аром.)
7c	0.65 (3H, два т, $\sim 1:1$, $J = 7.5$, CH_3CH_2); 1.18 (3H, два д, $\sim 1:1$, $J = 7.0$, CH_3CH); 1.53 (1H, м, CHN^{H}); 1.75 (1H, м, CHN^{H}); 2.50 (4H, два с, $\sim 1:1$, CH_2CH_2); 3.94 (1H, м, CHN)
8	1.87 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.36 (2H, т, $J = 6.8$, CH_2CON); 3.42 (1H, уш. т, OH); 3.66 (2H, уш. м, CH_2OH); 4.41 (2H, д, $J = 5.7$, CH_2Ph); 6.44 (1H, уш. с, NH); 7.23–7.39 (5H, м, аром.)
9e	2.42 (3H, с, CH_3); 7.18–7.22 (1H, д. т, $J_1 = 6.9$, $J_2 = 1.1$); 7.24–7.29 (3H, м); 7.35 (1H, д, $J = 2.5$); 7.44 (1H, д, $J = 8.7$); 7.58 (2H, д, $J = 8.1$); 7.94 (1H, д, $J = 8.7$); 8.20 (1H, уш. с, NH)
10a	2.09 (3H, с, CH_3); 2.13–2.22 (1H, м, H-4); 2.36–2.47 (1H, м, H'-4); 2.55–2.66 (1H, м, H-3); 2.67–2.78 (1H, м, H'-3); 3.49 (1H, д, $J = 14.6$, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{Ph}$); 4.79 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 5.07 (1H, д, $J = 14.3$, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{Ph}$); 7.09–7.16 (3H, м, аром.); 7.21 (1H, д. т, $J_1 = 7.5$, $J_2 = 1.1$, аром.); 7.26–7.34 (3H, м, аром.); 7.38 (1H, д, $J = 8.1$, аром.); 7.55 (1H, уш. д, $J = 7.8$, аром.); 8.96 (1H, уш. с, NH)
10b	2.31–2.41 (1H, м, H-4); 2.49 (3H, с, CH_3); 2.51–2.61 (1H, м, H'-4); 2.63–2.71 (1H, м, H-3); 2.80–2.88 (1H, м, H'-3); 3.69 (1H, д, $J = 14.4$, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{Ph}$); 5.00 (1H, д. д, $J_1 = 8.2$, $J_2 = 6.8$, H-5); 5.07 (1H, д, $J = 14.4$, $\text{CHN}^{\text{H}}\text{Ph}$); 7.06 (2H, д, $J = 7.0$, аром.); 7.18–7.29 (6H, м, аром.); 7.31–7.39 (3H, м, аром.); 7.52 (1H, д, $J = 8.1$, аром.); 7.75 (1H, д, $J = 7.9$, аром.); 9.53 (1H, уш. с, NH)
14	2.46 (3H, с, CH_3); 7.17 (1H, т, $J = 7.5$, аром.); 7.30 (2H, д, $J = 7.7$, аром.); 7.40 (1H, т, $J = 7.4$, аром.); 7.45 (1H, д, $J = 8.2$, аром.); 7.49 (2H, д, $J = 7.9$, аром.); 7.65 (1H, д, $J = 8.2$, аром.); 8.99 (1H, уш. с, NH)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получены на приборе UR-20 в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Varian Avance-400 (400 МГц) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя DMSO-d_6 (δ 2.50) и CDCl_3 (δ 7.27 м. д.). Масс-спектр получен на приборе Autoflex II фирмы Bruker. Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе фирмы Carlo-Erba ER-20. Контроль над ходом реакций и чистотой соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 и Merck Silicagel 60 F_{254} . Для очистки соединений использовался силикагель фирмы Merck, для колоночной хроматографии, 0.035–0.070 мм, диаметр пор 6 нм, 500 м²/г.

N-Бензилсукцинамовая кислота (6a). К раствору бензиламина (**5a**) в 5-кратном по объёму количестве CHCl_3 быстро добавляют при перемешивании эквимолярное количество янтарного ангидрида. После охлаждения до комнатной температуры разогревшейся реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают хлороформом, высушивают на воздухе. Белые кристаллы, выход 93%, т. пл. 135–137 °С (т. пл. 137–139 °С [10]).

N-(2-*n*-Хлорфенилэтил)сукцинамовая кислота (6b). Получают аналогично из янтарного ангидрида и 2-*n*-хлорфенилэтиламина (**5b**). Белые кристаллы, выход 97%, т. пл. 137–138 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (HNC=O), 1695 (HOC=O), 2670 (OH), 3330 (NH). Найдено, %: С 56.46; Н 5.66; N 5.51. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 56.37; Н 5.52; N 5.48.

N-втор-Бутилсукцинамовая кислота (6c). Получают из янтарного ангидрида и втор-бутиламина (**5c**). После охлаждения из реакционной смеси в вакууме отгоняют растворитель, остаток – жёлтоватое масло, полученное с выходом около 100% – используют без дальнейшей очистки.

N-(1-Фенилэтил)сукцинамовая кислота (6d). Получают аналогично из янтарного ангидрида и 1-фенилэтиламина (**5d**). После отгонки большей части растворителя в вакууме получают белые кристаллы, выход 87%, т. пл. 99–100 °С (т. пл. 100.9–101.1 °С [11]).

Получение иминов 7a–d (общая методика). К суспензии соответствующей сукцинамовой кислоты в 10-кратном количестве бензола прибавляют эквимолярные количества уксусной кислоты и триэтиламина, раствор кипятят с насадкой Дина–Старка до полного прекращения отделения воды (~24 ч). Полученную смесь промывают водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , затем опять водой. Водные фазы объединяют, экстрагируют бензолом (2 × 50 мл). Бензольные фракции объединяют, сушат MgSO_4 , пропускают через тонкий слой SiO_2 , растворитель отгоняют в вакууме.

N-Бензилсукцинимид (7a). Выход 65%, т. пл. 102–103 °С (т. пл. 102.5–103.5 °С [10]).

N-[2-(*n*-Хлорфенил)этил]сукцинимид (7b). Выход 37%, т. пл. 113–115 °С (т. пл. 113–114 °С [12]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1690 (C=O).

N-втор-Бутилсукцинимид (7c). Выход ~95%. Жёлтое масло, используют без дальнейшей очистки.

N-(1-Фенилэтил)сукцинимид (7d). Выход 56%, т. пл. 65–66 °С (т. пл. 67–68.5 °С [13]).

Получение 1-алкил-5-гидроксипирролидин-2-онов 4a–d (общая методика). К раствору 25 ммоль имиды **7a–d** в смеси 30 мл CH_2Cl_2 и 90 мл MeOH, охлаждённому до 2–3 °С, в течение 2 ч добавляют при перемешивании 2.36 г (62.5 ммоль) NaNH_4 , поддерживая температуру от 0 до 5 °С. Реакционную смесь оставляют на ночь при температуре ~ –15 °С. Затем добавляют 30 мл воды и отгоняют в вакууме органические растворители. Осадок отфильтровывают, несколько раз промывают водой и сушат на воздухе. Фильтрат экстрагируют (4 × 20 мл) CH_2Cl_2 , экстракт сушат MgSO_4 , растворитель отгоняют в вакууме. Обе фракции продукта реакции объединяют и перекристаллизовывают из бензола.

1-Бензил-5-гидроксипирролидин-2-он (4a). Белые кристаллы, выход 62%, т. пл. 105–106 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O), 3175 (OH). Найдено, %: С 68.91; Н 6.72; N 7.14. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 69.09; Н 6.85; N 7.32.

5-Гидрокси-1-[2-(*n*-хлорфенил)этил]пирролидин-2-он (4b). Белые кристаллы, выход 37%, т. пл. 149–150 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1650 (C=O), 3210 (OH). Найдено, %: С 60.25; Н 5.80; N 5.82. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: С 60.13; Н 5.89; N 5.84.

1-втор-Бутил-5-гидроксипирролидин-2-он (4c). При разбавлении водой оса-

док не выпадает. Получают жёлтое масло, которое используют без дальнейшей очистки. По данным ЯМР ^1H , выход $\sim 50\%$.

5-Гидрокси-1-(1-фенилэтил)пирролидин-2-он (4d). Белые кристаллы, выход 50%, т. пл. 75–76 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=O), 3260 (OH). Найдено, %: С 69.99; Н 7.15; N 6.77. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 70.22; Н 7.37; N 6.82.

N-Бензил-4-гидроксипутанамид (8). К суспензии 4.73 г (25 ммоль) N-бензилсукцинимида (7a) в 50 мл MeOH в несколько приёмов при перемешивании прибавляют эквимольное количество NaBH_4 , при этом суспензия растворяется, раствор заметно нагревается. Смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Затем добавляют 30 мл воды и отгоняют в вакууме метанол. Остаток экстрагируют (3 \times 20 мл) CHCl_3 , органический слой сушат MgSO_4 , пропускают через тонкий слой SiO_2 , растворитель отгоняют в вакууме. Остаток растирают с эфиром, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают, промывают эфиром, высушивают на воздухе. Бесцветные кристаллы, выход 67%, т. пл. 70–71 °С (т. пл. 70–72 °С [14]). Найдено, %: С 68.80; Н 7.46; N 7.11. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 68.37; Н 7.82; N 7.25.

Фенилгидразон этилового эфира 3-(*n*-толил)пировиноградной кислоты (12). К раствору 4.93 г (21.0 ммоль) 3-(*n*-метилбензил)ацетоуксусного эфира в 40 мл этанола, охлаждённому до 2 °С, при перемешивании прибавляют 4.86 г (25.3 ммоль) предварительно полученного и высушенного при комнатной температуре борфторида фенилдиазония. К полученной бесцветной суспензии при перемешивании и охлаждении до 3–5 °С по каплям прибавляют 3.5 мл (25.2 ммоль) Et_3N . В процессе прибавления суспензия растворяется и окрашивается в интенсивно красный цвет. Смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, затем к реакционной смеси порциями при перемешивании прибавляют 6.4 мл (85 ммоль) 25% раствора NH_3 . Образовавшуюся эмульсию оставляют на ночь, выпавший частично кристаллический осадок отфильтровывают, промывают этанолом, петролевым эфиром, высушивают, получают 0.52 г светло-красных кристаллов с т. пл. 73–74 °С, R_f 0.9 (EtOAc–петролевым эфир, 2:3). Из объединённого фильтрата отгоняют в вакууме органические растворители, оставшееся тёмно-красное масло обрабатывают водой, перемешивают, водный слой декантируют, масло обрабатывают метанолом, оставляют на ночь, получают 0.61 г менее чистого соединения. После повторной аналогичной обработки фильтрата получают ещё 0.22 г соединения. Общий выход 1.35 г (22%). Соединение вводят в следующую реакцию без дополнительной очистки.

Этил-3-(*n*-толил)-1H-индол-2-карбоксилат (13). Предварительно готовят раствор безводной *n*-толуолсульфокислоты в бензоле. Для этого суспензию 1.04 г (5.5 ммоль) моногидрата *n*-толуолсульфокислоты в 50 мл бензола кипятят с насадкой Дина–Старка до завершения отделения воды и растворения суспензии. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1.35 г (4.6 ммоль) соединения **13**, полученную смесь кипятят 4 ч при перемешивании. Смесь с выделившимся осадком тозилата аммония охлаждают до комнатной температуры, промывают водой (3 \times 50 мл), органический слой высушивают MgSO_4 , пропускают через слой SiO_2 , адсорбент промывают бензолом, затем хлороформом. Из объединённого элюата в вакууме отгоняют растворители, остаток растирают с эфиром, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, получают жёлтый порошок с т. пл. 142–144 °С, R_f 0.5 (CHCl_3). Фильтрат разбавляют петролевым эфиром, большую часть растворителей отгоняют в вакууме, из остатка при растирании выделяется менее чистый продукт реакции. Общий выход 0.62 г (49%). Соединение вводят в следующую реакцию без дополнительной очистки.

3-(*n*-Толлил)-1H-индол-2-карбоновая кислота (14). К суспензии 0.61 г (2.2 ммоль) сложного эфира **14** в 15 мл метанола прибавляют раствор 0.17 г (4.25 ммоль) NaOH в 2 мл воды, смесь кипятят 5 ч, охлаждают, метанол отгоняют

в вакууме, полукристаллический остаток обрабатывают 15 мл воды, подвергают горячему фильтрованию, фильтрат охлаждают до комнатной температуры, подкисляют при перемешивании разбавленной (1:1) HCl, полученную суспензию перемешивают 2 ч, осадок отфильтровывают, несколько раз промывают водой, высушивают. Светло-жёлтый порошок, выход 0.47 г (85%), т. пл. 222–226 °С (с разл.), R_f 0.05 (CHCl₃). Найдено, %: С 76.03; Н 4.77; N 5.71. C₁₆H₁₃NO₂. Вычислено, %: С 76.48; Н 5.21; N 5.57.

3-(*n*-Толлил)-1Н-индол (9e). Нагревают 0.43 г (1.7 ммоль) кислоты **14** в течение 3 ч при 210–220 °С в пробирке, заполненной инертным газом. Содержимое сосуда чернеет и разлагается с выделением газа. Продукты реакции извлекают с помощью CHCl₃, растворитель отгоняют в вакууме, остаток обрабатывают тёплым бензолом, раствор пропускают через слой SiO₂, растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из гептана. Выход 0.24 г (69%), т. пл. 100–101 °С (т. пл. 107–108 °С [15]). R_f 0.62 (CHCl₃), 0.56 (EtOAc–гексан, 2:3)*. Найдено, %: С 87.41; Н 6.64; N 6.52. C₁₅H₁₃N. Вычислено, %: С 86.92; Н 6.32; N 6.76.

По данным ЯМР ¹H и ТСХ, соединение является чистым и не содержит примеси изомерного 2-(*n*-толил)-1Н-индола **9c**.

Получение 1-алкил-5-индолилпирролидин-2-онов 3a–k, 10a,b (общая методика). К раствору 1 ммоль 1-алкил-5-гидрокси-пирролидин-2-она **4a–d** в 8 мл CHCl₃ при перемешивании прибавляют 1 ммоль индола **9a–e** и ~0.01 мл (~0.1 ммоль) эфирата трёхфтористого бора. Реакционную смесь перемешивают несколько часов при комнатной температуре, оставляют на ночь, затем пропускают через тонкий слой SiO₂. Растворитель отгоняют в вакууме, остаток растирают с эфиром, осадок отфильтровывают, промывают эфиром, сушат.

1-Бензил-5-(1Н-индол-3-ил)пирролидин-2-он (3a). Выход 43%, т. пл. 192–194 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O), 3260 (NH). Найдено, %: С 78.64; Н 6.31; N 9.44. C₁₉H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 78.59; Н 6.25; N 9.65.

5-(1Н-Индол-3-ил)-1-[2-(*n*-хлорфенил)этил]пирролидин-2-он (3b). Выход 25%, т. пл. 245–246 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=O), 3170 (N–H). Найдено, %: С 71.34; Н 5.51; N 8.21. C₂₀H₁₉ClN₂O. Вычислено, %: С 70.90; Н 5.65; N 8.27.

1-втор-Бутил-5-(1Н-индол-3-ил)пирролидин-2-он (3c). Выход 31%, т. пл. 170–172 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1660 (C=O), 3230 (NH). Найдено, %: С 74.89; Н 8.03; N 10.59. C₁₆H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 74.97; Н 7.86; N 10.93.

5-(1Н-Индол-3-ил)-1-(1-фенилэтил)пирролидин-2-он (3d). Выход 25%, т. пл. 187–189 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=O), 3180 (NH). Найдено, %: С 78.70; Н 6.45; N 9.11. C₂₀H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 78.92; Н 6.62; N 9.20.

1-Бензил-5-(2-метил-1Н-индол-3-ил)пирролидин-2-он (3e). Выход 33%, т. пл. 228–230 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=O), 3200 (NH). Найдено, %: С 78.56; Н 6.72; N 8.94. C₂₀H₂₀N₂O. Вычислено, %: С 78.92; Н 6.62; N 9.20.

5-(2-Метил-1Н-индол-3-ил)-1-[2-(*n*-хлорфенил)этил]пирролидин-2-он (3f). Выход 21%, т. пл. 199–200 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=O), 3165 (NH). Найдено, %: С 71.75; Н 6.72; N 7.84. C₂₁H₂₁ClN₂O. Вычислено, %: С 71.48; Н 6.00; N 7.94.

1-втор-Бутил-5-(2-метил-1Н-индол-3-ил)пирролидин-2-он (3g). Выход 19%, т. пл. 151–152 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665, 1670 (C=O), 3200 (NH). Найдено, %: С 75.46; Н 8.48; N 10.01. C₁₇H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 75.52; Н 8.20; N 10.36.

5-(2-Метил-1Н-индол-3-ил)-1-(1-фенилэтил)пирролидин-2-он (3h). Выход 27%, т. пл. 180–182 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=O), 3195 (NH). Найдено, %: С 79.47; Н 7.18; N 8.66. C₂₁H₂₂N₂O. Вычислено, %: С 79.21; Н 6.96; N 8.80.

1-Бензил-5-(2-*n*-толил-1Н-индол-3-ил)пирролидин-2-он (3i). Выход 66%, т. пл. 230–232 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1655 (C=O), 3160 (NH). Найдено, %: С 82.32; Н 6.38; N 7.29. C₂₆H₂₄N₂O. Вычислено, %: С 82.07; Н 6.36; N 7.36.

* Для изомерного 2-(*n*-толил)-1H-индола (**9c**) в данной системе R_f 0.75.

1-втор-Бутил-5-(2-*n*-толил-1H-индол-3-ил)пирролидин-2-он (3j). Выход 39%, т. пл. 201–202 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 3235 (NH). Найдено, %: C 80.22; H 7.66; N 8.06. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 79.73; H 7.56; N 8.09.

5-(2-*n*-Толлил-1H-индол-3-ил)-1-(1-фенилэтил)пирролидин-2-он (3k). Выход 28%, т. пл. 226–227 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1660 (C=O), 3260 (NH). Масс-спектр (MALDI). Найдено: m/z 362. $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено: $M_{\text{выч}} = 394$. $M_{\text{выч}} - 55(\text{C}_3\text{H}_3\text{O}) + 23(\text{Na}) = 362$.

1-Бензил-5-(3-метил-1H-индол-2-ил)пирролидин-2-он (10a). Выход 22%, т. пл. 140–142 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1655 (C=O), 3200 (NH). Найдено, %: C 78.86; H 6.77; N 8.98. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 78.92; H 6.62; N 9.20.

1-Бензил-5-(3-*n*-толил-1H-индол-2-ил)пирролидин-2-он (10b). Выход 22%, т. пл. 202–203 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1665 (C=O), 3200 (NH). Найдено, %: C 81.78; H 6.92; N 7.20. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 82.07; H 6.36; N 7.36.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Y. Kosugi, H. Hamaguchi, T. Nagasaka, N. Ozawa, S. Ohki, *Heterocycles*, **14**, 1245 (1980).
2. Н. П. Андрюхова, О. А. Пожарская, Г. А. Голубева, Л. А. Свиридова, А. В. Садовой, *XTC*, 847 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 672 (2009)].
3. H. Yamada, S. Aoyagi, C. Kibayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1054 (1996).
4. В. Г. Карцев, в кн. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. В. Г. Карцева, Г. А. Толстикова, Иридиум-пресс, Москва, 2001, т. 1, с. 97.
5. Л. Г. Юдин, М. Абдуллаев, А. Н. Кост, *XTC*, 1066 (1978). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **14**, 856 (1978)].
6. K. Freter, F. Hess, K. Grozinger, *Liebigs Ann. Chem.*, 241 (1976).
7. Л. А. Свиридова, С. В. Афанасьева, Г. А. Голубева, П. Б. Терентьев, Ю. Г. Бундель, *XTC*, 1207 (1990). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **26**, 1008 (1990)].
8. H. Heaney, K. F. Shuhaibar, *Synlett*, 47 (1995).
9. V. Bocci, G. Casnadi, G. Gardini, *Tetrahedron Lett.*, **12**, 683 (1971).
10. M. T. W. Hearn, A. D. Ward, *Austral. J. Chem.*, **30**, 2031 (1977).
11. D. Pressman, J. H. Bryden, L. Pauling, *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, 1219 (1945).
12. Y. Pan, Z. Zhang, L. Wang, X. Jiang, H. Hu, *Chem. Res. Chin. Univ.*, **12**, 136 (1996).
13. T. Wakabayashi, M. Saito, *Tetrahedron Lett.*, **18**, 93 (1977).
14. W. Reppe, *Liebigs Ann. Chem.*, 200 (1955).
15. P. Bravo, G. Gaudiano, A. Umani-Ronchi, *Gazz. Chim. Ital.*, **100**, 652 (1970).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: sadovoy@mail.ru

Поступило 17.05.2010