

Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, М. А. Юровская

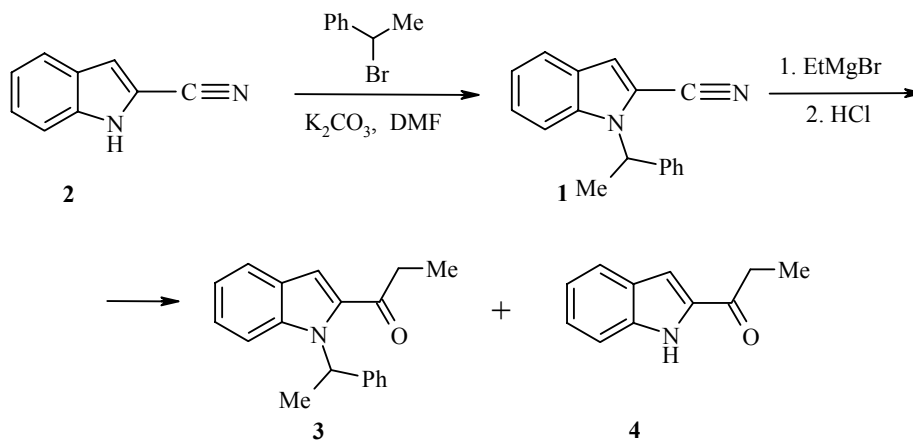
**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
(1-ФЕНИЛЭТИЛ)ИНДОЛ-2-КАРБОНИТРИЛА С С-НУКЛЕОФИЛАМИ**

На основе реакций 1-(1-фенилэтил)индол-2-карбонитрила с магни- и цинкорганическими соединениями разработаны методы получения кетонов и енаминоэфиров индольного ряда. Обнаружено удаление бензильной группы с индольного атома азота под действием реактива Гриньяра.

Ключевые слова: енаминоэфиры, 2-пропионилиндол, 1-(1-фенилэтил)индол-2-карбонитрил, [1-(1-фенилэтил)индол-2-ил]пропан-1-он, этиловый эфир Z-3-амино-3-[1-(1-фенилэтил)индол-2-ил]акриловой кислоты, Блейза реакция, взаимодействие с С-нуклеофилами, N-добензилирование.

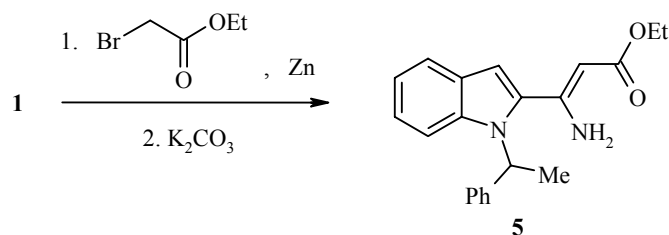
Мы уже сообщали об использовании 2-цианоиндола в синтезе производных индола с хиральным заместителем при атоме азота [1, 2]. В рамках данной работы с целью изучения синтетического потенциала 1-(1-фенилэтил)индол-2-карбонитрила мы исследовали его взаимодействие с такими С-нуклеофилами, как магни- и цинкорганические соединения. Ранее было описано взаимодействие 1-метил- и 1-фенилсульфониллиндол-2-карбонитрилов с литийорганическими соединениями и с метилмагнийхлоридом [3], которое приводило к образованию кетонов индольного ряда с хорошими выходами, причем в случае 1-фенилсульфониллиндол-2-карбонитрила происходило частичное удаление фенилсульфонильной группы.

Для получения 1-(1-фенилэтил)индол-2-карбонитрила (**1**) мы использовали реакцию алкилирования 2-цианоиндола (**2**) 1-фенилэтилбромидом в присутствии поташа в ДМФА при температуре 40–50 °С, при более высоких температурах преобладает элиминирование.



Взаимодействие нитрила **1** с этилмагнийбромидом в кипящем эфире приводит к образованию смеси [1-(1-фенилэтил)индол-1-ил]пропан-1-она (**3**) и 2-пропионилиндола (**4**). При проведении реакции в бензоле [4] соединение **4** становится основным продуктом реакции. Обычными условиями для удаления бензильной группы с атома азота индола являются применение AlCl_3 в бензоле [5] или Na в жидком аммиаке [6], описано также использование *трет*-бутилата калия в присутствии кислорода [7]. Известно удаление N-бензильной группы индола при взаимодействии в течение долгого времени с избытком метиллития [8]. Предполагается, что процесс протекает через предварительное отщепление бензильного протона, что влечет за собой образование карбена и индолил-аниона в результате α -элиминирования. Так как присоединение реактивов Гриньяра к нитрилам протекает медленно, особенно при наличии стерических затруднений, можно предположить, что этилмагнийбромид способен инициировать удаление N-бензильного заместителя в молекуле индола в результате конкурентного отщепления бензильного протона заместителя. Соли меди(I) способны катализировать присоединение реактивов Гриньяра к нитрилам [9]. Так, взаимодействие соединения **2** с этилмагнийбромидом при кипячении в ТГФ в присутствии CuCN приводит к кетону **3** с высоким выходом, и, по данным хромато-масс-спектрометрии, образования продукта дебензилирования **4** не наблюдалось. Таким образом, варьирование условий реакции нитрила **1** с этилмагнийбромидом позволяет направить процесс в сторону образования N-бензилированного кетона индольного ряда **3** или незамещенного по индольному атому азота 2-ацилиндола **4**.

Далее нами была изучена возможность использования нитрила **1** для синтеза енаминоэфиров (других перспективных синтонов индольного ряда) при взаимодействии с цинкорганическим соединением, получаемым *in situ* в условиях реакции Блейза [10]. Для получения более высоких выходов енаминоэфиров описана активация процесса ультразвуком [11], что в нашем случае не дало результатов, в то время как использование цинковой пыли, предварительно обработанной разбавленной соляной



Взаимодействие нитрила **1** с С-нуклеофилами

Реагент	Условия	Продукт	Выход, %
EtMgBr	Et ₂ O	3	33
		4	6
EtMgBr	PhH	4	48
EtMgBr	CuCN, ТГФ	3	82
BrZnCH ₂ COOEt	Zn, ТГФ	5	75

кислотой, позволило получить енаминоэфир **5** с хорошим выходом. Мы приписываем соединению **5** Z-конфигурацию, поскольку известно, что подобные енаминоэфиры существуют преимущественно в виде Z-изомеров [10]. Результаты проведенных исследований суммированы в таблице.

Таким образом, мы показали возможность использования индол-2-карбонитрилов, содержащих хиральный заместитель при атоме азота, для получения перспективных синтонов индольного ряда при взаимодействии с С-нуклеофилами. Найдены условия, позволяющие свести к минимуму отщепление бензильного протона заместителя при атоме азота индола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе UR-20 для суспензий в вазелиновом масле или чистых соединений. Хромато-масс-спектральные исследования реакционных смесей и выделенных соединений проводили с использованием газожидкостного хроматографа Carlo Erba/Kratos Fractovap Series 4200, колонка Ultra-1, Hewlett-Packard, 25 м × 0.2 мм, толщина слоя фазы 0.33 мкм, газ-носитель гелий (1мл/мин), делитель потока 1:10, температура испарителя 280 °С, градиент температуры от 150 до 280 °С (5 °С/мин). Масс-спектральный детектор ITD-700 (Finnigan MAT), ионизация – электронный удар, 70 эВ, диапазон масс *m/z* 45–400. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на спектрометре Bruker MS-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Температуры плавления измерены в открытых капиллярах, приведенные значения не исправлены. Контроль за ходом реакций и чистотой выделяемых соединений осуществляли методами ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Все растворители очищали по стандартным методикам [12].

1-(1-Фенилэтил)индол-2-карбонитрил (1). К раствору 4.4 г (31 ммоль) 2-цианоиндола в 30 мл ДМФА добавляют 4.9 г (34 ммоль) K₂CO₃ и 6.3 г (34 ммоль) 1-фенилэтилбромида и перемешивают 6 ч при 40–50 °С, затем к реакционной смеси добавляют 150 мл воды и экстрагируют эфиром (3 × 50 мл). Экстракт промывают водой (5 × 50 мл), насыщенным раствором NaCl (50 мл) и высушивают безводным Na₂SO₄, растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью этилацетат–петролейный эфир, 1:50. Выход 6.4 г (84%). Спектр ЯМР ¹H соответствует данным, опубликованным ранее [2].

Взаимодействие 1-(1-фенилэтил)индол-2-карбонитрила (1) с этилмагнийбромидом. А. К раствору этилмагнийбромида, полученного из 50 мг (2.1 ммоль) магния и 0.23 г (2.1 ммоль) этилбромида, в 5 мл ТГФ в атмосфере Ag добавляют раствор 0.5 г (2 ммоль) соединения **1** в 2 мл ТГФ и сразу же 3.6 мг (0.04 ммоль) CuCN. Реакционную смесь кипятят 4 ч, охлаждают, добавляют 5 мл 15% соляной кислоты, кипятят 2 ч и экстрагируют

50 мл эфира. Экстракт промывают водой, насыщенным раствором NaCl и сушат безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат–петролейный эфир, 1:50. Получают 0.45 г (82%) соединения **3** в виде вязкого масла, которое кристаллизуется при стоянии. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 705 (C_6H_5), 740, 765, 800, 1670 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 1.98 (3H, д, $J = 7.2$, CHCH_3); 3.12 (2H, к, $J = 7.3$, CH_2CH_3); 7.02 (1H, м, Н аром.); 7.08–7.37 (8H, м, $\text{CHCH}_3 + \text{H}$ аром.); 7.42 (1H, с, Н-3); 7.72 (1H, м, Н аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 9.04; 18.07; 33.64; 53.18; 112.36; 113.81; 120.53; 122.94; 125.21; 126.37 (2C); 126.77; 126.85; 128.43 (2C); 134.81; 138.38; 141.67; 195.38 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 277 [$\text{M}]^+$ (18), 173 (50), 144 (47), 105 (100), 77 (12). Найдено, %: С 82.50; Н 7.12. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}$. Вычислено, %: С 82.28; Н 6.90.

Б. К раствору этилмагнийбромида, полученного из 72 мг (3 ммоль) магния и 0.33 г (3 ммоль) этилбромида, в 5 мл эфира в атмосфере Ar добавляют раствор 0.5 г (2 ммоль) соединения **1** в 5 мл бензола, затем эфир отгоняют и реакционную смесь кипятят 4 ч. Смесь охлаждают, добавляют 5 мл 15% соляной кислоты, кипятят 2 ч и экстрагируют 50 мл эфира. Экстракт промывают водой, насыщенным раствором NaCl и сушат безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат–петролейный эфир, 1:20. Получают 166 мг (48%) 2-пропионилиндола (**4**), т. пл. 152 °С (из бензола) (т. пл. 153–154.5 °С [13]). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 (3H, т, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 3.03 (2H, к, $J = 7.4$, CH_2CH_3); 7.19 (1H, т, $J = 8.0$, Н аром.); 7.24 (1H, с, Н-3); 7.38 (1H, т, $J = 8.0$, Н аром.); 7.47 (1H, д, $J = 8.1$, Н аром.); 7.74 (1H, д, $J = 8.0$, Н аром.); 9.4 (1H, уш. с, NH).

В. К раствору этилмагнийбромида, полученного из 50 мг (2.1 ммоль) магния и 0.23 г (2.1 ммоль) этилбромида в 5 мл эфира, добавляют раствор 0.5 г (2 ммоль) соединения **1** в 5 мл эфира. Реакционную смесь кипятят 6 ч, охлаждают, добавляют 3 мл воды и 0.4 мл конц. HCl, кипятят 2 ч и экстрагируют 50 мл эфира. Экстракт промывают водой, насыщенным раствором NaCl и сушат безводным сульфатом натрия, растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат–петролейный эфир, 1:50. Получают 0.18 г (33%) соединения **3** и 20 мг (6%) соединения **4**.

Этиловый эфир Z-3-амино-3-[1-(1-фенилэтил)индол-2-ил]акриловой кислоты (5). Для активации цинковую пыль промывают 3 н. HCl, затем 3 раза дистиллированной водой и 3 раза спиртом, сушат в вакууме. К суспензии 4.6 г (71 ммоль) активированной цинковой пыли в 15 мл ТГФ в атмосфере Ar добавляют несколько капель этилового эфира бромуксусной кислоты и нагревают до начала реакции, затем добавляют одной порцией раствор 3.5 г (14 ммоль) нитрила **1** в 15 мл ТГФ и добавляют по каплям при слабом кипении раствор 9.5 г (57 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты в 15 мл ТГФ в течение 30 мин. Реакционную смесь кипятят 30 мин, охлаждают, добавляют 100 мл ТГФ, затем 20 мл 50% раствора K_2CO_3 , перемешивают 30 мин, органический слой отделяют, а водный экстрагируют 20 мл ТГФ. Экстракт сушат безводным сульфатом магния, растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, элюируя смесью этилацетат–петролейный эфир, 1:25. Выход 3.6 г (75%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 705, 710, 755, 765, 800, 1620, 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 3330 и 3470 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 1.96 (3H, д, $J = 7.1$, CHCH_3); 4.20 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.98 (1H, с, $\text{C}=\text{CH}$); 6.11 (1H, к, $J = 7.1$, CHCH_3); 6.78 (1H, с, Н-3); 7.00 (1H, д, $J = 8.2$, Н аром.); 7.03–7.15 (2H, м, Н аром.); 7.20–7.40 (7H, м, Н аром. + NH_2); 7.65 (1H, д, $J = 7.7$, Н аром.). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.59; 18.84; 54.09; 59.18; 87.48; 104.12; 113.27; 120.34; 121.51; 122.69; 126.07 (2C); 127.25; 128.37; 128.78 (2C); 136.74; 137.82; 141.27; 152.59; 169.99 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 75.88; Н 6.80. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 75.42; Н 6.63.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, В. М. Носова, М. А. Юровская, *Изв. АН, Сер. хим.*, 226 (2005).
2. Н. Е. Голанцов, А. В. Карчава, З. А. Старикова, Ф. М. Долгушин, М. А. Юровская, *XTC*, 1540 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1290 (2005)].
3. С.-D. Lin, J.-M. Fang, *J. Chin. Chem. Soc. (Taipei)*, **40**, 571 (1993).
4. *Org. Syntheses*, Coll, **3**, 26 (1943).

5. Y. Murakami, T. Watanabe, A. Kobayashi, Y. Yokoyama, *Synthesis*, 738 (1984).
6. Q. Nazmul, N. Noriyoshi, H. Kuniko, T. Yasuo, Y. Masatoshi, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 3338 (1991).
7. A. A. Haddach, A. Kelleman, M. V. Deaton-Rewolinski, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 399 (2002).
8. H. Suzuki, A. Tsukuda, M. Kondo, M. Aizawa, Y. Senoo, M. Nakajima, T. Watanabe, Y. Yokoyama, Y. Murakami, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 1671 (1995).
9. F. J. Weiberth, S. S. Hall, *J. Org. Chem.*, **52**, 3901 (1987).
10. S. M. Hannick, J. Kishi, *J. Org. Chem.*, **48**, 3833 (1983).
11. A. S.-Y. Lee, R.-Y. Cheng, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 443 (1997).
12. *Органикум. Практикум по органической химии*, пер. с нем., Мир, Москва, 1979, т. 2, с. 355.
13. Y. Murakami, Y. Yokoyama, C. Aoki, H. Suzuki, K. Sakurai, T. Shinohara, C. Miyagi, Y. Kimura, T. Takahashi, T. Watanabe, T. Ohmoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2189 (1991).

*Химический факультет
Московского государственного университета
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: golantsov@yandex.ru*

Поступило 12.04.2006