

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

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

142*. НЕКОТОРЫЕ СВОЙСТВА 4-(ИНДОЛ-2-ИЛ)ДИФЕНИЛМЕТАНА И 4-(ИНДОЛ-2-ИЛ)(1,2-ДИФЕНИЛЭТАНА)

Реакции 2-ариндолов с сильными электрофилами идут со значительным осмолением. Показано, что электрофильное замещение направляется в индольное ядро и в боковую цепь. В рассматриваемых системах наблюдаются 1,7-миграции заместителя.

Ключевые слова: ариндолы, перегруппировка, реакции нитрования, N-алкилирования.

Ранее мы сообщали [1] о синтезе новых 2-ариндолов и их взаимодействии со слабыми электрофилами (реакции азосочетания, формилирования и нитрозирования), в результате которого образуются соответствующие 3-замещенные производные.

В настоящем сообщении описаны реакции нитрования, бромирования, алкилирования, а также 1,7-миграции заместителя этих 2-ариндолов.

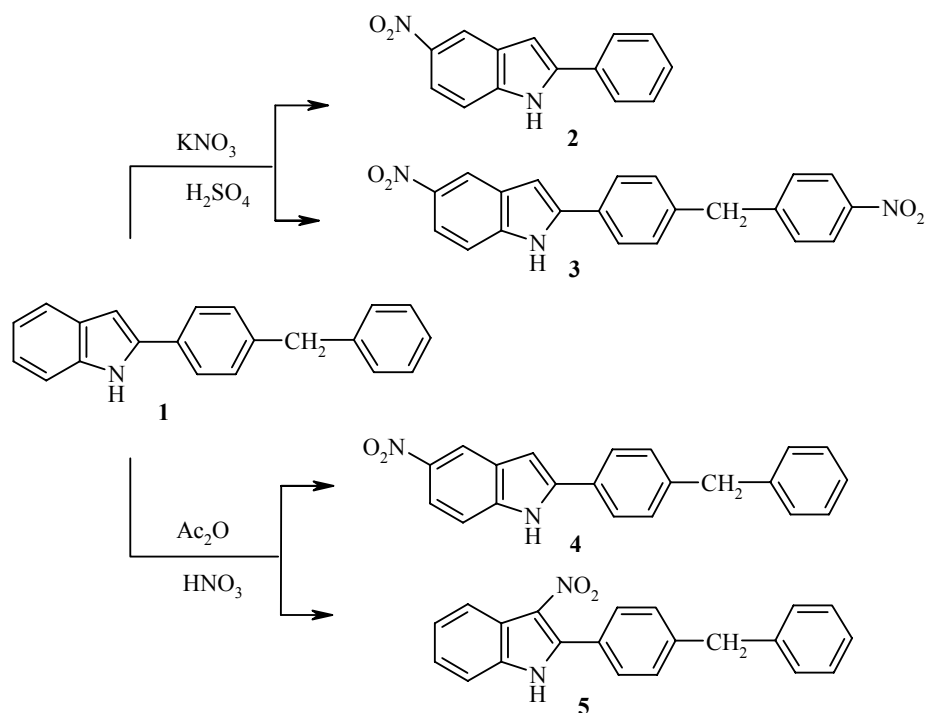
Известно, что реакции нитрования простейших индолов проходят неоднозначно из-за осложнений, вызываемых сильными кислотами, используемыми в качестве компонентов обычных нитрующих смесей [2, 3].

Для нитрования 4-(индол-2-ил)дифенилметана (**1**) мы использовали смеси $\text{KNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ при 0 °С и $\text{Ac}_2\text{O}/50\% \text{HNO}_3$ при 2–7 °С. В обоих случаях происходит значительное осмоление реакционной смеси. Из полученных многокомпонентных смесей нам удалось выделить и охарактеризовать по два соединения: **2**, **3** и **4**, **5** с выходами 18, 31, 19 и 39% соответственно.

В сильноокислой среде образование продукта расщепления боковой цепи соединения **2** можно объяснить протонированием ближнего 2-фенильного кольца, что, по-видимому, способствует отщеплению бензильной или *n*-нитробензильной группы. В слабоокислой среде реакция характеризуется большей избирательностью. Замещение в 4-(индол-2-ил)дифенилметане проходит по обогащенным электронной плотностью положениям индольного кольца.

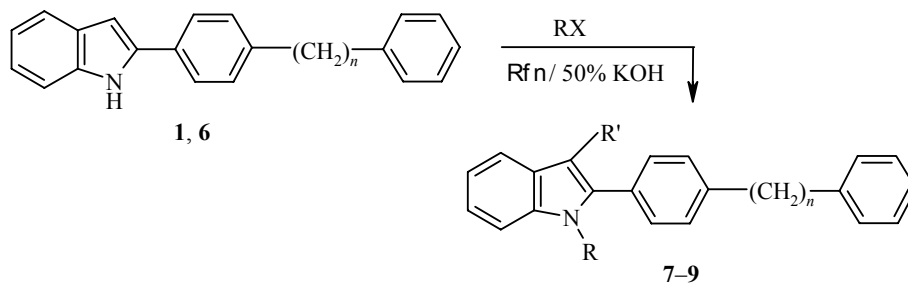
В спектре ЯМР ^1H трех 5-нитропроизводных **2–4** имеются сигналы, характерные для протонов 4-, 6- и 7-Н 5-замещенного индола. Дублеты при 8.52 (соединение **2**), 8.51 (соединение **3**) и 8.27 м. д. (соединение **4**) с $J_m = 2$ Гц

* Сообщение 141 см. [1].



мы отнесли к протонам 4-Н, а дублеты при 7.41 (соединение **2**), 7.53 (соединение **3**) и 7.68 м. д. (соединение **4**) с $J_o = 8$ Гц – к протонам 7-Н. Сигналы протонов 6-Н проявляются в виде квадруплетов при 8.00 (**2**), 7.98 (**3**) и 7.89 м. д. (**4**), а сигналы протонов 3-Н в виде синглетов при 7.20 (**2**), 7.21 (**3**) и 7.06 м. д. (**4**). Аналогичный сигнал протона 3-Н отсутствует в спектре соединения **5**. Наличие в спектре соединения **3** двух пар дублетов при 7.55; 8.16 и 7.40; 7.84 м. д. ($J_o = 8$ Гц), отнесенных нами к протонам 4,4'-дизамещенного дифенилметана, а также синглетных сигналов групп NH и CH₂ при 12.22 и 4.16 м. д., соответственно, однозначно подтверждает предложенную структуру. В спектрах соединений **2**, **4**, **5** имеются мультиплеты концевых однозамещенных фенильных ядер (табл. 1).

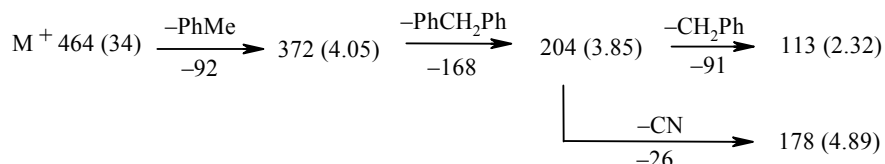
Реакция алкилирования индола **1** и 4-(индол-2-ил)(1,2-дифенилэтана) (**6**) проведена в условиях межфазного катализа по описанной методике [4]. При бензилировании индола **1** неожиданно был получен продукт 1,3-дибензилирования **7**.



7 R = R' = CH₂Ph; **8** R = CH₂Ph, R' = H; **9** R = CH₂CH₂Me, R' = H;
1, **7**, **9** n = 1, **6**, **8** n = 2; X = Cl, Br

В спектре ЯМР ^1H соединения **7** отсутствует сигнал протона 3-Н, сигналы протонов групп N-CH₂ и 3-CH₂ проявляются в виде двух синглетов в области 5.23 и 3.99 м. д. соответственно (табл. 1).

В масс-спектре соединения **7** максимальная интенсивность наблюдается у пика молекулярного иона 464, фрагментация которого проходит с последовательным отрывом двух бензильных групп.*

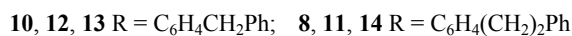
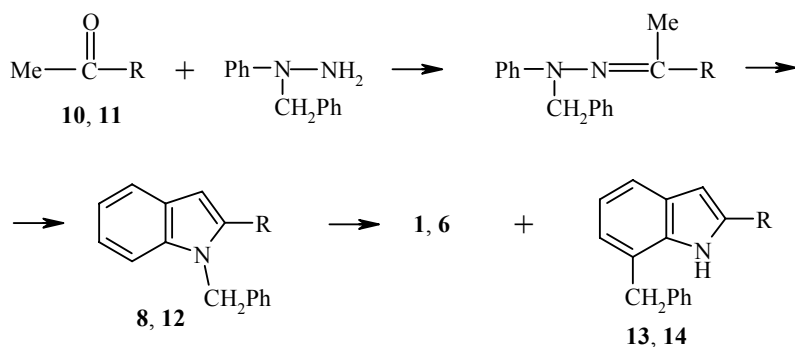


При пропилировании того же арилиндола **1** пропилбромидом в аналогичных условиях был получен единственный продукт реакции – 4-(1-пропилиндол-2-ил)дифенилметан (**9**).

При алкилировании 2-ариндолов **1** и **6** бензилхлоридом в условиях реакции Фриделя–Крафтса происходит полное осмоление реакционной среды.

При бромировании диоксандибромидом в диоксане в обоих случаях получены сложные смеси продуктов.

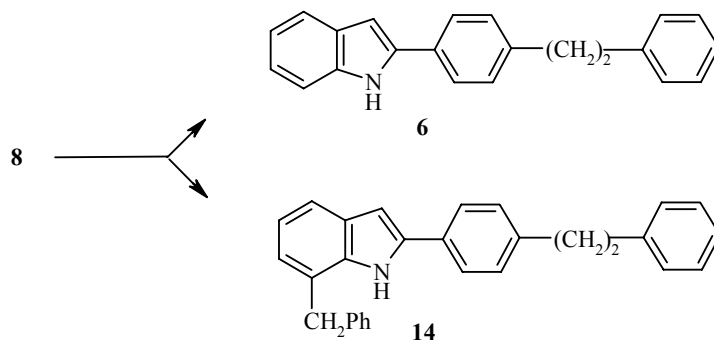
Ранее мы сообщали [5, 6], что при нагревании смеси N-бензилфенилгидразина и некоторых кетонов в ПФК вместо ожидаемых 2-замещенных N-бензилиндолов образуются соответствующие N-незамещенные индолы и их 7-бензилпроизводные. Аналогичный результат был зафиксирован нами при синтезе N-бензилпроизводных **8** и **12**.



Соединения **6** и **14** были получены также при выдерживании N-бензил-4-(индол-2-ил)(1,2-дифенилэтана) в ПФК при 125 °С, что указывает на 1,7-миграцию заместителя.

В ИК спектре 7-бензилпроизводного **14** имеется полоса поглощения, характерная для индольной группы NH в области 3410–3430 см⁻¹, отсутствующая в спектре соответствующего N-бензилпроизводного **8**.

* Приведены значения *m/z*, а в скобках – относительные интенсивности к максимальному ионному току.



Т а б л и ц а 1

Спектральные данные соединений

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}	УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$)	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д	J , Гц
2	3400 (NH), 1520, 1335 (NO_2)	207 (4.30), 230 (4.09) пл, 297 (4.40)	7.20 (1H, д, 3-H); 7.41 (1H, д, 7-H); 7.48–7.58 (3H, м, H_{Ph}); 7.98 (2H, д, А-Н); 8.00 (1H, д, д, 6-Н); 8.52 (1H, д, 4-Н); 12.21 (1H, с, NH)	$J_{46} = 2.00$; $J_{13} = 1.35$; $J_{67} = 7.20$
3	3390 (NH), 1510, 1340 (NO_2)	207 (4.50), 220 (4.00) пл, 300 (4.54)	4.16 (2H, с, CH_2); 7.12 (1H, д, 3-Н); 7.40 (2H, д, В-Н); 7.53 (1H, д, 7-Н); 7.55 (2H, д, А'-Н); 7.84 (2H, д, А-Н); 7.98 (1H, д, д, 6-Н); 8.16 (2H, д, В'- Н); 8.51 (1H, д, 4-Н); 12.22 (1H, с, NH)	$J_{46} = 2.20$; $J_{13} = 1.37$; $J_{\text{AB}} = 7.84$; $J_{\text{A,B}'} = 8.72$
4	3395 (NH), 1525, 1345 (NO_2)	210 (4.61), 257 (4.41), 377 (4.21)	4.01 (2H, с, CH_2); 7.06 (1H, д, 3-Н); 7.24–7.31 (5H, м, H_{Ph}); 7.38 (1H, д, В-Н); 7.68 (1H, д, 7-Н); 7.84 (1H, д, А-Н); 7.89 (1H, д, 6-Н); 8.27 (1H, д, 4-Н); 12.21 (1H, с, NH)	$J_{46} = 1.90$; $J_{67} = 8.80$; $J_{\text{AB}} = 8.22$; $J_{13} = 1.48$
5	3400 (NH), 1515, 1337 (NO_2)	209 (4.95), 261 (4.61), 333 (4.47)	12.66 (1H, с, NH); 8.21 (1H, д, 4-Н); 4.05 (2H, с, CH_2); 7.30–7.43 (10H, м, 5-, 7-, 13-Н, H_{Ph}); 7.67 (2H, д, А-Н); 8.21 (1H, д, 4-Н); 12.66 (1H, с, NH)	$J_{\text{AB}} = 8.20$
7	–	213 (4.51), 227 (4.52), 301 (4.16)	7.36 (1H, д, 4-Н); 6.96 (1H, д, т, 5-Н); 7.07 (1H, д, т, 6-Н); 7.32 (1H, д, 7-Н); 7.17 (2H, д, А-Н); 6.83 (2H, д, В-Н); 5.29 (2H, с, N- CH_2); 7.08–7.33 (15H, м, H_{Ph} , H_{Ph} , H_{Ph}); 3.99 (2H, с, $\text{C}_{(3)}\text{-CH}_2$); 3.98 (2H, с, CH_2)	$J_o = 7.96$; $J_m = 0.88$; $J_{\text{AB}} = 7.92$
8	–	214 (4.55), 218 (4.52) пл, 227 (4.64), 241 (4.51) пл, 300 (4.44)	3.05 (4H, с, CH_2CH_2); 5.47 (2H, с, N- CH_2); 6.74 (1H, с, 3-Н); 7.14 (2H, д, В-Н); 7.22–7.41 (13H, м, 5-, 7-Н, H_{Ph} , H_{Ph}); 7.46 (2H, д, А-Н); 7.77 (1H, д, д, 4-Н)	$J_{\text{AB}} = 8.40$; $J_{45} = 8.40$; $J_{46} = 2.0$
9	–	209 (4.58), 222 (4.53) пл, 238 (4.37) пл, 297 (4.26)	0.64 (3H, т, CH_3); 1.56 (2H, секст, CH_2); 4.02 (2H, с, CH_2); 4.13 (2H, т, N- CH_2); 6.46 (1H, с, 3-Н); 7.03 (1H, т, 5-Н); 7.14 (1H, т, 6-Н); 7.17–7.53 (5H, м, H_{Ph}); 7.36 (2H, д, В-Н); 7.45 (2H, д, А-Н); 7.50 (1H, д, 7-Н); 7.53 (1H, д, 4-Н)	$J_{67} = 7.92$; $J_{\text{AB}} = 7.96$; $J_{45} = 1.32$
14	3410 (NH)	210 (4.61), 249 (4.33), 311 (4.39)	2.93 (4H, с, CH_2CH_2); 4.32 (2H, с, $\text{C}_{(7)}\text{-CH}_2$); 6.80 (1H, д, 6-Н); 6.84 (1H, д, 3-Н); 6.91 (1H, т, 5-Н); 7.15–7.33 (12H, м, В-Н, H_{Ph} , H_{Ph}); 7.36 (1H, д, 4-Н); 7.83 (2H, д, А-Н); 11.09 (1H, с, NH)	$J_{45} = 7.52$; $J_{13} = 2.24$; $J_{56} = 7.08$; $J_{\text{AB}} = 8.40$

Место миграции бензильной группы установлено сравнением спектров ЯМР ^1H N-бензилпроизводного **8** и продукта миграции бензильной группы **14** (табл. 1). В частности, в спектре 4-(1-бензилиндол-2-ил)(1,2-дифенилэтана) (**8**) отсутствует сигнал протона 1-Н. Сигнал в виде дублета дублетов при 7.77 м. д. можно отнести к протону 4-Н, а сигналы протонов 5-, 6- и 7-Н включены в мультиплет при 7.22–7.41 м. д.

В спектре ЯМР ^1H 4-(7-бензилиндол-2-ил)(1,2-дифенилэтана) (**14**) появляется сигнал 1-Н при 11.09 м. д., а сигнал протона 7-Н исчезает, сигнал 6-Н проявляется при 6.80 м. д. в виде дублета, сигнал 5-Н – при 6.91 м. д. в виде триплета, а 4-Н – при 7.36 м. д. в виде дублета. Кроме этого, для соединений **8** и **14** наблюдаются сигналы в виде двух дублетов, характерных для протонов А-Н и В-Н *п*-дизамещенных бензолов, синглеты мостиковой группы (CH_2CH_2), а также сигналы протонов бензильной группы. В масс-спектре соединения **14** максимальная интенсивность наблюдается у пика молекулярного иона с массой 387.

Т а б л и ц а 2

Характеристики соединений

Со-единение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			М, Найдено Вычислено	R_f^*	Т. пл., °С	Вы-ход, %
		С	Н	N				
2	$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>70.71</u>	<u>4.38</u>	<u>11.61</u>	<u>238</u>	0.46	194–195	19
		70.59	4.20	11.76	238			
3	$\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$	<u>67.68</u>	<u>4.21</u>	<u>11.22</u>	<u>373</u>	0.41	218–219	31
		67.56	4.02	11.26	373			
4	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>76.91</u>	<u>4.72</u>	<u>8.32</u>	<u>328</u>	0.64	157–158	19
		76.83	4.88	8.54	328			
5	$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	<u>76.95</u>	<u>4.69</u>	<u>8.65</u>	<u>328</u>	0.35	167–168	39
		76.83	4.88	8.54	328			
7	$\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}$	<u>90.08</u>	<u>6.12</u>	<u>3.18</u>	<u>463</u>	0.58	129–130	45
		90.71	6.26	3.02	463			
8	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}$	<u>89.72</u>	<u>6.22</u>	<u>3.45</u>	<u>387</u>	0.50	114–115	47
		89.92	6.46	3.62	387			
9	$\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}$	<u>88.41</u>	<u>7.23</u>	<u>4.22</u>	–	0.50	97–98	49
		<u>88.62</u>	7.08	4.31	325			
14	$\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}$	<u>89.95</u>	<u>6.37</u>	<u>3.48</u>	<u>387</u>	0.56	139–140	**
		89.92	6.46	3.62	387			

* Система для хроматографии: гексан–эфир, 1:1 (соединения **2–5**); бензол–гексан, 1:3 (соединения **7, 8**); гептан (соединение **9**); гексан–эфир, 6:1 (соединение **14**).

** Выход 6 (по методу Б) и 18% (по методу А).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на приборе UR-20 в вазелиновом масле, УФ спектры – на спектрофотометре Spersord в этаноле, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Bruker AM-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс спектры получали на спектрометре MS-Varian Mat-311, EL-MS (70 эВ).

Контроль за ходом реакций и чистотой соединений, а также определение значений R_f проводили на пластинках Silufol UV-254.

5-Нитро-2-фенилиндол (2) и 4-(5-нитроиндол-2-ил)-4'-нитродифенилметан (3). К охлажденной до $-2\text{ }^{\circ}\text{C}$ суспензии 0.2 г (0.7 ммоль) 4-(индол-2-ил)дифенилметана в 10 мл серной кислоты медленно прибавляют по каплям раствор 0.44 г (5.2 ммоль) KNO_3 в 5 мл H_2SO_4 , поддерживая температуру $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают 5 мин и выливают на 100 г измельченного льда, экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водным раствором Na_2CO_3 , водой и сушат Na_2SO_4 . Смесь разделяют на колонке с силикагелем (гексан–эфир, 6:1). Выделяют 0.03 г соединения **2** и 0.082 г соединения **3**, желтые кристаллы.

4-(5-Нитроиндол-2-ил)дифенилметан (4) и 4-(3-нитроиндол-2-ил)дифенилметан (5). К 25 мл охлажденного до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ уксусного ангидрида последовательно прибавляют по каплям 0.07 мл (1.4 ммоль) 50% HNO_3 , затем раствор 0.19 г (0.67 ммоль) 4-(индол-2-ил)дифенилметана (**1**) в 5–7 мл As_2O_3 , поддерживая температуру $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Реакционную смесь перемешивают 30 мин при $5\text{--}7\text{ }^{\circ}\text{C}$, выливают на 100 г измельченного льда, экстрагируют эфиром, экстракт промывают водным раствором Na_2CO_3 , водой и сушат Na_2SO_4 . Смесь разделяют на колонке с силикагелем (гексан–эфир, 4:1). Выделяют 0.04 г соединения **4** и 0.085 г соединения **5**, желтые кристаллы.

4-(1,3-Дибензилиндол-2-ил)дифенилметан (7). К раствору 0.28 г (1 ммоль) индола **1** в 30 мл бензола добавляют 5 мл 50% водного раствора KOH , 0.035 г бромида тетрабутиламмония и 0.63 г (5 ммоль) бензилхлорида, перемешивают 4 ч при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют бензолом. Экстракт промывают водой и сушат Na_2SO_4 . Смесь разделяют на колонке с силикагелем (гептан). Выделяют 0.21 г соединения **7**, бесцветные кристаллы.

4-(1-Бензилиндол-2-ил)(1,2-дифенилэтан) (8) получают по методике, описанной для соединения **7**, из 0.30 г (1 ммоль) 4-(индол-2-ил)(1,2-дифенилэтана) (**6**) и 0.63 г (5 ммоль) бензилхлорида. Выделяют 0.18 г соединения **8**, бесцветные кристаллы.

4-(1-Пропилиндол-2-ил)дифенилметан (9) получают по методике, описанной для соединения **7**, из 0.28 г (1 ммоль) индола **1** и 0.62 г (5 ммоль) пропилбромида. Выделяют 0.16 г соединения **9**, бесцветные кристаллы.

4-(Индол-2-ил)(1,2-дифенилэтан) (6) и 4-(7-бензилиндол-2-ил)(1,2-дифенилэтан) (14). А. Смесь 2.24 г (10 ммоль) 4-ацетилдифенилметана (**11**), 2.57 г (10 ммоль) гидрохлорида *N*-бензилфенилгидразина и 50 г ПФК перемешивают 45 мин при $100\text{--}110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Охлаждают и тонкой струей вливают в 200 мл воды. Экстрагируют эфиром, экстракт промывают водой и сушат. Смесь разделяют на колонке с силикагелем (гептан–эфир, 50:1). Выделяют 0.7 г (18%) соединения **14** и 1.18 г (40%) соединения **6**, бесцветные кристаллы.

Б. Смесь 0.15 г (0.3 ммоль) соединения **8** и 7 мл ПФК перемешивают 30 мин при $125\text{ }^{\circ}\text{C}$. Охлаждают и вливают в 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Смесь разделяют на колонке с силикагелем (гептан–эфир, 20:1). Выделяют 0.16 г соединения **14** (6%), бесцветные кристаллы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ш. А. Самсония, И. Ш. Чикваидзе, Т. Г. Нариндошвили, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 899 (2001).
2. A. D. Settimo, M. F. Saettone, *Tetrahedron*, **21**, 823 (1965).
3. E. N. Wayland, R. R. Kent, R. S. Lowell, *J. Org. Chem.*, **31**, 65 (1966).
4. Н. Н. Суворов, Ю. И. Смушкевич, В. С. Вележева, В. С. Рожков, С. В. Симаков, *ХГС*, 191 (1976).
5. Ш. А. Самсония, И. Ш. Чикваидзе, Э. О. Гогричiani, *ХГС*, 1146 (1994).
6. Ш. А. Самсония, И. Ш. Чикваидзе, Э. О. Гогричiani, Н. Н. Мачаидзе, З. Е. Салия, *ХГС*, 611 (1997).

Тбилисский государственный
университет им. Ив. Джавахидови,
Тбилиси 0128, Грузия
e-mail: shsam@wanex.net

Поступило в редакцию 24.02.2003
