

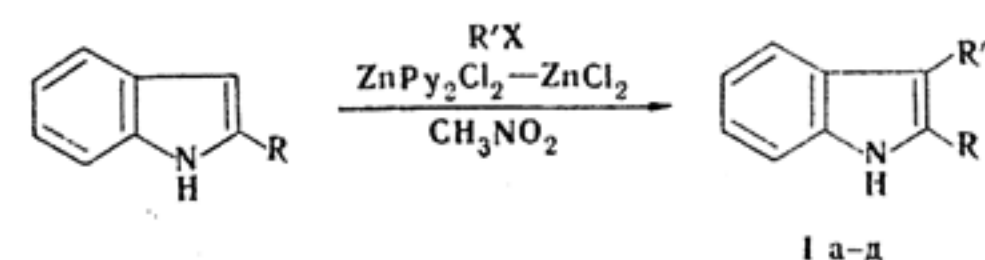
УДК 547.753:542.953

В. А. Будылин, М. С. Ермоленко, А. Н. Кост

## АЛКИЛИРОВАНИЕ ИНДОЛОВ ПО ФРИДЕЛЮ—КРАФТСУ

Алкилирование индолов по Фриделю—Крафтсу до недавнего времени не было изучено, так как ацидофобность индолов приводит к сильному осмолению реакционной смеси. Это затруднение частично удалось преодолеть, проводя реакцию в эфире в присутствии хлористого цинка и безводного ацетата цинка, связывающего образующуюся сильную кислоту<sup>1,2</sup>. Однако низкая растворимость ацетата цинка в эфире, увеличение концентрации катализатора и общей кислотности среды в процессе реакции отрицательно сказываются на ходе алкилирования. Даже с такими активными галогеналкилами, как *трет*-бутилхлорид и хлористый аллил, выходы 3-алкилиндолов не превышали 30%, и в значительной степени шло полиалкилирование, несмотря на присутствие в реакционной среде большого количества не вступившего в реакцию индола. Все это указывает на относительную свободу «карбониевого иона» и, следовательно, можно ожидать изомеризационных процессов в алкильном радикале. Таким образом, данная реакция представляет собой «классический» вариант алкилирования по Фриделю—Крафтсу со всеми его недостатками.

Мы разработали<sup>3</sup> достаточно эффективный метод введения алкильных заместителей в положение 3 молекулы индола алкилированием индолов алкилгалогенидами в нитрометане в присутствии дипиридинцинкхлорида (см. таблицу):



Существенным является то, что дипиридинцинкхлорид, ответственный за связывание выделяющейся в ходе реакции кислоты, растворим в нитрометане.

При алкилировании индола изомерными бутилгалогенидами, как и следовало ожидать, их активность возрастает в ряду: первичный < вторичный < третичный, — однако то, что алкилбромиды активнее алкилхлоридов, факт необычный для реакции Фриделя—Крафтса.

Контрольным опытом установлено, что в данном случае действительно имеет место каталитическая реакция, а не прямое алкилирование, чего можно было бы ожидать при такой последовательности.

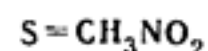
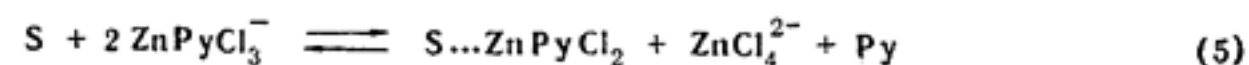
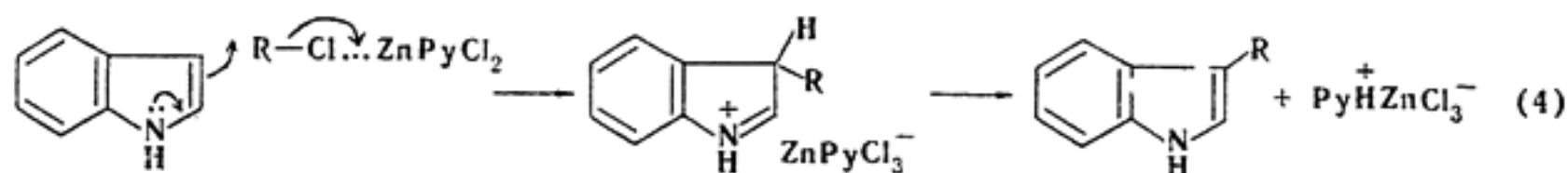
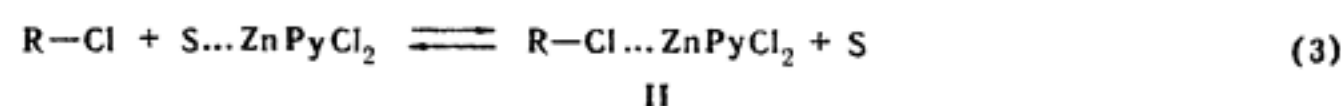
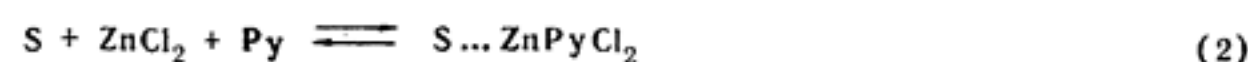
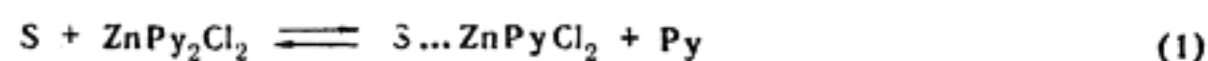
Истинным катализатором алкилирования является, по-видимому, монопиридинцинкхлорид, поскольку координационно насыщенный дипиридинцинкхлорид не может быть эффективным катализатором алкилирования, а хлористый цинк мало растворим в нитрометане и постепенно растворяется лишь при контакте с раствором дипиридинцинкхлорида. Следует отметить, что предварительное получение дипиридинцинкхлорида не является обязательным: достаточно к суспензии хлористого цинка в нитрометане добавить эквимольное количество пиридина и перемешать при нагревании до растворения (5—10 мин).

| Соединение | R               | R'   | X  | R''  | Время реакции, ч          |
|------------|-----------------|--|----|--|---------------------------|
| Ia         | H               | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | Br | <i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 8                         |
| Iб         | H               | <i>s</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | Br | <i>s</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 7                         |
| Iв         | H               | <i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | Cl | <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | 15<br>8<br>5<br>2<br>20** |
| Iв         | H               | <i>i</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | Br | <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  |                           |
| Iв         | H               | <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | Cl | <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  |                           |
| Iв         | H               | <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  | Br | <i>t</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>  |                           |
| Iг         | H               | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Cl | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 20**                      |
| Iд         | CH <sub>3</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | Cl | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> C(CH <sub>3</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | 24**                      |

\* Температура плавления соответствующего индола.

\*\* Реакцию проводят при комнатной температуре.

Схему реакции, вероятно, можно представить следующим образом:



В ходе реакции образуется, видимо, трихлорцинкат пиридиния, а не тетрахлорцинкат пиридиния<sup>4</sup>, т. е. равновесие (5) сильно сдвинуто влево, поскольку выход продуктов алкилирования зависит от количества введенного в реакцию хлористого цинка.

Хромато-масс-спектрометрически показано, что при алкилировании индола первичным и вторичным бутилбромидом изомеризации алкильных радикалов не происходит. Это, вероятно, связано со слабостью комплекса II, которая обуславливается дезактивацией хлористого цинка комплексообразованием с пиридином. Этим же можно объяснить большую активность бромидов по сравнению с хлоридами: повышение поляризуемости связи C—X на фоне слабых взаимодействий в комплексе II с избытком компенсирует уменьшение эффективности взаимодействия X...Zn при переходе от хлоридов к бромидам.

Однако при алкилировании индола хлористым и бромистым изобутилами все же идет изомеризация и образуется 3-*трет*-бутилиндол. Ви-

| Пикрат, т. пл., °С | Спектр ПМР, м.д.   | Масс-спектр, <i>m/e</i> (интенсивность в % от максимального пика иона) | Выход, %                   |
|--------------------|--|--|----------------------------|
| 113—114            | 0,87 (3H, т, <i>J</i> =9 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1,50 (4H, м, CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ), 2,70 (2H, т, <i>J</i> =9 Гц, CH <sub>2</sub> ), 6,57 (1H, д, <i>J</i> =1,5 Гц, 2-H)                    | 173 (14,7), 143 (2,7), 130 (100), 117 (2,7), 115 (4,0)                 | 30                         |
| 90—91              | 0,85 (3H, т, <i>J</i> =10 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1,27 (3H, д, <i>J</i> =10 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1,60 (2H, м, CH <sub>2</sub> ), 2,87 (1H, м, <i>J</i> =10 Гц, CH), 6,60 (1H, д, <i>J</i> =2 Гц, 2-H) | 173 (21,4), 158 (7,1), 144 (100), 130 (5,0), 117 (13,6), 115 (6,4)     | 35                         |
| 106—107<br>67*     | 1,40 (9H, с, C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ), 6,62 (1H, д, <i>J</i> =2 Гц, 2-H)   | 173 (13,0), 158 (100), 143 (13,0), 130 (24,0), 117 (14,1)              | 52<br>78<br>85<br>72<br>78 |
| 106—107*           | 0,70 (3H, т, <i>J</i> =5,5 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1,65 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2,20 (2H, м, CH <sub>2</sub> )   |  |                            |
| 120—121*           | 0,70 (3H, т, <i>J</i> =5,5 Гц, CH <sub>3</sub> ), 1,70 (3H, с, CH <sub>3</sub> ), 2,03 (3H, с, 2-CH <sub>3</sub> ), 2,25 (2H, кв, <i>J</i> =5,5 Гц, CH <sub>2</sub> )                                  |  | 77                         |

димо, для изомеризации в данном случае достаточно даже слабого катализа (*изо*-бутилбромид легко перегруппировывается в *трет*-бутилбромид даже термически<sup>5</sup>).

Слабость комплекса II, а также то, что энергия катионной локализации в молекуле индола для положения I выше, чем для положения 3<sup>6</sup>, влечет за собой высокую селективность алкилирования (соотношение 3-бутилиндол/1-бутилиндол при алкилировании *n*-бутилбромидом > 10), что и приводит к уменьшению полиалкилирования. В соответствии с соотношением активность/селективность последняя должна возрастать при переходе от бромидов к хлоридам и от третичных алкилгалогенидов к первичным, что и наблюдается на опыте.

Таким образом, исследованная реакция является удобным методом синтеза труднодоступных ранее 3-алкилиндолов, особенно с разветвленными радикалами.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР сняты на приборе Varian T-60 в CCl<sub>4</sub>, внутренний стандарт — ГМДС. ИК спектры — на приборе UR-20, масс-спектры — на приборе MX-1303 с вводом образца в ионный источник, энергия ионизирующих электронов 50 эВ. Хромато-масс-спектральные исследования проведены на приборе Varian MAT-111, колонка 2 м, 5% SE-30 на хромосорбе W, энергия ионизирующих электронов 80 эВ.

Алкилиндолы выделяли хроматографически на колонках с силикагелем L (40—100 мк), элюент — CCl<sub>4</sub>; контроль реакций и хроматографического разделения — методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе гексан—бензол, 1 : 1.

Использовали продажный препарат безводного хлористого цинка марки «чда», ГОСТ 4529-48.

**Дипиридинцинкхлорид.** К безводному хлористому цинку при охлаждении и перемешивании добавляют избыток сухого пиридина (экзотермическая реакция!), охлаждают, переносят на фильтр и промывают сухим эфиром. Белый порошок, устойчив, негигроскопичен.

**Общая методика алкилирования.** К раствору 10 ммоль индола в 35 мл сухого нитрометана добавляют 2,20 г (7,5 ммоль) дипиридицинкхлорида, 1,02 г (7,5 ммоль) безводного хлористого цинка, 15 ммоль галогеналкила и кипятят. В случае использования алкилгалогенидов, отщепляющих при нагревании галогенводород, реакцию проводят при более низких температурах. По окончании реакции большую часть нитрометана отгоняют, остаток выливают в воду и экстрагируют бензолом. Бензольный слой сушат, упаривают, остаток хроматографируют.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Тарнопольский Ю. И., Денисович Л. И., Голиков А. И.* ХГС, 1970, № 5, с. 620.
2. *Тарнопольский Ю. И., Денисович Л. И., Чепан С. В., Чепан В. В.* ХГС, 1970, № 9, с. 1217.
3. *Кост А. Н., Будылин В. А., Ермоленко М. С., Бень А., Врубель Е.* Тезисы докладов на IV Всесоюзном коллоквиуме по химии и фармакологии индольных соединений, Кишинев, «Штинца», 1975, с. 26.
4. *Lang W.* Ber., 1888, Bd 21, S. 1578.
5. *Фаворский А. Е.* ЖРФХО, 1907, т. 39, с. 469.
6. *Юдин Л. Г., Будылин В. А., Кост А. Н., Минкин В. И.* ДАН, 1967, т. 176, с. 1069.