Химические науки

ПЕРЕАМИНИРОВАНИЕ α-ФЕНИЛ-*НОР*-ГРАМИНА

Б.Б. Семенов, В.И. Гончаров, Н.В. Демидова, Ю.И. Смушкевич

REAMIDATING OF α- PHENYL -NOR-GRAMINE

Semenov B.B., Goncharov V.I.,
Demidova N.V., Smushkevich J.I.

The adjunction of some cyclic secondary amines 3-[(Z)-phenylmethenyl]-3H- indole. It is shown that α-phenyl-nor-gramine easily alkylates cyclic amines.

Проведено присоединение некоторых циклических вторичных аминов к 3-[(Z)-фенилметилиден]-3Н-индолу. Показано, что α-фенил-нор-грамин легко алкилирует циклические амины.

УДК 547.856.7.07

В продолжение изучения реакции Михаэля (1) нами проведено присоединение некоторых циклических вторичных аминов к 3-[(*Z*)-фенилметилиден]-3*H*-индолу. В качестве модельных алкилируемых соединений нами были выбраны морфолин, пиперидин, 4-бензилпиперидин в виду их основности и доступности.

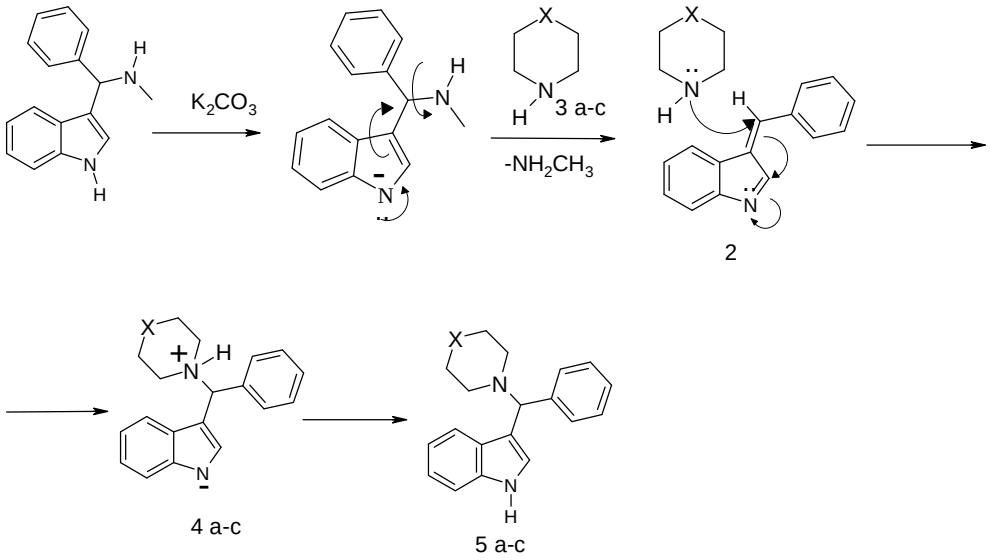
Ранее несколькими авторами было описано алкилирование 1Н-индол-3-ил-N,N-диметилметиламином (2) (грамином) аминов самого разнообразного строения (3,4), с образованием, в случае первичных аминов, продуктов как моно- так и диалкилирования (5).

При алкилировании вторичных циклических аминов как грамином, так и его N-оксидом, были получены соответствующие N-скатил амины (6).

В качестве алкилирующего соединения мы использовали α-фенил-*нор*-грамин (7). Как показано нами ранее, α-фенил-*нор*-грамин легко алкилирует нитросоединения (8), цианоксусные эфиры, ациклические 1,3-дикарбонильные соединения (9), в том числе и диастереоселективно (de 90%) (10), вместе с тем алкилирование циклических вторичных аминов α-фенил-*нор*-грамином ранее не было известно и представляет несомненный интерес. Описываемое превращение может быть использовано при дизайне и поиске соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, при синтезе тризамещенных несимметричных 3-индолильных производных метана, содер-

жащих в качестве одного из заместителей циклический третичный амин.

α-Фенил-*нор*-грамин **1** гладко алкилирует циклические амины в изопропиловом спирте в присутствии поташа. Использование избытка аминов в качестве как реагента, так и катализатора, не привело в наших условиях к положительному результату. Был выделен исходный 1Н-индол-3-ил-N-метилфенилметиламин. По-видимому, это обусловлено недостаточной основностью реактантов по сравнению с метиламином. Формально описываемое превращение можно назвать переаминированием, но реакция по-видимому, имеет многоступенчатый характер. На первой стадии происходит образование аниона из соединения **1** с дальнейшим элиминированием метиламина и образованием 3-[(*Z*)-фенилметилиден]-3*H*-индола **2.** Присоединение к последнему амина по Михаэлю приводит к интермедиатам **4a-c**, с дальнейшим образованием продуктов **5 a-c**:



X=O(a),CH_2(b),$CHCH_2Ph$(c)

Следует отметить, что реакция чувствительна к стерическим препятствиям, так при использовании в качестве аминной компоненты 2,6-диметилпиперидина и 2-метилпиперидина продуктов алкилирования **5** нами не было выделено.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^{1}H регистрировали на спектрометре «Bruker WM-250» растворитель указан в каждом конкретном случае. Внутренний стандарт – Me_4Si. Масс спектры регистрировали на спектрометре SSQ-710 (Finigan MAT) при энергии ионизирующего излучения 70 э.в.

Общая методика алкилирования

К кипящему раствору 1.0 г α-фенил-*нор*-грамина **1** (0.42 ммоля) в 10 мл спирта добавляли раствор 1 г карбоната калия в 1 мл H_2O и 0.625 ммоля **3 a,b,c**. Нагревали при температуре кипения смеси в токе инертного газа 72 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Остаток кристаллизовали из водного изопропилового спирта.

3-[Морфолино(фенил)метил]-1*H*-индол 5a. Выход 33%. Стекловидное масло (из водн. i-PrOH).

Спектр ЯМР ^{1}H (CD_3CN), d, м.д., J/Гц; 9.17 (уш.с., 1H, NH); 7,87 (м. 1H,

H(4)Ind); 7,54 (м., 2H, Ho-Ph); 7,34 (м., 1H, H(7)Ind); 7,26 (м., 2H, Hм-Ph); 7,15 (м., 1H, Hп-Ph);7,20 (д, 1H, H(2)Ind, $J_{NH-H(2)Ind}$ 2,20); 7,09 (м. 1H, H(6)Ind); 7,01 (м. 1H, H(5)Ind); 4.60 (с., 1H, CH); 3,64 (д.д, 4H, CH_2O, J 4,39); 2,40 (м. 4H, CH_2N).

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$ (%)): 292 $[M]^+$ (13), 206 $[IndCHPh]^+$ (80).

Найдено (%): C, 77.72; H, 6.62; N 9.35. $C_{19}H_{20}N_2O$. Вычислено (%): C, 78.05; H, 6.89; N, 9.58.

3-[Фенил(пиперидино)метил]-1*H*-индол 5b. Выход 35%. Т. пл. 55-57 ^oC (из водн. i-PrOH).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), d, м.д., J/Гц; 9.12 (уш.с., 1H, NH); 7,80 (м. 1H, H(4)Ind); 7,51 (м., 2H, Ho-Ph); 7,35 (м., 1H, H(7)Ind); 7,25 (м., 2H, Hм-Ph); 7,14 (м., 1H, Hп-Ph); 7,14 (д, 1H, H(2)Ind, $J_{NH-H2Ind}$ 2,19); 7,08 (м. 1H, H(6)Ind); 6,99 (м. 1H, H(5)Ind); 4.62 (с., 1H, CH); 2,37 (м., 4H, CH_2N); 1,55 (м. 4H, CH_2CH_2N); 1,43 (м. 2H, $CH_2CH_2CH_2$).

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$ (%)): 290 $[M]^+$ (7), 204 $[IndCPh]^+$ (100).

Найдено (%):C, 82.58; H, 7.32; N, 10.1 $C_{20}H_{22}N_2$. Вычислено (%):C, 82.72; H, 7.64; N 9.65.

3-[(4-Бензилпиперидино)(фенил)метил]-1*H*-индол 5c. Выход 27%. Соединение возгоняется без плавления (из водн. i-PrOH).

Спектр ЯМР ^1H (DCON(CD_3)$_2$), d, м.д., J/Гц; 10.96 (уш.с., 1H, NH); 7,83 (м. 1H, H(4)Ind); 7,57 (м., 2H, Ho-Ph); 7,38 (м., 1H, H(7)Ind); 7,30 (д, 1H, H(2)Ind, $J_{NH-H2Ind}$ 2,75); 7,20-7,30 (м., 8H, HPh); 7,07 (м. 1H, H(6)Ind); 6,98 (м. 1H, H(5)Ind);4.70 (с., 1H, CH); 3,01 (м., 2H, CH_2N); 2,54 (д. 2H, $CHCH_2$, J 6,05); 1,85 (м., 2H, CH_2N); 1,54 (м. 2H, CH_2CH_2N); 1,54 (м. H, CH_2CHCH_2). 1,35 (м. 2H, CH_2CH_2N).

Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* ($I_{отн}$ (%)): 206 $[IndCHPh]^+$ (100), 174 $[NC_5H_94\text{-}Bz]^+$ (8).

Найдено (%): C, 85.01; H, 7.3; N, 7.69. $C_{27}H_{28}N_2$. Вычислено (%):C, 85.22; H, 7.42; N 7.36.

ЛИТЕРАТУРА

1. Michael. *J. Prakt.Chem.,* **35,** 349, (1887); *Am.Chem.J.,* **9**, 115, (1887).
2. Kuhn H., Stein O. *Ber.,* **70**, 567, (1937)
3. Woodward D., Glamkowski E., Reitano P. *Med J. Chem.,* **20**, 1485, (1977).
4. Weniger B., Rafik W., Bastida J., Quirion J-Ch., Anton R. *Planta Med.,* **61**, 569, (1995).
5. Kamal A., Qureshi A.A., Ahmad I. *Tetrahedron,* **19**, 681, (1963).
6. Henry W., Leete E. *J.Am.Chem. Soc.,***79**, 5254, (1957).
7. Русинова В.Н., Смушкевич Ю.И., Теленкова О.В., Васин М.В., Суворов Н.Н. *Х.Г.С.*, **2**, 211, (1974).
8. Семенов Б.Б., Смушкевич Ю.И. Известия АН Сер. Хим. – 2002. – № 1. – С. 174.
9. Семенов Б.Б., Смушкевич Ю.И. Известия АН Сер. Хим. – 2001. – № 3. – С. 521.
10. Семенов Б.Б., Смушкевич Ю.И., Известия АН Сер. Хим. – 2001. – № 3. – С. 543.

Об авторах

Семенов Борис Борисович, докторант кафедры органической химии Российского химико-технологиического университета им. Д.И. Менделеева, кандидат химических наук. Область научных интересов – разработка синтетических методов на основе исследования механизмов органических реакций. Автор 14 научных работ.

Гончаров Владимир Ильич, заведующий кафедрой химии Ставропольской государственной медицинской академии, доцент, кандидат химических наук. Область научных интересов – синтез веществ, имеющих важное биологическое значение.

Демидова Наталья Викторовнач, доцент кафедры органической и физической химии Ставропольского государственного университета, кандидат химических наук. Область научных интересов – разработка синтетических методов на основе исследования механизмов органических реакций. Автор 8 научных работ.

Смушкевич Юрий Исаевич, профессор кафедры органической химии Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева, доктор химических наук. Область научных интересов – разработка синтетических методов на основе исследования механизмов органических реакций. Автор 120 научных работ.