

На правах рукописи

УДК 57.414+547.33+547.751

САРКИСЯН
Заря Микаеловна



**СТРУКТУРНООДНОТИПНЫЕ 2-НИТРОЭТЕНИЛФОСФОНАТ,
3-НИТРОАКРИЛАТ И ИХ БРОМПРОИЗВОДНЫЕ
В РЕАКЦИЯХ С ИНДОЛОМ И ЕГО ЗАМЕЩЕННЫМИ**

02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Санкт-Петербург
2004

Работа выполнена на кафедре органической химии Российского государственного педагогического университета имени А.И. Герцена

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
доктор химических наук, профессор

БЕРЕСТОВИЦКАЯ
Валентина Михайловна

Научный консультант:

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

ДЕЙКО
Любовь Ивановна

Официальные оппоненты:

Заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
академик РАЕН,
доктор химических наук, профессор

ИВИН
Борис Александрович

доктор химических наук, профессор

ИОНИН
Борис Иосифович

Ведущая организация - Санкт-Петербургский государственный
технологический университет растительных
полимеров

Защита состоится 22 апреля 2004 г в 15⁰⁰ ч на заседании Диссертационного Совета Д 212.199.22 в Российском государственном педагогическом университете имени А.И. Герцена по адресу: 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48, факультет химии, корп. 2, ауд. 251.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке Российского государственного педагогического университета имени А.И. Герцена. Отзывы и замечания, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 191186, Санкт-Петербург, наб. р. Мойки, д. 48. Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, факультет химии, Ученому секретарю Диссертационного Совета Д 212.199.22.

Автореферат разослан "22" марта 2004 г.

Ученый секретарь Диссертационного
Совета Д 212.199.22,
кандидат химических наук, доцент



Г.В. Некрасова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Химия сопряженных нитро- и галогеннитроалкенов является важным: фундаментальным направлением современной органической химии. Благодаря сильному электрооакцепторному влиянию нитрогруппы и ее способности легко трансформироваться в другие функции, неопределенные нитросоединения широко используются при конструировании • практически значимых веществ с заданными свойствами.

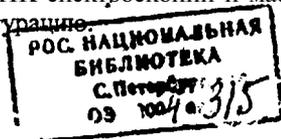
Введение диалкоксифосфорильной или алкоксикарбонильной функций в молекулы нитро- и гем-галогеннитроалкенов предопределяет значительное расширение диапазона синтетических возможностей этих соединений вследствие увеличения электрофильности кратной связи и позволяет рассматривать их как интересные модели для выявления особенностей реакционной способности функционализированных; нитроэтанов по сравнению с простейшими представителями, а также для изучения проблем регио- и стереонаправленности реакций с нуклеофилами.

Нитро- и галогеннитроэтанены с включенными в их молекулы фосфонатной или карбоксилатной-Группировками целесообразно использовать, в частности, для получения индолосодержащих веществ, практическая ценность которых определяется сочетанием в их молекулах фармакофорного индольного кольца и ряда групп $[NO_2, P(O)(OR)_2, COOR]$, являющихся синтетическими¹ предшественниками амино-, фосфоновой и карбоксильной функций. Достаточно отметить, что к лекарственным средствам индольного ряда относятся такие широко известные препараты как кавинтон, арифон, индопан, диазолин, мексамин, тимоген; индольное кольцо входит в состав многих биологически активных веществ и алкалоидов, а значимость производных триптамина и богатый спектр применения аминокарбоновых и аминифосфоновых кислот и их эфиров трудно переоценить.

В связи с вышеизложенным: можно констатировать, что необходимость изучения реакций диалкил-2-нитроэтилфосфоната, алкил-3-нитроакрилата и их бромсодержащих аналогов с нуклеофилами индольного ряда диктуется как теоретическими, так и практическими задачами органической химии, а получение на основе функционализированных нитроэтанов новых производных триптамина, в том числе с фосфонатной и карбоксилатной функциями, является перспективным направлением при поиске веществ медицинского назначения.

Целью настоящего исследования, является изучение реакций структурно-однотипных 2-нитроэтилфосфоната, 3-нитроакрилата, а также их бромсодержащих аналогов с индолом и его производными, изучение тонкой структуры и некоторых химических превращений полученных веществ.

Научная новизна и практическая значимость. Модифицирована методика синтеза этил-3-нитроакрилата и разработан препаративно удобный способ получения, ранее неизвестного этил-3-бром-3-нитроакрилата; его строение охарактеризовано методами ЯМР 'H, УФ, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии; установлено, что он имеет Z-конфигурацию.



Исследуемые диалкил-2-нитроэтилфосфонаты и этил-3-нитроакрилаты впервые введены в реакции с индолом и его 1- и 2-алкилзамещенными. Найдены основные закономерности этих превращений, в частности, показано, что взаимодействие протекает в очень мягких условиях по пути "заместительного присоединения". Процесс идет региононаправленно (с участием в качестве реакционных центров C^3 атома индольного кольца и Р-углеродного атома нитровинильного фрагмента второй компоненты) и завершается образованием 1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфонатов и 2-(индол-3-ил)-3-нитропропаноатов. Установлено, что бромнитроэтилфосфонаты и бромнитроакрилаты проявляют в этих реакциях большую активность по сравнению с не содержащими галоген аналогами; образующиеся аддукты выделяются, в виде смеси соответствующих *эритро*- и *юрео*-диастереомеров с преимущественным содержанием *эритро*-формы (особенно для фосфорилированных аддуктов).

Дегидрогалогенированием индолсодержащих бромнитроэтилфосфонатов и бромнитропропаноатов получены индолилнитроэтилфосфонаты и индолилнитроакрилаты - представители нового типа функционализированных нитроэтиленов. Комплексно, физико-химическими методами (спектры ИК, УФ, ЯМР (1H , ^{31}P)) с привлечением рентгеноструктурного анализа (РСА) и диэлькометрии изучена тонкая структура фосфорилированных нитровинилиндолов. Показано, что независимые молекулы бис(2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфоната существуют в виде энантиомерных пар; они имеют в кристалле, как и в растворе, *E*-с- цис-строение, при этом нитрогруппа и индольный цикл выведены из плоскости кратной связи.

Осуществлен синтез ранее неизвестных диалкоксифосфорил- и алкоксикарбонилсодержащих триптаминов; способ их получения включает стадию гидрирования на скелетном никелевом катализаторе эфиров индолилнитроэтилфосфоновых и индолилнитропропановых кислот.

Изученные реакции позволили оценить синтетический потенциал нитроэтилфосфонатов, нитроакрилатов и их бромсодержащих аналогов во взаимодействии с индолом и его 1-й 2-алкилзамещенными, рекомендовать их в качестве нитро- и гем-галогеннитроалкшгарующих агентов для индола и его производных, получить ряд новых диалкоксифосфорил(алкоксикарбонил) нитровинилиндолов и новых типов функционализированных триптаминов - потенциально биологически активных веществ.

На защиту выносятся следующие основные положения:

- синтез этил-3-бром-3-нитроакрилата осуществляется по схеме, включающей получение этил-3-нитроакрилата, его бромирование и последующее дегидробромирование;
- взаимодействие бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфоната и этил-3-нитроакрилата с индолом и его 1-й 2-алкилзамещенными протекает в мягких условиях, региоселективно; выходы аддуктов достигают 98%;
- 1H ЯМР спектры бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфонат и этил-3-бром-3-нитроакрилата образуют продукты взаимодействия с индолом и его производными в виде смеси *эритро*- и *юрео*-диастереомеров;

- гидрирование индолсодержащих бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфонатов и этил-3-нитропропаноатов приводит к дихлорэтоксифосфорил- и этоксикарбонилсодержащим триптаминам;
- дегидрогалогенирование бис(2-хлорэтил)-2-бром-1-индолил-2-нитроэтилфосфонатов и этил-3-бром-2-индолил-3-нитропропаноатов может использоваться как препаративно удобный способ получения функционализированных нитровинилиндолов.

Теоретическая значимость результатов диссертационного исследования.

Найденные условия и выявленные закономерности реакций дихлорэтоксифосфорил(этоксикарбонил)нитроэтеннов и их бромпроизводных с индолом и его замещенными, а также изученные химические превращения аддуктов в условиях дегидрогалогенирования или гидрирования расширяют представления о реакционной способности исследуемых нитроалкенов и индолов; полученные результаты могут использоваться в качестве теоретической базы при прогнозировании взаимодействия этих гетероциклов с неперелыными системами.

Рекомендации по использованию полученных результатов. Реакции диалкоксифосфорил(этоксикарбонил)-2-нитроэтеннов и их бромзамещенных аналогов с индолами можно рекомендовать в качестве препаративно доступного метода синтеза индолсодержащих нитроэтилфосфонатов и нитропропаноатов - предшественников функционализированных триптаминов и нитровинилиндолов. Полученные замещенные триптамина с карбоксилатной и фосфонатной функциями предложены для исследования как потенциально биологически активные вещества.

• Анализ спектральных характеристик и приведенные в работе рисунки ЯМР ^1H , ^{31}P , ИК, УФ спектров синтезированных соединений представляют не только научный интерес, но и могут использоваться как учебный материал при изучении студентами гетероциклов и нитросоединений.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Международной научно-технической конференции «Химические реактивы и процессы малотоннажной химии. Реактив-2000» (Уфа-Тула, 2000 г.), 2^{ой} Региональной конференции «Органическая химия на пороге III тысячелетия - итоги и перспективы» (Липецк, 2000 г.), Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2001 г.), 15^{ой} Международной конференции по химии фосфора (Сендай, Япония, 2001 г.), Международной конференции по химии и биологической активности азотистых гетероциклов и алкалоидов (Москва, 2002 г.), Международном симпозиуме по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений «Петербургские встречи» (ISPM-IV) (С.-Петербург, 2002 г.), Международной научной школе-конференции по органической химии (С.-Петербург, 2002 г.), на городском межвузовском семинаре "Теоретические основы органической химии" (С-ПбГУ, 2003 г.), на XII-ом Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.), а также на ежегодных научных семинарах «Герценовские чтения» (РГПУ им. А.И. Герцена, 2000-2003 гг.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 статей в центральных, Российских реферируемых журналах, а также в журнале "Phosphorus, Sulfur, Silicon and Related Elements" и тезисы 5 докладов, представленных на Международных и Всероссийских конференциях, одна статья находится в печати.

Структура и объем работы. Диссертация содержит 1,60 страниц и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 169 источников.

Работа выполнена в соответствии с заданиями Министерства образования РФ по темам кафедры органической химии и проблемной лаборатории нитро-соединений РГПУ им. А.И. Герцена (номера гос. регистрации: 01.2.00100778, 01.20.03 04244), а также в рамках выполнения Гранта (№ Е 02-5.0-102) и персональных Грантов 2000 г. (№ М.00-2.5Д-456) и 2003 г. (№ М03-2.5К-194) Администрации Санкт-Петербурга, Министерства образования России и Российской Академии Наук.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первые представители β -нитроакрилатов и β -нитроэтенилфосфонатов были получены в 60-е годы прошлого столетия; гем-галогеннитроэтенилфосфонаты синтезированы в 1995 г. Сведения о гем-галогеннитроакрилатах в литературе отсутствуют. Литературные данные по химии этих функционализированных нитроэтенов касаются, главным образом, взаимодействия с ариламинами, алифатическими СН-кислотами, циклическими β -дикетонами, меркаптанами, 1,3-алкадиенами; их поведение в реакциях с индолом и его 1- и 2-алкилзамещенными ранее не изучалось.

1. Синтез бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтенилфосфоната, этил-3-нитроакрилата и их бромпроизводных

Анализ приведенных в литературе способов получения диалкил-2-нитроэтенилфосфонатов позволяет отдать предпочтение при синтезе бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтенилфосфоната (1) методу, разработанному ранее на кафедре органической химии РГПУ им. А.И. Герцена и включающему три стадии: 1) нитрование винилфосфоната тетраоксидом азота; 2) ацилирование образующегося нитроспирта; 3) дезацилирование ацильного производного.

Синтез 2-бром-2-нитроэтенилфосфоната (2) осуществлялся в две в стадии: 1) бромирование нитроэтенилфосфоната (1) в ледяной уксусной кислоте; 2) дегидрогалогенирование дибромидом (самопроизвольно). Выходы полученных бис(2-хлорэтил)-2-нитро- и -2-бром-2-нитроэтенилфосфонатов (1,2) составляют 75 и 78%, а их спектральные характеристики идентичны описанным в литературе.

Синтез этил-3-нитроакрилата (5) осуществлялся по схеме, аналогичной получению вещества (1) Модификация условий нитрования этилакрилата [проведение реакции в дихлорэтаноле при -5°C вместо абсолютного эфира при 0°C по Г. Шехтеру] позволила увеличить выход нитроспирта (3) с 27 до 85%.

Выход этил-3-нитроакрилата (5) составил 68%; его спектральные характеристики близки соответствующим данным для 2-нитроэтилфосфоната (1) и идентичны приведенным в литературе (табл. 1).

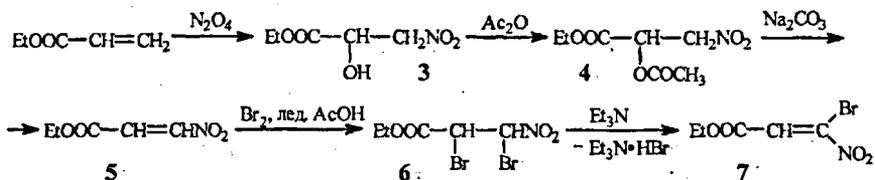


Таблица 1. Спектральные характеристики бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфоната (1), этил-3-нитроакрилата (5) и их бромпроизводных (2,7)

№	Соединение	ИК спектры ν , cm^{-1} (CHCl_3)			Спектры ЯМР ^1H , δ , м.д.- (CDCl_3)		УФ спектры ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$)	
		NO_2 , ($\Delta\nu$)	$\text{C}=\text{C}$	$\text{P}=\text{O}$ ($\text{C}=\text{O}$)	H_A $^3J_{AB}$, Гц	H_B $^3J_{BP}$, Гц	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	ϵ
1		1540, 1356 (184)	1635	1260	7.15 $^3J_{AB}$ 14.0 $^3J_{AP}$ 9.5, $^3J_{BP}$ 7.5	7.52	220	10100
5		1540, 1350 (190)	1645	(1740)	6.95 $^3J_{AB}$ 14.0	7.63	230	7200
2		1570, 1320 (250)	1600	1260	-	7.83 $^3J_{BP}$ 4.3	260	5000
7		1560, 1310 (250)	1630	(1730)	-	7.65	265	4400

Бромирование этил-3-нитроакрилата в уксусной кислоте при 16-18°C приводит к соответствующему дибромиду (6), который в отличие от аналогичных фосфорилированных дигалогенидов, теряющих HBr при непродолжительной выдержке при этой же температуре, является устойчивым соединением и может храниться длительное время. При обработке последнего триэтиламином в абсолютном эфире был получен гем-бромнитроакрилат (7) с выходом 74%.

Слабополюное расположение oleфинового протона H_B (*цис*-ориентация по отношению к нитрогруппе) и близость параметров электронного спектра поглощения гем-бромнитроакрилата (7) к таковым для 2-бромнитроэтилфосфоната (2) позволили сделать вывод об идентичности конфигураций этих соединений и существовании бромнитроалкена (7) тоже в виде *Z*-изомера.

Таким образом, полученные по известным (1, 2), модифицированным (5) или впервые разработанным (7) методикам бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфонат, этил-3-нитроакрилат и их бромпроизводные являются вполне доступными соединениями. Эти нитроалкены попарно (1 и 5), (2 и 7) имеют не только структурно-, но и конфигурационнооднотипное строение и поэтому являются удобными объектами для выявления роли атома брома и корректного сопоставления влияния диалкоксифосфорильной и алкоксикарбонильной функций на течение реакций; высокая электрофильность кратной связи изучаемых нитроэтанов предполагает мягкие условия их взаимодействия с соединениями индольного ряда.

2. Взаимодействие бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфоната, этил 3-нитроакрилата и их бромпроизводных с индолом и его замещенными

Литературные данные о взаимодействии индола и его замещенных с соединениями, содержащими активированную углерод-углеродную кратную связь, относятся, в основном, к тетрацианэтилену, акрилонитрилу, акриламиду и 2-алкил(арил, гетерил)-1-нитроэтанам, причем большинство этих реакций достаточно трудоемки в осуществлении.

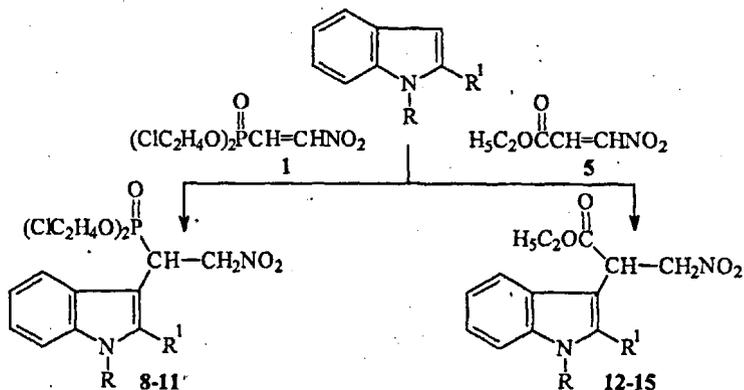
2.1. Бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфонат и этил-3-нитроакрилат в реакциях с индолами

Как показали экспериментальные исследования, в отличие от ранее изученных реакций нитроалкилирования индолов 2-алкил(арил, гетерил)-1-нитроэтанам, изучаемое нами взаимодействие 2-нитроэтилфосфоната (1) и 3-нитроакрилата (5) с индолом и его алкилзамещенными идет в мягких условиях - путем выдержки эквимольной смеси исходных реагентов при 16-18°C в растворах CCl_4 , C_6H_6 или без растворителя.

Процессы протекают по пути "заместительного присоединения"* (электрофильное замещение по отношению к индолу и нуклеофильное присоединение относительно нитроалкена), регионарленно - с участием в качестве реакционных центров C^3 -атома индольного кольца, β -углеродного атома нитровинильного фрагмента. Установлено, что в случае 2-нитроэтилфосфоната аддукты (8-11) образуются с наибольшими выходами при проведении реакции в бензоле в течение 6-7 ч; в отсутствие растворителя процесс протекает экзотермически в течение 10-20 минут и сопровождается сильным осмолением. В отличие от нитроэтилфосфоната (1) взаимодействие этил-3-нитроакрилата (5) с выбранным рядом индолов в бензоле протекает несколько медленнее (~24 ч) и аддукты (12-15) образуются с меньшими выходами. Ход реакций контролировался методом тонкослойной хроматографии (ТСХ); R_f определяли с использованием силуфола марки Chemapol UV-254, элюент - смесь гексан : ацетон (3:2). Соединения (8-15) выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии на силикагеле; они представляют собой темно-коричневые масла, большинство из которых при хранении кристаллизуется (табл. 2).

*Такое название для подобных реакций используется в работах Н.С. Зефирова.

Состав и строение индолсодержащих нитроэтилфосфонатов (8-11) и нитропропаноатов (12-15) подтверждены данными элементного анализа и спектральными методами (табл. 2,3).



$R = R^1 = H$ (8,12); $R^1 = H; R = CH_3$ (9,13), C_2H_5 (10,14); $R = H; R^1 = CH_3$ (11,15)

Таблица 2. Выходы, температуры плавления (R_f), данные ИК спектров индолилнитроэтилфосфонатов (8-11) и индолилнитропропаноатов (12-15)

№	R	R ¹	Выход, %	Т.пл., °C (R_f)	ИК спектры, ν , см ⁻¹ (CHCl ₃)			
					NO ₂	P=O (C=O)	P-O-C (C-O-C)	N-H
8	H	H	85	(0.29)	1570, 1370	1260	1090, 1040	3450, 3280
9	CH ₃	H	72	98-99	1570, 1380	1265	1095, 1040	-
10	C ₂ H ₅	H	93	(0.17)	1560, 1370	1250	1085, 1020	-
11	H	CH ₃	67	123-124	1560, 1380	1250	1080, 1025	3475, 3280
12	H	H	68	(0.33)	1560, 1380	(1740)	(1190, 1010)	3480
13	CH ₃	H	70	54-55	1560, 1385	(1730)	(1195, 1015)	-
14	C ₂ H ₅	H	56	56-57	1560, 1380	(1730)	(1190, 1020)	-
15	H	CH ₃	55	84-85	1560, 1380	(1730)	(1200, 1025)	3470

Примечание: Выходы приведены для реакций в растворе бензола.

Так, в ИК спектрах соединений (8-11) присутствуют интенсивные полосы, поглощения валентных колебаний несопряженной нитро- (1560-1570, 1370-1385 см⁻¹), диалкоксифосфорильной [1250-1265, 1020-1095 см⁻¹ - для соединений (8-11)] или алкоксикарбонильной [1730-1740, 1010-1200 см⁻¹ - для соединений (12-15)] групп; в спектрах веществ (8, 11, 12, 15) имеются полосы поглощения валентных колебаний NH-группы индольного цикла (в области 3450-3480 см⁻¹). Широкая полоса в области 3280 см⁻¹ в соединениях (8, 11) указывает на участие NH-группы в образовании водородных связей. Спектры ЯМР ¹H этих соединений (8-15) содержат сигналы протонов всех структурных фрагментов и полностью соответствуют приписываемой структуре (табл. 3). Наблюдаемая анизохронность проявления протонов может быть связана с наличием асимметрического атома углерода и магнитно-анизотропного индольного цикла в молекулах рассматриваемых соединений.

Таблица 3.

Данные спектров ЯМР ^1H индоллинтрозилфосфонатов (8-11) и индоллинтропропаноатов (12-15) (δ , м.д.; J, Гц) в CDCl_3

№	Соединение	R	R ¹	H _X	H _A	H _B	CH ₂ Cl (CH ₃)	CH ₂ OP (CH ₂ O)	Ind
8		H	H	4.51 J _{AX} 5.6, J _{BX} 10.0 J _{PX} 23.5	5.13 J _{AX} 5.6, J _{AB} 13.2 J _{AP} 0	5.03 J _{AB} 13.2, J _{BX} 10.0 J _{BP} 8.1	3.70 3.55	4.23 4.12 3.99	7.05- 7.40, 7.70
9		CH ₃	H	4.48 J _{AX} 5.4, J _{BX} 10.8 J _{PX} 24.3	5.11 J _{AX} 5.4, J _{AB} 12.6 J _{AP} 0	4.97 J _{BX} 10.8, J _{AB} 12.6 J _{BP} 8.1	3.75 3.56	4.22 4.12 4.02	7.05- 7.40, 7.72
10		C ₂ H ₅	H	4.47 J _{AX} 5.5, J _{BX} 9.7 J _{PX} 23.7	5.04 J _{AX} 5.5, J _{AB} 13.8 J _{AP} 7.4	4.90 J _{BX} 9.7, J _{AB} 13.8 J _{BP} 0	3.60 3.32	4.25 4.04 3.80	7.10- 7.45, 7.68
11		H	CH ₃	4.44 J _{AX} 10.0, J _{BX} 5.0 J _{PX} 25.0	5.20 J _{AX} 10.0, J _{AB} 13.5 J _{AP} 11.0	5.07 J _{BX} 5.0, J _{AB} 13.5 J _{BP} 6.5	3.68 3.55	4.24 4.08 3.90	7.10- 7.45, 7.73
12		H	H	4.72 J _{AX} 10.0, J _{BX} 5.0	5.19 J _{AB} 14.5, J _{AX} 10.0	4.62 J _{BX} 5.0, J _{AB} 14.5	(1.23)	(4.17- 4.25)	7.00- 7.70
13		CH ₃	H	4.72 J _{AX} 9.3, J _{BX} 4.7	5.19 J _{AB} 13.5, J _{AX} 9.3	4.61 J _{BX} 4.7, J _{AB} 13.5	(1.25)	(4.17- 4.26)	7.0- 7.68
14		C ₂ H ₅	H	4.72 J _{AX} 9.4, J _{BX} 4.7	5.20 J _{AB} 13.8, J _{AX} 9.4	4.62 J _{BX} 4.7, J _{AB} 13.8	(1.23)	(4.19- 4.25)	7.10- 7.68
15		H	CH ₃	4.70 J _{AX} 9.7, J _{BX} 5.4	5.31 J _{AB} 13.8, J _{AX} 9.7	4.59 J _{BX} 5.4, J _{AB} 13.8	(1.20)	(4.14- 4.22)	7.10- 7.55

Примечание: Для соединений (8-11) в спектрах ЯМР ^3P , снятых в CDCl_3 , химсдвиги фосфора имеют значения 24.00-24.85 м.д. Сигналы протонов N1-группы находятся при 9.65, 8.29 м.д. [для соединений (8,11)] и при 8.55, 8.00 м.д. [для (12,15)]. Сигналы протонов заместителей в индольном кольце лежат в следующих областях: 3.58-3.68 м.д. (N-CH₂); 1.38-1.46, 4.17-4.23 м.д. (N-CH₂CH₃); 2.40-2.43 м.д. (C²-CH₃).

Таким образом, нами показано, что бис(2-хлорэтил)-2-нитроэтилфосфонат (1) и этил-3-нитроакрилат (5) легко вступают в реакцию с индолом и его алкилзамещенными; в результате получена серия индолилнитроэтилфосфонатов и индолилнитропропаноатов с хорошими (до 93%) выходами. Проведенные реакции могут служить препаративно доступным методом получения указанных веществ и их структурных аналогов, которые целесообразно использовать для получения замещенных триптамина.

2.2. Бис(2-хлорэтил)-2-бром-2-нитроэтилфосфонат и этил-3-нитроакрилат в реакциях с индолами

Реакции гем-бромнитроэтепов (2,7) с индолом и его производными проводились в сопоставимых с нитроалкенами (1,5) условиях — выдержка эквимольных количеств реагентов при 16-18°C в растворе бензола (или CCl_4 , C_2H_5OH) в отсутствие катализаторов. Контроль за ходом реакции так же осуществляли методом ТСХ.

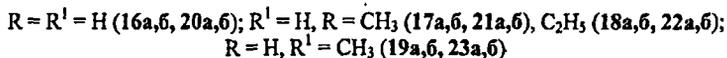
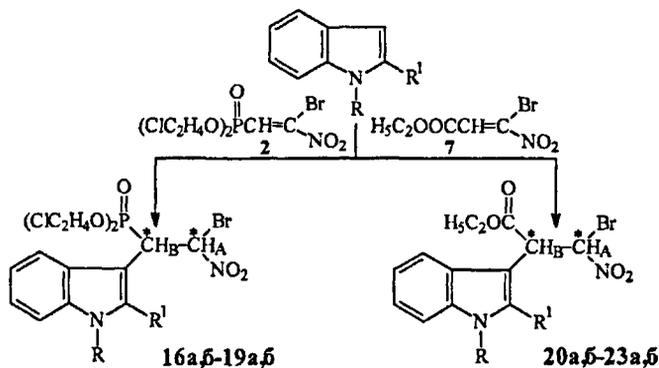


Таблица 4. Выходы и температуры плавления (R_f) индолилбромнитроэтилфосфонатов (16a,b-19b) и -пропаноатов (20a,b-23a,b)

№	R	R'	Выход, %	а:б	Т. пл., °C, (R_f)
16a,b	H	H	97	2:1	(0.20,0.26)
17a,b	CH ₃	H	92	1:0	122-123
				1:2	(0.31, 0.38)
18a,b	C ₂ H ₅	H	94	10:1	51-56
				2:1	(0.32, 0.35)
19a,b	H	CH ₃	60	3:1	116-120 (0.26, 0.30)
20a,b	H	H	84	1/4:1	(0.60, 0.75)
21a,b	CH ₃	H	74	2:1	78-84
22a,b	C ₂ H ₅	H	98	3:2	77-81
23a,b	H	CH ₃	69	1/4:1	(0.84, 0.96)

Примечания: Указаны данные для реакций, проведенных в бензоле. а:б — соотношение диастереомеров.

Оказалось, что в отличие от нитроэтепов (1,5) взаимодействие бромнитроэтилфосфоната (2) и -карбоксилата (7) с выбранным рядом индолов протекает более эффективно, но также регионаправленно — с образованием аддуктов бромнитроалкилирования индола по C³ атому.

Например, реакция бромнитроалкена (2) с индолом в бензоле завершается за 2-3 ч (выход 97%), а для нитроалкена (1) в аналогичных условиях для присоединения индола требуется 6-7 ч (выход 85%). По-видимому, большая активность г&i-бромнитроалкенов (2, 7) связана с увеличением электрофильности С=С связи под влиянием галогена. Как и в случае нитроалкенов (1, 5), фосфорилированный галогенштралкен (2) вступает в исследуемые реакции быстрее, чем его аналог (7) с карбоксилатной функцией.

Образующиеся продукты (**16а,б-23а,б**) выделены с высокими (до 98%) выходами, в большинстве случаев - в виде смеси диастереомеров, за исключением полученного в этаноле стереооднородного соединения (**17а**).

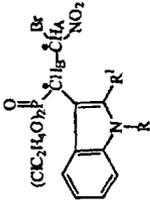
Строение индолилбромнитроэтилфосфонатов (**16а,б-19а,б**) и -пропаноатов (20а,б-23а,б) принято на основании спектральных ИК и ЯМР ^1H , ^{31}P данных (табл. 5, 6). ИК спектры веществ (**16а,б-19а,б**) содержат полосы колебаний всех функциональных групп: NO_2 (1570-1575, 1350-1375 cm^{-1}), P=O (1250-1280 cm^{-1}), P-O-C (1025-105D, 1080 cm^{-1}), C=O (1710-1740 cm^{-1}), C-O-C (1010-1020, 1120-1160 cm^{-1}).

Спектры ЯМР ^{31}P бромсодержащих идолилнитроэтилфосфонатов (**16а,б-19а,б**), а также спектры ПМР всего ряда соединений (**16а,б-23а,б**) содержат отличающиеся по интегральной интенсивности два набора сигналов, в которых наиболее четкое отличие изомеров иллюстрирует проявление метановых протонов H_A , H_B ; при этом они по-разному резонируют в спектрах серии веществ (**16а,б-19а,б**) и (**20а,б-23а,б**) (табл. 5, 6). Для фосфорсодержащих соединений характерно их сильнополюное (а) и слабополюное (б), а в спектрах аналогов с карбоксилатной функцией стереоизомеры имеют сближенное (а) или более удаленное (б) положение сигналов H_A и H_B . Например, для соединения (16): 6.45, 4.58 м.д. (а) и 6.60, 4.72 м.д. (б); для вещества (20) - 6.63, 4.81 м.д. (а) и 6.79, 4.75 м.д. (б).

Анализ величин интегральных интенсивностей неперекрывающихся сигналов этих протонов свидетельствует о существенном преобладании в смеси, особенно в случае соединений с фосфонатной группой, изомеров (а). Большая стереоселективность, наблюдаемая в реакциях фосфорилированных галогеннитроэтанов, может быть объяснена, по-видимому, более высокими стерическими требованиями, предъявляемыми объемной дихлорэтоксифосфорильной функцией по сравнению с этоксикарбонильной в условиях реакции.

С целью определения конфигурационной *эритро*-, *трео*-принадлежности а-диастереомеров (а) и (б) в диссертации проведен конформационный анализ для молекул соединений (**16а,б-23а,б**). При выборе преимущественных конформаций (а на их основе и соответствующего диастереомера) в качестве аналитических критериев использовались величины химических сдвигов H_A и H_B , находящихся у асимметрических атомов углерода, а также численные значения вицинальных протон-фосфорных $^3\text{J}_{\text{AP}}$ и протон-протонных $^3\text{J}_{\text{AB}}$ констант, для которых характерна стереоспецифичность. На основании этого анализа изомеры (а) в обеих сериях полученных соединений отнесены к *эритро*-, а изомеры (б) - к *трео*-ряду.

Таблица 5.
 Данные спектров ИК и ЯМР ^1H , ^{31}P
 бис(2-хлорэтил)-2-бром-1-индолил-2-нитроэтилфосфонатов (16а,б-19а,б) (CDCl_3)



№	R	R'	a, б	^{31}P	Спектры ЯМР, δ , м.д.; J, Гц										ИК спектры, ν , см $^{-1}$ (CHCl_3)		
					^1H		CH_2Cl	CH_2OP	R, R'	NO_2	P=O	P-O-C	NH				
					H_a	H_b											
16а,б	H	H	а	20.36	6.45	4.58	3.75	4.43	9.35	1570, 1350 $\Delta\nu$ 220	1270- 1250	1080 1030	3270, 3475				
					$^3J_{\text{AB}} 9.5$, $^2J_{\text{AP}} 7.5$	$^3J_{\text{AB}} 9.5$, $^2J_{\text{BP}} 21.0$	3.18	3.95 3.35	9.35								
17а,б	CH_3	H	а	20.52	6.60	4.72	3.65	4.05	9.38	1570, 1350 $\Delta\nu$ 220	1280- 1260	1080 1030	-				
					$^3J_{\text{AB}} 7.8$, $^2J_{\text{AP}} 6.0$	$^3J_{\text{AB}} 7.8$, $^2J_{\text{BP}} 22.8$	3.70	3.40 4.05	9.38								
18а,б	C_2H_5	H	а	20.48	6.34	4.61	3.75	4.19	1.33,	1575, 1355 $\Delta\nu$ 220	1270- 1250	1080 1050	-				
					$^3J_{\text{AB}} 11.5$, $^3J_{\text{AP}} 9.5$	$^3J_{\text{AB}} 9.6$, $^2J_{\text{BP}} 22.0$	3.17	3.92 3.36	4.40								
19а,б	H	CH_3	а	21.00	6.51	4.76	3.66	4.09	1.41,	1575, 1360 $\Delta\nu$ 215	1270- 1260	1080 1025	3280, 3470				
					$^3J_{\text{AB}} 9.0$, $^3J_{\text{AP}} 7.5$	$^3J_{\text{AB}} 9.0$, $^2J_{\text{BP}} 22.0$	3.30	3.70 3.40	4.30								
19а,б	H	CH_3	б	19.50	6.58	4.50	3.73	4.40	8.30	1575, 1360 $\Delta\nu$ 215	1270- 1260	1080 1025	-				
					$^3J_{\text{AB}} 9.7$, $^3J_{\text{AP}} 5.0$	$^3J_{\text{AB}} 9.7$, $^2J_{\text{BP}} 21.9$	3.45	3.90 3.20	2.20								
19а,б	H	CH_3	б	19.50	6.68	4.57	3.55	4.25	7.80	1575, 1360 $\Delta\nu$ 215	1270- 1260	1080 1025	-				
					$^3J_{\text{AB}} 11.2$, $^3J_{\text{AP}} 6.3$	$^3J_{\text{AB}} 11.2$, $^2J_{\text{BP}} 22.0$	3.30	4.10 3.55	2.38								

Примечание: Стереизомер с сильным набором сигналов протонов обозначен а, а со слабым набором протонов — б. Вследствие анизотропии сигналы протонов

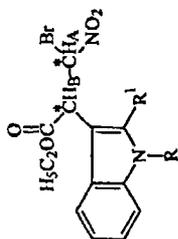


Таблица б.

Данные спектров ИК и ЯМР ¹H этил-3-бром-1-индолил-3-нитропропаноатов (20-23)

№	R	R'	а, б	Спектры ЯМР ¹ H, δ, м.д.: J Гц (CCl ₄)						ИК спектры, ν, см ⁻¹ (CHCl ₃)				
				H _A	H _B	Δ _{AB}	CH ₃	OCH ₂	Ind	R, R'	C=O	NO ₂	C-O-C	NH
20а,б	H	H	а	6.63	4.81	1.82	1.15-	4.05-	7.00-	8.04	1730	1570,	1120	3480
			б	6.79	4.75	2.04	1.40	4.30	7.70	8.10		1370	1010	
21а,б	CH ₃	H	а	6.48	4.85	1.63	1.10-	4.05-	6.87-	3.83	1710	1570,	1160	-
			б	6.51	4.78	1.73	1.40	4.35	7.73	3.75		1370	1015	
22а,б	C ₂ H ₅	H	а	6.45	4.82	1.63	1.18-	4.05-	7.05-	1.48	1740	1570,	1160	-
			б	6.52	4.76	1.76	1.40	4.38	7.75	4.15		1370	1020	
23а,б	H	CH ₃	а	6.60	4.75	1.85	1.15-	4.05-	7.10-	2.48	1730	1570,	1160	3440
			б	6.70	4.75	1.95	1.35	4.40	7.75	8.03		1370	1020	

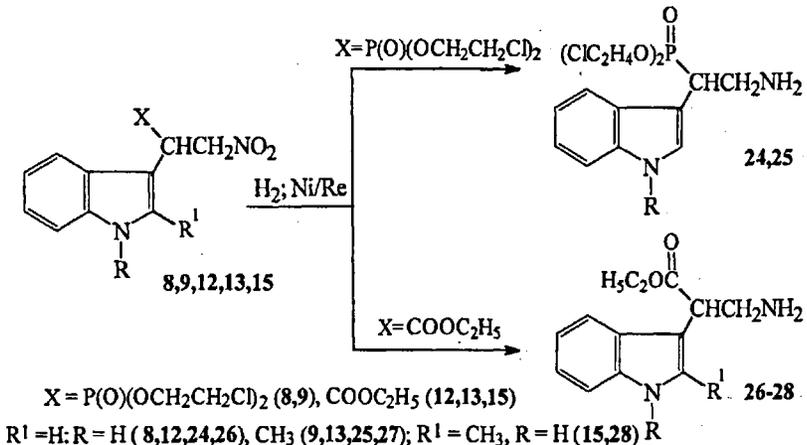
Примечание: Стереоизомер со сближенным положением сигналов H_A, H_B обозначен а, с более удаленным – б. Вследствие анизотропии сигналы протонов сложнойэфирной группы проявляются в виде удвоенных мультиплетов.

Итак, найдены препаративно удобные условия взаимодействия 2-бром-2-нитроэтилфосфоната (2) и 3-бром-3-нитроакрилата (7) с индолом и его замещенными. Образующиеся индолсодержащие бромнитроэтилфосфонаты и бромнитропропаноаты выделены с высокими (до 98%) выходами; они существуют, в основном, в виде смеси *эритро*- и *трео*-диастереомеров, с преимущественным содержанием *эритро*-формы, особенно для фосфорилированных аддуктов. Наличие в молекулах этих веществ - сильных акцепторов. $[\text{NO}_2, \text{P}(\text{O})(\text{OR})_2 \text{ или } \text{NO}_2, \text{COOR}]$ в сочетании с нуклеофугным галогеном, позволяет рассматривать их в качестве перспективных исходных реагентов для получения новых функционализированных индолилнитроэтанов.

3. Синтез диалкоксифосфорил- и алкоксикарбонил-содержащих триптаминов -

Впервые синтезированные индолилнитроэтилфосфонаты (8-11) и индолилнитропропаноаты (12-15), в молекулах которых содержатся индольный цикл, нитро-, фосфорильная (этоксикарбонильная) группы, можно рассматривать как синтетические предшественники функционализированных аналогов триптамина - биогенного амина, являющегося структурным звеном гормонов, многочисленных алкалоидов и синтетических лекарственных препаратов. Все перечисленное определяет практический интерес к разработке удобных путей синтеза замещенных триптамина.

Гидрирование бис(2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфонатов (8,9) и этил-2-(индол-3-ил)-3-нитропропаноатов (12,13,15) осуществлялось при атмосферном давлении электролитическим водородом на скелетном никелевом катализаторе при 16-18°C в метиловом спирте и привело к образованию индолиламиноэтилфосфонатов (24,25) и индолиламинопропаноатов (26-28).



Соединения (24-28) выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии. Их строение подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{31}P и ИК спектроскопии (табл. 7) и полностью соответствует принятым структурам.

Таблица 7.

Выходы, температуры плавления (T_f) и спектральные характеристики индолиламиноэтилфосфатов (24, 25) и индолиламинопропанатов (26-28)

№	Соединение	R	R'	Выход, %	T_f (т. пл., °C)	Спектры ЯМР 1H , δ , м.д. (CDCl ₃)								ИК спектры, ν , см ⁻¹ (CHCl ₃)			
						CH	CH ₂ N (CH ₂ O)	CH ₂ OP (CH ₂ O)	CH ₂ Cl (CH ₂)	Ind	NH ₂	R,R'	P=O (C=O)	P-O-C (C-O-C)	NH ₂ , NH		
24		H	H	49	0.1	3.95	3.78 4.25	3.53- 3.68	3.25	7.00- 7.65	6.95	8.50	1230	1030 1080	3000- 3400, 3480		
25		CH ₃	H	68	(94-95)	4.50	4.00 4.85	4.00- 4.25	3.65	7.00- 7.70	7.20	3.70	1240	1040 1078	3000- 3450		
26		H	H	63	0.76	4.55	3.65 3.85	4.18- 4.25	(1.20)	7.00- 7.65	7.20	9.00	(1725)	(1015 1190)	3430, 3480		
27		CH ₃	H	81	0.70	4.40	3.80	4.18- 4.25	(1.25)	7.10- 7.70	7.17	3.75	(1725)	(1020 1180)	3400		
28		H	CH ₃	76	0.65	4.20	3.65	4.10- 4.22	(1.15)	7.00- 7.60	7.15	8.35 2.35	(1720)	(1019 1190)	3400, 3480		

Примечание: Спектры ЯМР 1H , ^{31}P соединения (24) сняты в растворе DMSO-d₆. Сигналы ядер фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P соединений (24, 25) находятся при 28.10 и 26.40 м.д. соответственно. Вследствие анизотропии сигналы протонов CH₂N, CH₂OP, CH₂O и CH₂Cl дают несколько мультиплетов.

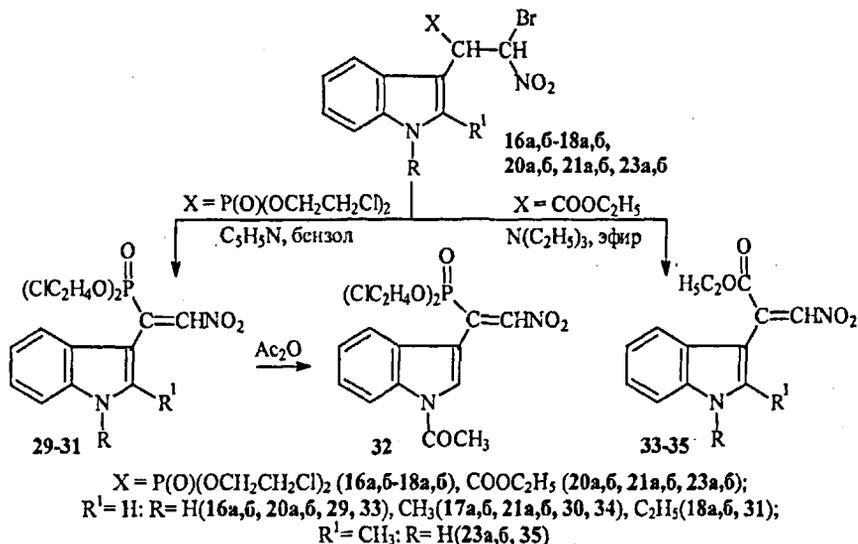
Наблюдаемое в ИК спектрах соединений (24,25) смещение в низкочастотную область полосы поглощения ν_{P-O} (1230-1240 см^{-1}) по сравнению с таковой в исходных нитросоединениях (8,9) (1250-1260 см^{-1}), а также проявление аминогруппы в виде широкой полосы в области 3000-3400 см^{-1} свидетельствует, по-видимому, об образовании водородных связей при участии кислорода фосфорильной группы и водорода аминогруппы.

Таким образом, на основе реакции восстановления индолсодержащих 2-нитроэтилфосфонатов и 3-нитропропаноатов синтезированы ранее неизвестные замещенные триптамина с фосфонатной и карбоксилатной функциями. Эти соединения могут быть рекомендованы для изучения в качестве потенциально биологически активных веществ.

4. Синтез и строение дихлорэтоксифосфорил- и этоксикарбонилсодержащих нитровинилиндолов

Бромсодержащие индолилнитроэтилфосфонаты и -карбоксилаты (16а,б-23а,б) можно использовать в качестве исходных реагентов для синтеза новых функционализированных нитровинилиндолов. С этой целью нами изучены условия их дегидрогалогенирования.

В случае индолилбромнитроэтилфосфонатов процесс элиминирования галогеноводорода протекает путем обработки их бензольных растворов эквимолярным количеством пиридина при 16-18°C в течение 1 ч и завершается образованием фосфорилированных нитровинилиндолов (29-31) с выходами 45-80%. Для расширения ряда проведено ацилирование незамещенного по атому азота соединения (29), в результате синтезирован N-ацетилнитровинилиндол (32).



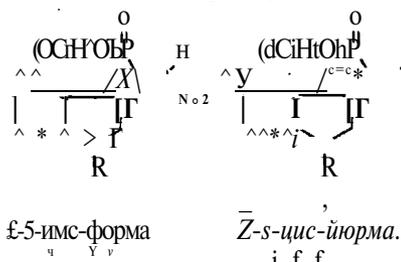
Для дегидрогалогенирования бромсодержащих индолилнитропропаноатов требуются более жесткие условия, а именно - использование в качестве основания триэтиламина в эфире и нагревание реакционного раствора в течение

2.5 ч. Синтезированные индолилнитроэтилфосфонаты (29-32) и индолилнитроакрилаты (33-35) представляют собой ярко-окрашенные кристаллические вещества с четкими температурами плавления (табл. 8); это легко доступные соединения, получающиеся по простым методикам и с хорошими (45-80%) выходами. Их строение изучено спектральными методами с привлечением методов дипольных моментов и рентгеноструктурного анализа.

Бис (2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфонат
и его производные

На основе комплексного изучения строения фосфорилированных нитровинилиндолов (29-32) методами ИК, УФ, ЯМР ^1H , ^3P спектроскопии и диэлектрики установлено их конфигурационное строение (табл. 8-10). Сигналы ядер фосфора в спектрах ЯМР ^{31}P нитровинилиндолов (29-32) регистрируются при 14.00-14.50 м.д., что характерно для непредельных систем. Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3) (табл. 9) содержат сигналы, принадлежащие олефиновому протону (7.70-7.75 м.д.), протонам индольного цикла (7.00-7.85 м.д.), хлорэтоксильной группы (4.30-4.38 и 3.60-3.65 м.д.), а также заместителей в гетероцикле. Общая картина спектров фиксирует геометрическую однородность молекул рассматриваемых соединений.

В качестве аналитического признака для определения их конфигурации была использована величина протон-фосфорной константы; её численные значения 8.0-18.0 Гц характерны для цисоидной ориентации олефинового протона



и фосфора, а следовательно свидетельствуют о /ранс-расположении нитро- и фосфорильной групп. Выводам о конфигурационной принадлежности рассматриваемых соединений не противоречат и данные электронных спектров. Так, в УФ

спектрах (табл. 8) фосфорилированных нитровинилиндолов (29-31) наряду с характерными для простейшего нитроэтилфосфоната и алкилнитроэтиленов полосами в области 240-260 нм содержатся полосы при 430-440 нм ($\text{B} \ 2000\text{-}5600$). Отметим, что модельный 2-(индолил)-1-нитроэтен с /ранс-ориентацией индольного кольца и нитрогруппы имеет длинноволновую полосу при λ_{max} 390 нм ($\text{B} \ 21200$). По-видимому, bathochrome смещение длинноволнового максимума в случае соединений (29-31) вызвано вовлечением в электронную организацию исследуемых молекул фосфорильной группы, а его низкая интенсивность обусловлена *цис*-расположением гетероцикла и нитрогруппы и связана, очевидно, со стерическим напряжением молекул.

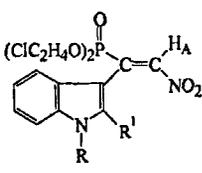
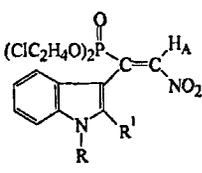
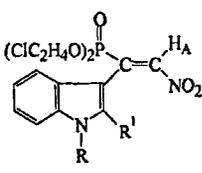
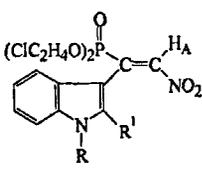
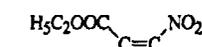
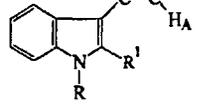
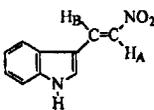
В то же время близость экспериментально найденных значений дипольных моментов соединений (30,31) к рассчитанным для *ε*-изомеров с *s-цис*-ориентацией связей $\text{C}=\text{C}$ и $\text{P}=\text{O}$ (табл. 10) позволяют не только подтвердить *E*-коифигурацию, но и определить их *s-i/мс*-конформационную предпочтительность.

Таблица 8. Выходы, температуры плавления, данные ИК и УФ спектров индолилнитроэтилфосфонатов (29-32) и индолилнитроакрилатов (33-35)

№	Соединение	R	R ¹	Выход, %	Т. пл., °C	ИК спектры, ν, см ⁻¹				УФ спектры (C ₂₁ H ₉ O ₁₁)		
						Растворитель	NO ₂ (NOO ⁻)	P=O (C=O)	P-O-C (C-O-C)	C=C, Ind (C=C, C=N ⁺)	λ _{max} , нм	ε
29	 $(Cl_2H_4O)_2P(=O)-C(=C(NO_2)H)R'$	H	H	54	113-114	CH ₂ Cl ₂	1510, 1320	1240	1020, 1080	1590	240	4900
30		CH ₃	H	70	70-71	CHCl ₃	1515, 1325	1245	1020, 1080	1590	260	3350
31		C ₂ H ₅	H	80	82-84	CH ₂ Cl ₂	1510, 1325	1260	1020, 1080	1590	260	5200
32		COCH ₃	H	45	85-86	CHCl ₃	1565, 1380	1240 (1730)	1020, 1125	1590	280	8640
33	 $H_3C_2OOC-C(=O)-C(=C(NO_2)H)R'$	H	H	55	168-169	CHCl ₃	1315, 1250	(1730)	(1025, 1110)	(1600, 1570)	220	23500
34		CH ₃	H	64	120-121	CHCl ₃	1300, 1230	(1730)	(1090, 1140)	(1600, 1570)	220	20700
35		H	CH ₃	79	164-165	CHCl ₃	1310, 1250	(1730)	(1020, 1155)	(1570)	220	27200
						CHCl ₃	1310, 1240	-	-	(1620)	220	21700
											277	8900
											390	21200

зачисление: Полосы поглощения NH-группы в соединениях (29, 33, 35) находятся в области 3245-3480 см⁻¹. УФ спектр модельного индолилнитроэтена снят в ацетонитриле.

Таблица 9. Данные спектров ЯМР ^1H индолилнитроэтилфосфонатов (29-32) и индолилнитроакрилатов (33-35)

№	Соединение	R	R'	Растворитель	Спектры ЯМР ^1H , δ , м.д., J, Гц		
					H _A	Ind	R, R'
29		H	H	CDCl ₃	7.70 $^3J_{\text{PA}}$ 18.0	7.15-7.48 7.80	10.10
				(CD ₃) ₂ SO	7.85 $^3J_{\text{PA}}$ 15.0	7.10-7.50 7.85	11.90
30		CH ₃	H	CDCl ₃	7.70 $^3J_{\text{PA}}$ 16.0	7.00-7.40 7.79	3.65
31		C ₂ H ₅	H	CDCl ₃	7.75 $^3J_{\text{PA}}$ 15.0	7.06-7.43 7.85	1.53 (CH ₃) 4.22 (CH ₂)
				(CD ₃) ₂ SO	7.78 $^3J_{\text{PA}}$ 14.5	7.00-7.63 7.84	1.40 (CH ₃) 4.25 (CH ₂)
32		COCH ₃	H	CDCl ₃	7.71 $^3J_{\text{PA}}$ 8.0	7.19-7.40 7.76	2.61
33		H	H	CDCl ₃	7.70	7.25-7.45 7.55	9.00 (NH)
34				CH ₃	H	CDCl ₃	7.82
35		H	CH ₃	CDCl ₃	7.42	7.20-7.50 7.65	2.45 (CH ₃) 8.70 (NH)
					7.80 J_{AB} 14.0 (H _B 8.30)	7.22 7.55	11.20 (NH)

Примечание: В спектрах ЯМР ^{31}P соединений (29-32) сигналы ядра фосфора расположены в области 14.00-14.50 м.д. В спектрах ЯМР ^1H соединений (29-32) сигналы протонов CH_2Cl -группы расположены при 3.60-3.65 м.д., CH_2OP при 4.30-4.38 м.д.; а для соединений (33-35) характерно проявление C_2H_5 при 1.40-1.42 м.д. (CH_3), 4.50 м.д. (CH_2).

Вывод о принадлежности нитровинилиндолов к ϵ -5-1/мс-форме справедлив и для твердой фазы, что подтверждают данные рентгеноструктурного анализа простейшего представителя ряда - бис(2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфоната (29). Установлено, что его молекулы существуют в кристалле в виде энантиомерных пар, в которых соответствующие торсионные углы близки по абсолютной величине и имеют противоположные знаки, а валентные углы в пределах экспериментальных погрешностей одинаковы.

№	R	$\mu_{\text{выч}}, \text{D}$				$\mu_{\text{эксп}}, \text{D}$
		<i>E</i> -изомер		<i>Z</i> -изомер		
		<i>s</i> -цис	<i>s</i> -транс	<i>s</i> -цис	<i>s</i> -транс	
30	CH ₃	5.39	2.66	8.17	3.67	4.70
31	C ₂ H ₅	5.43	2.61	8.23	3.70	5.06

Двойная связь в этих молекулах скручена незначительно, а индольный заместитель и нитрогруппа находятся в заслоненной конформации. Длина связи $\text{C}^1=\text{C}^2$ (1.356 и 1.333 Å) соответствует обычно наблюдаемым значениям. Нитрогруппа при C^2 и индольное кольцо при атоме C^1 значительно развернуты относительно плоскости двойной связи. В обеих молекулах наблюдается заслоненная конформация относительно связи C^1-P^1 , причем в заслонении находятся двойные связи $\text{C}^1=\text{C}^2$ и $\text{P}=\text{O}$.

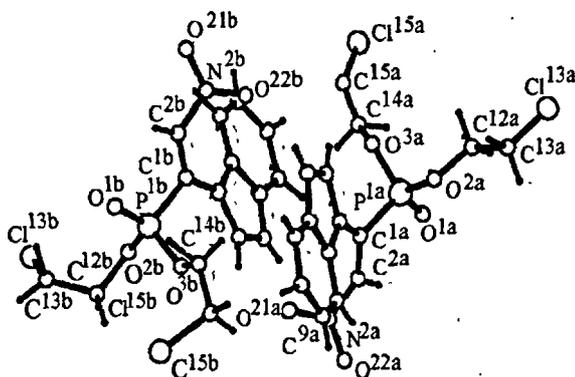


Рис.1. Геометрия независимых молекул А и В бис(2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфоната (29) в кристалле

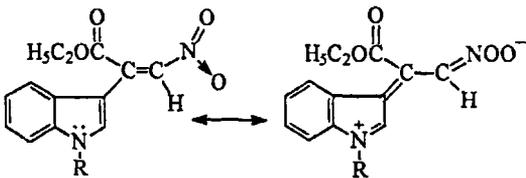
Кристаллическая структура индолилнитроэтилфосфоната (29) определяется межмолекулярными водородными связями за счет водорода при атоме азота индольного цикла и кислорода фосфорильной группы.

Этил-2-(индол-3-ил)-3-нитроакрилат и его производные

Строение индолилнитроакрилатов (33-35) охарактеризовано методами ИК, УФ и ЯМР ^1H спектроскопии (табл. 8, 9). Спектры ЯМР ^1H рассматриваемых индолилнитроакрилатов (33-35) [табл. 9] характеризуют эти непредельные нитросоединения как конфигурационнооднородные и

обнаруживают присутствие сигналов, принадлежащих олефиновому протону, протонам индольного цикла и этоксикарбонильных групп.

Следует отметить, что общая картина и характер проявления отдельных полос поглощения функциональных групп в ИК спектрах индолилнитроакрилатов (33-35) отличаются от таковых в фосфорилированных нитровинилиндолах (29-32) и близки спектрам 2-(индол-3-ил)-1-нитроэтену, для которых установлено *транс-расположение* нитрогруппы и индольного цикла и отмечена высокая поляризация молекул (табл. 8). В спектрах соединений (33-35), как и в указанных модельных индолилнитроэтенах, присутствуют очень интенсивные полосы при $1315-1300\text{ см}^{-1}$, $1250-1230\text{ см}^{-1}$, которые можно отнести к колебаниям ионизированной ($\text{N}^{\text{O}^{\ominus}}$) нитрогруппы, а также полосы при 1600 и 1570 см^{-1} , принадлежащие колебаниям индольного цикла и всей системы сопряженных кратных связей. $\text{C}=\text{N}^+$ и $\text{C}=\text{C}$ с превалирующим вкладом связи $\text{C}=\text{N}^+$. Такой характер спектров свидетельствует об эффективной проводимости ρ, π -сопряжения с участием неподеленной электронной пары атома азота, π -электронов индольного цикла, кратной $\text{C}=\text{C}$ связи и нитрогруппы. На наш взгляд, это дает основание приписать изучаемым индолилнитроакрилатам (33-35) *Z*-конфигурацию, т.е. трансoidную ориентацию нитрогруппы и индольного кольца.



коинтенсивные полосы поглощения с длинноволновым максимумом при 410-430 нм (ϵ 16200-24400). Батохромный сдвиг этих полос в индолилнитроакрилатах (33-35) по сравнению с модельным индолилнитроэтену может быть связан с определенным вкладом в электронную организацию молекул алкоксикарбонильных групп.

Таким образом, нами показано, что индолсодержащие гем-галогеннитроэтилфосфонаты и гем-галогеннитропропаноаты являются удобными исходными соединениями для синтеза функционализированных индолилнитроэтену, а именно - индолилнитроэтилфосфонатов и индолилнитроакрилатов; разработанные методики могут служить препаративным методом их получения. Результаты анализа спектральных характеристик, полученных независимыми методами (ИК, УФ, ЯМР), а также данные дипольных моментов и РСА позволяют сделать заключение о том, что полученные индолилнитроэтилфосфонаты существуют в виде *E-s-цис*-изомеров, а индолилнитроакрилаты имеют *Z*-конфигурацию.

Выводам о конфигурационной принадлежности рассматриваемых соединений к *Z*-ряду не противоречат и данные их электронных спектров (табл. 8), в которых присутствуют высо-

1. Впервые проведено систематическое изучение взаимодействия структурно-однотипных 2-нитроэтилфосфоната и этил-3-нитроакрилата, а также их бромпроизводных с индолом и его 1- и 2-алкиламещаемыми. Найдены оптимальные условия осуществления этих реакций и выявлены основные закономерности:

- реакции идут при эквимольном соотношении реагентов в среде органических растворителей при комнатной температуре в отсутствие катализаторов;
- все процессы протекают регионально с участием атома C³ индольного кольца и р-углеродного атома нитровинильного фрагмента изучаемых нитроалкенов;
- наибольшую активность в ряду исследуемых нитроэтилфосфонатов и нитроакрилатов проявляют их бромсодержащие представители;
- продукты взаимодействия 2-бром-2-нитроэтилфосфонатов и 3-бром-3-нитроакрилатов с индолами образуются, как правило, в виде смеси *эритро*- и *трео*-диастереомеров с преимущественным (особенно для фосфорилированных аддуктов) содержанием *эритро*-формы.

2. Разработан препаративно удобный метод синтеза этил-3-бром-3-нитроакрилата и установлена его Z-конфигурация; усовершенствован способ получения этил-3-нитроакрилата.

3. Впервые синтезированы оригинальные представители нитроэтиленов индольного ряда с фосфонатной и карбоксилатной функциями, которые могут быть рекомендованы в качестве перспективных электронодефицитных синтонов для конструирования разнообразных потенциально биологически активных структур с целью создания препаратов медицинского назначения.

4. Комплексно методами ИК, УФ, ЯМР {¹H, ³¹P} спектроскопии и диэлькометрии установлено, что бис(2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфонаты имеют в растворе E-конфигурацию и существуют преимущественно в виде *E-s-цис*-конформации; этил-2-(индол-3-ил)-3-нитроакрилатам приписана Z-форма.

5. Методом рентгеноструктурного анализа показано, что молекулы бис(2-хлорэтил)-1-(индол-3-ил)-2-нитроэтилфосфоната существуют в кристалле в виде энантиомерных пар, в них двойная связь скручена незначительно, а индольное кольцо и нитрогруппа *цис*-ориентированы и находятся в заслоненной конформации.

6. Получены новые замещенные триптамина, содержащие при атоме углерода, связанном с индольным циклом, фосфонатную или карбоксилатную функции.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Саркисян З.М., Берестовицкая В.М., Дейко Л.И. Фосфорилированные нитропредшественники триптамина: синтез и строение // В кн. "Азотистые ге-

- тероциклы и алкалоиды". Под ред. В.Г. Карцева и Г.А. Толстикова. М.: Иридий-Пресс, 2001. Т. 2. С. 266. (0.06 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.02 п.л.).
2. Берестовицкая В.М., Дейко Л.И., Саркисян З.М., Беркова Г.А. Индолсодержащие бромнитроэтилфосфонаты // ЖОХ. 2001. Т. 71. Вып. 5. С. 864-865. (0.125 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.03 п.л.).
 3. Berestovitskaya V.M., Vereshchagina Ya.A., Deiko L.I., Sarkissian Z.M. Nitroethenylphosphonates in reactions with indole and its derivatives // Phosphorus, Sulfur and Silicon. 2002. Vol. 177. N 8-9. P. 2211-2212. (0.125 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.02 п.л.).
 4. Deiko L.I., Berestovitskaya V.M., Sarkissian Z.M. Bis-(2-chloroethyl)-1-(1-methylindole-3-yl)-2-bromo-2-nitroethylphosphonate // Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. Moscow. IBS Press. 2002. Vol. 1. P. 487. (0.06 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.02 п.л.).
 5. Берестовицкая В.М., Саркисян З.М., Литвинов И.А., Ишмаева Э.А., Дейко Л.И., Верещагина Я.А., Беркова Г.А., Фаттахова Г.Р. Фосфорилированные нитровинилиндолы: синтез и строение // Сборник научных трудов 4-ого Международного симпозиума по химии и применению фосфор-, сера- и кремнийорганических соединений "Петербургские встречи". Санкт-Петербург. 2002. С. 134. (0.06 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.01 п.л.).
 6. Саркисян З.М., Макаренко С.В., Дейко Л.И., Берестовицкая В.М. Синтез фосфорилированных нитровинилиндолов // ЖОХ. 2003. Т. 73. Вып. 5. С. 869-870. (0.125 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.03 п.л.).
 7. Саркисян З.М., Макаренко С.В., Берестовицкая В.М., Дейко Л.И., Беркова Г.А. Синтез индолсодержащих нитроэтилфосфонатов и нитропропаноатов // ЖОХ. 2003. Т. 73. Вып. 8. С. 1404-1406. (0.19 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.038 п.л.).
 8. Берестовицкая В.М., Литвинов И.А., Ишмаева Э.А., Дейко Л.И., Верещагина Я.А., Саркисян З.М., Губайдуллин А.Г., Фаттахова Г.Р., Макаренко С.В. Индолсодержащие 2-нитроэтилфосфонаты: синтез и строение // ЖОХ. 2004. Т. 74. Вып. 1. С. 119-129 (0.69 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.08 п.л.).
 9. Саркисян З.М., Васильева Н.Н., Дейко Л.И. Индолсодержащие предшественники 2-аминоэтилфосфоновой кислоты: синтез, строение и химические превращения // Материалы третьей молодежной школы-конференции по органическому синтезу "Органический синтез в новом столетии". С-Петербург. 2002. С. 163. (п.л. 0.06) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.02 п.л.).
 10. Berestovitskaya V.M., Vereshchagina Ya.A.; Deiko L.I., Sarkissian Z.M. Nitroethenylphosphonates in reactions with indole and its derivatives // XVth International Conference on Phosphorus Chemistry. Japan. 2001. P. 246. (0.06 п.л.) (авторский вклад Саркисян З.М. 0.02 п.л.).
 11. Саркисян З.М., Садиков К.Д., Смирнов А.С., Макаренко С.В., Анисимова Н.А., Дейко Л.И., Кужаева А.А., Берестовицкая В.М. Способ получения 3-бром-3-нитроакрилатов // ЖОРХ. 2004. Т. 40. (в печати).

Отпечатано в ООО "Издательство ТАС"
С.-Петербург, ул. Харченко, Д. 27. Тел. 245-23-11
Подписано в печать 24.02.2004 г.
Тираж 100 экз.

№ - 7856