

УДК 547.867

СИНТЕЗ НИТРО-, АМИНО- И ГАЛОГЕНПРОИЗВОДНЫХ 2-МЕТИЛ-2-ЭТИЛ-2,3-ДИГИДРО-1*H*-ИНДОЛА

©2019 г. Ш. М. Салихов^{a, *}, Л. Р. Латыпова^a, А. Г. Мустафин^a, Д. С. Аюпов^{b, **}, Л. Я. Василова^{c, ***}, В. В. Зорин^c, И. Б. Абдрахманов^a

^a ФГБНУ «Уфимский институт химии Уфимского научного центра Российской академии наук», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 71
*e-mail: Salikhov@anrb.ru

^b ФГБОУ ВО «Башкирский государственный аграрный университет», 450001, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. 50-летия Октября 34
**e-mail: labbsau@yandex.ru

^c ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», 450044, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов 1/22
***e-mail: LiliyaVasilova@yandex.ru

Поступила в редакцию 26 апреля 2019 г.

После доработки 02 июля 2019 г.

Принята к публикации 08 августа 2019 г.

Нитрованием 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола, его окислительным галогенированием, а также радикальным бромированием или хлорированием синтезированы его нитро-, amino- и галоидпроизводные. Исследована антиоксидантная, противомикробная и рострегулирующая активность производных 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола.

Ключевые слова: 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индол, нитрование, аминирование, хлорирование, бромирование.

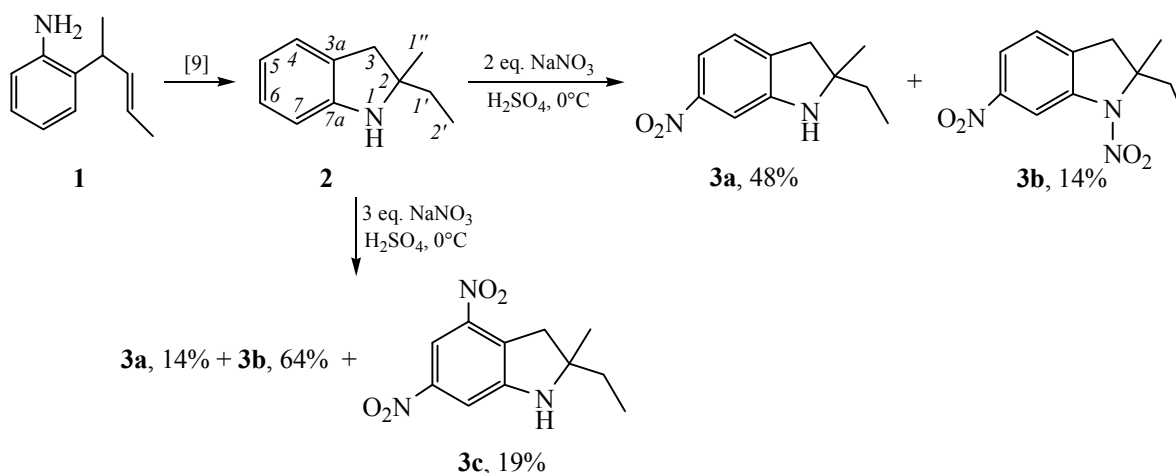
DOI: 10.1134/S0514749219100124

С открытием аминоперегруппировки Кляйзена стали доступными алкенилзамещенные ароматические амины, содержащие в *орто*-положении различные заместители с аллильной двойной связью [1, 2]. Они представляют несомненный интерес для синтетической органической химии, в частности, различные 2-аллиланилины используются для получения гетероциклических соединений индольного или хинолинового ряда [3–5]. Производные индола обладают высокой биологической активностью, причем их химическая модификация оказывает существенное влияние на активность или приводит к появлению новых полезных свойств [6–8]. Ранее было показано, что 2-(1-метилбут-2-ен-1-ил)анилин (**1**) очень легко подвергается циклизации в полифосфорной кислоте ($H_{n+2}P_nO_{3n+1}$) с образованием 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола (**2**) [9]. В настоящей работе мы провели нитрование, хлорирование и бром-

рование индолина **2**, а также изучили антибактериальную, антиокислительную и рострегулирующую активность полученных соединений.

Нитрование индолина **2** действием $NaNO_3$ в концентрированной H_2SO_4 приводит к образованию 6-нитроиндолина (**3a**) и нитрамина (**3b**) с выходом 48 и 14% соответственно, которые были разделены колоночной хроматографией на SiO_2 (схема 1). Увеличением количества $NaNO_3$ до 3.5 экв., кроме продуктов **3a** и **3b**, удалось получить динитроиндолин **3c**, по данным ВЭЖХ соотношение продуктов составляет 1.0:4.6:1.4 соответственно. 4,6-Динитропродукт **3c** выделен из реакционной массы в виде смеси с нитрамином **3b**. 5-Нитро-индолин (**5**) в аналогичных условия получается только после предварительного ацилирования аминогруппы в исходном соединении **2** (схема 2).

Схема 1.



Каталитическим восстановлением на никеле Ренея в EtOAc нитроиндолы **3a** и **5** превращены в соответствующие амины **6** и **7**, выходы составляют 90 и 92% соответственно (схема 2).

Структуры полученных производных индолина **3–7** подтверждены спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N , а также данными 2D COSY, HSQC, HMBC и NOESY.

В спектре ЯМР ^1H 6-нитроиндола **3a** сигнал протона H^5 находится при 7.48 м.д., протонов H^7 и H^4 – при 7.24 и 7.06 м.д. Сигнал протона H^7 5-нитроиндола **5** регистрируется при 6.46 м.д., протона H^6 – при 7.99 м.д., а протона H^4 – при 7.91 м.д. После восстановления нитрогруппы в аминогруппу сигналы протонов H^5 и H^7 аминоиндолина **7**, по сравнению с исходным **3a**, появляются в более сильном поле при 6.05 и 5.99 м.д. соответственно, а протона H^4 – при 6.81 м.д.

Для всех индолинов **3–7** химические сдвиги атомов азота N^1 находятся в диапазоне δ_{N} 93–114 м.д., групп NO_2 – при δ_{N} 265–372 м.д., тогда как сигналы аминогруппы после восстановления – в области δ_{N} 54–61 м.д.

Для получения галогенпроизводных индолина **2** нами изучена возможность их региоселективного синтеза окислительным галогенированием по методу [10]. В качестве донора аниона галогена использованы соответствующие соли калия, окисляющего агента – 36% H_2O_2 , растворитель – серная кислота (схема 3).

Бромирование индолина **2** действием KBr в 50% H_2SO_4 при 0°C привело к смеси 5-бромпроизводного **8a** и 5,7-дибромпроизводного **8b** в соотношении 1:1 с общим выходом 90%. При увеличении количества KBr до 2.5 экв. образуется только 5,7-дибромзамещенный продукт **8b** с выходом 89%. Повышение температуры этой реакции до комнатной сопровождается образованием димера **9** с выходом 22%.

Об успешном протекании реакции свидетельствуют сигналы ароматических протонов в спектрах ЯМР ^1H . Если в спектре ЯМР ^1H исходного индолина **2** сигналы протонов бензольного ядра проявляются в виде сложного мультиплета при 6.2–7.0 м.д., характерного для сильно связанной системы ABCD, то у его монобромпроизводного **8a**

Схема 2.

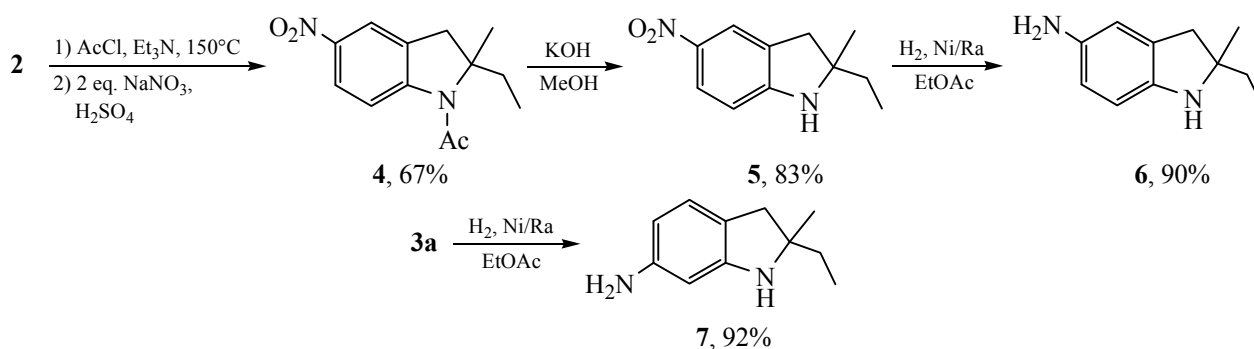
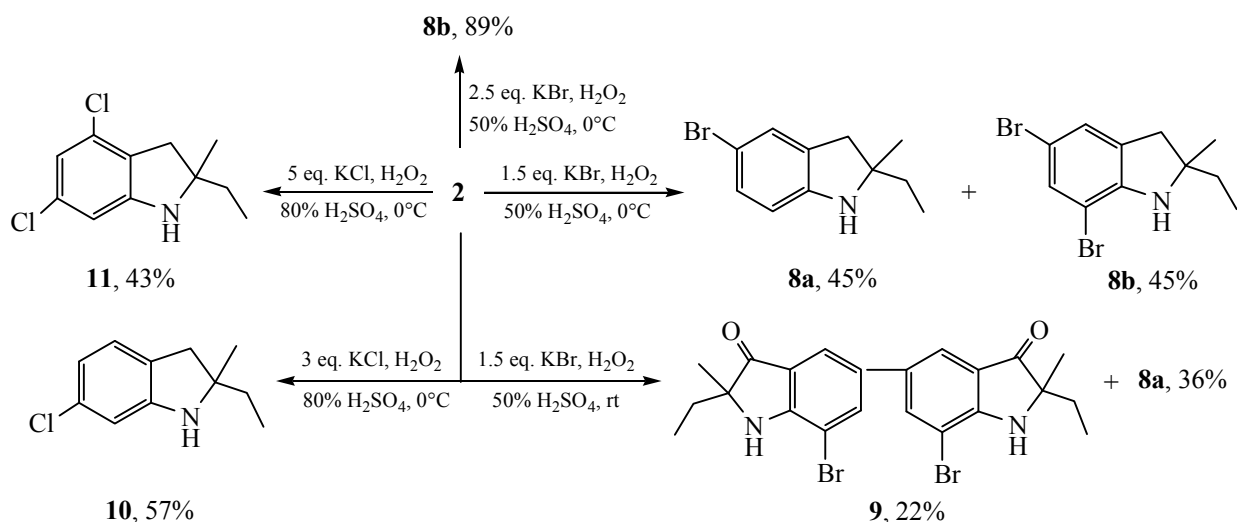


Схема 3.



сигналы протонов H^7 регистрируются при 6.42 м.д., протон H^6 – при 7.09 м.д., а протон H^4 – при 7.14 м.д. В спектре 5,7-дибромпроизводного **8b** сигнал протона H^4 находится при 7.06 м.д., а протона H^6 – при 7.28 м.д. В спектрах NOESY обоих продуктов наблюдается корреляционный пик H^4/H^3 , что позволяет производить последующие отнесения сигналов других протонов относительно протона H^4 .

Примечательно, что хлорирование индолина **2** в аналогичных условиях не привело к положительному результату. Эту реакцию удалось осуществить только при увеличении концентрации H_2SO_4 до 80% и при трехкратном избытке KCl , причем хлорирование идет в положении 6 с образованием продукта **10** с выходом 57%. Объяснить это можно тем, что аминогруппа индолина направляет замещение в *para*-положение, что и наблюдалось при бромировании, а в сильноокислой среде индолин превращается в индолиний-катион, и заместители вступают в *meta*-положение. При увеличении количества KCl до 5 экв. удалось получить 4,6-дихлорпроизводное **11** с выходом 43%.

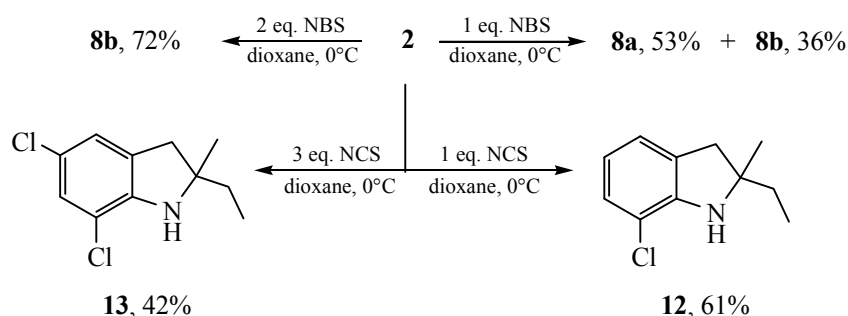
О направлении реакции можно судить по спектрам ЯМР ^1H синтезированных хлорпроизводных индолина. Сигнал протона H^7 продукта **10** регистрируются при 6.51 м.д., протона H^5 – при 6.61 м.д., а протона H^4 – при 6.92 м.д. В спектре 4,6-дихлорпроизводного **11** протон H^5 дает сигнал при 7.83 м.д., протон H^7 – при 8.06 м.д.

Иодирование индолина **2** действием KI в аналогичных условиях к успеху не привело.

Нами также изучено радикальное бромирование и хлорирование индолина **2** *N*-галогенсукцинимидами по методике [11]. Реакция с эквимолярным количеством NBS в диоксане протекает с образованием смеси бромпроизводных **8a** и **b** в соотношении 1.5:1 с общим выходом 89% (схема 4). При использовании 2 экв. NBS в тех же условиях получили дибромзамещенный продукт **8b** с выходом 72%. Хлорирование индолина **2** эквимолярным количеством NCS приводит к монохлорзамещенному продукту **12** с выходом 61%, при трехкратном избытке NCS был выделен 5,7-дизамещенный продукт **13** с выходом 52%. В спектре ЯМР ^1H 7-хлориндолина **12** сигнал протона H^5 регистрируется при 6.60 м.д., а протонов H^4 и H^6 – при 6.94 и 7.00 м.д. Сигнал протона H^4 5,7-дихлорпроизводного **13** находится при 6.90 м.д., а протону H^6 соответствует дублет при 7.01 м.д.

Ранее было установлено, что производные индола и соединения, близкие ему по структуре, являются ингибиторами окисления, не уступающими по эффективности известному антиоксиданту ионулу [12]. Нами изучена ингибирующая эффективность производных **2**, **3a**, **5**, **8a** и **8b** в ходе окисления 1,4-диоксана по степени снижения скорости поглощения кислорода (k_{in} , T 348 K, V_1 2.9×10^{-7} моль/л·с) и констант ингибирования f/k_{in} . Установлено, что при прибавлении соединений **5** и **8b** сокращается начальная скорость окисления, а при добавлении соединений **2**, **3a** или **8a** также наблюдается период индукции, что служит очевидным доказательством их антиокислительного

Схема 4.



действия [13]. Константы скорости взаимодействия молекулы ингибитора с пероксильным радикалом 1,4-диоксана k_{in} изменяются в интервале $(0.1 \div 12) \times 10^{-3}$ л/моль·с.

Соединения **2**, **7**, **8a** и **b** превращены в гидрохлориды и протестированы на противомикробную активность *in vitro* методом диффузии в агар по методике [14], согласно которой зависимость между логарифмом концентрации антимикробного препарата и размером зон угнетения роста тест-микроорганизмов должна быть линейной. В результате установлено, что гидрохлориды индолина **2** и его бромпроизводных **8a** и **b** не обладает антимикробным действием. Тем временем, введение аминогруппы в бензольное кольцо положительно сказывается на противомикробной активности. Соединение **7** подавляет рост грамположительных бактерий *B. subtilis*, но не влияет на рост грамотрицательных бактерий *P. Aureofaciens* (табл. 1).

Синтезированные соединения **2**, **3a**, и **7** оценены в качестве потенциальных регуляторов роста яровой пшеницы в условиях полевого опыта [15]. Рострегуляторы оказывают существенное влияние на ростовые и физиологические процессы, происходящие в растении, позволяя человеку

управлять развитием последних в нужном для себя направлении. Следует отметить, что рострегулирующее действие производных 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола пока еще мало изучено.

Опыты проводили на экспериментальном поле ФГБОУ ВО Башкирского государственного аграрного университета (г. Уфа) на растениях яровой пшеницы сорта Ватан, районированной в Республике Башкортостан. Перед посевом семена обрабатывали водным раствором испытуемых веществ (доза 330 г/т). Во всех вариантах проводилась обработка семян жидкими минеральными удобрениями «Изагри Форс» в дозе 1 л/т. Вегетирующие растения обрабатывали в фазу кущения жидкими удобрениями «Изагри Вита» (доза 0.5 л/га) и «Изагри Азот» (доза 2 л/га) во всех опытных делянках. Оценку рострегулирующего эффекта осуществляли по прибавке урожая относительно контрольного варианта (необработанные растения). По результатам опытов применение соединений **2**, **3a**, и **7** обеспечивало достоверную прибавку урожая яровой пшеницы по отношению к контролю от 1.4 до 5.6 ц/га, что составляет от 7.0 до 27.9% соответственно (табл. 2).

Таким образом, синтезированы производные 2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1*H*-индола, содержащие

Таблица 1. Оценка влияния соединения **7** на развитие тест-микроорганизмов.

Соединение	Концентрация, мг/мл	Зона задержки роста, мм	
		<i>B. subtilis</i>	<i>P. aureofaciens</i>
7	0.25	10.40±0.91	–
	0.50	14.70±0.73	–
	1.00	18.30±1.01	–
Окситетрациклин	0.25	24.10±0.93	22.50±1.02
	0.50	28.40±1.16	27.10±0.91
	1.00	32.50±1.14	31.90±1.09

Таблица 2. Влияние соединений **2**, **3а** и **7** на урожайность яровой пшеницы сорта Ваган.

Соединение	Урожай зерна, ц/га	Прибавка к контролю	
		ц/га	%
2	24.2	4.1	20.4
3а	25.7	5.6	27.9
7	21.5	1.4	7.0
Контроль	20.1	–	–

функциональные группы в ароматической части молекулы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{15}N записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц (500, 125 и 51 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя, химические сдвиги ^{15}N представлены относительно жидкого аммиака. Масс-спектры соединений записаны на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP при температуре источника ионов 200°C и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Элементный анализ выполнен на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. ВЭЖХ-анализ нитроиндолинов **3а**, **3б** и **3с** проведен на приборе Shimadzu LC-2010A, колонка Luna NH₂, детектирование при 254 нм, скорость потока элюента 1 мл/мин. Для аналитической ТСХ использованы пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (Краснодар, Россия). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey–Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

2-Метил-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (2) получен из 2-(1-метилбут-2-ен-1-ил)анилина (**1**) по методике, описанной в [9].

2-Метил-6-нитро-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (3а) и **(2RS)-2-метил-1,6-динитро-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (3б)**. К раствору 1 г (6.2 ммоль) индола **2** в 5 мл конц. H_2SO_4 при 0°C добавляли 1.1 г (12.9 ммоль) NaNO_3 . Смесь перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу выливали на лед и осторожно нейтрализовали NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×10 мл), экстракты объединяли, сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на

колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 7:1). Выход 0.61 г (48%) **3а** и 0.22 г (14%) **3б**. Продукт **3б** представляет собой смесь диастереомеров (соотношение 2.2:1.0).

Соединение 3а. Темно-красное масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.93 т (3H, J 7.4 Гц, H^2), 1.27 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.61–1.63 м (2H, H^1), 2.78 д (1H, H^{3a} , J 16.7 Гц), 2.92 д (1H, H^{3b} , J 16.7 Гц), 4.08 уш.с. (1H, NH), 7.06 д (1H, H^4 , J 8.0 Гц), 7.24 д (1H, H^7 , J 2.0 Гц), 7.48 д.д (1H, H^5 , J 8.0, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.84 (C^2), 26.50 ($\text{C}^{1''}$), 34.50 ($\text{C}^{1'}$), 41.43 (C^3), 65.18 (C^2), 102.27 (C^7), 113.56 (C^5), 124.56 (C^4), 136.22 (C^{3a}), 148.23 (C^6), 151.17 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 206 [M]⁺. Найдено, %: С 63.96; Н 6.81; N 13.63. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.06; Н 6.84; N 13.58.

Соединение 3б. Игольчатые кристаллы, т.пл. 58 – 59°C . Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.95 [0.75] т (3H, H^2 , J 7.4 Гц), 1.79 [1.61] с (3H, $\text{H}^{1''}$), 2.07–2.12 [1.70–1.76] м (1H, H^1), 2.15–2.22 [2.35–2.41] м (1H, H^1), 3.18 [3.03] д (1H, H^3 , J 17.4 Гц), 3.38 [3.27] д (1H, H^3 , J 17.4 Гц), 7.44 [7.40] д (1H, H^4 , J 8.3 Гц), 8.14 [8.08] д.д (1H, H^5 , J 8.3, 1.3 Гц), 9.33 [8.56] д (1H, H^7 , J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.52 [8.94] (C^2), 27.81 [24.38] ($\text{C}^{1''}$), 34.55 [30.35] ($\text{C}^{1'}$), 40.37 [41.72] (C^3), 70.09 [73.36] (C^2), 112.13 [107.13] (C^7), 122.95 [121.44] (C^5), 125.72 [126.21] (C^4), 136.39 [135.83] (C^{3a}), 138.08 [143.35] (C^6), 147.28 [148.57] (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 251 [M]⁺. Найдено, %: С 52.41; Н 5.12; N 16.91. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 52.59; Н 5.22; N 16.72.

2-Метил-4,6-нитро-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (3с). Получали аналогично методике для **3а** из 0.5 г (3.1 ммоль) индолина **2** в 3 мл конц. H_2SO_4 и 0.92 г (10.8 ммоль) NaNO_3 . ВЭЖХ (Luna NH₂, гексан–*i*-PrOH, 80:20): τ_{3a} 3.3 мин, τ_{3b} 3.6 мин, τ_{3c} 5.7 мин, **3а:3б:3с** = 14.0:64.0:19.4. Общий выход 97%. После разделения на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 7:1) по данным

ЯМР продукт представляет собой смесь соединений **3b** и **3c** в соотношении 3.3:1.0. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.73 т (3H, H^2 , J 7.3 Гц), 1.60 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.71–1.73 м (2H, H^1), 3.29 д (1H, H^3 , J 16.7 Гц), 3.46 д (1H, H^3 , J 16.7 Гц), 7.90 с (1H, H^6), 8.88 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.51 (C^2), 24.33 ($\text{C}^{1''}$), 34.63 (C^1), 40.07 (C^3), 73.46 (C^2), 112.29 (C^5), 122.54 (C^7), 134.50 (C^6), 136.11 (C^{3a}), 139.32 (C^4), 143.27 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 251 [M] $^+$. Найдено, %: С 52.54; Н 5.19; N 16.85. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 52.59; Н 5.22; N 16.72.

1-Ацетил-2-метил-5-нитро-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (4). В пальчиковый автоклав (V 17 см 3) помещали 0.5 г (3.1 ммоль) индолина **2**, добавляли 5 мл Et_3N и 4.8 г (31 ммоль) хлористого ацетила. Автоклав 7 ч нагревали при 150°C. Затем Et_3N отогоняли на роторном испарителе. Остаток растворяли в 2 мл конц. H_2SO_4 , при 0°C добавляли 0.51 г (6 ммоль) NaNO_3 и перемешивали при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу выливали на лед и осторожно нейтрализовали NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3 \times 10 мл), экстракты объединяли, сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 7:1). Выход 0.43 г (67%), желтые иглы, т.пл. 50–51°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.83 т (3H, H^2 , J 7.3 Гц), 1.61 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.79–1.81 м (1H, H^1), 2.19–2.21 м (1H, H^1), 2.43 с (3H, Ac), 2.95 д (1H, H^3 , J 16.7 Гц), 3.20 д (1H, H^3 , J 16.7 Гц), 7.59 д (1H, H^7 , J 9.0 Гц), 8.00 д (1H, H^4 , J 2.0 Гц), 8.09 д.д (1H, H^6 , J 9.0, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.52 (C^2), 26.10 (Ac), 26.53 ($\text{C}^{1''}$), 31.86 (C^1), 41.55 (C^3), 70.57 (C^2), 114.87 (C^7), 120.55 (C^4), 124.33 (C^6), 131.40 (C^{3a}), 143.09 (C^5), 148.74 (C^{7a}), 169.83 (Ac). Масс-спектр, m/z : 248 [M] $^+$. Найдено, %: С 62.75; Н 6.37; N 11.36. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62.89; Н 6.50; N 11.28.

2-Метил-5-нитро-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (5). К раствору 0.1 г (0.40 ммоль) ацетил-индола **4** в 10 мл ТГФ добавляли 0.11 г (2.0 ммоль) КОН в 10 мл MeOH и кипятили с обратным холодильником. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl , продукты реакции экстрагировали EtOAc (3 \times 15 мл), экстракт сушили MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 7:1). Выход 0.1 г (83%), желтое масло. Спектр ЯМР

^1H , δ , м.д.: 0.94 т (3H, H^2 , J 7.3 Гц), 1.32 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.65–1.67 м (2H, H^1), 2.84 д (1H, H^{3a} , J 16.2 Гц), 2.98 д (1H, H^{3b} , J 16.2 Гц), 6.46 д (1H, H^7 , J 8.7 Гц), 7.91 д (1H, H^4 , J 2.2 Гц), 7.99 д.д (1H, H^6 , J 8.7, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.73 (C^2), 26.81 ($\text{C}^{1''}$), 34.56 (C^1), 40.60 (C^3), 65.75 (C^2), 106.27 (C^7), 121.42 (C^4), 126.21 (C^6), 128.32 (C^{3a}), 139.03 (C^5), 155.29 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 206 [M] $^+$. Найдено, %: С 63.94; Н 6.80; N 13.66. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 64.06; Н 6.84; N 13.58.

2-Метил-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол-5-амин (6). Раствор 0.2 г (0.97 ммоль) индола **5** в 25 мл EtOAc перемешивали в атмосфере водорода в присутствии свежеприготовленного катализатора Ni/Re. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 4:1). Выход 0.15 г (90%), темно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.93 т (3H, H^2 , J 7.3 Гц), 1.23 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.61–1.63 м (2H, H^1), 2.69 д (1H, H^{3a} , J 15.5 Гц), 2.83 д (1H, H^{3b} , J 15.5 Гц), 6.42 д (1H, H^6 , J 8.2 Гц), 6.45 д (1H, H^7 , J 8.2 Гц), 6.53 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.11 (C^2), 26.39 ($\text{C}^{1''}$), 34.70 (C^1), 42.47 (C^3), 64.09 (C^2), 110.44 (C^7), 113.52 (C^4), 114.34 (C^6), 130.27 (C^{3a}), 138.67 (C^5), 143.15 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 176 [M] $^+$. Найдено, %: С 74.81; Н 9.09; N 16.01. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 74.96; Н 9.15; N 15.89.

2-Метил-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол-6-амин (7). Получали аналогично методике для амина **6** из 0.2 г (0.9 ммоль) соединения **3a**. Выход 0.16 г (92%), темно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.92 т (3H, H^2 , J 7.3 Гц), 1.91 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.60–1.62 м (2H, H^1), 2.65 д (1H, H^{3a} , J 16.7 Гц), 2.79 д (1H, H^{3b} , J 16.7 Гц), 5.99 д (1H, H^7 , J 1.9 Гц), 6.05 д.д (1H, H^5 , J 7.7, 1.9 Гц), 6.81 д (1H, H^4 , J 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 9.05 (C^2), 26.50 ($\text{C}^{1''}$), 34.67 (C^1), 41.22 (C^3), 64.48 (C^2), 97.14 (C^7), 105.28 (C^5), 118.92 (C^{3a}), 125.29 (C^4), 146.01 (C^6), 151.23 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 176 [M] $^+$. Найдено, %: С 74.89; Н 9.12; N 15.98. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$. Вычислено, %: С 74.96; Н 9.15; N 15.89.

5-Бром-2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (8a) и 5,7-дибром-2-метил-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (8b). а. К раствору 0.1 г (0.6 ммоль) индолина **2** в 5 мл 50% H_2SO_4 при 0°C при энергичном перемешивании добавляли 0.1 г (0.84 ммоль) КВг и 0.15 мл (1.8 ммоль) 36% H_2O_2 . После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную

массу нейтрализовывали NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×10 мл), экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1×10 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 5:1). Выход 0.07 г (45%) **8a** и 0.09 г (45%) **8b**.

б. К раствору 1.0 г (6.2 ммоль) индолина **2** в 15 мл диоксана при 0°C при энергичном перемешивании добавляли 1.1 г (6.2 ммоль) NBS . Смесь далее перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу промывали водой (2×10 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 5:1). Выход 0.79 г (53%) **8a** и 0.72 г (36%) **8b**.

Соединение 8a. Коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.93 т (3H, H^2 , J 7.4 Гц), 1.25 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.61–1.63 м (2H, H^1), 2.75 д (1H, H^{3a} , J 15.7 Гц), 2.89 д (1H, H^{3b} , J 15.7 Гц), 3.57 уш.с (1H, NH), 6.42 д (1H, H^7 , J 8.2 Гц), 7.09 д.д (1H, H^6 , J 8.2, 1.8 Гц), 7.14 д (1H, H^4 , J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.99 (C^2), 26.45 ($\text{C}^{1''}$), 34.57 ($\text{C}^{1'}$), 41.70 (C^3), 64.66 (C^2), 109.47 (C^5), 110.19 (C^7), 127.85 (C^4), 129.85 (C^6), 130.77 (C^{3a}), 149.36 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 239 [M] $^+$. Найдено, %: С 55.05; Н 5.80; N 5.89. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}$. Вычислено, %: С 55.02; Н 5.88; N 5.83.

Соединение 8b. Светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.93 т (3H, H^2 , J 7.4 Гц), 1.27 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.62–1.64 м (2H, H^1), 2.85 д (1H, H^3 , J 15.9 Гц), 2.99 д (1H, H^3 , J 15.9 Гц), 7.06 д (1H, H^4 , J 1.7 Гц), 7.28 д (1H, H^6 , J 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.91 (C^2), 26.59 ($\text{C}^{1''}$), 34.49 ($\text{C}^{1'}$), 42.68 (C^3), 64.51 (C^2), 102.59 (C^7), 108.98 (C^5), 126.76 (C^4), 131.11 (C^{3a}), 131.66 (C^6), 148.05 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 319 [M] $^+$. Найдено, %: С 41.12; Н 4.20; N 4.51. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}$. Вычислено, %: С 41.41; Н 4.11; N 4.39.

7,7'-Дибром-2,2'-диметил-2,2'-диэтил-1,1',2,2'-тетрагидро-3H,3'H-5,5'-бииндол-3,3'-дион (9). К раствору 0.1 г (0.6 ммоль) индолина **2** в 5 мл 50% H_2SO_4 при 0°C при энергичном перемешивании добавляли 0.11 г (0.93 ммоль) KBr и 0.15 мл (1.8 ммоль) 36% H_2O_2 . Смесь далее перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу нейтрализовали NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×10 мл), экстракты объединяли, промывали насыщенным раствором

$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1×10 мл), сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 7:1). Выход 0.05 г (36%) **8a** и 0.06 г (22%) **9**. Темно-коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.85 т (3H, H^2 , J 7.3 Гц), 1.37 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.72–1.74 м (1H, H^1), 1.84–1.86 м (1H, H^1), 4.82 уш.с (1H, NH), 7.69 д (1H, H^4 , J 1.7 Гц), 7.84 д (1H, H^6 , J 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.05 (C^2), 22.98 ($\text{C}^{1''}$), 31.04 ($\text{C}^{1'}$), 68.76 (C^2), 106.54 (C^7), 121.08 (C^4), 122.22 (C^5), 131.23 (C^{3a}), 137.41 (C^6), 156.71 (C^{7a}), 204.41 (C=O). Масс-спектр, m/z : 506 [M] $^+$. Найдено, %: С 52.30; Н 4.47; N 5.90. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 52.20; Н 4.38; N 5.53.

2-Метил-6-хлор-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (10). К раствору 0.1 г (0.6 ммоль) индолина **2** в 6 мл 80% H_2SO_4 при 0°C при энергичном перемешивании добавляли 0.14 г (1.9 ммоль) KCl и 0.33 мл (2.8 ммоль) 36% H_2O_2 . Смесь далее перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. После окончания реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу нейтрализовали NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (3×10 мл), экстракты объединяли и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир– EtOAc , 7:1). Выход 0.07 г (57%), светлокоричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.92 т (3H, 2'- CH_3 , J 7.4 Гц), 1.24 с (3H, 1''- CH_3), 1.60–1.62 м (2H, 1'- CH_2), 2.71 д (1H, 3- CH_2 , J 15.7 Гц), 2.85 д (1H, 3- CH_2 , J 15.7 Гц), 6.51 д (1H, 7- CH , J 1.8 Гц), 6.61 д.д (1H, 5- CH , J 7.8, 1.8 Гц), 6.92 д (1H, 4- CH , J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.93 (C^2), 26.52 ($\text{C}^{1''}$), 34.56 ($\text{C}^{1'}$), 41.19 (C^3), 64.84 (C^2), 108.91 (C^7), 117.73 (C^5), 125.52 (C^4), 126.77 (C^6), 132.69 (C^{3a}), 151.42 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 195 [M] $^+$. Найдено, %: С 67.86; Н 7.04; N 7.21. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}$. Вычислено, %: С 67.51; Н 7.21; N 7.16.

2-Метил-4,6-дихлор-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (11). Получали аналогично методике для **10** из 0.1 г (0.6 ммоль) индолина **2** и 0.22 г (3.0 ммоль) KCl . Выход 0.06 г (43%), коричневое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 0.96 т (3H, H^2 , J 7.4 Гц), 1.35 с (3H, $\text{H}^{1''}$), 1.67–1.69 м (2H, H^1), 2.91 д (1H, H^3 , J 16.3 Гц), 3.07 д (1H, H^3 , J 16.3 Гц), 7.83 д (1H, H^5 , J 2.0 Гц), 8.06 д (1H, H^7 , J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 8.65 (C^2), 27.09 ($\text{C}^{1''}$), 34.66 ($\text{C}^{1'}$), 41.50 (C^3), 65.75 (C^2), 111.53 (C^6), 119.65 (C^5), 125.36 (C^7), 128.58 (C^4), 138.86 (C^{3a}), 152.57 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z : 229 [M] $^+$. Найдено, %: С 57.22; Н 5.51; N 6.18. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}$. Вычислено, %: С 57.41; Н 5.69; N 6.09.

2-Метил-7-хлор-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (12). К раствору 0.1 г (0.6 ммоль) индолина **2** в 10 мл диоксана при 0°C при энергичном перемешивании добавляли 0.08 г (0.6 ммоль) NCS. Смесь далее перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционную массу промывали водой (2×10 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разделяли на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир). Выход 0.07 г (61%), светло-коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.96 т (3H, H^{2'}, J 7.5 Гц), 1.28 с (3H, H^{1''}), 1.64–1.66 м (2H, H^{1'}), 2.85 д (1H, H^{3a}, J 15.8 Гц), 2.98 д (1H, H^{3b}, J 15.8 Гц), 6.60 т (1H, H⁵, J 7.5 Гц), 6.94 д (1H, H⁴, J 7.5 Гц), 7.00 д (1H, H⁶, J 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 9.00 (C²), 26.60 (C^{1''}), 34.61 (C^{1'}), 42.61 (C³), 64.35 (C²), 114.31 (C⁷), 118.71 (C⁵), 123.08 (C⁴), 126.93 (C⁶), 129.71 (C^{3a}), 147.32 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z: 195 [M]⁺. Найдено, %: C 67.88; H 7.09; N 7.26. C₁₁H₁₄ClN. Вычислено, %: C 67.51; H 7.21; N 7.16.

2-Метил-5,7-дихлор-2-этил-2,3-дигидро-1H-индол (13). Получали аналогично методике для **12** из 0.1 г (0.6 ммоль) индолина **2** и 0.24 г (1.8 ммоль) NCS. Выход 0.06 г (42%), коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.94 т (3H, H^{2'}, J 7.5 Гц), 1.27 с (3H, H^{1''}), 1.62–1.64 м (2H, H^{1'}), 2.81 д (1H, H^{3a}, J 15.9 Гц), 2.95 д (1H, H^{3b}, J 15.9 Гц), 6.90 д (1H, H⁴, J 1.8 Гц), 7.01 д (1H, H⁶, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 8.95 (C²), 26.55 (C^{1''}), 34.51 (C^{1'}), 42.43 (C³), 64.88 (C²), 114.15 (C⁷), 122.31 (C⁵), 123.51 (C⁴), 126.46 (C⁶), 130.93 (C^{3a}), 146.12 (C^{7a}). Масс-спектр, m/z: 229 [M]⁺. Найдено, %: C 57.28; H 5.54; N 6.13. C₁₁H₁₃Cl₂N. Вычислено, %: C 57.41; H 5.69; N 6.09.

Оценку противомикробной активности исследуемых соединений проводили по наличию зон угнетения роста тест-микроорганизмов. Испытания проводили *in vitro* методом диффузии в агар (трехдозным вариантом) по методике [14]. В качестве тест-культур использовали грамположительные (*Bacillus subtilis*) и грамотрицательные (*Pseudomonas aureofaciens*) бактерии. Чашки Петри с ГРМ-агаром засеивали по методу «сплошного газона» инокулятом с микробной нагрузкой 10⁸ клеток в мл, которую устанавливали по стандарту МакФарланда. На поверхности агара формировали лунки, в которые вносили растворы исследуемых образцов и препаратов сравнения. В качестве эталона использовали окситетрациклин. Инкубацию проводили при температуре (36±1)°C в

течение 16–18 ч. Диаметры зон угнетения роста тест-микроорганизмов измеряли с точностью до 0.1 мм.

БЛАГОДАРНОСТИ

Химический анализ соединений выполнен на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания № АААА-А19-119020890014-7 и № АААА-А17-117011910027-0.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Majumdar K.C., Bhattacharyya T., Chattopadhyay B., Sinha B. *Synthesis*. **2009**, *13*, 2117. doi 10.1055/s-0029-1217389
2. Красько С.А., Латыпова Л.Р., Салихов Ш.М., Злотский С.С., Абдрахманов И.Б. *Получение, строение и применение продуктов нефтехимии и органического синтеза*. Ред. Р.Н. Бахтизин. Уфа: Нефтегазовое дело, **2017**, 83.
3. Bizhanova G.G., Suponitsky K.Yu., Vakhitova Yu.V., Gataullin R.R. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 109. doi 10.1016/j.tet.2016.11.038
4. Rehan M., Hazra G., Ghorai P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1668. doi 10.1021/acs.orglett.5b00419
5. Nallagonda R., Rehan M., Ghorai P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4786. doi 10.1021/ol502244g
6. Suzdalev K.F., Den'kina S.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 1321. [Суздалев К.Ф., Денькина С.В. *ХГС*. **2011**, *47*, 1085.] doi 10.1007/s10593-011-0878-x
7. Gurevich P.A., Yaroshevskaya V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 1587. [Гуревич П.А., Ярошевская В.А. *ХГС*. **2000**, *36*, 1361.] doi 10.1023/A:1017562111215
8. Латыпова Л.Р., Зарипов Р.Р., Салихов Ш.М., Губайдуллин Н.М., Хуснитдинов Р.Н., Хуснутдинов Р.А., Зубаиров Р.Р., Абдрахманов И.Б. Пат. 26277836 (**2017**), РФ.
9. Абдрахманов И.Б., Мустафин А.Г., Шарафутдинов В.М., Тайчинова А.С., Толстиков Г.А. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1985**, *4*, 839.
10. Tsypysheva I.P., Petrova P.R., Kovalskaya A.V., Lobov A.N., Baikova I.P., Vinogradova V.L., Galin F.Z. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 805. doi 10.1007/s10600-015-1419-0

11. Kasradze V.G., Ignatyeva I.B., Khusnutdinov R.A., Suponitskii K.Yu., Antipin M.Yu., Yunusov V.S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 1018. [Касрадзе В.Г., Игнатъева И. Б., Хуснутдинов Р.А., Супоницкий К.Ю., Антипин М.Ю., Юнусов М.С. *ХТС.* **2012**, *7*, 1095.] doi 10.1007/s10593-012-1094-z
12. Эмануэль Н.М., Гал Д.Р. *Окисление этилбензола: модельная реакция.* М.: Наука, **1984**, 186.
13. Гарифуллина Г.Г., Латыпова Л.Р., Салихов Ш.М., Насретдинова Н.Р., Мустафин А. Г., Абдрахманов И.Б. *Вестн. БГУ.* **2018**, *23*, 1042.
14. Кулешова С.И. *Ведомости НЦЭСМП.* **2015**, *3*, 13.
15. Никелл Л.Дж. *Регуляторы роста растений. Применение в сельском хозяйстве.* М.: Колос, **1984**, 192.

Synthesis of Nitro-, Amino-, and Halogen Derivatives of 2-Ethyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indole

Sh. M. Salikhov^a *, L. R. Latypova^a, A. G. Mustafin^a, D. S. Ayupov^b **, L. Ya. Vasilova^c ***, V. V. Zorin^c, and I. B. Abdrakhmanov^a

^a Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences, 450054, Russia, Republic of Bashkortostn, Ufa, pr. Oktyabrya 71
*e-mail: Salikhov@anrb.ru

^b Bashkir State Agrarian University, 450001, Russia, Republic of Bashkortostn, Ufa, ul. 50 let Octyabrya 34
**e-mail: labbsau@yandex.ru

^c Ufa State Petroleum Technological University, 450044, Russia, Republic of Bashkortostn, Ufa, ul. Kosmonavtov 1/22
***e-mail: LiliyaVasilova@yandex.ru

Received April 26, 2019; revised July 2, 2019; accepted August 8, 2019

Nitration of 2-ethyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indole, its oxidative halogenation, radical bromination and chlorination synthesized nitro, amino and halogen derivatives. The antioxidant, antimicrobial and growth-regulating activity of 2-ethyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indole derivatives has been studied.

Keywords: 2-ethyl-2-methyl-2,3-dihydro-1*H*-indole, nitration, amination, chlorination, bromination