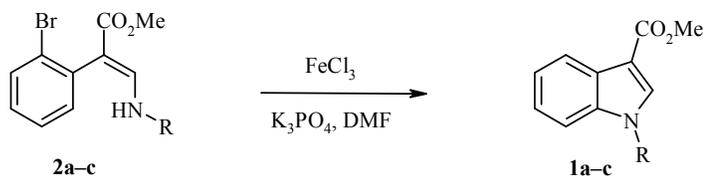


**СИНТЕЗ ИНДОЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОГО АМИНИРОВАНИЯ АРИЛБРОМИДОВ,
КАТАЛИЗИРУЕМОГО ХЛОРИДОМ ЖЕЛЕЗА(III)**

Ключевые слова: индол, хлорид железа(III), внутримолекулярное N-арилирование.

Большого прогресса в синтезе гетероциклических соединений удалось достичь благодаря использованию различных переходных металлов в качестве катализаторов [1, 2]. Среди переходных металлов наиболее часто для синтеза гетероциклических соединений применяются катализаторы на основе палладия [3–6]. Однако, несмотря на очевидные преимущества "палладиевых катализаторов", они также обладают рядом существенных недостатков, связанных с высокой стоимостью и токсичностью, как само-го палладия, так и часто используемых в этих реакциях фосфиновых лигандов. Именно наличием этих недостатков и объясняется бурное развитие в последние годы методов, использующих для различных реакций кросс-сочетания катализаторы на основе меди. "Обновленная" реакция Ульмана за последнее десятилетие стала мощным синтетическим методом для создания связей C–C и C–X (X = N, O, S) [7]. Однако ещё более перспективными с позиций стоимости и "зеленой" химии являются катализаторы на основе железа. Возможность эффективного использования этих катализаторов для реакций кросс-сочетания была показана недавно [8–11]. Иногда эффективным оказывается использование биметаллической каталитической системы Fe/Cu [12, 13]. Недавно был описан синтез 2-замещённых бензоксазолов из соответствующих 2-галогенацетанилидов, ключевой стадией которого является внутримолекулярное O-арилирование с использованием в качестве каталитической системы FeCl₃-2,2,6,6-тетра-метилгептан-3,5-дион [14]. Ещё одним примером FeCl₃-катализируемого внутримолекулярного O-арилирования является циклизация метиловых эфиров 2-(2-бромфенил)-3-оксопропионовой кислоты, приводящая к соответствующим бензофуранам [15].

В свете описанных выше преимуществ использования катализаторов на основе железа мы решили изучить возможность замещения "медных" катализаторов в синтетической стратегии, реализованной нами ранее, для синтеза N-замещённых метиловых эфиров индол-3-карбоновых кислот [16] и метиловых эфиров 1-аминоиндол-3-карбоновых кислот [17] на катализаторы на основе солей железа(III).



a R = Bn, b R = *p*-MeOC₆H₄, c R = NMe₂

Первоначально, для синтеза индола **1a** из соответствующего енамина **2a** мы воспользовались условиями циклизации, предложенными нами ранее [16], заменив CuI на FeCl₃. Однако выход продукта реакции составил всего лишь 50% (таблица, опыт 1). Повышение температуры реакции до 110 °C привело к более быстрой конверсии **2a**, но выход продукта циклизации **1a** практически не изменился. Увеличение количества используемого основания до 3 экв. позволило получить индол **1a** с выходом 77% (опыт 3). При использовании 25 моль.% FeCl₃ существенного увеличения выхода индола **1a** не наблюдалось. Также необходимо отметить, что циклизация енамина **1a** в отсутствие FeCl₃ не происходила. Полная конверсия исходного соединения наблюдалась через 30 ч, однако, приводила к смеси неидентифицируемых соединений (опыт 5). Использование найденных

Зависимость выхода соединений 1a–c от условий реакции

Опыт	Индол	FeCl ₃ , моль. %	K ₃ PO ₄ , экв.	T, °C	Время, ч*	Выход, %
1	1a	15	2	75	27	50

2		15	2	110	15	55
3		15	3	110	15	77
4		25	3	110	15	78
5		0	3	110	30	0
6	1b	15	3	110	17	75
7	1c	15	2	75	15	60
8		15	3	110	10	50
9		25	2	85	15	77

* Реакционные смеси выдерживали до полной конверсии соединения **2** (контроль методом ТСХ).

оптимальных условий для циклизации енамина **2a** (15 моль.% FeCl₃, 3 экв. K₃PO₄, ДМФА, 110 °С) позволило получить с высоким выходом индол **1b**, содержащий в положении 1 арильный заместитель, время полной конверсии енамина **2b** составило 17 ч (опыт 6). При синтезе метилового эфира 1-(диметиламино)индол-3-карбоновой кислоты (**1c**) циклизацией соответствующего енамина **2c** каталитическая система 15 моль.% FeCl₃, 2 экв. K₃PO₄ оказалась достаточно эффективной. При перемешивании реакционной смеси в ДМФА при 75 °С полная конверсия исходного енамина **2c** наблюдалась через 15 ч, выход индола **1c** составил 60% (опыт 7). Одновременное повышение температуры проведения процесса и количества используемого основания хотя и привело к уменьшению времени проведения реакции до 10 ч, однако выход индола **1c** составил 50% (опыт 8). Максимально эффективным оказалось использование 25 моль.% FeCl₃, 2 экв. K₃PO₄. В этом случае полная конверсия **2c** наблюдалась за 15 ч перемешивания реакционной смеси в ДМФА при 85 °С. Выход индола **1c** составил 77% (опыт 9).

Таким образом, как показало проведённое нами исследование, хлорид железа(III) может быть эффективно использован в качестве катализатора в реакциях внутримолекулярного N-арилирования. Были получены метило-вые эфиры индол-3-карбоновых кислот, содержащих при атоме азота ал-кильный (**1a**) и арильный (**1b**) заместители, а также индол **1c**, содержащий в положении 1 группу NMe₂.

Метилловый эфир 1-бензилиндол-3-карбоновой кислоты (1a). К раствору 1.038 г (3 ммоль) енамина **2a** [16] в 3 мл ДМФА прибавляют 0.636 г (9 ммоль) K₃PO₄ и 73 мг (0.45 ммоль) FeCl₃. Интенсивно перемешиваемую реакционную смесь нагревают до 110 °С и выдерживают до достижения полной конверсии **2a** (ТСХ). Затем реакционную смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 10 мл воды и экстрагируют этилацетатом (2 × 10 мл). Объединённые органические вытяжки промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 15 мл), сушат Na₂SO₄, растворитель удаляют в вакууме. Остаток хромато-графируют на колонке с силикагелем (0.040–0.063 мм) в системе гексан–этил-ацетат, 20 : 1. Получают 0.604 мг (76%). Бледно-жёлтые кристаллы. Т. пл. 93–95 °С (из смеси толуол–гексан). Параметры спектров ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектров полученного соединения **1a** совпадают с описанными ранее [18].

Метилловый эфир 1-(4-метоксифенил)индол-3-карбоновой кислоты (1b) получают аналогично из енамина **2b** [16]. Выход 75%. Коричневые кристаллы. Т. пл. 123–125 °С (из смеси толуол–гексан). Параметры спектров ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектров полученного соединения **1b** совпадают с описанными ранее [19].

Метилловый эфир 1-диметиламиноиндол-3-карбоновой кислоты (1c) получают аналогично из енамина **2c** [17]. Выход 77%. Коричневое масло. Параметры спектров ЯМР ¹H, ¹³C и масс-спектров полученного соединения **1c** совпадают с описанными ранее [17].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **104**, 2127 (2004).
2. N. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **108**, 3395 (2008).
3. J. P. Wolfe, J. S. Thomas, *Curr. Org. Chem.*, **9**, 625 (2005).
4. G. Kirsch, S. Hesse, A. Comel, *Curr. Org. Syn.*, **1**, 47 (2004).
5. G. Zeni, R. C. Larock, *Chem. Rev.*, **106**, 4644 (2006).
6. B. Schlummer, U. Scholz, *Adv. Synth. Catal.*, **346**, 1599 (2004).
7. G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.*, **108**, 3054 (2008).
8. B. D. Sherry, A. Fürstner, *Acc. Chem. Res.*, **41**, 1500 (2008).
9. C. Bolm, J. Legros, J. Le Paih, L. Zani, *Chem. Rev.*, **104**, 6217 (2004).
10. A. Correa, O. Garsia Mancheno, C. Bolm, *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1108 (2008).
11. K. Swapna, A. Vijar Kumar, V. Prakash Reddy, K. Rama Rao, *J. Org. Chem.*, **74**, 7514 (2009).
12. C. M. Rao Volla, P. Vogel, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5961 (2008).
13. X. F. Wu, C. Darcel, *Eur. J. Org. Chem.*, 4753 (2009).

14. J. Bonnamour, C. Bolm, *Org. Lett.*, **10**, 2665 (2008).
15. F. Melkonyan, N. Golantsov, A. Karchava, *Heterocycles*, **75**, 2973 (2008).
16. F. S. Melkonyan, A. V. Karchava, M. A. Yurovskaya, *J. Org. Chem.*, **73**, 4275 (2008).
17. F. Melkonyan, A. Topolyan, M. Yurovskaya, A. Karchava, *Eur. J. Org. Chem.*, 5952 (2008).
18. J. R. Hwu, H. V. Patel, R. J. Lin, M. O. Gray, *J. Org. Chem.*, **59**, 1577 (1994).
19. F. Belinna, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Eur. J. Org. Chem.*, 2147 (2007).

**Ф. С. Мелконян, А. П. Топольян, А. В. Карчава,*
М. А. Юровская**

*Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова,
Москва 119991, Россия
e-mail: karchava@org.chem.msu.ru*

Поступило 11.06.2010

ХГС. – 2010. – № 9. – С. 1429
