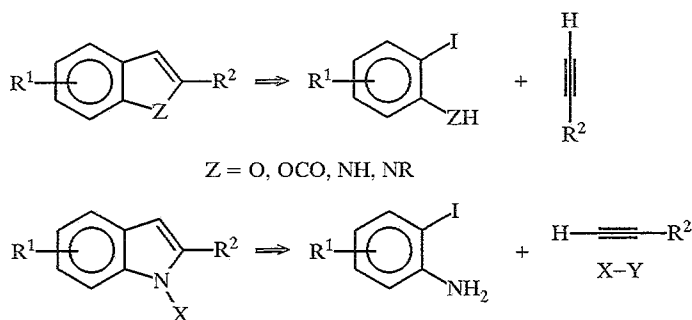


А. И. Роцин, Н. А. Бумагин

**СИНТЕЗ  
N-ПРОИЗВОДНЫХ 2-ФЕНИЛИНДОЛА  
В УСЛОВИЯХ КАТАЛИЗА КОМПЛЕКСАМИ ПАЛЛАДИЯ**

Осуществлен синтез N-производных 2-фенилиндола, включающий каталитическое сочетание *o*-иоданилина с фенилацетиленом, ведущее к 2-аминотолану, получение производного последнего по атому азота, и его каталитическую циклизацию в соответствующий индол.

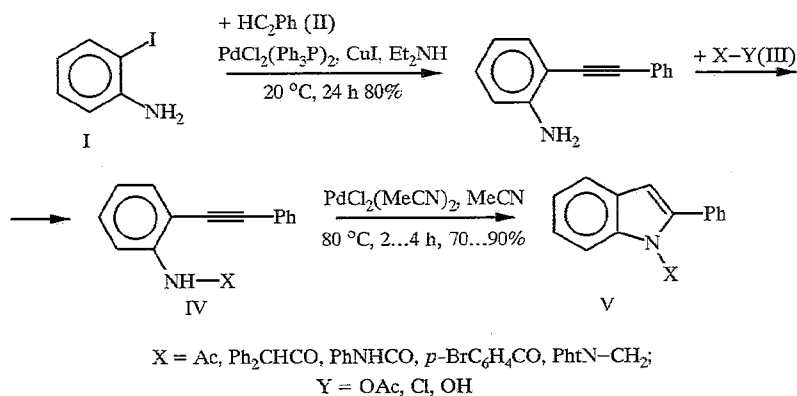
Катализируемая палладием и медью (I) реакция арилгалогенидов с терминальными ацетиленами является высокоэффективным методом создания новой связи C—C [1]. При наличии в *o*-положении арилгалогенида нуклеофильной группы (OH, COOH, NH<sub>2</sub>) образующиеся соединения склонны к внутримолекулярной реакции присоединения, приводящей к гетероциклам, таким, как бензофураны [2], фталиды и изокумарины [3, 4], индолы [5—8]. За исключением последнего случая, циклизация протекает уже под действием каталитической системы PdCl<sub>2</sub>(Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> — CuI—Et<sub>3</sub>N, обычно применяемой в ацетиленовой конденсации. Циклизацию *o*-алкиниланилинов в 2-замещенные индолы осуществляют действием этилата натрия в спирте либо каталитически — в присутствии соли Pd(II) в ацетонитриле [9]. Ретросинтетический анализ получения гетероциклов путем каталитического гетероаннелирования терминальных ацетиленов можно представить следующей схемой:



Поскольку используемые каталитические реакции допускают самый широкий спектр функциональных групп, такой подход потенциально является общим для синтеза индолов, содержащих заместители в бензольном кольце и положении 2. Учитывая доступность N-производных *o*-алкиниланилинов, имеется возможность получения N-замещенных индолов. Между тем, в опубликованных примерах встречаются лишь простейшие N-заместители — Me, Et, Ac [6], Ms [8] (в последнем случае циклизация протекает одновременно с образованием связи C—C).

Данное сообщение посвящено каталитическому синтезу индолов, содержащих различные заместители у атома азота, на примере простой модельной системы — циклизации N-производных 2-аминотолана.

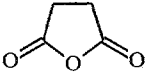
Мы обнаружили, что высокая эффективность катализируемого Pd(II) присоединения N-нуклеофилов к тройной связи действительно позволяет



осуществить циклизацию с участием разнообразных амидных групп, включая те, которые проявляют очень низкую нуклеофильность и не способны к присоединению в условиях обычной реакции Михаэля (табл. 1). Циклизация N-замещенных аминотоланов IVa—e в соответствующие индолы Va—e гладко протекает в кипящем ацетонитриле в присутствии 5 мол. %  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  в атмосфере аргона.

Т а б л и ц а 1

Синтез производных 2-аминотолана IV и их катализируемая Pd(II) циклизация в N-замещенные индолы V

IV	Реагент X—Y III	Выход производного IV, %	X	Время циклизации, ч	Выход индола V, %
а	—	—	H	2	80
б	Ac <sub>2</sub> O	83	Ac	24	17
в	Ph <sub>2</sub> CHCOCl	85	Ph <sub>2</sub> CHCO	6	78
г	PhNCO	75	PhNHCO	4	92
д	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COCl	85	p-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CO	4	75
е	PhtN—CH <sub>2</sub> —OH	40	PhtN—CH <sub>2</sub>	2	75
ж		75	HO <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> CO	24	~0

Несмотря на значительную разницу в основности, соединения IVa и IVв—e обладают сравнимой реакционной способностью; ацетильное и сукциноильное производные IVб и IVж реагируют гораздо хуже. Причины такого поведения не вполне ясны, хотя, скорее всего, оно связано с балансом координационной способности амидной группы по отношению к палладию и нуклеофильности атома азота по отношению к углеродному фрагменту. Заметим, что в родственной реакции — катализируемой Pd(II) окислительной циклизации 2-аллилфенолов в бензофураны — также наблюдается неоднозначное влияние заместителей на реакционную способность [15].

Вариант синтеза N-замещенных индолов, основанный на каталитической циклизации, характеризуется существенно более мягкими условиями, чем

ПМР производных 2-аминотолана IV и N-замещенных индолов V

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Заместитель при N	T <sub>пл.</sub> °C	Растворитель	Спектр ПМР (300 МГц; химические сдвиги, $\delta$ ; J, Гц)	
		C	H	N				Ar-H	прочие
IVa	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> N	—	—	—	H	89...90	Ацетон-D <sub>6</sub>	6,59...6,64 (м, 2H), 7,04 (т.д, 1H), 7,22...7,27 (м, 3H), 7,28 (д, 1H), 7,41 (д, 1H) 7,44 (м, 1H)	4,17 (уш. с, 2H, NH <sub>2</sub> )
IVв	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> NO	<u>87,10</u> 86,79	<u>5,63</u> 5,46	<u>3,60</u> 3,61	COCHPh <sub>2</sub>	135	CDCl <sub>3</sub>	7,12 (т, 1H, J = 7,6), 7,21 (т, 2H, J = 7,2), 7,27...7,43 (м, 14H), 7,49 (д. д, 1H, J = 7,7,1,3), 8,56 (д, 1H, J = 8,4)	5,21 (с, 1H, CH), 8,25 (уш.с, 1H, NH)
IVг	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	<u>80,41</u> 80,75	<u>5,00</u> 5,16	<u>8,77</u> 8,97	CONHPh	192(p)	CDCl <sub>3</sub>	7,07 (м, 2H), 7,24...7,56 (м, 12H), 8,29 (д, 1H, J = 8,1)	6,66 (с, 1H, NH)
IVд	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> NOBr	<u>67,32</u> 67,04	<u>4,04</u> 3,75	<u>3,65</u> 3,72	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	147	DMCO-D <sub>6</sub>	7,29 (т, 1H, J = 7,5), 7,41...7,46 (м, 6H), 7,62 (д, 1H, J = 7,9), 7,73...7,75 (д, 3H), 7,97 (д, 2H, J = 8,5)	9,98 (уш. с, 1H, NH)
IVe	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>78,41</u> 78,39	<u>4,54</u> 4,58	<u>7,95</u> 7,95	CH <sub>2</sub> NPh <sub>1</sub>	175...176	DMCO-D <sub>6</sub>	6,70 (т, 1H, J = 7,4), 7,08 (д, 1H, J = 8,3), 7,24 (т, 1H, J = 8,0), 7,43...7,62 (м, 5H), 7,84...7,86 (м, 5H)	5,23 (д, 2H, CH <sub>2</sub> ) 6,00 (уш. с, 1H, NH)
IVж	C <sub>18</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>3</sub>	<u>73,32</u> 73,71	<u>5,04</u> 5,15	<u>4,65</u> 4,78	COCH <sub>2</sub> - CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	187...189	DMCO-D <sub>6</sub>	7,18 (т, 1H, J = 7,3), 7,39 (т. д, 1H, J = 7,8,1,2), 7,43...7,47 (м, 3H), 7,55 (д. д, 1H, J = 7,8,1,2), 7,62...7,65 (м, 2H), 7,83 (д, 1H, J = 8,2)	2,56 (т, 2H, CH <sub>2</sub> CON, J = 6,7), 2,70 (т, 2H, CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H, J = 6,7), 9,4 (с, 1H, NH)
Vб	C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> NO	—	—	—	Ac	Масло	Ацетон-D <sub>6</sub>	6,70 (с, 1H, 3-H), 7,30 (м, 2H), 7,54 (м, 6H), 8,29 (д, 1H, J = 8,3)	2,07 (с, 3H).
Vв	C <sub>28</sub> H <sub>21</sub> NO	<u>86,50</u> 86,79	<u>5,35</u> 5,46	<u>3,50</u> 3,61	COCHPh <sub>2</sub>		DMCO-D <sub>6</sub>	6,78 (с, 1H, 3-H), 6,93...6,96 (м, 4H), 7,18...7,24 (м, 6H), 7,27 (д, 1H, J = 7,8), 7,34 (т. д, 1H, J = 7,7,1,1), 7,55 (с, 5H), 7,57 (д, 1H, J = 8,0), 8,15 (д, 1H, J = 8,2)	5,3 (с, 1H, CH)
Vг	C <sub>21</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	<u>80,45</u> 80,75	<u>5,09</u> 5,16	<u>8,89</u> 8,97	CONHPh	121	DMCO-D <sub>6</sub>	6,91 (с, 1H, 3-H), 7,11...7,47 (м, 9H), 7,56 (т, 3H, J = 6,9), 7,67 (т, 2H, J = 6,8)	10,72 (с, 1H, NH)
Vд	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> NOBr	<u>67,09</u> 67,04	<u>4,04</u> 3,75	<u>3,58</u> 3,72	COC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	61	Ацетон-D <sub>6</sub>	6,87 (с, 1H, 3-H), 7,15...7,80 (м, 13H)	—
Ve	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>78,36</u> 78,39	<u>4,52</u> 4,58	<u>7,83</u> 7,95	CH <sub>2</sub> NPh <sub>1</sub>	162	DMCO-D <sub>6</sub>	6,53 (с, 1H, 3-H), 7,11 (м, 2H), 7,44...7,65 (м, 7H), 7,79 (м, 4H)	6,04 (с, 2H, CH <sub>2</sub> )

алкилирование или ацилирование непосредственно индольного азота (не требуется генерация N-аниона, отсутствует проблема амбидентности); более того, он позволяет получать соединения с заместителями, непосредственное введение которых в индольное ядро проблематично, как в случае фталимидометильного производного Ve. В настоящее время ведется дальнейшее изучение синтетических возможностей метода.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записывали на приборе Bruker AM-300, химические сдвиги приводятся относительно TMS. Данные элементного анализа (для впервые полученных соединений), температуры плавления и спектры ПМР приведены в табл. 2.

N-(Гидроксиметил)фталимид был получен по методике из работы [10].

2-Аминотолан (IVa). Методика, предложенная в работе [5] для реакции *o*-иоданилина с триметилсилилацетиленом, была нами несколько улучшена. К смеси 0,078 г (0,3 ммоль) PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub>, 0,314 г (1,20 ммоль) трифенилфосфина и 0,287 г (1,50 ммоль) CuI добавляют 5,0 мл ДМФА и перемешивают 15 мин. Затем приливают раствор 33,0 г (150 ммоль) *o*-иоданилина в 100 мл диэтиламина и 22,0 мл (200 ммоль) фенилацетилена. Образовавшийся раствор перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре. Через 15 мин смесь нагревается до кипения, требуется внешнее охлаждение водой. Перемешивание продолжают в течение ночи, затем реакционную смесь выливают в 300 мл воды. Продукт реакции отслаивается первоначально в виде масла и вскоре кристаллизуется, его отфильтровывают, высушивают на воздухе и кристаллизуют из смеси гексана с этилацетатом. Выход 23,2 г (80%). T<sub>пл</sub> 89...90 °С, по данным справочника [11], T<sub>пл</sub> 89 °С. Спектр ПМР аналогичен приведенному в работе [12].

Ацилирование 2-аминотолана. Общая методика. К раствору 1,0 г (5,17 ммоль) 2-аминотолана (IVa) в 10 мл диоксана или ТГФ добавляют 7 ммоль ацилирующего агента III и 10 ммоль пиридина (только в случае хлорангидридов). Смесь выдерживают 1 ч при комнатной температуре, затем 5 мин кипятят, охлаждают и выливают в 50 мл воды. Добавляют раствор K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> до щелочной реакции, перемешивают до затвердевания масла и отфильтровывают продукт ацилирования, который затем перекристаллизовывают. По данной методике получены: 2-(ацетамидо)толан (IVб) из IVa и Ac<sub>2</sub>O, выход 83%, T<sub>пл</sub> 118...119 °С (из спирта), по данным работы [12], T<sub>пл</sub> 117...118 °С; 2-(дифенилацетамидо)толан (IVв) из IVa и Ph<sub>2</sub>CHCOCl, выход 85%, T<sub>пл</sub> 135 °С (из толуола); N-(фенилкарбамоил)-2-аминотолан (IVг) из IVa и PhNCO, выход 75%, T<sub>пл</sub> 192 °С с разл. (из CHCl<sub>3</sub>); 2-(4-бромбензамидо)толан (IVд) из IVa и *n*-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>COCl, выход 85%, T<sub>пл</sub> 147 °С (из спирта); 2-(сукциноиламидо)толан (IVж) из IVa и янтарного ангидрида, выход 75%, T<sub>пл</sub> 187...189 °С.

N-(Фталимидометил)-2-аминотолан (IVе). Раствор 1,0 г (5,1 ммоль) аминотолана IVa и 0,9 г (5,1 ммоль) N-(гидроксиметил)фталимиды в 5 мл спирта кипятят в течение 2 ч. По охлаждении отфильтровывают выпавшее производное. Выход 0,8 г (40%). T<sub>пл</sub> 175...176 °С.

Катализируемая палладием циклизация N-ацил-2-аминотоланов в производные индола. Общая методика. Раствор 1,0 ммоль исходного соединения и 0,013 г (0,05 ммоль) PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> в 3 мл MeCN кипятят в атмосфере аргона несколько часов до окончания реакции (ТСХ). Затем ацетонитрил упаривают, к остатку добавляют 5 мл хлороформа, раствор пропускают через слой силикагеля и упаривают. Время реакции и выходы индолов приведены в табл. 1, спектры ПМР и данные элементного анализа — в табл. 2. По данной методике получены: 2-фенилиндол (Va), выход 80%, T<sub>пл</sub> 187 °С, по литературным данным [13], T<sub>пл</sub> 190 °С; 1-ацетил-2-фенилиндол (Vб), выход 17%, масло, спектр ПМР соответствует литературному [14]; 1-(дифенилацетил)-2-фенилиндол (Vв), выход 78%; 1-(фенилкарбамоил)-2-фенилиндол (Vг), выход 92%, T<sub>пл</sub> 121 °С; 1-(4-бромбензоил)-2-фенилиндол (Vд), выход 75%, T<sub>пл</sub> 61 °С; 1-(фталимидометил)-2-фенилиндол (Ve), выход 75%, T<sub>пл</sub> 162 °С.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бумагин Н. А. // Изв. АН. Сер. хим. — 1996. — № 9. — С. 2148.
2. Kundu K., Xu L. H., Okumoto H. // Synlett. — 1992. — N 6. — P. 515.
3. Kundu K., Pal M. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. — 1993. — N 1. — P. 86.

4. Liao H.-Y., Cheng C.-H. // J. Org. Chem. — 1995. — Vol. 60. — P. 3711.
5. Arcadi A., Cacchi A., Marinelli F. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 30. — P. 1581.
6. Rudisil D. E., Stille J. K. // J. Org. Chem. — 1989. — Vol. 54. — P. 5856.
7. Iritani K., Matsubara S., Utimoto K. // Tetrah. Lett. — 1988. — Vol. 29. — P. 1799.
8. Sakamoto T., Kondo Y., Iwashita S., Nagano T., Yamanaka H. // Chem. Pharm. Bull. — 1988. — Vol. 36. — P. 1305.
9. Utimoto K. // Pure Appl. Chem. — 1983. — Vol. 55. — P. 1845.
10. Winstead M. B., Heine H. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1955. — Vol. 77. — P. 1913.
11. Beilstein's Handbuch der Organische Chemie. — Bd 12. — III. — S. 3334.
12. Appleton J. M., Andrews B. D., Rae I. D., Reichert B. F. // Austral. J. Chem. — 1970. — Vol. 23. — P. 1667.
13. Castro C., Halvin R., Honwad V. K., Malte A., Moje S. // J. Amer. Chem. Soc. — 1969. — Vol. 91. — P. 6464.
14. Itahara T. // J. Org. Chem. — 1985. — Vol. 50. — P. 5272.
15. Roshchin A. I., Kel'chevski S. M., Bumagin N. A. // J. Organomet. Chem., in press.

Московский государственный университет  
им. М.В. Ломоносова, Москва 119899, Россия  
e-mail: bna@bumagin.chem.msu.su

Поступило в редакцию 09.02.98