

## ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

### ПРОСТОЙ СИНТЕЗ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 1-(1,1-ДИМЕТИЛПРОП-2-ЕН-1-ИЛ)-1Н-ИНДОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

**Ключевые слова:** индол, индольные алкалоиды, реакция Ульмана, циклизация.

Производные индола, содержащие при атоме азота 1,1-диметилпропен-2-ильный (изопренильный) фрагмент, представляют собой хотя и немногочисленный, но весьма интересный с позиций медицинской химии класс природных соединений, проявляющий разнообразные биологические свойства. Среди них обнаружены соединения, обладающие противораковой, антигрибковой, антибиотической, противовоспалительной и антивирусной активностями [1–4].

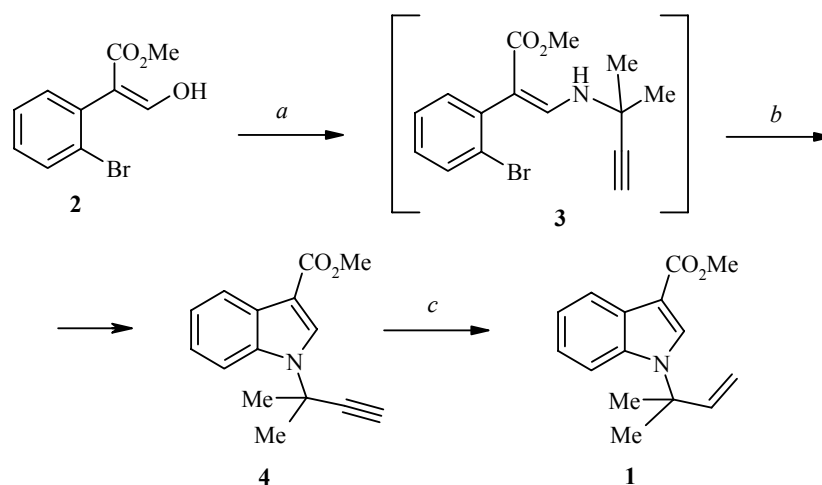
Простейший представитель N-изопренильных индольных алкалоидов – метиловый эфир 1-(1,1-диметилпропен-2-ил-1)-1Н-индол-3-карбоновой кислоты (**1**), выделенный из грибов базидомицетов *Aporrium caryae*, проявляет выраженную антигрибковую активность [4]. Кроме того, соединение **1** служит синтетическим предшественником других биологически активных производных индола природного происхождения – метиловых эфиров 1-(2,3-дигидрокси-1,1-диметилпропен-2-ил-1)- и 1-(1,1-диметил-2,3-эпоксипропен-2-ил-1)-1Н-индол-3-карбоновых кислот. Несмотря на относительную структурную простоту соединения **1**, синтез этого соединения представляет собой непростую задачу ввиду невозможности прямого введения изопренильного заместителя в положение 1 индола. До настоящего времени для получения этого соединения было предложено две "непрямые" синтетические стратегии. Первая стратегия включает 5 стадий (суммарный выход 60%) и основана на предварительном получении N-изопренилиндолина, окислении его в соответствующий индол и введении метоксикарбонильной группы в положение 3 на заключительном этапе синтеза [1, 2]. Вторая стратегия включает 7 стадий (суммарный выход 22%) и основана на предварительном превращении N-(1-этоксикарбонил)этильного заместителя в индоле в N-изопренильный и последующем введении метоксикарбонильного заместителя в положение 3 [3].

Мы предлагаем новый простой и эффективный метод синтеза соединения **1**, основанный на использовании описанного нами недавно метода синтеза N-замещенных 1Н-индол-3-карбоновых кислот в результате катализируемой иодидом меди(I) внутримолекулярной реакции Ульмана [5]. При кипячении раствора эквимолярных количеств метилового эфира  $\alpha$ -формил(*o*-бромфенил)уксусной кислоты (**2**) и коммерчески доступного 1-метилбутин-3-ил-2-амин в метаноле мы

получили енамин **3**, необходимый для циклизации, и использовали его на следующей стадии без дополнительной очистки. Ранее мы отмечали, что циклизация енаминов, полученных из  $\alpha$ -разветвленных первичных алифатических аминов в стандартных условиях (CuI (5 моль %),  $K_3PO_4$  (2 экв.), 80 °С), протекает медленно, полная конверсия исходного енамина достигается за продолжительное время реакции (10–20 ч), причем выходы индолов не превышают 50% [5]. Аналогичная ситуация наблюдалась при циклизации енамина **3**, выход N-изопренильного индола **4** в этих условиях не превышал 36%. Увеличение температуры реакции до 140 °С привело лишь к незначительному повышению выхода до 50%. Следует отметить, что полная конверсия енамина **3** наблюдалась уже по истечении 4 ч и, по-видимому, связана также с протеканием побочных процессов с участием терминальной ацетиленовой группы. Существенного повышения выхода индола **4** удалось достичь при использовании карбоната цезия в качестве основания с одновременным увеличением температуры реакции и сокращением времени. В этом случае за 3 ч мы наблюдали практически количественную конверсию исходного соединения **3** и образование индола **4** с выходом 76%.

Дальнейшее частичное гидрирование N-пропаргильного индола **4** с применением катализатора Линдлара привело к N-изопренильному индолу **1** с выходом 96%.

Таким образом, в результате предложенного нами подхода метиловый эфир 1-(1,1-диметилпропен-2-ил-1)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (**1**) был получен в 3 стадии с суммарным выходом 73%.



**Реагенты и условия.** *a.* 1-Метилбутин-3-ил-2-амин, MeOH, кипячение, 3 ч; *b.* CuI (5 моль %),  $Cs_2CO_3$  (2 экв.), ДМФА, 140 °С, 3 ч, 76% суммарно по двум стадиям; *c.*  $H_2$  (1.5 атм), катализатор Линдлара (5 вес. %), 25 °С, 3 ч, 96%.

**Метиловый эфир 1-(1,1-диметилпропин-2-ил-1)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (4).** К раствору 0.5 г (1.95 ммоль) метилового эфира  $\alpha$ -формил(*o*-бромфенил)уксусной кислоты (**2**) в 15 мл метанола добавляют в один прием 0.161 г (205 мкл, 1.95 ммоль) 1-метилбутин-3-ил-2-амина, кипятят 3 ч, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 8 мл ДМФА, к раствору добавляют

1.271 г (3.9 ммоль) карбоната цезия, 18.5 мг (0.1 ммоль) иодида меди(I). Колбу помещают в предварительно нагретую до 140 °С масляную баню и выдерживают при указанной температуре и интенсивном перемешивании 3 ч. Реакционную смесь охлаждают, растворитель удаляют в вакууме, остаток растворяют в 20 мл этилацетата, промывают 10 мл воды, 10 мл 2% раствора HCl, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушат сульфатом натрия, растворитель удаляют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (0.040–0.063 мм) в системе гексан – этилацетат, 20:1. Получают 0.357 г (76%). Бесцветная вязкая жидкость. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (Bruker Avance-400, CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц, стандарт – остаточные протоны дейтерорастворителя), δ, м. д.: 2.01 (6H, с, Me<sub>2</sub>C); 2.67 (1H, с, C≡CH); 3.96 (3H, с, MeO); 7.31–7.37 (2H, м, H-5 и H-6); 7.92–7.98 (1H, м, H-7); 8.11 (1H, с, H-2); 8.26–8.31 (1H, м, H-4). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (Bruker Avance-400, CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц), δ, м. д.: 29.9 (Me<sub>2</sub>C), 51.0 (MeO), 73.5 (C≡CH), 84.8 (C≡CH), 106.8, 113.7, 121.9, 122.0, 122.4, 128.0, 131.2, 135.5, 165.6 (C=O). Масс-спектр (Finnigan MAT 90, прямой ввод, 70 эВ), m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 241 [M<sup>+</sup>] (34), 175 [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>C=C(Me)C≡CH] (74), 144 [M<sup>+</sup> – H<sub>2</sub>C=C(Me)C≡CH – OMe] (100), 109 (46). Найдено, %: С 74.71; Н 6.29; N 5.77. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 74.67; Н 6.27; N 5.81.

**Метилловый эфир 1-(1,1-диметилпропен-2-ил-1)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (1).** К раствору 0.357 г (1.48 ммоль) соединения **4** в 20 мл метанола добавляют 17 мг катализатора Линдлара (5% Pd/CaCO<sub>3</sub>, 3.5% Pb, Acros Organics), полученную смесь интенсивно перемешивают в атмосфере водорода (начальное давление 1.2–1.5 атм) 3 ч при ~20 °С. Катализатор отфильтровывают, промывают дополнительными 20 мл метанола, растворы объединяют, растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (0.040–0.063 мм) в системе гексан – этилацетат, 20:1. Получают 0.345 г (96%). Бесцветная вязкая жидкость, темнеющая при хранении. Параметры спектров ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и масс-спектров полученного соединения **1** полностью совпадают с описанными ранее [4].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Sugiyama, F. Yokokawa, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7277 (2001).
2. F. Yokokawa, H. Sugiyama, T. Aoyama, T. Shioiri, *Synthesis*, 1476 (2004).
3. G. Della Sala, D. Capozzo, I. Izzo, A. Giordano, A. Iommazzo, A. Spinella, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8839 (2002).
4. L. M. Levy, G. M. Cabrera, J. E. Wright, A. M. Seldes, *Phytochemistry*, **54**, 941 (2000).
5. F. S. Melkonyan, A. V. Karchava, M. A. Yurovskaya, *J. Org. Chem.*, **73**, 4275 (2008).

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

Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия  
e-mail: karchava@org.chem.msu.ru

Поступило 23.09.2008