

## Методы синтеза эфиров индол-3-карбоновых кислот (микрообзор)

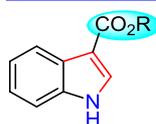
Валерия А. Литвинова<sup>1,2</sup>, Александр С. Тихомиров<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, ул. Большая Пироговская, 11, Москва 119021, Россия; e-mail: tikhomirov.chem@gmail.com

<sup>2</sup> Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия; e-mail: va.litvinova@list.ru

Поступило 20.08.2018

Принято 15.10.2018



В микрообзоре рассмотрены недавние успехи в разработке методов циклизации индолов, приводящие к производным индол-3-карбоновой кислоты. Материал охватывает избранные работы, опубликованные начиная с 2013 г.

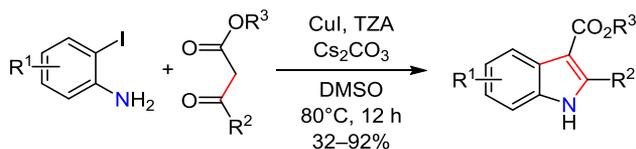
### Введение

Значительное число биологически активных соединений содержат в своей структуре индольный фрагмент, во многом обуславливающий эти ценные свойства. В частности, эфиры индол-3-карбоновой кислоты представляют особый интерес для поиска новых лекарственных средств. На основе этого класса соединений разработаны и введены в клиническую практику такие препараты, как Арбидол и трописетрон.<sup>1</sup> Сложноэфирная группа может быть также использована для

получения широкого спектра функциональных производных индол-3-карбоновых кислот. Ввиду этого анализ и обобщение новых методов гетероциклизации индолов, содержащих сложноэфирную группу в положении С-3, представляется актуальным и обоснованным. Обзор новых подходов также будет полезен для их использования в синтезе полиароматических аналогов индолов, обладающих биологической активностью.<sup>2</sup>

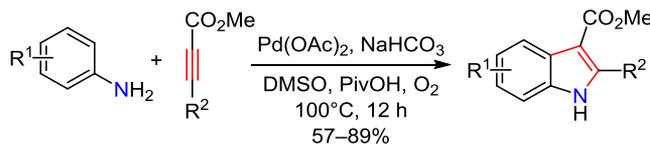
### Межмолекулярная гетероциклизация

Лиу и сотр. недавно разработали эффективный способ получения 3-алкоксикарбонилпроизводных индола, основанный на взаимодействии замещенного *o*-иоданилина с дикарбонильными соединениями.<sup>3</sup> Синтез включает образование соответствующего имида и его дальнейшую циклизацию под действием основания и каталитического количества CuI. Наибольшие выходы продуктов достигнуты при использовании тетразол-1-уксусной кислоты (TZA) в качестве лиганда.



R<sup>1</sup> = H, Hal, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, Me; R<sup>2</sup> = Alk, Ar; R<sup>3</sup> = Alk

Каскадные реакции анилинов с метилперфторалк-2-иноатами в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> приводят к производным индола с хорошими выходами.<sup>4</sup> На первом этапе в результате присоединения анилина к тройной связи образуются енамины, которые далее вовлекаются в каталитический цикл электрофильного палладирования и последующие превращения, приводящие к индолам. Регенерация выделяющегося на стадии восстановительного элиминирования Pd(0) идет под действием кислорода воздуха.



R<sup>1</sup> = H, OMe, Hal, Alk, CF<sub>3</sub>O, EtO<sub>2</sub>C, Ac; R<sup>2</sup> = CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>



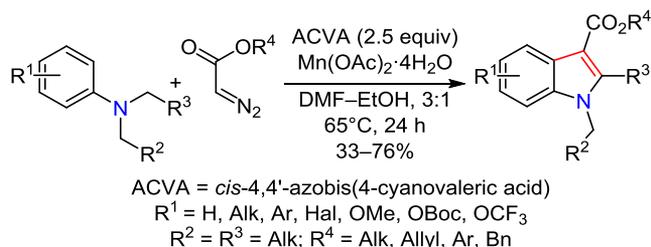
**Литвинова Валерия Александровна** родилась в 1995 г. в г. Пустошка, Россия. В 2018 г. окончила Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева. В настоящее время работает и обучается в аспирантуре НИИ по изысканию новых антибиотиков (НИИНА) им. Г. Ф. Гаузе. Область научных интересов: производные антрацен-9,10-диона.



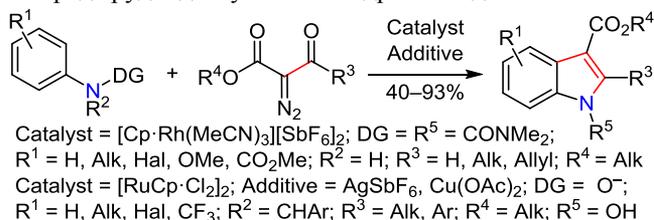
**Тихомиров Александр Сергеевич** родился в 1990 г. в Подмоскowie, Россия. В 2013 г. окончил Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, а в 2016 г. защитил кандидатскую диссертацию в том же вузе. В настоящее время является старшим научным сотрудником НИИНА им. Г. Ф. Гаузе. Область научных интересов: биологически активные гетероциклические соединения.

**Межмолекулярная гетероциклизация (окончание)**

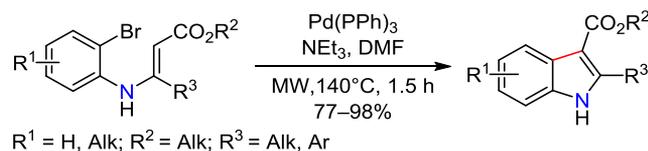
Ли и сотр. разработали стратегию радикал-карбенового кросс-сочетания для синтеза производных индола из *N,N*-диалкиланилинов и эфиров диазоацетата.<sup>5</sup> Аннелирование гетероцикла происходит в результате последовательных реакций присоединения к  $\alpha$ -аминоалкильному радикалу алкоксикарбонилкарбена на основе Mn, генерируемого из эфира диазоацетата, и окислительной гетероциклизации, вызванной гомолитическим разрывом связи Mn–C.



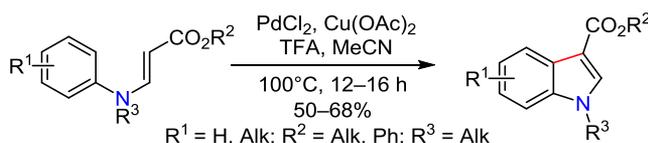
Особый интерес для получения полифункционализированных индолов представляет катализируемая Ir, Rh и Ru CН-активация/гетероциклизация.<sup>6</sup> Для взаимодействия с  $\alpha$ -диазо- $\beta$ -кетоефирами производные анилина должны содержать направляющую группу (directing group, DG) при аминогруппе. Вариация субстратов на основе модифицированных анилинов позволяет получать соединения с широким спектром заместителей в различных положениях индол-3-карбоксилатов, включая ряд труднодоступных *N*-гидроксииндолов.

**Внутримолекулярная гетероциклизация**

Один из новых методов синтеза производных эфиров индол-3-карбоновой кислоты основан на внутримолекулярной гетероциклизации *N*-ариленаминов при микроволновом облучении в присутствии Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.<sup>7</sup> Внутримолекулярное кросс-сочетание ареналкенов позволяет также получать индолы, содержащие нитроили цианогруппу в положении C-3.



Лиан и сотр. предложили аналогичный по положению образующейся связи (C(3)–C(3')) синтез 1,3-замещенных индолов по реакции катализируемой Pd окислительной гетероциклизации, субстраты которой не содержат галогенов в *орто*-положении.<sup>8</sup> Предполагаемый механизм включает CН-активацию винильного и арильного фрагментов с последующим восстановительным элиминированием и повторным окислением Pd(0) ацетатом меди(II). Ключевую роль играет CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H, которая способствует электрофильному палладированию винильной связи CН.

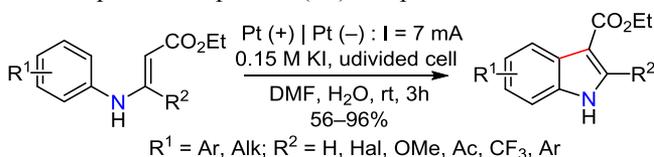


Золлер и сотр. заменили Cu(OAc)<sub>2</sub> на фоторедокс-катализатор [Ir(bpy)(ppy)<sub>2</sub>](PF<sub>6</sub>) с облучением видимым светом для получения индол-3-карбоксилатов по методу CН-олефинирования ароматических энаминов.<sup>9a</sup> Группа Ву модифицировала данный подход, используя облучение с добавлением фотосенсибилизатора Ir(ppy)<sub>3</sub> для инициации и кобалокуса как акцептора электронов и протонов.<sup>9b</sup> В недавней работе они показали, что циклизация также протекает в присутствии видимого света, фотокатализатора *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> и O<sub>2</sub> воздуха.<sup>9c</sup>

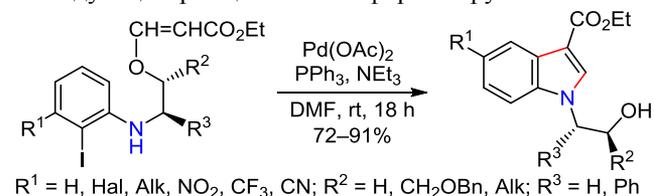
Применение видимого света и фоторедокс-катализаторов для синтеза индольного цикла рассмотрено в недавнем обзоре.<sup>10</sup>



Аналогичный продукт может быть также получен электрокаталитическим дегидрированием *N*-ариленаминов.<sup>11</sup> Окислительная гетероциклизация протекает по радикальному механизму под действием постоянного тока в среде электролита (KI) в неразделенной ячейке.

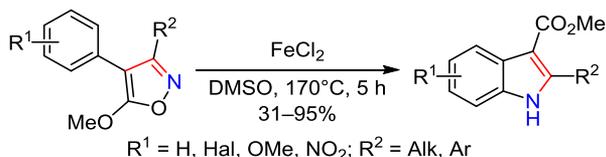


Для получения замещенных бензо[1,4]гетероциклов Гхарпуре и сотр. провели катализируемую Pd реакцию Хека различных *о*-галогенарилкокса(тиа,аза)производных.<sup>12</sup> Неожиданно при внутримолекулярном кросс-сочетании производных *N*-[2-(винилокси)этил]-*о*-иоданилина были получены *N*-замещенные производные индола с высокими выходами. Образование индолов объясняется тем, что вместо арирования винильного фрагмента происходит нуклеофильное присоединение незащищенной аминогруппы по двойной связи с последующим расщеплением эфирной группы.

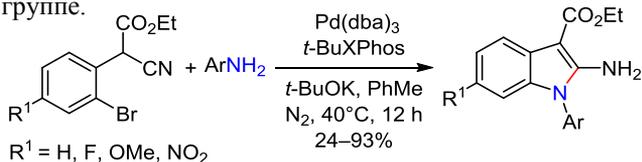


**Внутримолекулярная гетероциклизация (окончание)**

Изомеризацией 3-алкил(арил)-4-арилизоксазолов в присутствии низкотоксичного катализатора – хлорида железа(II) – был получен ряд замещенных эфиров индол-3-карбоновой кислоты с различными выходами.<sup>13</sup> Авторы отмечают, что домино-реакция раскрытия–закрытия изоксазола в индол протекает через Fe–азиринный комплекс.

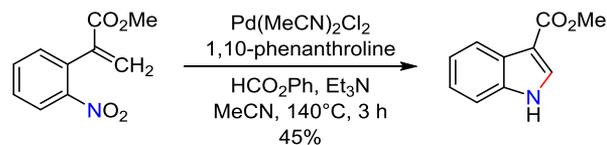


Взаимодействие 2-(2-бромфенил)циануксусного эфира с ароматическими аминами приводит к образованию производных этилового эфира 2-амино-1-ариллиндол-3-карбоновой кислоты.<sup>14</sup> Гетероциклизация протекает через каскад реакций, включающий катализируемое Pd аминирование по Бухвальду–Хартвику и последующую внутримолекулярную нуклеофильную атаку азота по цианогруппе.

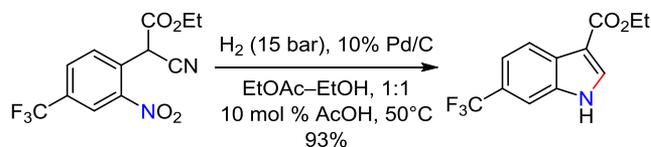


Разработан эффективный способ восстановительной гетероциклизации N-гетероциклов из нитросоединений, основанный на генерации CO из фенилформиата

посредством декарбонилирования с участием  $\text{NEt}_3$ .<sup>15</sup> Метод применим для синтеза целого ряда индолов, включая метиловый эфир индол-3-карбоновой кислоты. Вероятный механизм включает восстановление нитрогруппы до нитрозогруппы действием  $[\text{Pd}(\text{L})(\text{CO})_n]$ , последующее образование N-гидроксииндола и его восстановление до индола.



В качестве одной из стадий в синтезе гербицида на основе ауксина использовано каталитическое гидрирование 2-(2-нитрофенил)циануксусного эфира, сопровождающееся гетероциклизацией в индол.<sup>16</sup> Восстановление проводили в проточном реакторе ThalesNano H-cube, работающим с каталитическим картриджем 10% Pd/C. При скорости потока 1.3 мл/мин, давлении  $\text{H}_2$  15 бар и температуре 50 °C выход этилового эфира индол-3-карбоновой кислоты составил 93%, однако количество продукта в работе не приведено.



Материал подготовлен при частичной поддержке Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МК-2474.2018.3)

**Список литературы**

- Chadha, N.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159.
- (a) Shchekotikhin, A. E.; Glazunova, V. A.; Dezhenkova, L. G.; Luzikov, Y. N.; Buyanov, V. V.; Treshalina, H. M.; Lesnaya, N. A.; Romanenko, V. I.; Kaluzhny, D. N.; Balzarini, J.; Agama, K.; Pommier, Y.; Shtil, A. A.; Preobrazhenskaya, M. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 797. (b) Tikhomirov, A. S.; Litvinova, V. A.; Luzikov, Y. N.; Korolev, A. M.; Sinkevich, Y. B.; Shchekotikhin, A. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1072. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1072.]
- Liu, X.-G.; Li, Z.-H.; Xie, J.-W.; Liu, P.; Zhang, J.; Dai, B. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 653.
- Shen, D.; Han, J.; Chen, J.; Deng, H.; Shao, M.; Zhang, H.; Cao, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3283.
- Li, H.; Zhao, Y.; Ma, L.; Ma, M.; Jiang, J.; Wan, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5993.
- (a) Lv, H.; Shi, J.; Wu, B.; Guo, Y.; Huang, J.; Yi, W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8054. (b) Li, Y.; Li, J.; Wu, X.; Zhou, Y.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8984. (c) Mishra, N. K.; Choi, M.; Jo, H.; Oh, Y.; Sharma, S.; Han, S. H.; Jeong, T.; Han, S.; Lee, S.-Y.; Kim, I. S. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 17229. (d) Li, Y.; Qi, Z.; Wang, H.; Yang, X.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11877. (e) Jiang, H.; Gao, Sh.; Xu, J.; Wu, X.; Lin, A.; Yao, H. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 188. (f) Shi, P.; Wang, L.; Guo, S.; Chen, K.; Wang, J.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4359. (g) Patel, P.; Borah, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2272.
- Nguyen, H. H.; Kurth, M. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 362.
- Lian, X.-L.; Ren, Zh.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Zh.-H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3360.
- (a) Zoller, J.; Fabry, D. C.; Ronge, M. A.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13264. (b) Wu, Ch.-J.; Meng, Q.; Lei, T.; Zhong, J.-J.; Liu, W.-Q.; Zhao, L.-M.; Li, Zh.-J.; Chen, B.; Tung, Ch.-H.; Wu, L.-Zh. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4635. (c) Liu, W.-Q.; Lei, T.; Song, Z.-Q.; Yang, X.-L.; Wu, Ch.-J.; Jiang, X.; Chen, B.; Tung, Ch.-H.; Wu, L.-Zh. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3251.
- Festa, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 22. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 22.]
- Tang, S.; Gao, X.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3354.
- Gharpure, S. J.; Anuradha, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6136.
- Bodunov, V. A.; Galenko, E. E.; Galenko, A. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. *Synthesis* **2018**, 2784.
- Jiang, M.; Xiang, H.; Zhu, F.; Xu, X.; Deng, L.; Yang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10122.
- Formenti, D.; Ferretti, F.; Ragaini, F. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 148.
- Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Deplante, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2549.