

## 2种吲哚衍生物的 *N*-烷基化产物的制备

马文康 卢杏萍 黄雁\* 罗健东\*  
(广州医学院基础学院 广州 510182)

**摘要** 吲哚-3-乙醛酸甲酯和3-吲哚乙腈在碱存在下,以烷基卤或硫酸烷基酯为亲电试剂进行 *N*-烷基化反应,合成了6种新的 *N*-烷基化吲哚化合物。研究了吲哚化合物及烷基化试剂的结构、溶剂和碱对 *N*-烷基化反应的影响。具有强吸电子取代基的吲哚-3-乙醛酸甲酯使用弱碱  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  在室温就可顺利进行烷基化反应,产率达到93%;而具有较弱吸电子取代基的3-吲哚乙腈,需要使用强碱  $\text{NaH}$  才能进行烷基化反应。

**关键词** 吲哚类化合物, *N*-烷基化, 合成

中图分类号: O626.1

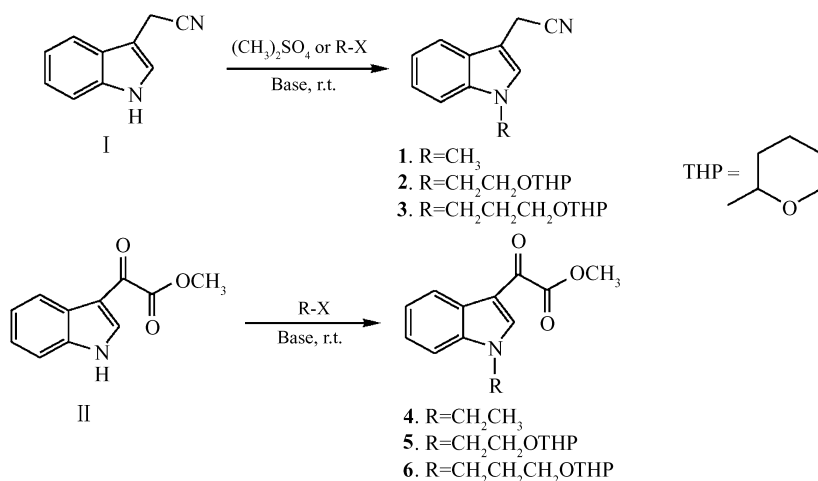
文献标识码: A

文章编号: 1000-0518(2011)03-0263-04

DOI: 10.3724/SP.J.1095.2011.00327

许多吲哚类化合物具有很强的生理活性,可作为酶抑制剂及受体拮抗剂<sup>[1-2]</sup>,具有抗炎症<sup>[3]</sup>和抗肿瘤作用<sup>[4]</sup>。有些吲哚类化合物如非甾体抗炎药吲哚美辛、抗高血压药物吲哚拉明和哮喘药物扎鲁司特(Zafirlukast)等已是临床一线用药。吲哚类化合物的 *N*-烷基化反应常用于天然产物和化学药物的合成,如吲哚咪唑类 PKC 抑制剂的合成<sup>[2]</sup>、细胞周期检测点激酶 ChK1、ChK2 抑制剂的合成等<sup>[5]</sup>。吲哚衍生物的 *N*-烷基化反应通常由吲哚衍生物与烷基化试剂如卤代烷、烷基磺酸酯等在碱存在下进行。所用的碱有弱碱  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  和强碱  $\text{NaOH}$ 、 $\text{KOH}$ 、季铵碱、叔丁醇钾、 $\text{NaH}$  等。其中  $\text{NaH}$  较为常用,但其碱性太强,易导致烷基化反应的区域选择性较差而造成吲哚衍生物的多位点烷基化,以及导致水解反应等副反应的发生,为此,吲哚衍生物的烷基化应尽可能在较弱的碱性和较温和的条件下进行。

本文以合成吲哚咪唑类 PKC 抑制剂及细胞周期检测点激酶 ChK1、ChK2 抑制剂的化合物3-吲哚乙腈和吲哚-3-乙醛酸甲酯为原料,合成了一系列新的 *N*-烷基化的吲哚化合物(Scheme 1,表1),探索了吲哚衍生物及烷基化试剂的结构、碱的强度、溶剂种类和干燥程度对反应的影响,为在温和的条件下吲哚衍生物的高效 *N*-烷基化反应提供依据。



Scheme 1 The *N*-alkylation reactions of two indole derivatives

2010-06-07 收稿, 2010-07-29 修回

广东省科技计划项目(2008B060600074)及广州市属高校科技计划项目(08A107)

通讯联系人: 黄雁, 教授; Tel: 020-81340209; Fax: 020-81340163; E-mail: drhuangyan@163.com; 研究方向: 细胞周期检验点废除剂的合成

共同通讯联系人: 罗健东, 教授; Tel: 020-81340137; Fax: 020-81340163; E-mail: jiandonglu@hotmail.com; 研究方向: 心血管药理

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

VarianMercury-Plus300 型核磁共振仪(美国 Varian 公司), TMS 内标; Agilent 6330 型质谱仪(美国 Agilent 公司)。3-吡啶乙腈、吡啶-3-乙醛酸甲酯、2-(2-溴乙氧基)四氢-2*H*-吡啶、2-(3-溴丙氧基)四氢-2*H*-吡啶、碘乙烷等均购自 Aldrich 公司; 硫酸二甲酯均为分析纯试剂。所用溶剂均为分析纯, 二氯甲烷用 4A 分子筛干燥, DMF 经氢氧化钾干燥后减压蒸馏。

### 1.2 *N*-甲基吡啶-3-乙腈(1)的合成

在反应瓶中加入 1.0 g (6.4 mmol) 化合物 I 和 50 mL DMF, 搅拌 5 min 后, 加入 2.5 mL (6.4 mmol) 季胺碱 Triton<sup>®</sup> B (40% 水溶液), 待反应体系变为紫黑色后将体系置于冰浴中, 缓慢滴加 0.97 g (7.68 mmol) 硫酸二甲酯。滴加完毕升至室温反应 30 min 后反应完全, 加入 100 mL 乙酸乙酯稀释, 用 1 mol/L HCl 将 pH 值调至中性, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压去除溶剂后得棕红色油状物, 粗产物用丙酮重结晶得淡黄色晶体 1.03 g, 收率 95%。

### 1.3 *N*-(2-(四氢-2*H*-吡啶-2-氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-乙腈(2)的合成

在反应瓶中加入 1.0 g (6.4 mmol) 化合物 I 和 50 mL DMF, 搅拌 5 min 后, 在冰浴下缓慢滴加 0.26 g (6.4 mmol) NaH (60% 矿物油的混合物) 的 DMF 溶液, 室温下搅拌 30 min, 缓慢滴加 1.6 g (7.68 mmol) 2-(2-溴乙氧基)四氢-2*H*-吡啶。反应 6 h 后加入 100 mL 乙酸乙酯稀释, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 减压蒸馏除去溶剂。粗产物经硅胶柱层析分离, 以  $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{石油醚}):V(\text{甲醇}) = 5:5:0.1$  洗脱, 得 1.25 g 红褐色油状物 2, 收率 69%。

### 1.4 *N*-(3-(四氢-2*H*-吡啶-2-氧基)丙基)-1*H*-吡啶-3-乙腈(3)的合成

以化合物 I 和 2-(3-溴丙氧基)四氢-2*H*-吡啶为原料, 按化合物 2 的合成过程合成, 得 1.45 g 红褐色油状物 3, 收率 76%。

### 1.5 *N*-乙基吡啶-3-乙醛酸甲酯(4)的合成

在反应瓶中加入 1.0 g (5.0 mmol) 化合物 II 和 50 mL 干燥的 DMF, 搅拌 5 min 后加入 1.7 g (5.21 mmol) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 继续搅拌 30 min。冰浴下缓慢滴加 0.936 g (6 mmol) 碘乙烷, 滴毕, 将反应混合物升至室温反应 2 h。加入 100 mL 乙酸乙酯稀释, 依次用氯化铵水溶液, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 减压蒸馏除去溶剂后得褐色油状物。粗产物经硅胶柱层析分离, 以  $V(\text{CH}_2\text{Cl}_2):V(\text{EtOAc}) = 20:1$  洗脱, 得 1.06 g 绿色晶体 4, 收率 92%。

### 1.6 *N*-(2-(四氢-2*H*-吡啶-2-氧基)乙基)-1*H*-吡啶-3-乙醛酸甲酯(5)的合成

以化合物 II 和 2-(2-溴乙氧基)四氢-2*H*-吡啶为原料, 按化合物 4 的合成过程, 反应 12 h, 得 1.42 g 红褐色油状物 5, 收率 86%。

### 1.7 *N*-(3-(四氢-2*H*-吡啶-2-氧基)丙基)-1*H*-吡啶-3-乙醛酸甲酯(6)的合成

以化合物 II 和 2-(3-溴丙氧基)四氢-2*H*-吡啶为原料, 按化合物 4 的合成过程, 反应 12 h, 得 1.61 g 红褐色油状物 6, 收率 93%。

## 2 结果与讨论

6 个合成 *N*-烷基化产物的 <sup>1</sup>H NMR 和 MS 数据列于表 1, 结果与目标产物结构吻合。

表 1 6 个烷基化产物的结构表征数据

Table 1 Characterization data for the as-synthesized compounds

Compd.	<sup>1</sup> H NMR, $\delta$	MS(EI), $m/z$ (%)
1	(CDCl <sub>3</sub> /TMS): 3.789(s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.834(s, 2H, CH <sub>2</sub> CN), 7.087(s, 1H, ArH), 7.181(t, $J = 12$ Hz, 1H, ArH), 7.254 ~ 7.328(m, 2H, ArH), 7.572(d, $J = 12$ Hz, 1H, ArH)	193(M + Na) <sup>+</sup> , 100%

Continued on next page.

Continued from previous page

Compd.	<sup>1</sup> H NMR, $\delta$	MS (EI), $m/z$ (%)
2	(DMSO- $d_6$ ): 1.251 ~ 1.686 (m, 6H), 3.207 ~ 3.261 (m, 1H), 3.307 ~ 3.383 (m, 1H), 3.602 ~ 3.670 (m, 1H), 3.808 ~ 3.880 (m, 1H), 4.042 (s, 2H), 4.334 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 4.479 (t, $J=3.3$ Hz, 1H), 7.055 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.160 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.368 (s, 1H), 7.503 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.553 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)	307 (M <sup>+</sup> + Na) <sup>+</sup> , 100%
3	(DMSO- $d_6$ ): 1.367 ~ 1.674 (m, 8H), 1.942 ~ 2.029 (m, 2H), 3.190 ~ 3.265 (m, 1H), 3.339 ~ 3.408 (m, 1H), 3.544 ~ 3.651 (m, 1H), 3.651 ~ 3.724 (m, 1H), 4.037 (s, 2H), 4.225 (t, $J=3.6$ Hz, 2H), 4.468 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.066 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.174 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.358 (s, 1H), 7.459 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.571 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)	321 (M <sup>+</sup> + Na) <sup>+</sup> , 100%
4	(DMSO- $d_6$ ): 1.420 (t, $J=6.9$ Hz, 3H), 3.894 (s, 3H), 4.358 (q, $J=6.9$ Hz, 2H), 7.274 ~ 7.364 (m, 2H), 7.564 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.175 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 8.513 (s, 1H)	254 (M <sup>+</sup> + Na) <sup>+</sup> , 100%
5	(DMSO- $d_6$ ): 1.245 ~ 1.634 (m, 6H), 3.195 ~ 3.372 (m, 2H), 3.425 (s, 1H), 3.680 ~ 3.748 (m, 1H), 3.897 (s, 3H), 4.480 (t, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.496 (t, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.268 ~ 7.343 (m, 2H), 7.658 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.223 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 8.499 (s, 1H)	354 (M <sup>+</sup> + Na) <sup>+</sup> , 100%
6	(DMSO- $d_6$ ): 1.328 ~ 1.640 (m, 6H), 2.002 ~ 2.102 (m, 2H), 3.228 ~ 3.449 (m, 2H), 3.547 ~ 3.750 (m, 2H), 3.892 (s, 3H), 4.393 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.462 (t, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.268 ~ 7.362 (m, 2H), 7.652 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.173 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.487 (s, 1H)	368 (M <sup>+</sup> + Na), 100%

吡啶衍生物的 *N*-烷基化反应活性首先与吡啶衍生物的结构有关,具有强吸电子取代基的吡啶-3-乙醛酸甲酯的反应活性大于有弱吸电子取代基的 3-吡啶乙腈。前者的 *N*-烷基化反应使用弱碱 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 就可以顺利进行,而且收率较高,而后者则需使用强碱氢氧化苄基三甲基铵 (Triton<sup>®</sup> B) 或 NaH 才能反应,且收率比较低。显然,吡啶环上的强吸电子取代基增加了吡啶氮上 H 原子的酸性,使用较弱的碱便可以使吡啶氮成为负离子,因而与烷基化试剂发生亲核取代反应。

烷基化试剂的结构对反应也有较大的影响。3-吡啶乙腈与硫酸二甲酯进行 *N*-甲基化反应时,用季铵碱 Triton<sup>®</sup> B 在较短时间内就可以得到高收率的产物,虽然 Triton<sup>®</sup> B 含水 60%,但没能妨碍反应的进行。而 3-吡啶乙腈与四氢吡喃 (THP) 保护的 2-溴乙醇或 3-溴丙醇进行烷基化反应时,使用碱 Triton<sup>®</sup> B 却只有少量的产物生成,只有使用 NaH 代替 Triton<sup>®</sup> B 在无水条件下,反应才能进行,且只有中等收率。可见,烷基化试剂硫酸二甲酯的活性大于四氢吡喃保护的 2-溴乙醇或 3-溴丙醇,这可能与空间位阻有关,它们是伯卤代烷,反应按 S<sub>N</sub>2 机制进行。

此外,溶剂对反应的进行也有影响。吡啶-3-乙醛酸甲酯与 2-(3-溴丙氧基)四氢-2*H*-吡喃进行烷基化反应时,使用四氢吡喃作溶剂收率只有 50% 左右,延长反应时间也不能增加收率,而使用 DMF 作溶剂时,反应几乎定量完成。试剂或溶剂是否含水对反应也可能有较大的影响,吡啶-3-乙醛酸甲酯与 2-(3-溴丙氧基)四氢-2*H*-吡喃进行烷基化反应时,使用含水 60% 的强碱 Triton<sup>®</sup> B,反应难以进行,而使用干燥的碱性较弱的 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 反应却可以顺利进行。

### 3 结 论

综上所述,吡啶衍生物的 *N*-烷基化反应与吡啶衍生物及烷基化试剂的结构、溶剂种类和溶剂干燥程度等有关,吡啶衍生物环上的取代基是吸电子取代基时对反应有利,使用弱碱 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在温和的条件下便可进行烷基化反应,得到高收率的产物;烷基化试剂的空间位阻越小,反应越容易进行,甲基化反应的活性最大。反应较适宜的溶剂是 DMF。除了进行甲基化反应,使用 2 个或以上 C 原子的卤代烷进行烷基化反应时,应使用不含水的碱如 Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 或 NaH 等,使用含水或产生水的碱如 Triton<sup>®</sup> B、KOH、NaOH 和 CsOH 等对反应不利。

### 参 考 文 献

- [1] Kato M, Komoda K, Namera A, *et al.* Pyrrole Butyric Acid Derivatives as Inhibitors of Steroid 5 $\alpha$ -Reductase[J]. *Chem Pharm Bull*, 1997, **45**: 1767-1776.

- [2] Kleinschroth J, Hartenstein J, Rrdolph C, *et al.* Non-glycosidic/non-aminoalkyl-substituted Indolocarbazoles as Inhibitors of Protein Kinase C[J]. *Biomed Chem Lett*, 1993, **3**(10):1959-1964.
- [3] SUN Gangchun, CHANG Junbiao, CHEN Rongfeng, *et al.* *E, E*-1-(3'-Indolyl)-5-(substituted phenyl)-1,4-pentadien-3-one Derivatives[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2002, **19**(7):621-624 (in Chinese).  
孙纲春, 常俊标, 陈荣峰, 等. 酮化合物的合成及抗炎活性[J]. *应用化学*, 2002, **19**(7):621-624.
- [4] Golob T, Liebl R, von Angerer E. Sulfamoyloxy-substituted 2-Phenylindoles; Antiestrogen-based Inhibitors of the Steroid Sulfatase in Human Breast Cancer Cells[J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, **10**:3941-3953.
- [5] Smail J B, Lee H H, Palmer B D, *et al.* Synthesis and Structure-Activity Relationships of Soluble 8-Substituted 4-(2-Chlorophenyl)-9-hydroxypyrrolo[3,4-c]carbazole-1,3(2*H*,6*H*)-diones as Inhibitors of the Wee1 and Chk1 Checkpoint Kinases[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2008, **18**:929-933.

## *N*-Alkylations of Two Indole Derivatives

MA Wenkang, LU Xingping, HUANG Yan\*, LUO Jiandong\*

(Department of Foundation, Guangzhou Medical College, Guangzhou 510182)

**Abstract** The *N*-alkylations of methyl 3-indoleglyoxylate and indole-3-acetonitrile were carried out using alkyl halides or sulfonates as electrophiles in the presence of bases and six new *N*-alkylation products of indole derivatives were prepared. The influences of the structures of indole derivatives and electrophiles, the solvents and bases on the alkylations have been studied. The *N*-alkylation of methyl 3-indoleglyoxylate with a strong electron-withdrawing group could be conducted using weak base  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  in mild reaction condition and in 93% yields while a strong base such as NaH must be used when indole-3-acetonitrile with a weak electron-withdrawing group was used as reactant in the *N*-alkylation.

**Keywords** indole derivatives, *N*-alkylation, synthesis

---

### 关于举办《第十三届国际电分析化学会议》的通知

《第十三届国际电分析化学会议》经中国科学院批准,并受中国化学会委托,由中国科学院长春应用化学研究所电分析化学国家重点实验室举办。会议于 2011 年 8 月 19 日至 22 日在长春应化所举办。会议将特邀国际著名电分析化学家参加,会议语言为英语,欢迎参加,如提出报告,请交英文摘要 1 份(截止日期:2011 年 5 月 15 日)。联系人:张柏林 研究员,吉林省长春市人民大街 5625 号,邮编:130022(电话/传真:0431-85262430,电子邮件:blzhang@ciac.jl.cn),随后寄上录用通知(国内来宾注册费 600 元)。最新详细信息请登录 <http://iseac.ciac.jl.cn/>。

《第十三届国际电分析化学会议》组委会