

无溶剂氧化亚锡催化合成 2-[(3-吲哚基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物

许招会

(江西师范大学化学化工学院 南昌 330027)

摘 要 在氧化亚锡催化下,吲哚、醛和丙二酸二甲酯在无溶剂条件下三组分反应合成了 10 种 2-[(3-吲哚基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物。反应无溶剂污染,反应条件温和,收率为 58% ~ 74%。讨论了反应速度与取代基的关系,探讨了可能的缩合反应机理,并应用¹H NMR、¹³C NMR、IR 等技术手段确定了产品的结构。

关键词 [(3-吲哚基)-甲基]丙二酸二甲酯;丙二酸二甲酯;硼酸;醛;无溶剂

中图分类号:O625.3

文献标识码:A

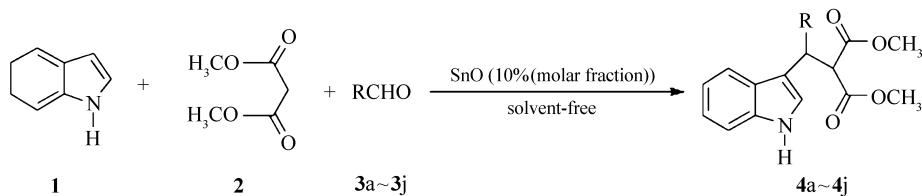
文章编号:1000-0518(2015)07-0759-06

DOI:10.11944/j.issn.1000-0518.2015.07.140371

吲哚骨架广泛存在于各种生物活性化合物和天然产物中^[1]。 β -吲哚衍生物是一类重要的具有生物活性的杂环化合物^[2],它是合成 3-吲哚丙酸酯^[3]、各种 β -取代的色氨酸及抗肿瘤药物^[4-5]的重要中间体,因此该类化合物的合成已成为当前的研究热点。这类化合物的合成最早由 Yonemitsu^[6]报道用醛、2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(米氏酸)、吲哚三组分在乙腈溶液中一锅法反应制备。目前已有较多催化体系被应用于该反应,如 Proline^[7]、TiCl₄/Et₃N^[8]、Cu(OAc)₂/KH₂PO₄^[9]、双水杨醛乙二胺合铜配合物^[10]及 Yb(OTf)₃^[11]。由于传统的合成方法易生成双取代的双吲哚烷基类缩合产物而降低反应的收率,且产物很难分离,需要用过量的醛减少副产物的生成^[12],还需使用乙腈等有机溶剂的不足,因此发展绿色、简便和高效合成的新方法势在必行^[13]。

无溶剂有机合成方法由于具有高选择性、高效性、经济性等特点而备受关注,是有机合成领域的热点,近年来已有大量的无溶剂反应的文献报道^[14-16]。由于在反应过程中不使用或反应后期使用极少量的溶剂纯化产物,它也是实现绿色合成的一种重要方法和手段。

氧化亚锡作为一种特殊的 Lewis 催化剂,具有高效、环境友好、廉价易得及易于操作等优点。它已广泛用于光催化、氧化还原及催化酯化等反应^[17-18]。氧化亚锡具有催化氧化或还原反应的作用,SnO 中的锡的 Pauling 电负性为 1.7,对羰基电子具有较强吸引作用,可活化反应底物。基于此,笔者发展了以氧化亚锡为催化剂,通过不同醛、吲哚和丙二酸二甲酯三组分缩合反应合成 2-[(3-吲哚基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物的简单、高效的方法。合成路线如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 Synthesis of dimethyl 2-[(indol-3-yl)-methyl]malonate derivatives

2014-10-30 收稿,2014-12-08 修回,2015-02-14 接受

国家科技攻关计划(2001BA323C);江西省研究生创新基金(YC10A51)资助项目

通讯联系人:许招会,副教授;Tel/Fax:0791-88507246;E-mail:gotoxzh@163.com;研究方向:精细石油化学品及药物中间体的研究与开发

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

丙二酸二甲酯、正己醛、异丁醛、苯甲醛、4-硝基苯甲醛、3-硝基苯甲醛、4-氯苯甲醛、4-羟基苯甲醛、4-氟苯甲醛均为分析纯试剂;其它为化学纯试剂。

B-540 型显微熔点仪(瑞士 Buchi 公司),温度计未经校正;KQ-250E 型超声清洗机(昆山超声仪器有限公司);Bruker400 MHz 型核磁共振仪(DMSO- d_6 为溶剂,TMS 为内标), ^1H NMR 的磁场频率为 400 MHz;FT-IR-8400 型红外仪(日本岛津公司),KBr 压片;SPD-6AV 型液相色谱仪(日本岛津公司)。

1.2 产品纯度检测

使用液相色谱仪分析,测试条件: C_8 液相色谱分析柱,50 m \times 3.2 mm,柱温 40 $^\circ\text{C}$,紫外光检测器,紫外波长 254 nm;流动相: $V(\text{甲醇}):V(\text{水})=80:20$;总流速=1 mL/min;样品溶剂乙腈;进样量,10 μL ;方法:面积归一化;数据处理:Sepu3000 色谱工作站。

1.3 2-[(3-吡啶基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物(4a~4j)的合成

在 50 mL 三颈烧瓶中加入醛(5 mmol)、吡啶(5.5 mmol)、丙二酸二甲酯(5 mmol)和催化剂,于 80 $^\circ\text{C}$ 搅拌 4~6 h,TLC 检测至反应完成后,加入 20 mL 二氯甲烷溶解,过滤滤液真空浓缩,过硅胶层析柱, $V(\text{二氯甲烷}):V(\text{石油醚})=9:1$ 为洗脱剂,柱层析纯化得化合物 4a~4j 纯品,滤饼用二氯甲烷洗涤,120 $^\circ\text{C}$ 干燥后得催化剂用于下次使用。产品分析数据如下:

2-[(3-吡啶基)-2-丙基甲基]丙二酸二甲酯(4a):白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3401,3048,2950,1725; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ :0.88(d, $J=6.8$ Hz,3H),0.90(d, $J=6.8$ Hz,3H),2.08(m,1H),3.36(s,3H),3.72(s,3H),3.80(dd, $J=11.0,4.8$ Hz,1H),3.92(d, $J=11.0$ Hz,1H),7.03(d,1H),7.12(m,2H),7.36(d, $J=7.4$ Hz,1H),7.66(d, $J=7.6$ Hz,1H),8.10(brs,1H,NH); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ :17.9,21.8,30.2,42.0,52.2,52.6,56.1,110.8,112.5,119.0,119.3,121.7,122.5,128.3,135.5,168.4,169.2。

2-[(3-吡啶基)-2-乙丙基甲基]丙二酸二甲酯(4b):白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3412,3052,1717; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ :0.76(t, $J=7.0$ Hz,3H),1.01(t, $J=7.0$ Hz,3H),1.07(m,2H),1.21(m,2H),2.51(m,1H),3.35(s,3H),3.68(s,3H),3.80(dd, $J=11.0,3.0$ Hz,1H),4.02(d, $J=11.0$ Hz,1H),7.01~7.08(m,5H),8.10(brs,1H,NH); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ :17.6,19.3,21.2,21.8,30.4,42.1,52.4,52.8,56.3,110.9,111.7,119.1,119.6,121.5,122.8,128.4,135.7,169.0,169.8。

2-[(3-吡啶基)-环己基甲基]丙二酸二甲酯(4c):白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3414,3048,1721; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ :1.10~1.42(m,5H),1.61~2.03(m,5H),2.44(m,1H),3.36(s,3H),3.72(s,3H),3.88(dd, $J=11.2,3.6$ Hz,1H),4.02(d, $J=11.2$ Hz,1H),7.08~7.19(m,3H),7.32(d, $J=8.4$ Hz,1H),7.72(d, $J=8.4$ Hz,1H),8.15(brs,1H,NH); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ :25.6,26.0,27.2,27.6,31.7,36.8,43.1,52.1,52.6,57.1,110.8,114.5,119.1,119.3,121.7,122.6,127.9,135.3,168.6,169.3。

2-[(3-吡啶基)-新戊基甲基]丙二酸二甲酯(4d):淡黄色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3405,3056,1712; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ :0.86(t, $J=7.7$ Hz,3H),1.11~1.42(m,8H),3.42(s,3H),3.46(s,3H),3.88(dt, $J=10.2$ Hz, $J=3.2$ Hz,1H),4.94(d, $J=10.2$ Hz,1H),7.02~7.86(m,5H),8.15(brs,1H,NH); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3), δ :14.3,22.5,33.0,33.6,35.6,38.9,52.2,57.8,110.8,111.2,118.7,119.5,121.7,124.2,129.1,137.2,169.2,170.0。

2-[(3-吡啶基)-苯基甲基]丙二酸二甲酯(4e):白色固体。IR(KBr), σ/cm^{-1} :3412,3049,1717; ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ :3.64(s,3H),3.68(s,3H),4.32(d, $J=11.6$ Hz,1H),5.14(d, $J=11.6$ Hz,1H),6.96(t, $J=8.2$ Hz,1H),7.12(t, $J=8.2$ Hz,1H),7.12~7.56(m,8H),8.17(brs,1H,NH);

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 41.2, 51.8, 52.4, 57.6, 110.2, 111.4, 118.7, 119.1, 121.3, 124.2, 126.3, 127.9, 128.6, 129.2, 136.0, 137.2, 168.8, 169.4。

2-[(3-吡啶基)-4-硝基苯基甲基]丙二酸二甲酯 (**4f**): 粉红色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3404, 3061, 1715, 1556, 1352; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.66 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 4.30 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.12 ~ 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, indole-CH), 7.76 ~ 8.21 (m, 8H), 8.26 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 38.6, 52.3, 57.5, 110.2, 111.6, 119.6, 120.1, 120.6, 121.7, 123.5, 125.8, 127.2, 128.8, 132.5, 138.4, 144.7, 150.3, 169.0, 169.4。

2-[(3-吡啶基)-4-羟基苯基甲基]丙二酸二甲酯 (**4g**): 淡黄色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3600 (br), 1711; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.62 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.64 ~ 7.52 (m, 9H), 7.94 (brs, 1H, OH), 8.17 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 38.6, 52.3, 57.5, 110.2, 111.6, 119.6, 120.1, 120.6, 121.7, 123.5, 125.8, 127.2, 128.8, 132.5, 138.4, 144.7, 150.3, 169.0, 169.4。

2-[(3-吡啶基)-4-氟苯基甲基]丙二酸二甲酯 (**4h**): 淡黄色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3404, 3052, 1711; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.62 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 4.22 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 11.8$ Hz), 7.08 ~ 7.67 (m, 9H), 8.20 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 38.3, 52.3, 57.9, 110.3, 111.1, 117.6, 118.3, 120.2, 121.5, 125.5, 128.6, 128.7, 129.4, 138.2, 142.0, 142.1, 155.5, 162.0, 168.6, 169.5。

2-[(3-吡啶基)-4-氯苯基甲基]丙二酸二甲酯 (**4i**): 白色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3410, 3046, 1713; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.65 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 4.28 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.02 ~ 7.62 (m, 9H), 8.15 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 38.2, 52.1, 57.6, 110.3, 111.4, 119.1, 120.2, 121.7, 122.7, 122.8, 125.6, 129.0, 129.6, 130.2, 130.3, 137.8, 144.9, 168.9, 169.4。

2-[(3-吡啶基)-3-硝基苯基甲基]丙二酸二甲酯 (**4j**): 浅褐色固体。IR (KBr), σ/cm^{-1} : 3404, 3056, 1715, 1556, 1361; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ : 3.66 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 4.27 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.16 ~ 8.20 (m, 9H), 8.29 (brs, 1H, NH); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ : 38.5, 52.6, 57.5, 110.3, 111.8, 119.9, 120.4, 120.9, 121.3, 123.6, 125.8, 127.2, 128.8, 132.8, 138.3, 144.9, 150.4, 169.0, 169.2。

2 结果与讨论

2.1 较佳反应条件的筛选

以苯甲醛 (**3e**)、吡啶 (**1**) 和丙二酸二甲酯 (**2**) 为探针反应, 对反应条件进行了优化 (表 1), 考察了不同溶剂、无溶剂、催化剂、反应时间和反应温度对反应的影响。从表 1 可以看出, 以 *D, L*-脯氨酸、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{KH}_2\text{PO}_4$ 、 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 和 SnO 4 种催化剂中, 以 *N, N*-二甲基甲酰胺 (DMF) 为溶剂时, SnO 的催化效果最好 (表 1 中 Entry 4)。此反应在极性非质子溶剂优于其它类型的溶剂, 实验证明在 DMF、二甲基亚砜 (DMSO)、*N, N*-二甲基乙酰胺 (DMAC) 溶剂中均有很好的反应收率 (表 1, Entry 4), 乙腈 (CH_3CN)、四氢呋喃 (THF) 和 1,4-二氧六环 (1,4-Dioxane) 的反应效果较差, 但在无溶剂条件下收率最高 (表 1, Entries 4 ~ 15)。对反应温度和反应时间进行了优化的结果表明, 最佳反应温度为 80 $^{\circ}\text{C}$, 最佳反应时间为 6 h。通过以上条件实验, 较优反应条件是: SnO 为催化剂、催化剂用量 (摩尔分数) 为 10% (以丙二酸二甲酯为计), 无溶剂条件下, 反应原料 (吡啶、苯甲醛、丙二酸二甲酯) 的物质的量之比为 1:1:1, 反应温度为 80 $^{\circ}\text{C}$, 反应时间为 6 h。

表 1 2-[(3-吡啶基)-苯基甲基]丙二酸二甲酯(4e)的合成条件优化

Table 1 Optimization of reaction conditions for synthesizing dimethyl 2-[(indol-3-yl)-phenylmethyl] malonate (4e)

Entry	Solvent	Catalyst	Molar fraction of catalyst/%	Temperature/℃	Time/h	Yield ^a /%
1	DMF	<i>D,L</i> -Proline	10	100	6	63
2	DMF	Cu(OAc) ₂ /KH ₂ PO ₄	10	100	6	54
3	DMF	Yb(OTf) ₃	10	100	6	62
4	DMF	SnO	10	100	6	68
5	DMSO	SnO	10	100	8	65
6	DMAC	SnO	10	100	8	60
7	CH ₃ CN	SnO	10	Reflux	8	51
8	THF	SnO	10	Reflux	8	46
9	1,4-Dioxane	SnO	10	Reflux	10	42
10	None	SnO	10	100	6	71
11	None	SnO	6	100	8	59
12	None	SnO	8	80	8	64
13	None	SnO	12	80	7	71
14	None	SnO	10	80	6	74
15	None	SnO	10	60	8	70

Reaction conditions: benzaldehyde (5 mmol), indole (5 mmol), dimethyl malonate (5 mmol), solvent (15 mL) or solvent-free conditions; a. isolated yield.

2.2 反应底物的拓展

利用所得的最优反应条件,对反应底物进行了拓展,通过改变不同醛与吡啶、丙二酸二甲酯进行三组分缩合反应,合成了 10 种 2-[(3-吡啶基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物(4a~4j)(表 2)。从表 2 数据可看出,以氧化亚锡为催化剂,在无溶剂条件下,无论是脂肪醛还是芳香醛反应均可以顺利进行,并以 58%~74% 的较高收率得到相应的 2-[(3-吡啶基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物。芳香醛的反应活性和反应速率高于脂肪酸醛。例如:异丁醛反应 8 h 收率为 63%,而苯甲醛反应 6 h 收率为 74%。芳香醛的反应活性与羰基碳上的电子云密度和芳环上取代基的位置有关,当芳环上有吸电子取代基时,有利于反应的进行;当为给电子取代基时,不利于反应的进行,如当反应底物为对甲氧苯甲醛或 *N,N*-二甲基苯甲醛时仅能发生 Knoevenagel 缩合反应。

表 2 2-[(3-吡啶基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物的合成

Table 2 Synthesis of dimethyl 2-[(indol-3-yl)-methyl] malonate derivatives

Product	R	Yield ^a /%	Time/h	mp ^b /℃
4a	(CH ₃) ₂ CH	63	8	127~128(128~129 ^[8])
4b	(CH ₃ CH ₂) ₂ CH	59	8	141~143
4c	Cyclohexyl	61	8	144~146
4d	CH ₃ (CH ₂) ₄	60	8	139~141(138~140 ^[2])
4e	C ₆ H ₅	74	6	152~154(150~151 ^[2])
4f	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	71	5	146~148(146~148 ^[2])
4g	4-HO-C ₆ H ₄	58	7	171~173(172~174 ^[2])
4h	4-F-C ₆ H ₄	62	4	158~160(158~159 ^[2])
4i	4-Cl-C ₆ H ₄	68	6	162~163(162~164 ^[8])
4j	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	66	7	148~151(147~149 ^[8])

Reaction conditions: benzaldehyde (5 mmol), indole (5 mmol), dimethyl malonate (5 mmol), SnO 10% (molar fraction), solvent-free conditions; a. isolated yield; b. melting points are uncorrected.

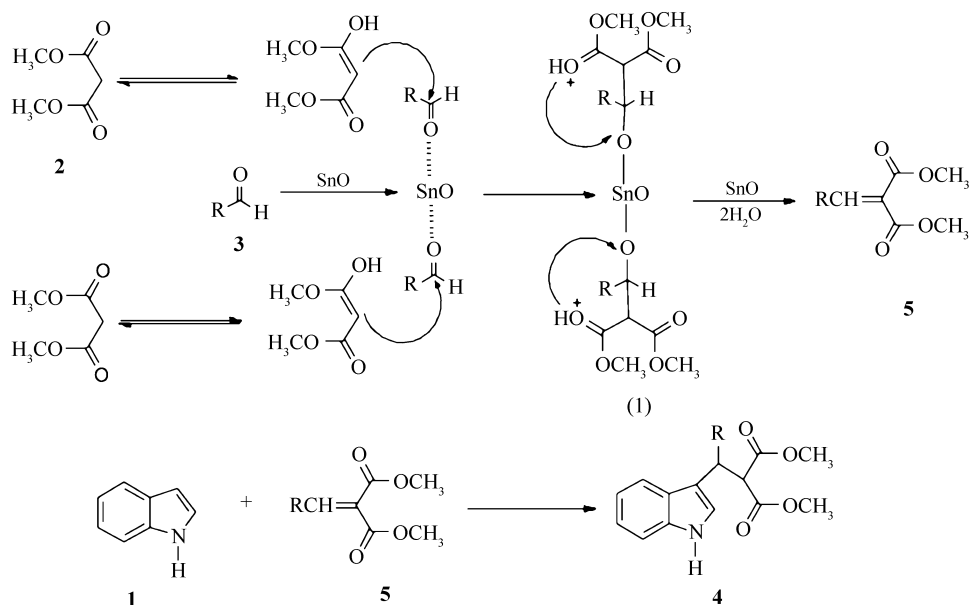
2.3 催化剂的回收利用

在较优的反应条件下,以苯甲醛、吡啶和丙二酸二甲酯为反应模型,考察了催化剂的重复使用性能,回收后的催化剂可以循环使用 6 次,且其催化活性没有显著降低,依次为 74%、73%、71%、70%、66% 和 63%。

2.4 氧化亚锡可能的催化机理

笔者以苯甲醛、吡啶和丙二酸二甲酯的反应为例说明三组分缩合反应可能的反应机理。氧化亚锡

具有催化氧化或还原反应的作用,SnO 中的锡的 Pauling 电负性为 1.7,对羰基电子具有较强吸引作用,使醛羰基碳具有更多的正电性,丙二酸二甲酯 **2** 就容易发生亲核加成,Sn 从 +2 改变为 +4 价,形成带有 2 个正电荷的中间体(1),再经质子转移,Sn 从 +4 改变为 +2 价,失水生成 SnO 和中间体 **5**。吡啶的 C-3 位有较高的电子云密度,可作为活泼的亲核试剂进攻中间体 **5** 带部分正电荷的 α -C,当芳环上有吸电子取代基时,其 α -C 的正电性增加,易被吡啶进攻发生亲核取代反应,同时,也有利于稳定同碳上带两个富电子环(吡啶基和丙二酸二甲酯)的结构;相反,给电子基团则使反应活性降低,产物 **4** 的稳定性降低,以致某些连有给电子基团的醛不能发生该反应。当 R 取代基的空间位阻效应强时,不利于吡啶的进攻,使反应收率降低或不能发生。可能的反应过程如 Scheme 2 所示。



Scheme 2 Possible mechanism for the synthesis of dimethyl 2-[(indol-3-yl)-methyl]malomate derivatives

3 结 论

无溶剂条件下,以氧化亚锡为催化剂,通过不同的醛、吡啶、丙二酸二甲酯三组分缩合反应合成了 10 种 2-[(3-吡啶基)-甲基]丙二酸二甲酯衍生物,此方法无溶剂污染、反应条件温和、操作简单。较优的反应条件是:无溶剂条件,以氧化亚锡为催化剂,催化剂用量为 10% (摩尔分数)(以丙二酸二甲酯为计),反应原料 $n(\text{吡啶}):n(\text{醛}):n(\text{丙二酸二甲酯}) = 1:1:1$,80 °C 反应 4 ~ 8 h,产品收率为 58% ~ 74%。

参 考 文 献

- [1] Gribble G W. Recent Developments in Indole Ring Synthesis-methodology and Applications[J]. *J Chem Soc, Perkin Trans I*, 2000, **7**: 1045-1075.
- [2] Francesco E, Salvatore G, Ornelio R. Ytterbium Triflate Catalyzed Synthesis of β -Functionalized Indole Derivatives[J]. *Tetrahedron Lett*, 2011, **52**(5): 568-571.
- [3] Janos G, Gabor P, Tamas N. Procedure for the Parallel Preparation of 3-Imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl-propionic Acid Derivatives Involving Meldrum's Acid[J]. *J Comb Chem*, 2005, **7**(5): 530-538.
- [4] Marcelo V H, Ingo K, Nayanede S. One-Pot, Three-Component Synthesis of 7-Azaindole Derivatives from *N*-Substituted 2-Amino-4-cyanopyrroles, Various Aldehydes, and Active Methylene Compounds[J]. *ACS Comb Sci*, 2012, **14**: 434-441.
- [5] Janos G, Gyorgy D, Ferenc D. Meldrum's Acid in Multicomponent Reactions: Applications to Combinatorial and Diversity-Oriented Synthesis[J]. *QSAR Comb Sci*, 2006, **25**(5): 439-448.
- [6] Yuji O, Hitoshi H, Osamu Y. Meldrum's Acid in Organic Synthesis. 1. A Convenient One-Pot Synthesis of Ethyl Indolepropionates[J]. *Tetrahedron Lett*, 1978, **20**: 1759-1762.
- [7] Csaba N, Laurent J, Janos S. A Convenient Synthesis of Conformationally Constrained β -Substituted Tryptophans[J]. *Tetrahedron*, 2000, **56**: 5479-5492.

- [8] Andrea R, Emmanuel D, Antonella F. $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$ -Promoted Three-Component Condensation Between Aromatic Heterocycles, Aldehydes, and Active Methylene Compounds[J]. *J Org Chem*, 2008, **73**(17):6824-8427.
- [9] Srivari C, Vidyavathi P, Gangireddy P. A Ligand-free Copper(II)-catalyzed Three-component Reaction in Poly(ethylene glycol) Medium: A Versatile Protocol for the Preparation of Selected 3-Indole Derivatives[J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, **53**:6223-6225.
- [10] Qu Y, Ke F, Xiang H, *et al.* Synthesis of 3-Indole Derivatives by Copper Sulfonate Salen Catalyzed Three-component Reactions in Water[J]. *Chem Commun*, 2011, **47**:3912-3914.
- [11] Eric F, Aaron M D, Bryan A K. $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ -Catalyzed Reactions of 5-Alkylidene Meldrum's Acids with Phenols: (One-Pot Assembly of 3,4-Dihydrocoumarins, 4-Chromanones, Coumarins, and Chromones[J]. *J Org Chem*, 2006, **71**(1):409-412.
- [12] Dumas A M, Seed A, Zorzitto A K, *et al.* A General and Practical Preparation of Alkylidene Meldrum's Acids[J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, **48**(40):7072-7074.
- [13] Goutam B, Suvankar D. *L*-Proline Catalyzed Multicomponent One-pot Synthesis of Gem-diheteroarylmethane Derivatives Using Facile Grinding Operation under Solvent-free Conditions at Room Temperature[J]. *RSC Adv*, 2014, **4**:7380-7388.
- [14] GUO Shengrong, YUAN Yanqin, Zhang Chunniu. Highly Efficient Catalyst-Free One-Pot Synthesis of Dithiocarbamates under Solvent-Free Conditions[J]. *Chinese J Org Chem*, 2012, **32**(5):907-914 (in Chinese).
郭圣荣, 袁艳琴, 张春牛. 无溶剂无催化剂条件下二硫代氨基甲酸酯衍生物的合成研究[J]. *有机化学*, 2012, **32**(5):907-914.
- [15] Lin C H, Xu Z H, Liao W L. Solvent-Free Synthesis of 5-Alkenyl-2,2-butyldiene-1,3-dioxane-4,6-diones under Ultrasonic Irradiation with *o*-Phthalimide-*N*-Sulfonic Acid as Catalyst[J]. *Int J Org Chem*, 2013, **3**:275-279.
- [16] LIU Xiongwei, PAN Bowen, GUO Fengmin, *et al.* Efficient Synthesis of Bis(indole) methanes under Solvent-free and Catalyst-free Conditions[J]. *Chinese J Appl Chem*, 2014, **31**(7):778-781 (in Chinese).
刘雄伟, 潘博文, 郭峰敏, 等. 双吲哚烷基类化合物在无催化剂和无溶剂条件下的高效合成[J]. *应用化学*, 2014, **31**(7):778-781.
- [17] CHEN Mao, YANG Maoli, ZHANG Fuqiang, *et al.* Esterification Catalyzed by Stannous Oxide[J]. *Chinese. J Org Chem*, 1990, **10**(1):86-90 (in Chinese).
陈锚, 杨茂利, 张富强, 等. 氧化亚锡催化酯化反应[J]. *有机化学*, 1990, **10**(1):86-90.
- [18] WANG Fang, ZHAO Yaoming, WANG Chaoyang. Direct Synthesis of Degradable Material Polylactic Acid-Polyethylene Glycol via Melt Copolymerization and Catalyzed by Stannous Oxide[J]. *Mater Rev*, 2005, **9**(2):118-122 (in Chinese).
王方, 赵耀明, 汪朝阳. 氧化亚锡催化直接熔融聚合法合成生物降解材料聚乳酸-聚乙二醇[J]. *材料导报*, 2005, **9**(2):118-122.

SnO Catalyzed Solvent-Free Synthesis of Dimethyl 2-[(Indol-3-yl)-methyl] malonate Derivatives

XU Zhaohui

(Chemistry and Chemical Engineering Department, Jiangxi Normal University, Nanchang 330027, China)

Abstract Ten dimethyl 2-[(indol-3-yl)-methyl] malonate derivatives were synthesized by three-component one-pot reaction of indole with aldehydes and dimethyl malonate under solvent-free condition in the presence of SnO as the catalyst. The yields ranged from 58% to 74%. The advantages of this method are no solvent pollution and mild reaction conditions. Furthermore, a mechanism for this condensation reaction was proposed and the relationship between reaction rate and substituent groups was also studied. All the compounds synthesized were confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and IR.

Keywords dimethyl [(indol-yl)-methyl] malonate; dimethyl malonate; SnO; aldehydes; solvent-free

Received 2014-10-30; Revised 2014-12-08; Accepted 2015-02-14

Supported by the National Science and Technology Project(No. 2001BA323C), the Graduate Innovation Foundation of Jiangxi Province(No. YC10A51)

Corresponding author: XU Zhaohui, associate professor; Tel/Fax: 0791-88507246; E-mail: gotoxzh@163.com; Research interests: research and development of fine petrochemicals and pharmaceutical intermediates