

吲哚衍生物的合成研究 进展

黄朝漫

浙江师范大学, 化学与生命科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2022年12月7日; 录用日期: 2023年3月3日; 发布日期: 2023年3月15日

摘要

吲哚是一种重要的精细化工原料, 广泛应用于农药工业中, 其应用研究一直经久不衰, 新的应用领域在不断地被开发出来。自1866年发现并对其进行表征以来, 人们一直致力于开发其高效制备方法和功能化。本文主要对吲哚较活泼的2号位点和3号位点进行研究说明, 综述了吲哚C-2和C-3的官能团化反应。

关键词

吲哚C-2官能团反应, 吲哚C-3官能团反应, 双官能团化反应

Progress in Synthesis of Indole Derivatives

Chaoman Huang

College of Chemistry and Life Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: Dec. 7th, 2022; accepted: Mar. 3rd, 2023; published: Mar. 15th, 2023

Abstract

Indole is an important fine chemical raw material, which is widely used in pesticide industry. Its application research has been enduring, and new application fields are constantly being developed. Since its discovery and characterization in 1866, people have been committed to developing efficient preparation methods and functionalization. In this paper, the active sites 2 and 3 of indole were studied, and the functionalization reaction of indole C-2 and C-3 was reviewed.

Keywords

Indole C-2 Functional Group Reaction, Indole C-3 Functional Group Reaction, Bifunctional Reaction

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

吲哚是一种重要的精细化工原料，广泛应用于农药工业中，其应用研究一直经久不衰，新的应用领域在不断地被开发出来。吲哚类化合物在自然界中广泛存在，大多具有生物活性，在农药、医药、染料、饲料、食品及添加剂等领域广泛应用，新的应用领域也在不断被开发出来[1]。由于其具有天然化合物所具有的环境友好性而受到广泛关注，吲哚类化合物成为国内外热点的杂环类化工原料，发展前景广阔。因此，自 1866 年发现并对其进行表征以来，人们一直致力于开发其高效制备方法和功能化[2]。

吲哚是重要的氮杂环化合物之一，其骨架不仅广泛存在药物分子中，而且在材料化学和有机合成中作为配体被广泛应用。由于吲哚结构具有独特的理化性质，其在药物和材料方面表现出很好的应用前景。例如，吲哚 C3 膦酰吲哚骨架 X-1 (如图 1) (DX899) 是一种新型第二代 NNRTIS (非核类逆转录抑制剂)，在抗 HIV 方面表现出优异的效能。磷酰胺 X-2 (如图 2) 作为一种新的先导化合物，它可以抑制水杨酸化酶的生物活性，而水杨酸化酶参与毒力相关的铁载体生物合成。因此越来越多的科学家关注并研究吲哚及其衍生物，而对于吲哚衍生物的合成，最有效的方法是吲哚官能团化[3]。

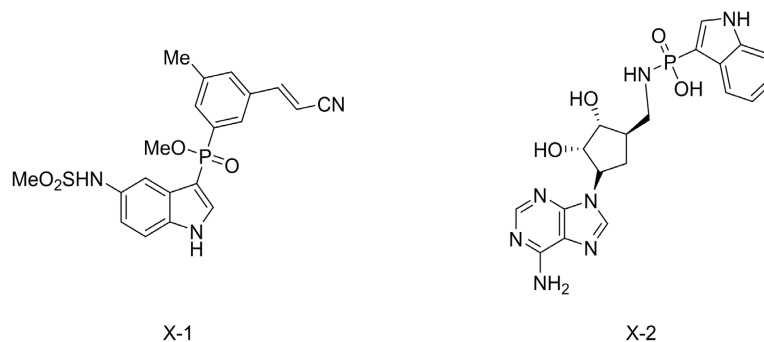


Figure 1. Indole C-2 alkylation reaction

图 1. 药物分子中的吲哚骨架

2. 吲哚 C-2 官能团化反应

2.1. 吲哚 C-2 烷基化反应

Benudhar Punji [4] 等人报道了通过单齿螯合辅助的镍催化的直接 C-2 烷基化。该方法允许将吲哚与各种未活化的伯烷基和第二烷基卤化物偶联，并具有足够的底物范围。这种独特的战略烷基化作用通过关键的 C-H 活化和烷基中间体进行[5]。

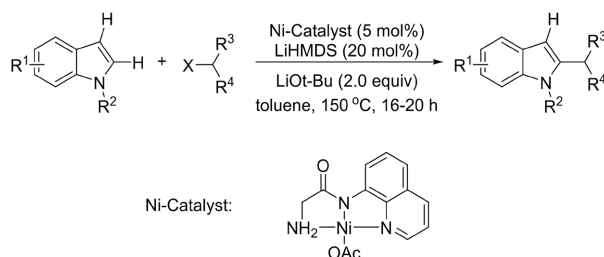


Figure 2. Indole C-2 alkylation reaction

图 2. 吲哚 C-2 烷基化反应

2.2. 吲哚 C-2 烯基化反应

Marino Petrini [6]等人报道了带有远官能团的烯烃通常在金属催化的 C-2 烯基化反应中产生中等的结果(如图 3), 通常异构化的烯丙基衍生物是该过程的最终产物从 N-(2-咪唑基)吲哚开始, 使用烯丙基和同烯丙基 N-酞酰胺以及 4-丁烯酸乙酯和 4-烯丙基甲醚可以获得满意的烯基化产物[7]。

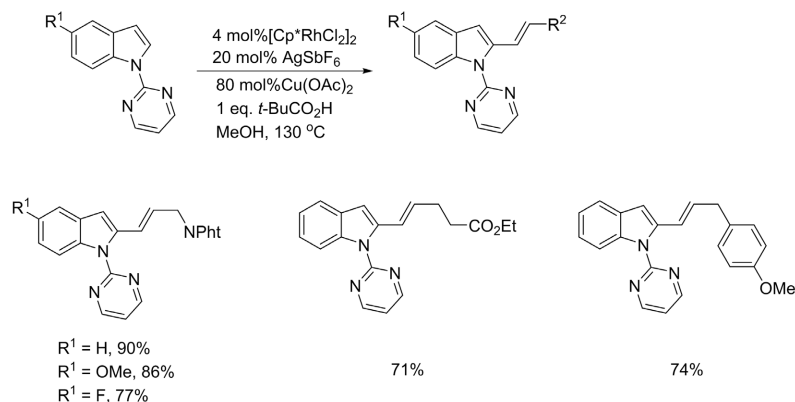


Figure 3. Indole C-2 alkenylation reaction

图 3. 吲哚 C-2 烯基化反应

2.3. 吲哚 C-2 芳基化反应

Utpal Bora [8]等人报道了采用碳负载钯作为可重复使用的多相催化剂, 在氧化剂存在的温和条件下, 实现了吲哚与芳基硼酸的直接 C(sp²)-H 键功能化。目前的方案在不借助任何配体或导向基团的情况下形成专属的 C-2 选择性产物。该方法(如图 4)提供了实质性的好处, 如在不使用任何配体或导向基团的情况下实现较高的 C-2 选择性, 以及催化剂的可重用性, 同时保持催化效率[9]。

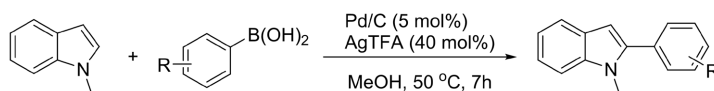


Figure 4. Indole C-2 arylation reaction

图 4. 吲哚 C-2 芳基化反应

2.4. 吲哚 C-2 二氟甲基化反应

Kai Guo [10]等人报道了以二氟甲基亚磺酸钠(Na₂SO₂HCF₂)为二氟甲基基团源, Cu(II)配合物为催化剂, 建立了一种新型高效的高选择性吲哚衍生物 C-2 二氟甲基化反应方法。在这种转化过程中, 各种底

物都具有良好的耐受性, [11]并以中等至良好的收率获得了所需的产品。此外, 含有吲哚环的生物活性分子在后期的 C-2 二氟甲基化反应收率较高。该反应(如图 5)具有官能团适配性好、底物范围广、C-2 选择性良好等特点。

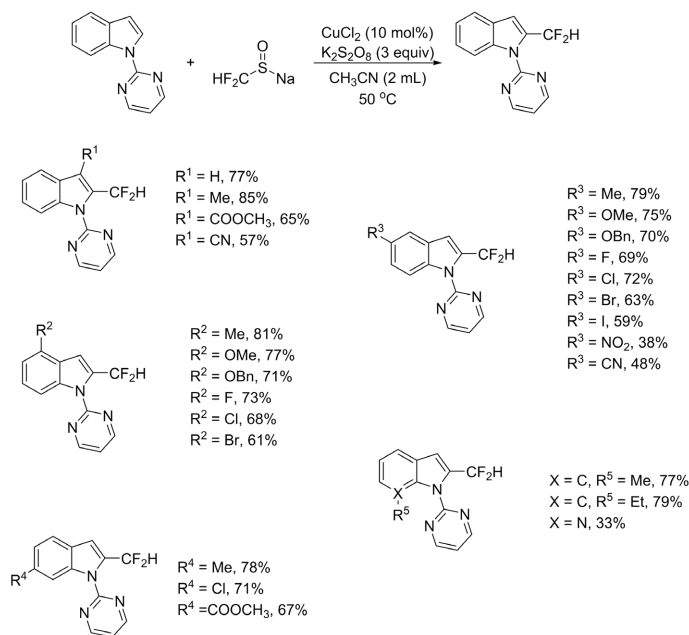


Figure 5. Indole C-2 difluoromethylation reaction
图 5. 吲哚 C-2 二氟甲基化反应

2.5. 吲哚 C-2 硝化反应

Paridhi Saxena 和 Manmohan Kapur [12]报道了以经济无毒的六水合硝酸钴 $[\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ 为催化剂, 叔丁基亚硝酸盐(TBN)为硝基源, 对 3-取代吲哚进行温和高效的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 硝化反应。该方法(如图 6)提供了一种独特的方法, 涉及到位点选择性 C-N 键的形成, 以制备 C-2 取代硝基吲哚[13]。利用 t-Boc 作为可移动导向基团, 提高了该方法的综合效用。

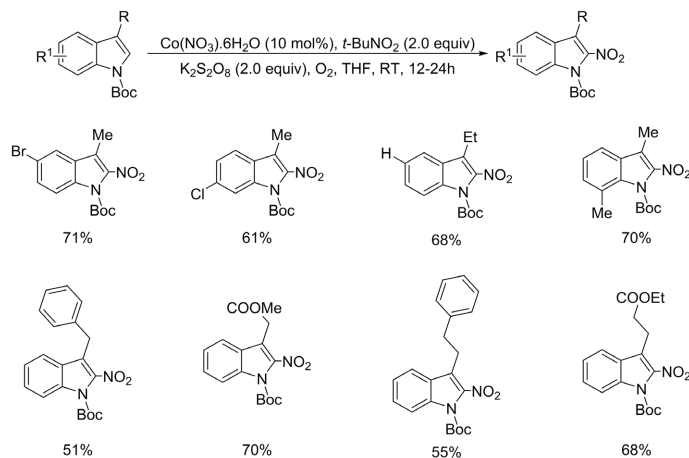


Figure 6. Nitration of indole C-2
图 6. 吲哚 C-2 硝化反应

3. 吲哚 C-3 官能团化反应

3.1. 吲哚 C-3 磺化反应

2017年, Chen 和 Fan [14]以玫瑰孟加拉为光敏剂, 通过可见光诱导光催化, 实现了吲哚与噻吩酚的 C-3 磺酰化反应(如图 7)。在实验结果的基础上, 提出了激发态红玫瑰能量转移产生单线态氧的反应机理。虽然 3-磺酰化产物的产率一般都是中等的, 但目前的合成方案与低催化剂负载提供了一个真正容易和温和的进入目标转化[15]。

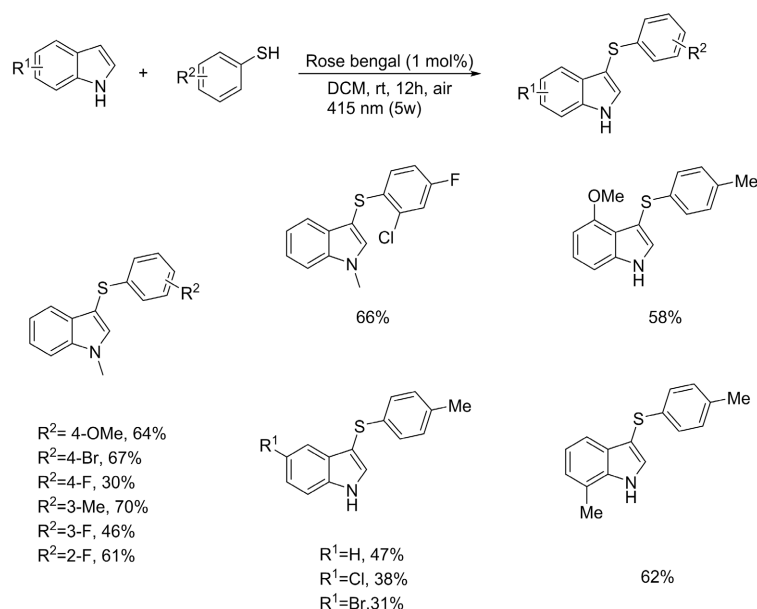


Figure 7. Indole C-3 sulfonation reaction
图 7. 吲哚 C-3 磺化反应

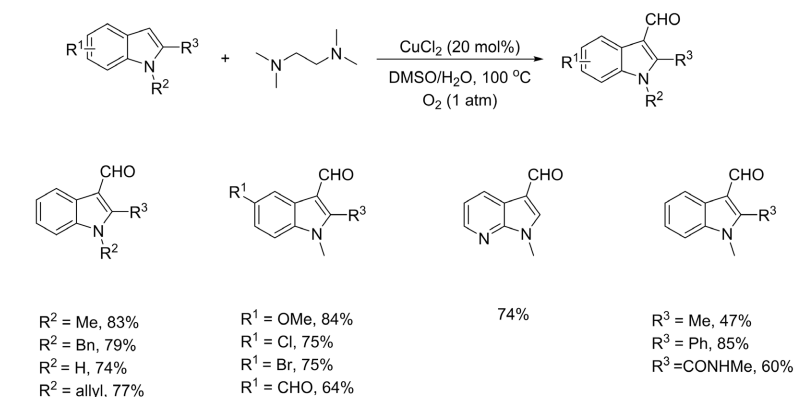
3.2. 吲哚 C-3 甲酰化反应

2012年, Cheng group [16]披露了以叔胺和分子氧为原料的铜催化吲哚 C-H 键的 C-3 甲酰化反应(如图 8), 补充了之前以苯胺为羰基源, 过量叔丁基过氧化氢(TBHP)为氧化剂的吲哚甲酰化反应[17]。在好氧甲酰化反应中, 四甲基乙二胺(TMEDA)作为碳源, DMSO 与水结合作为反应介质。铜催化剂的筛选结果表明, CuCl_2 能使甲酰化产物的转化率提高, 而其他催化剂如 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 CuF_2 和 $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ 则显著降低转化率。机理上, 通过铜(II)介导的 TMEDA 氧化形成亚胺离子, 将吲哚亲核加入亚胺离子, 然后与铜(II)进一步氧化, 随后水解得到最终产物。

3.3. 吲哚 C-3 氰化反应

3-氰基吲哚是合成抗菌、抗病毒和细胞毒性天然产物的关键中间体。因此, 在吲哚基序上直接引入氰化物功能是非常可取的。2010年, Wang Group 开发了以 $\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ 为氰化物源的钯催化吲哚直接氰化反应(Scheme 25) [18]。虽然钯(II)的氧化再生需要化学计量铜(OAc)₂, 但好氧条件促进了转化到良好的转化。特别地, 对于 2 取代的吲哚底物, 用 DMSO 代替 DMF, 并将碱从催化体系中去除。该方法(如图 9)允许广泛的功能化吲哚, 包括 N-烷基吲哚、N-芳基吲哚和 N-苄基吲哚。几个月后, Reddy 等人发现, 在空气条件下, 在 20 mol% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 40 mol% CuBr_2 的存在下, 吲哚与 CuCN 能顺利地氰化, 相应的

3-氰基吲哚产量范围广，且具有较高的区域选择性[19]。



mechanism:

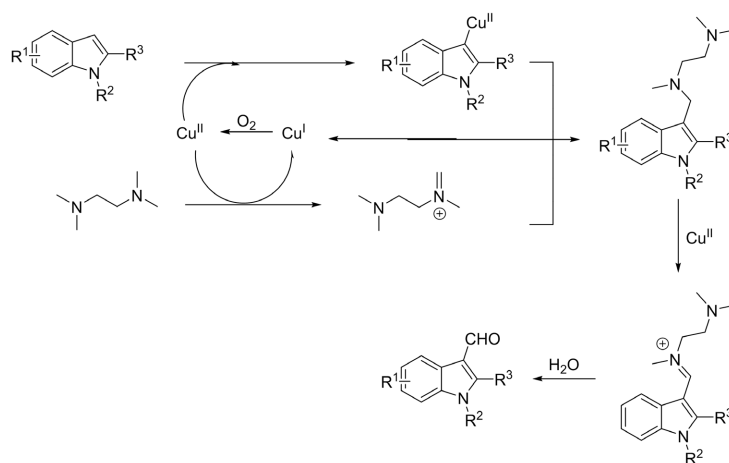


Figure 8. Indole C-3 formylation reaction

图 8. 吲哚 C-3 甲酰化反应

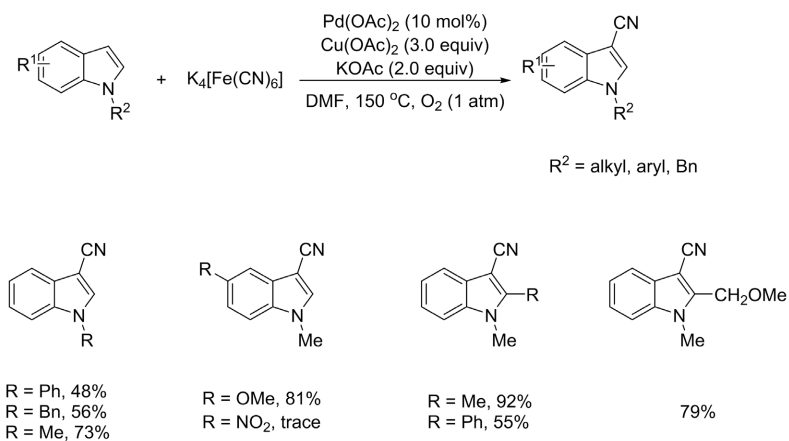


Figure 9. Indole C-3 cyaniding reaction

图 9. 吲哚 C-3 氰化反应

4. 吲哚 C-2 和 C-3 双官能团化反应

Bolin Zhu [20]等开发了一个钯催化的 N-(2-嘧啶基)吲哚与氟代咪酰氯化物的定向 C-2 和 C-3 双 C-H 功能化,一步合成多种具有潜在生物活性的氟化异加塞平类似物的方法(如图 10)。他们还尝试在定向 C-H 官能化反应中考虑氟代咪酰氯作为一种新型合成物。结果,各种氟化异加塞平类似物以高达 96% 的收率得到,为合成多种具有潜在生物活性的氟化异密对苯二酚类似物提供了新的方向。

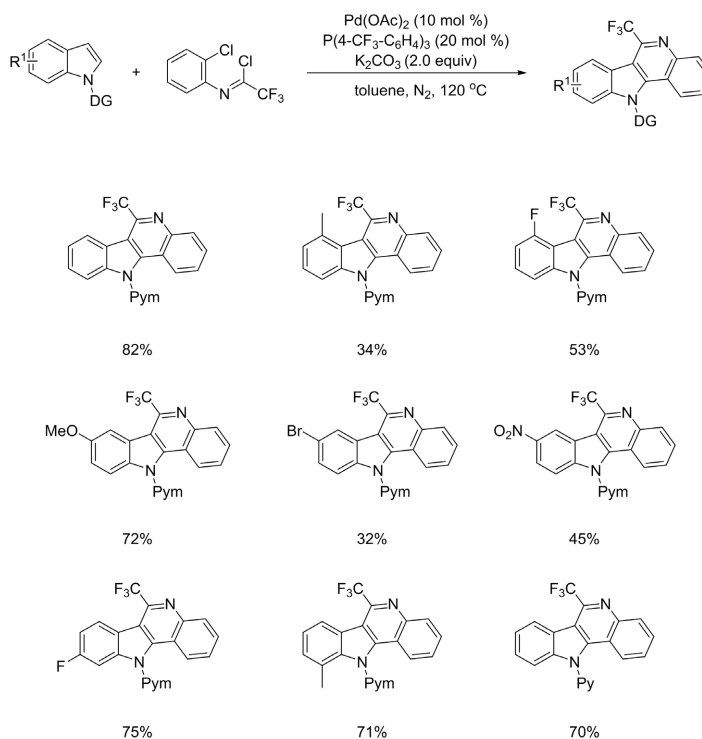


Figure 10. Difunctional reaction of indole C-2 and C-3

图 10. 吲哚 C-2 和 C-3 双官能团化反应

2020 年, Bin Wu [21]报道了轻度,无金属,高区域选择性的高价碘介导的 C-2 乙酰氧基化和 N-取代的吲哚与(二乙酰氧基碘)苯[PhI(OAc)₂]的 C-3 氧化。该反应(如图 11)涉及三个级联步骤。在该反应中使用的 PhI(OAc)₂ 的量在三种类型的产物(2a-4a)的结果中起关键作用。此外,已经开发了用 PhICl₂ 对 N-取代的吲哚进行温和且高度区域选择性的 C-2 氧化和 C-3 二氯化。广泛的研究,包括原位红外技术和 H₂O¹⁸ 进行标记实验以了解可能的反应机理。

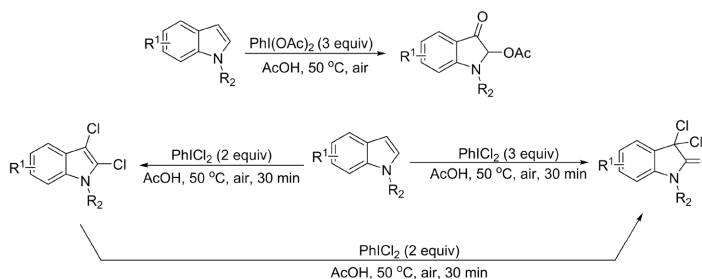


Figure 11. Difunctional reaction of indole C-2 and C-3

图 11. 吲哚 C-2 和 C-3 双官能团化反应

5. 总结

近年来该领域得到了显著的发展和完善, 吲哚的官能团化已成为吲哚衍生物合成中一种重要而有力的策略, 对吲哚 C-2 和 C-3 的研究依然存在潜在的价值。鉴于吲哚在分子科学中的丰富性和高频率使用, 吲哚衍生物的合成研究和应用会持续稳定发展。

参考文献

- [1] 江镇海. 吲哚及其衍生物在农药中的应用[J]. 农化市场十日讯, 2010(2): 17.
- [2] 梁诚. 杂环化合物系列报道之二吲哚及其衍生物开发前景广阔[J]. 化工文摘, 2003(5): 23.
- [3] Feng, Y.D., Zhang, H., Cheng, G.L. and Cui, X.L. (2014) Synthesis of Indole Derivatives via Domino Reactions. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, **34**, 1499-1508. <https://doi.org/10.6023/cjoc201403015>
- [4] Soni, V., Jagtap, R.A., Gonnade, R.G., *et al.* (2016) Unified Strategy for Nickel-Catalyzed C-2 Alkylation of Indoles through Chelation Assistance. *ACS Catalysis*, **6**, 5666-5672. <https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02003>
- [5] Ramalingam, B.M., Ramakrishna, I. and Baidya, M. (2019) Nickel-Catalyzed Direct Alkenylation of Methyl Heteroarenes with Primary Alcohols. *The Journal of Organic Chemistry*, **84**, 9819-9825. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01517>
- [6] Petrini, M. (2017) Regioselective Direct C-Alkenylation of Indoles. *Chemistry—A European Journal*, **23**, 16115-16151. <https://doi.org/10.1002/chem.201702124>
- [7] Wu, F., Xiao, L., Xie, H., *et al.* (2022) Rhodium (III)-Catalyzed Regioselective C (sp²)-H Activation of Indoles at the C4-Position with Iodonium Ylides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **20**, 5055-5059. <https://doi.org/10.1039/D2OB00722C>
- [8] Bhattacharjee, P., Boruah, P.K., Das, M.R., *et al.* (2020) Direct C-H Bond Activation: Palladium-on-Carbon as a Reusable Heterogeneous Catalyst for C-2 Arylation of Indoles with Arylboronic Acids. *New Journal of Chemistry*, **44**, 7675-7682. <https://doi.org/10.1039/D0NJ00735H>
- [9] Konwar, D., Bora, P., Chetia, B., *et al.* (2022) Heterogeneous Pd/C-Catalyzed Ligand-Free Direct C-2 Functionalization of Indoles with Aryl Iodides. *ChemistrySelect*, **7**, e202203009. <https://doi.org/10.1002/slct.202203009>
- [10] Zhang, D., Fang, Z., Cai, J., *et al.* (2020) The Copper (II)-Catalyzed and Oxidant-Promoted Regioselective C-2 Difluoromethylation of Indoles and Pyrroles. *Chemical Communications*, **56**, 8119-8122. <https://doi.org/10.1039/D0CC03345F>
- [11] Wu, X., Ma, G., Peng, X., *et al.* (2021) Photoredox Initiated Azole-Nucleophilic Addition: Oxo-Azolation of Gem-Difluoroalkenes. *Organic Chemistry Frontiers*, **8**, 4871-4877. <https://doi.org/10.1039/D1QO00701G>
- [12] Saxena, P. and Kapur, M. (2018) Cobalt-Catalyzed C-H Nitration of Indoles by Employing a Removable Directing Group. *Chemistry—An Asian Journal*, **13**, 861-870. <https://doi.org/10.1002/asia.201800036>
- [13] Jha, N., Khot, N.P. and Kapur, M. (2021) Transition-Metal-Catalyzed C-H Bond Functionalization of Arenes/Heteroarenes via Tandem C-H Activation and Subsequent Carbene Migratory Insertion Strategy. *The Chemical Record*, **21**, 4088-4122. <https://doi.org/10.1002/tcr.202100193>
- [14] Guo, W., Tan, W., Zhao, M., *et al.* (2017) Photocatalytic Direct C-S Bond Formation: Facile Access to 3-Sulfonylindoles via Metal-Free C-3 Sulfonylation of Indoles with Thiophenols. *RSC Advances*, **7**, 37739-37742. <https://doi.org/10.1039/C7RA08086G>
- [15] Liu, S., Zhao, F., Chen, X., *et al.* (2020) Aerobic Oxidative Functionalization of Indoles. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **362**, 3795-3823. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000285>
- [16] Chen, J., Liu, B., Liu, D., Liu, S. and Cheng, J. (2012) The Copper-Catalyzed C-3-Formylation of Indole C-H Bonds Using Tertiary Amines and Molecular Oxygen. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **354**, 2438-2442. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200345>
- [17] Wu, W. and Su, W. (2011) Mild and Selective Ru-Catalyzed Formylation and Fe-Catalyzed Acylation of Free (N-H) Indoles Using Anilines as the Carbonyl Source. *Journal of the American Chemical Society*, **133**, 11924-11927. <https://doi.org/10.1021/ja2048495>
- [18] Yan, G., Kuang, C., Zhang, Y. and Wang, J. (2010) Palladium-Catalyzed Direct Cyanation of Indoles with K₄[Fe(CN)₆]. *Organic Letters*, **12**, 1052-1055. <https://doi.org/10.1021/ol1000439>
- [19] Subba Reddy, B.V., Begum, Z., Jayasudhan Reddy, Y. and Yadav, J.S. (2010) Pd(OAc)₂-Catalyzed C-H Activation of Indoles: A Facile Synthesis of 3-Cyanoindoles. *Tetrahedron Letters*, **51**, 3334-3336. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.04.086>

-
- [20] Chen, C., Wang, Y., Shi, X., *et al.* (2020) Palladium-Catalyzed C-2 and C-3 Dual C-H Functionalization of Indoles: Synthesis of Fluorinated Isocryptolepine Analogues. *Organic Letters*, **22**, 4097-4102.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01159>
- [21] Xu, D., Sun, W.W., Xie, Y., *et al.* (2016) Metal-Free Regioselective Hypervalent Iodine-Mediated C-2 and C-3 Difunctionalization of N-Substituted Indoles. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 11081-11094.
<https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02078>