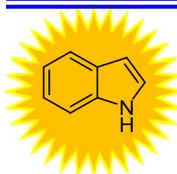


Синтез индолов под действием видимого света (микрообзор)

Алексей А. Феста^{1*}

¹ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: festa_aa@pfur.ru

Поступило 17.10.2017
Принято 21.12.2017



Обзор посвящен применению видимого света и фоторедокс-катализа для синтеза востребованного индольного цикла. Синтетические подходы сгруппированы по механизму действия катализатора. Цитируется литература начиная с 2012 г.

Введение

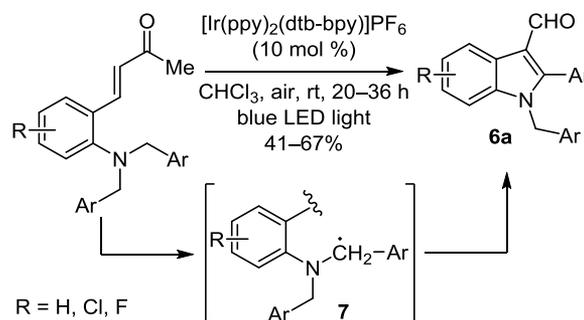
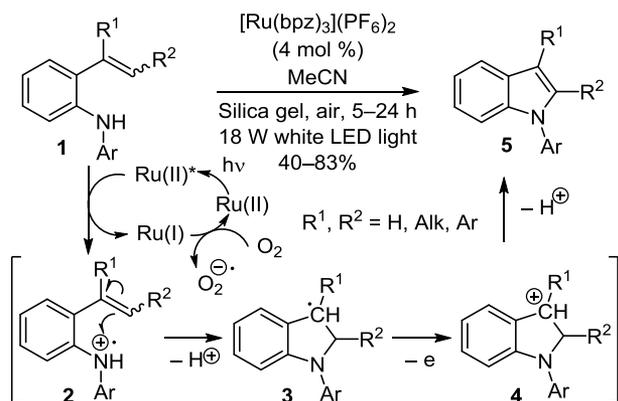
Присутствие индола в аминокислоте триптофан и, следовательно, широкое распространение его производных в природе сделало этот гетероцикл особенным для медицины и других наук.¹ Использование видимого света, легкодоступного и возобновляемого источника энергии, особенно в сочетании с фоторедокс-катализом нашло широкое применение в органической химии,² в том числе в синтезе гетероциклических соединений.³ Обзор посвящен применению видимого

света для синтеза индольного цикла, а подходы сгруппированы по механизму действия катализатора. Каталитический цикл, в котором фотовозбужденный катализатор восстанавливается, принято называть циклом восстановительного гашения, а в цикле окислительного гашения первоначально происходит окисление фотовозбужденного катализатора. В обзоре также приводятся примеры реакций, протекающих за счет переноса энергии или без использования фотокатализаторов.

Цикл восстановительного гашения фотокатализатора

Поглотив энергию света, фотокатализатор окисляет амин (одноэлектронный перенос) до соответствующего катион-радикала – высокорекреационноспособной частицы, претерпевающей дальнейшие превращения. При использовании 2-стирланилинов **1** катион-радикал **2**

может электрофильно присоединяться по двойной связи, а последующее окисление радикала **3** до катиона **4** и ароматизация позволяют получать *N*-арилзамещенные индолы **5**. Регенерация катализатора достигается за счет окисления кислородом воздуха.⁴ В условиях фоторедокс-катализа комплексами иридия при облучении синим светом могут быть получены 3-формил-⁵ и 3-ацилиндолы⁶ **6a, b**.



Алексей А. Феста родился в 1988 г. в Москве, Россия. В 2010 г. закончил химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, в 2013 г. защитил кандидатскую диссертацию в РУДН под руководством проф. Л. Г. Воскресенского. С 2013 г. – ассистент кафедры органической химии РУДН, с 2015 г. – старший преподаватель. Область научных интересов: химия гетероциклических соединений, domino-реакции в органическом синтезе.

Цикл восстановительного гашения фотокатализатора (окончание)

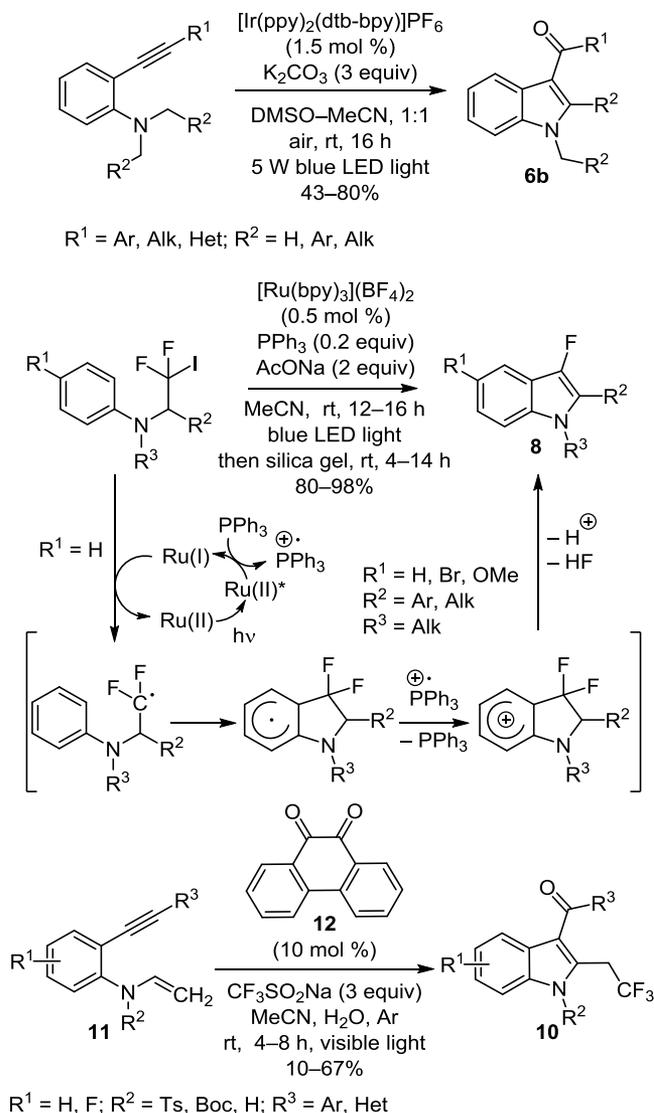
В этих случаях образование катион-радикалов из третичных аминов приводит к возникновению α -амино-радикалов **7**, которые циклизируются по кратной связи, а последующее окисление дает соответствующие индолы. Образование α -амино-радикалов также возможно за счет окислительного декарбокислирования *o*-алкинилзамещенных аминокислот.⁷

Группой Дильмана был разработан подход к синтезу 3-фториндолов **8** с использованием каталитического количества трифенилфосфина в качестве восстановительного гасителя.⁸ Фотовозбужденный рутениевый комплекс окисляет трифенилфосфин, превращаясь в сильный восстановитель Ru(I), который способен отдавать электрон галогенпроизводным.

Аналогично добавлением третичного амина и дегалогенированием инициируется образование 2-трифторметилиндолов **9**, которое протекает по цепному радикальному механизму.⁹

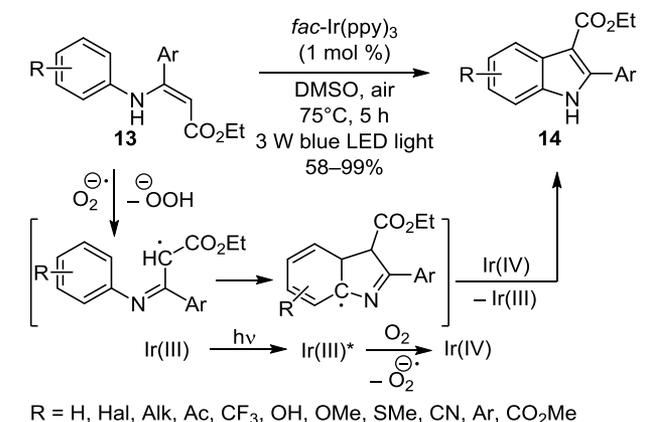


Трифторэтилзамещенные в положении 2 индолы **10** могут быть получены взаимодействием 2-алкинил-*N*-виниланилинов **11** в реакциях с трифторметансульфинатом натрия и 9,10-фенантренхиноном **12** в качестве фотокатализатора.¹⁰ Реакция протекает через присоединение трифторметильного радикала по двойной связи и образование α -амино-радикала, циклизирующегося по тройной связи.

**Цикл окислительного гашения фотокатализатора**

В возбужденном состоянии фотокатализатор является не только сильным окислителем, но и сильным восстановителем. Наличие в системе акцепторов электронов может привести к окислению катализатора в фотовозбужденном состоянии, превращая его в сильный окислитель.

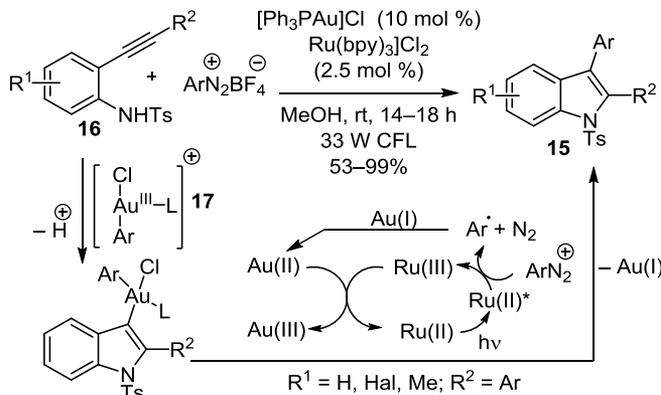
Енамины **13** при облучении синим светом в присутствии воздуха и иридиевого катализатора в ДМСО превращаются в соответствующие индолы **14** с отличными выходами.¹¹ Ранее для осуществления подобного превращения помимо фотокатализатора было необходимо добавление ацетата палладия¹² или кобалтоксида.¹³ Было показано, что протекание циклизации в присутствии только иридиевого комплекса возможно лишь при использовании ДМСО в качестве растворителя. Измеренные окислительные потенциалы в различных растворителях показали, что в ДМСО фотовозбужденный иридиевый катализатор Ir(III)* не



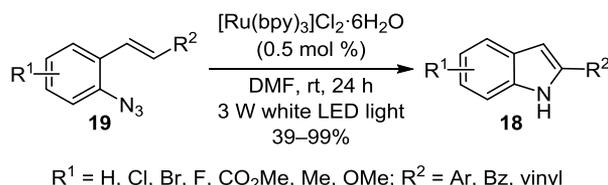
может окислить енамин, но восстанавливает кислород до анион-радикала супероксида $\text{O}_2^{\cdot-}$, который и проводит индолизацию.

Цикл окислительного гашения фотокатализатора (окончание)

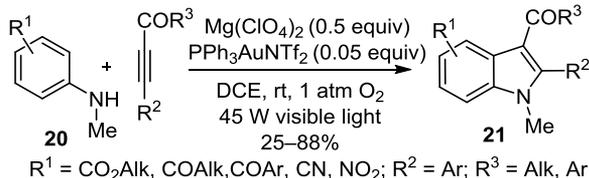
Использование комплекса золота вместе с рутениевым фотокатализатором, позволяет осуществлять синтез индолов **15** из диазониевых солей и *N*-тозил-этиниланилинов **16**.¹⁴ Диазониевая соль окисляет фотовозбужденный комплекс Ru(II)* до Ru(III), образуя арильный радикал Ar·, взаимодействие которого с комплексом золота Au(I) и последующим окислением комплекса Au(II) приводит к образованию координационно ненасыщенного комплекса Au(III) **17**, способного активировать тройную связь к внутримолекулярной циклизации. Восстановительное элиминирование завершает последовательность реакций, образуя целевой 3-арилированный индол **15** и Au(I).

**Реакции, протекающие за счет переноса энергии**

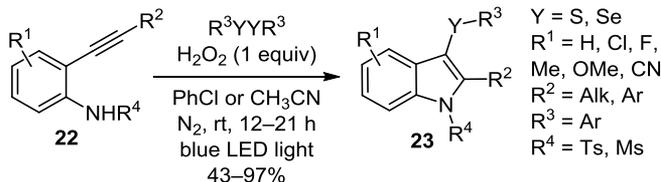
Незамещенные по положениям N-1 и C-3 индолы **18** могут быть получены за счет внутримолекулярной циклизации 2-стирилазидов **19**.¹⁵ Исследования механизма реакции показывают, что фотовозбужденный комплекс Ru(II) не способен окислить азид, но осуществляет перенос энергии, что приводит к выбросу азота и образованию нитрена, который внедряется по связи C–H.

**Реакции, протекающие без фотокатализатора**

N-Метиланилины **20** реагируют с активированными алкинами в присутствии катализатора Гагоша, перхлората магния и кислорода при облучении видимым светом, образуя *N*-метилиндолы **21**.¹⁶ Метод подходит для анилинов, содержащих акцепторные заместители. Целевые индолы с такими заместителями, как Cl, F и OMe, получить не удастся, также метод не подходит для получения *N*-незамещенных индолов. Предпола-



гается, что в результате Au-катализируемого гидроаминирования алкина образуется енамин, способный поглощать видимый свет и в фотовозбужденном состоянии окисляться кислородом до катион-радикала. Взаимодействие дисульфидов или диселенидов с *N*-тозил-2-этиниланилинами **22** в присутствии перекиси водорода и при облучении видимым светом приводит к образованию 3-сульфенил- и 3-селенилиндолов **23**.¹⁷



Материал подготовлен при поддержке программы РУДН 5-100, гранта РФФИ (15-33-70034 мол_а_мос) и гранта Президента РФ для молодых ученых (МК-5319.2016.3).

Список литературы

- (a) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, *91*, 1. (b) Chadha, N.; Silakari, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159.
- (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. (b) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075. (c) Parasram, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 6227.
- (a) Chen, J.-R.; Hu, X.-Q.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1911. (b) Boubertakh, O.; Goddard, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *15*, 2072. (c) Buden, M. E.; Bardagi, J. I.; Rossi, R. A. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*, 398.
- Maity, S.; Zheng, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9562.
- Zhu, S.; Das, A.; Bui, L.; Zhou, H.; Curran, D. P.; Rueping, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823.
- Zhang, P.; Xiao, T.; Xiong, S.; Dong, X.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3264.
- Gao, F.; Wang, J.-T.; Liu, L. L.; Ma, N.; Yang, C.; Gao, Y.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8533.
- Panferova, L. I.; Smirnov, V. O.; Levin, V. V.; Kokorekin, V. A.; Struchkova, M. I.; Dilman, A. D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 745.
- Dong, X.; Hu, Y.; Xiao, T.; Zhou, L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 39625.
- Jana, S.; Verma, A.; Kadu, R.; Kumar, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6633.
- Liu, W. Q.; Lei, T.; Song, Z.-Q.; Yang, X.-L.; Wu, C.-J.; Jiang, X.; Chen, B.; Tung, C. H.; Wu, L. Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3251.
- Zoller, J.; Fabry, D. C.; Ronge, M. A.; Rueping, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13264.
- Wu, C.-J.; Meng, Q.-Y.; Lei, T.; Zhong, J.-J.; Liu, W.-Q.; Zhao, L. M.; Li, Z.-J.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4635.
- Qu, C.; Zhang, S.; Du, H.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14400.
- Xia, X.-D.; Xuan, J.; Wang, Q.; Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2807.
- Cai, S.; Yang, K.; Wang, D. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2606.
- Shi, Q.; Li, P.; Zhang, Y.; Wang, L. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1322.