

# 吲哚及其衍生物的催化合成

石 雷 宋 巍 徐 杰<sup>#</sup>

(辽宁师范大学化学系 大连 116029 <sup>#</sup> 中国科学院大连化学物理研究所 大连 116023)

**摘 要** 概述了吲哚及其衍生物近 20 年来通过络合催化、酸催化及金属催化等方法合成的研究进展。其中 Pd、Zr、Ru、Rh 的络合催化剂,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ 、 $\text{HCO}_2\text{H}$ 、 $\text{SiO}_2\text{-CuO-MgO-Na}_2\text{O}$  等酸性催化剂, 以及 Raney Ni、Pd/C、Ag/SiO<sub>2</sub>、Cu/SiO<sub>2</sub> 等金属催化剂表现出较高的催化活性。

**关键词** 吲哚及其衍生物 络合催化 酸催化 金属催化

## Catalytic Synthesis of Indole and its Derivatives

Shi Lei, Song Wei, Xu Jie<sup>#</sup>

(Department of Chemistry, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

(<sup>#</sup> Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences Dalian 116023)

**Abstract** The research developments of the syntheses of indole and its derivatives in the fields of complex catalysis, acid catalysis and metallic catalysis during last 20 years were reviewed. The complex catalysts of Pd, Zr, Ru, Rh, the acid catalysts such as  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{HCO}_2\text{H}$ ,  $\text{SiO}_2\text{-CuO-MgO-Na}_2\text{O}$ , etc, and the metallic catalysts such as Raney Ni, Pd/C, Ag/SiO<sub>2</sub>, Cu/SiO<sub>2</sub>, etc, showed high catalytic activities.

**Key words** Indole and its derivatives, Complex catalysis, Acid catalysis, Metallic catalysis

吲哚及其衍生物是重要的有机原料和化工产品, 近年来引起了越来越多的化学家们的关注<sup>[1~3]</sup>。其用途除了可以用作香料、合成染料外, 还可以用作植物生长剂和饲料添加剂, 促进植物长根、花芽形成、座果和提高粗饲料中蛋白质的利用率等。最近的研究结果表明, 吲哚衍生物还对治疗心血管病、糖尿病及肺癌等多种疑难病症有特效<sup>[4~6]</sup>, 因此合成吲哚及其衍生物有重要的应用价值。

近 20 年来, 有关吲哚及其衍生物的合成报道很多, 其中催化合成占据了相当的比例。本文概述了络合催化、酸催化及金属催化合成吲哚及其衍生物的研究进展, 并对各种方法进行了评价。

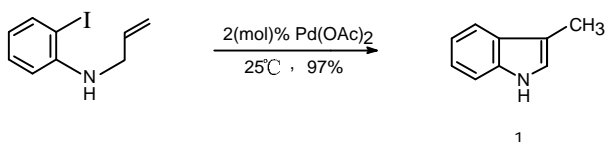
### 1 络合催化合成吲哚及其衍生物

通过络合催化合成吲哚及其衍生物可以得到较高收率的目标产物, 其催化剂主要包括钯、锆、钨和铑等金属有机化合物。

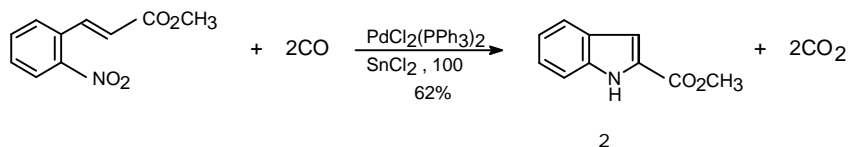
#### 1.1 钯催化剂

对于吲哚及其衍生物的合成来说钯催化剂的使用较多, 其催化剂主要有:  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  和  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  等金属有机化合物。其中最早使用的是  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  催化剂。1987

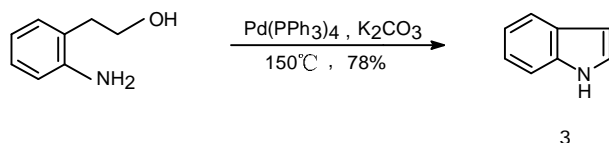
年 Larock 等<sup>[7]</sup>首次报道用  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  作催化剂合成了吲哚衍生物 **1**。



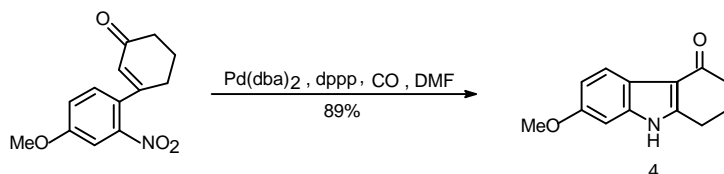
随后, Watanabe 等<sup>[8]</sup>报道用  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  可以催化合成吲哚衍生物 **2**, 但是产物收率相对较低, 只有 62%。



1996 年 Akihiro 等<sup>[3]</sup>又报道邻氨基苯乙醇用  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  作催化剂合成了吲哚 **3**。

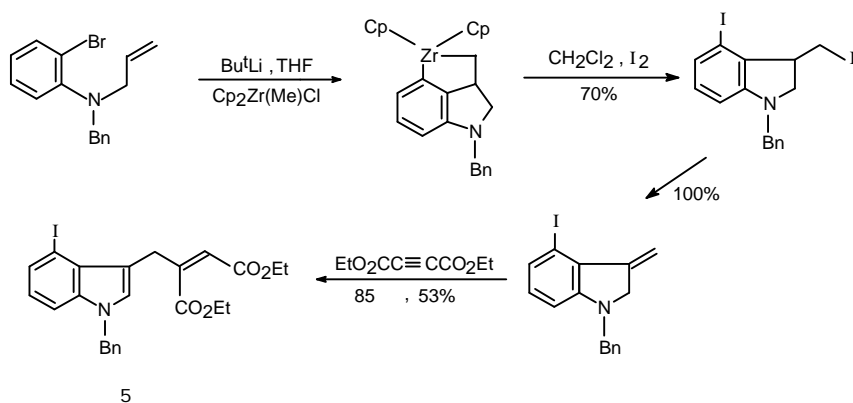


2002 年 Tricia 等<sup>[9]</sup>报道硝基苯化合物在钯的二亚苄基丙酮络合物  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  的催化下可以高效合成吲哚环化合物 **4**。

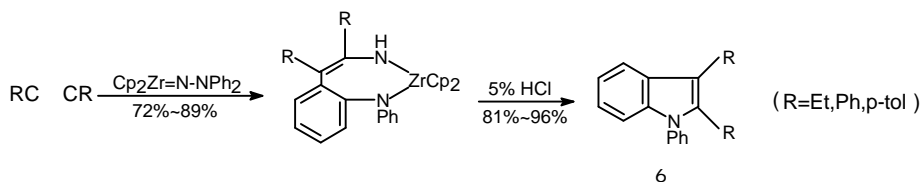


## 1.2 钼催化剂

金属有机钼化合物在吲哚及其衍生物的合成中其络合催化作用研究得比较透彻。它首先是与反应物络合生成一中间化合物, 然后再向下反应生成目标产物。例如, 1991 年 Buchwald 等<sup>[10]</sup>报道钼化合物与烯炔络合通过以下过程生成了吲哚衍生物 **5**。

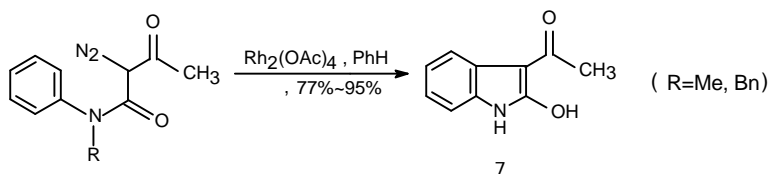


与此同时, Bergman 等<sup>[11]</sup>又报道锆化物  $\text{Cp}_2\text{Zr}=\text{N}-\text{NPh}_2$  与炔烃络合, 可高收率生成吲哚衍生物 **6**。

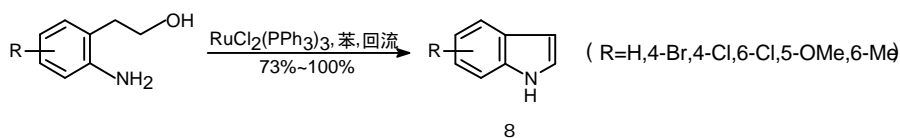


### 1.3 钪、铈催化剂

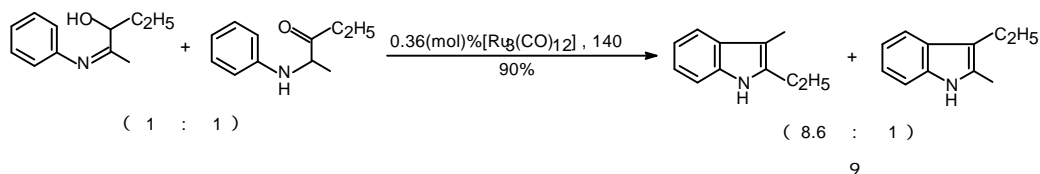
钪、铈催化剂在吲哚及其衍生物的合成中活性很高, 可以高收率地合成吲哚及其衍生物。例如, 1990 年 Etkin 等<sup>[12]</sup>报道用  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  催化剂能将重氮基化合物高收率地转化为 3-酰基吲哚 **7**。



1990 年 Watanabe 等报道用钌催化剂  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$  合成吲哚衍生物 **8**<sup>[13]</sup>, 其催化活性超过了铈催化剂<sup>[3]</sup>。



2001 年 Makoto 等<sup>[14]</sup>又报道络合物  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  也能催化吲哚衍生物的合成。使用 0.36(mol)% 的  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  催化剂可以得到 90% 的吲哚衍生物的混合物 **9**, 而且反应不需要溶剂, 催化剂可以在空气中使用。

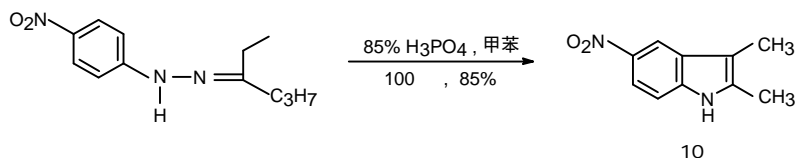


总之, 对于吲哚及其衍生物的合成来说, 铈、钨、钪和铈等金属有机催化剂的活性较高, 在温和条件下就可以得到高收率的目标产物。但是由于这类催化剂大多数制备复杂、价格昂贵, 而且与原料、产物难以分离, 因此工业应用受到了限制。

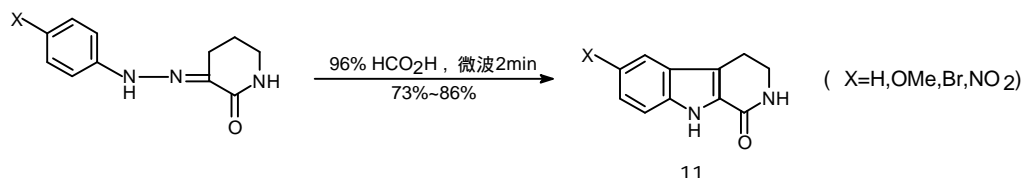
## 2 酸催化合成吲哚及其衍生物

### 2.1 液体酸催化剂

液体酸催化剂合成吲哚及其衍生物早已为人们所知<sup>[15]</sup>, 近年来在这方面增添了新的内容。1991 年 Katritzky 报道 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  与甲苯一起可以大大促进硝基吲哚 **10** 的生成<sup>[16]</sup>。



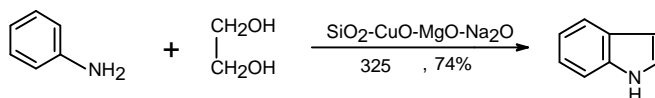
1992 年, Abramovitch<sup>[17]</sup>又报道 96% 的  $\text{HCO}_2\text{H}$  和微波作用可以有效地合成吲哚衍生物 11。



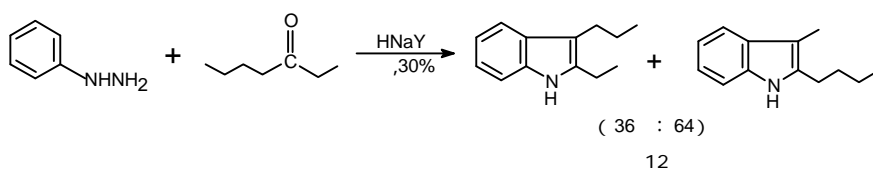
然而, 由于液体酸对设备腐蚀较大, 因此难以进行工业生产。

## 2.2 固体酸催化剂

在吲哚及其衍生物的合成中固体酸催化剂更为人们所青睐, 其原因是由于产物收率较高, 催化剂与产物的分离及后处理方便, 并且价格也比较便宜。近年来文献报道的固体酸催化剂有:  $\text{CdS}$ 、 $\text{PbI}_2$ 、 $\text{LaCl}_3$  和  $\text{SiO}_2\text{-CuO-MgO-Na}_2\text{O}$ <sup>[18-21]</sup>等。其中  $\text{SiO}_2\text{-CuO-MgO-Na}_2\text{O}$  催化剂的催化效果较好, 在  $325^\circ\text{C}$  的温度下便能得到 74% 的吲哚收率<sup>[21]</sup>。



1997 年, Kunkeler 等<sup>[22]</sup>又报道用分子筛  $\text{HNaY}$  作催化剂催化苯肼和 3-戊酮的反应, 得到了 30% 的吲哚异构体混合物 12。

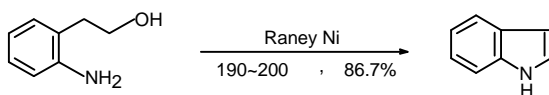


用固体酸催化剂催化合成吲哚及其衍生物优点较多, 但也有不足之处, 即催化剂失活较快, 反应几个小时产物收率即有明显下降。其原因是因为酸性催化剂容易产生积碳, 催化剂表面的活性中心数减少, 因此活性下降。解决这种失活的有效办法是: 在一定温度下, 通入含 2% 氧气的氮、氧混合气, 将催化剂表面上的积碳烧掉, 从而使其寿命延长。

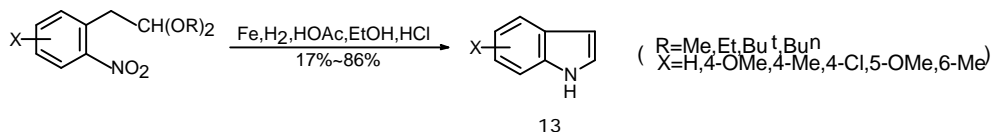
## 3 金属催化剂催化合成吲哚及其衍生物

### 3.1 非负载型金属催化剂

在吲哚及其衍生物的合成中, 非负载型金属催化剂要数 Raney Ni 型催化剂效果较好。1986 年 Ryuichi 等<sup>[23]</sup>报道在由邻氨基苯乙醇制备吲哚的反应中, 使用 Raney Ni 催化剂其吲哚收率达到了 86.7%。

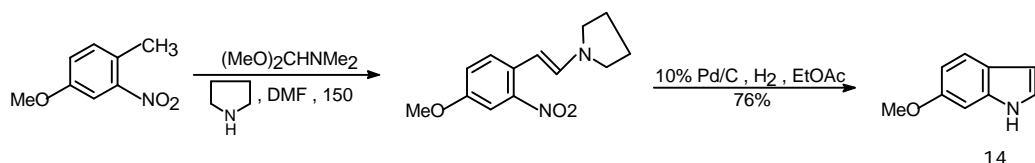


另外, 金属 Fe 也可以催化合成吲哚及其衍生物。1992 年 Miura 等<sup>[24]</sup>报道由硝基苯化合物出发, 用 Fe 作催化剂通过还原环化得到了一系列吲哚衍生物 13。

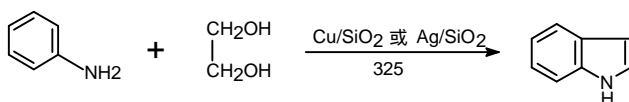


### 3.2 负载型金属催化剂

负载型金属催化剂主要有被负载的第Ⅷ族金属和 I B 族金属催化剂。其中第Ⅷ族金属催化剂中 Pd/C 用得比较多。比如 1986 年 Feldman 等<sup>[25]</sup>报道硝基苯化合物在 Pd/C 催化作用下经过还原环化合成了 6-甲氧基吲哚 14。



在 I B 族担载型金属催化剂中银和铜催化剂催化效果较好。近日, 笔者在苯胺和乙二醇一步催化合成吲哚的反应中, 用 Ag/SiO<sub>2</sub> 和 Cu/SiO<sub>2</sub> 作催化剂分别得到了 78% 和 88% 的吲哚收率<sup>[26,27]</sup>, 该结果达到并超过了已工业应用的 Ag/SiO<sub>2</sub>-ZnO 催化剂的最好结果<sup>[28]</sup>。



与络合催化、酸催化相比较, 金属催化合成吲哚及其衍生物的优点比较突出, 不仅表现在活性高、制备简单、价格低廉、原料和产物与催化剂易于分离, 而且无毒、无污染, 因此该类催化剂是合成吲哚及其衍生物的理想催化剂。

### 4 小结

综上所述, 吲哚及其衍生物近 20 年来在催化合成方面取得了不少进展, 催化剂的有效使用使人们比较容易地得到了各种需要的吲哚及其衍生物, 并使一些反应实现了工业化。随着人们对吲哚及其衍生物催化研究的不断深入, 今后一定会有更多的催化合成方法问世。

### 参考文献

- [1] L Shi, X P Wang, T X Cai. Chin. Org. Chem., 2001, 21(3): 200~204.
- [2] S Takatoshi, K Katsufumi, I Makoto. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1995, 68: 3665~3670.
- [3] A Yutaka, M Toshihiko, O Akihiro. Tetrahed. Lett., 1996, 37(51): 9203~9206.
- [4] D Barriault, M C Tournaire, M Troupel et al. PCT Int. Appl. WO:98 03, 869, 1998.
- [5] R L Dow, K M Lundy. Eur. Pat. Appl. EP: 822, 185, 1998.

- [6] N T Telang, M Katdare, H L Bradlow et al. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1997, 216(2): 246~249.
- [7] R C Larock, S Babu. *Tetrahed. Lett.*, 1987, 28:5291~5294.
- [8] M Akazome, T Kondo, Y Watanabe. *J. Org. Chem.*, 1994, 59: 3375~3380.
- [9] L S Tricia, C G S Björn. *Tetrahed. Lett.*, 2002, 43(9): 1621~1624.
- [10] J H Tidwell, D R Senn, S J Buchwald. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113: 4685~4686.
- [11] P J Walsh, M J Carneg, R G Bergman. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113: 6343~6345.
- [12] N Etkin, S D Babu, C J Fooks et al. *J. Org. Chem.*, 1990, 55: 1093~1096.
- [13] Y Tsuji, S Kotachi, Y Watanabe et al. *J. Org. Chem.*, 1990, 55: 580~584.
- [14] T Makoto, O Mitsuru, H Masaaki et al. *Tetrahed. Lett.*, 2001, 42(23): 3865~3868.
- [15] E Fischer, F Jourdan. *Chem. Ber.*, 1883, 16: 2241.
- [16] A R Katritzky, S Rachwal, S Bayyuk. *Org. Prep. Proc. Int.*, 1991, 23: 357~363.
- [17] R A Abramovitch, A Dulman. *Synlett.*, 1992, 795~797.
- [18] A Yamauchi, S Iguchi, S Morita et al. *Eur. Pat. Appl. EP*:187, 501, 1986.
- [19] M Imanari, T Seto. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* : 61 134, 369, 1986.
- [20] M Imanari, T Seto. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* : 60 243, 067, 1985.
- [21] T Kasuga, K Takamura, U Takagi et al. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*: 6 184, 106, 1994.
- [22] P J Kunkeler, M S Rigutto, H Bekkum et al. *Stud. Sur. Sci. Catal.*, 1997, 105B: 1269~1273.
- [23] S Ryuichi, I Kazuhisa, K Yashuki. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*: 61 134, 370, 1986.
- [24] T Izumi, M Soutome, T J Miura. *Heterocycl. Chem.*, 1992, 29: 1925~1928.
- [25] P L Feldman, H Rapoport. *Synthesis*, 1986, 735~737.
- [26] L Shi, J M Sun, T X Cai et al. *Chin. Chem. Lett.*, 2002, 13(3): 211~212.
- [27] L Shi, X P Wang, T X Cai et al. *Chin. J. Catal.*, 2001, 22(5): 413~415.
- [28] T Honda, M Kotani. *Eur. Pat. Appl. EP*: 427, 287, 1991.