



2-ფენილინდოლების სინთეზის უახლესი ასპექტები (მიმოხილვითი სტატია)

ა. ცუსქირიძე*, მ. ტურიაშვილი, ი. ჩიკვაძე

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი
armaz.tsutskiridze9062@ens.tsu.edu.ge

რეზიუმე

2-ფენილინდოლის ბუნებრივი და სინთეზური წარმოებულები ხასიათდებიან საინტერესო ბიოლოგიური აქტიურობით. ბევრი მათგანი წარმატებით გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში სხვადასხვა დანიშნულების პრეპარატების სახით. აქედან გამომდინარე, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება მისი ახალი წარმოებულების სინთეზს, რისთვისაც მუშაობა იქნა კლასიკურ რეაქციებზე დაფუძნებული მრავალი მეთოდი, რომლებიც განხილულია რამდენიმე მიმოხილვამ, უკანასკნელი გამოქვეყნდა 2004 წელს. მომდევნო პერიოდში 2-ფენილინდოლების სფეროს მიეძღვნა ბევრი მაღალციტირებადი პუბლიკაცია, რომლებშიც აღწერილია ბოლო დროს ძალზედ პოპულარული და ეფექტური გარდამავალ მეტალთა კომპლექსებით კატალიზირებადი რეაქციებზე დაფუძნებული სინთეზები. ამ სინთეზების საფუძველზე შემუშავდა ინდოლის ბირთვის სინთეზის მრავალმხრივ მოხერხებული თანამედროვე მეთოდები. წინამდებარე პუბლიკაციის ძირითადი ინტერესი სწორედ ამ მეთოდების მიმოხილვაა. სტატიაში კრიტიკულად არის განხილული აღწერილი მეთოდების თავისებურებანი. ნაჩვენებია, რომ მეტალორგანულმა კატალიზმა, სტეიომეტრულმა მეტალორგანულმა სინთეზმა და ფოტოკატალიზმა მნიშვნელოვნად გაამარტივა ორგანულ ნაერთთა სინთეზი და ფუნქციონალიზაცია. აღსანიშნავია, რომ გარდაქმნები ხშირად არ საჭიროებენ მრავალი ტიპის ფუნქციური ჯგუფების დაცვას, ამასთან, რიც შემთხვევებში გავრდილია ატომთა ეკონომია. დასაბუთებულია ამ მეთოდების პერსპექტიულობა, მრავალი მნიშვნელოვანი ნაერთთა კლასის, მათ შორის 2-ფენილინდოლების მისაღებად.

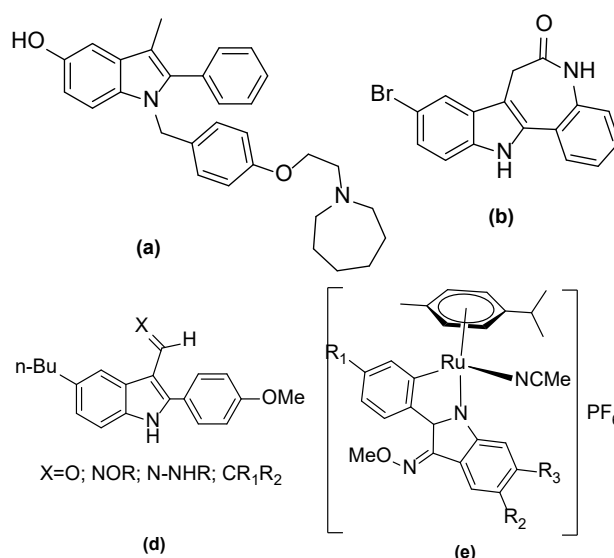
საკვანძო სიტყვები: ინდოლი, ციკლიზაცია, 2-არილინდოლები, კატალიზი

2-ფენილინდოლის მრავალი ბუნებრივი და სინთეზური წარმოებულები ხასიათდება საინტერესო ბიოლოგიური აქტიურობით და წარმატებით გამოიყენება სამედიცინო პრაქტიკაში სხვადასხვა დანიშნულების პრეპარატების სახით. ბოლო წლებში დანერგილი ნაერთებიდან აღსანიშნავია: ბაზედოქსიფენი (a) - პოსტკლიმაქსური ოსტეოპოროზის მკურნალობა [1], კენპაულონი (b) კისტოზური ფიბროზის საწინააღმდეგო პრეპარატი [2], c ტიპის ნაერთები ხელს უწყობენ სუბგენომური C-ჰეპატიტის ვირუსის რნმ-ის რეპლიკაციის ინჰიბირებას [3], d ტიპის ნაერთები ძლიერი ანტისიმსივნური აგენტებია [4,5], მაღალ ანტისიმსივნურ აქტიურობას ავლენენ აგრეთვე ნახევრადსენდვიჩური, მეტალოცენის ტიპის 2-ფენილინდოლები e [6].

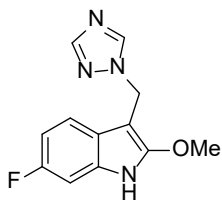
სურათი 1-ზე ასახულია ბიოლოგიურ სისტემაში 2-ფენილინდოლის ტიპის ანტისიმსივნური აგენტის (f) მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი [7]. (f) ნაერთი არომატაზას ინჰიბირებით წარმატებით ებრძვის ჰორმონდამოკიდებულ სიმსივნეს, მას აქვს დაბალი ციტოტოქსიკურობა [7].

აღსანიშნავია, რომ 2-ფენილინდოლების ზოგიერთ წარმომადგენელს g გააჩნია წამალრეზისტენტულ

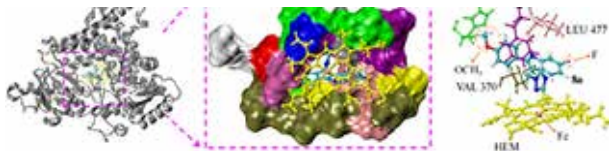
სიმსივნის უჯრედებთან ბრძოლის უნარი [8].



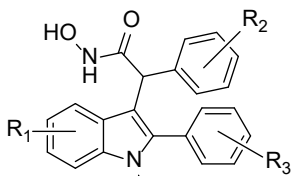
მიკროორგანიზმებს გააჩნიათ მრავალი წამლის მიმართ რეზისტენტობის (MDR) უნარის გამოშვების უნივერსალური მექანიზმი, რომლის დახმარებითაც წინააღმდეგობას უწევენ ანტიმიკრობული პრე-



(f)



სურათი 1. ბიოლოგიურ სისტემაში 2-ფენილინდოლის ტიპის ანტისიმსივნი აგენტის (f) მოქმედების მოლეკულური მექანიზმი [7].

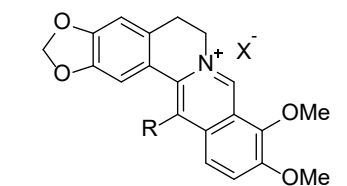


(g)

პარატების ფართო სპექტრს. ჰიდროფობული კატიონები საუკეთესო სუბსტრატებია, რომლებსაც შეუძლიათ თავი აარიდონ ამ თავდაცვით მექანიზმს. ტრანსმემბრანული პოტენციალის ზემოქმედების გამო დადებითად დამუხტული ნაწილაკები გროვდებიან უჯრედში, რაც საფრთხეს უქმნის მიკრობების სიცოცხლეს. ამ ტიპის ჰიდროფობული კატიონის კარგი მაგალითია ძლიერი ანტისეპტიკი ბენზილტრიამონიუმის ქლორიდი.

ალკალიდი ბერბერინიც მსგავს ნივთიერებებს მიეკუთვნება. ბერბერინის ნაწარმებსაც აღმოაჩნდათ მსგავსი თვისება. ამ ნაერთების მოლეკულაში გაერთიანებულია ანტიმიკრობული პრეპარატის და MDR მექანიზმის ინჰიბიტორის ფრაგმენტები. მაგალითად პრეპარატი SS14 (h) ბერბერინზე 100-ჯერ უფრო აქტიური აღმოჩნდა [9]:

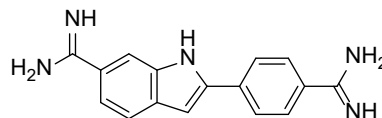
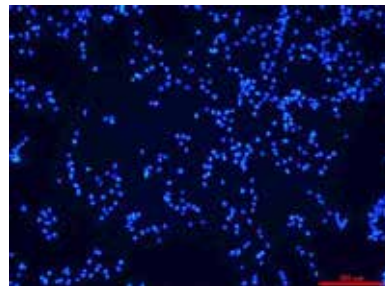
გასულისაუკუნის 70-იანი წლებიდან განსაკუთრებული ინტერესი დაიმსახურა ფლოუორესცენტულმა



(h)

ბიომარკერმა - 4',6-დიამიდინო-2-ფენილინდოლმა (DAPI) [10,11]:

DAPI-სდა მისი წარმოებულების შესწავლას და გა-

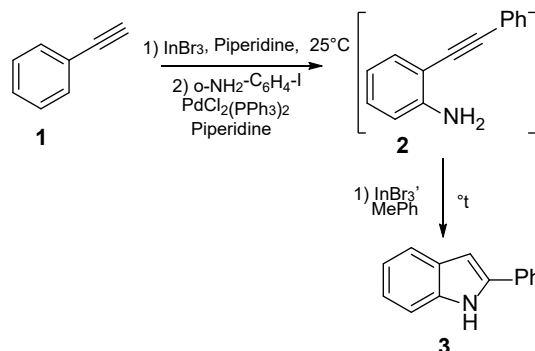


DAPI

მოყენებას მიეძღვნა მრავალი ორიგინალური გამოკვლევა და განზოგადება, რომელთა განხილვა შეუძლებელია ერთი მიმოხილვის ფარგლებში. ამის გამო ჩვენი ინტერესის და წინამდებარე მიმოხილვის ძირითადი მიმართულებაა ინდოლის ბირთვის სინთეზის თანამედროვე მეთოდები. 2004 წელს გამოქვეყნდა მიმოხილვა [12], რომელმაც მოიცვა იმ დროისათვის არსებული თითქმის ყველა მონაცემი. შემდგომ წლებში 2-ფენილინდოლების ახალი წარმოებულების სინთეზების და თვისებების აღწერას მიეძღვნა რამდენიმე ათასი პუბლიკაცია.

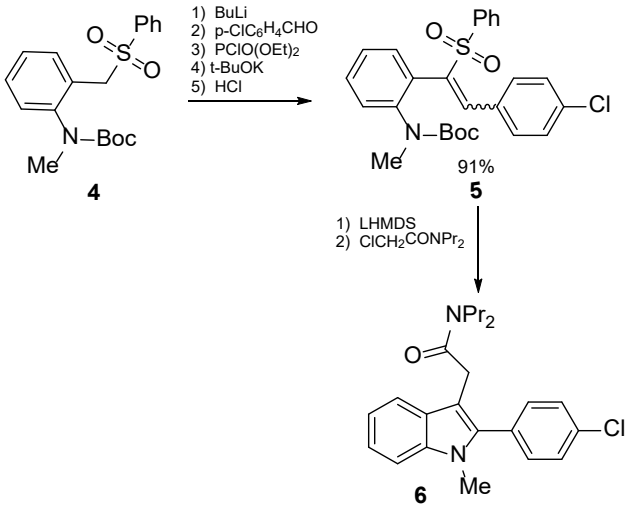
2-ფენილინდოლების სინთეზის თანამედროვე მეთოდები

ახალი ათასწლეულის დასაწყისიდან განსაკუთრებით პოპულარული გახდა 2-ფენილინდოლების სინთეზი გარდამავალ მეტალ-კატალიზური რეაქციების დახმარებით. ამ მიმართულებით 2004-2018 წლებში გამოქვეყნდა მრავალი მაღალციტირებადი პუბლიკაცია. სქემა 1-ზე წარმოდგენილი რეაქცია ტანდემური გარდაქმნაა, რომელიც ხორციელდება ერთ სარეაქციო სისტემაში: პირველ საფეხურზე ხდება ო-იოდ-ანილინების კროს-შეუღლება არილაცეტილენებთან (1) და შემდგომ, მიღებული პროდუქტების (2) ინდოლიზაცია [13]:



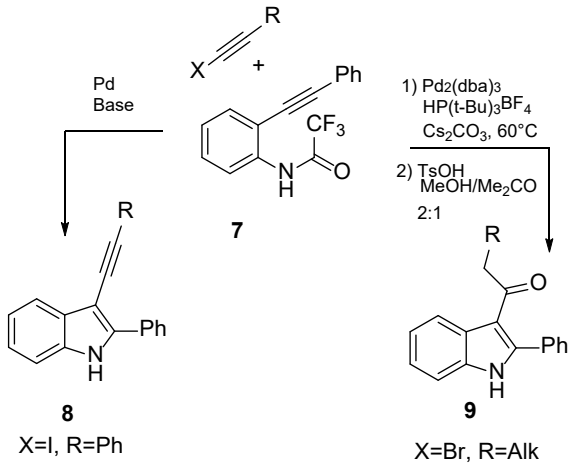
სქემა 1. ო-იოდ-ანილინებიდან ინდოლების სინთეზი

სქემა 2-ზე წარმოდგენილი მეთოდით მაღალი გამოსავლიანობით მიიღეს 3-ჩანაცვლებული 2-ფენილინდოლები **6** [14]. გარდაქმნის მეორე საფეხური მიმდინარეობს პიროლის ბირთვის შეკვრით ტუტე გარემოში რასაც თან ახლავს დესულფონირება და ალკილირება:



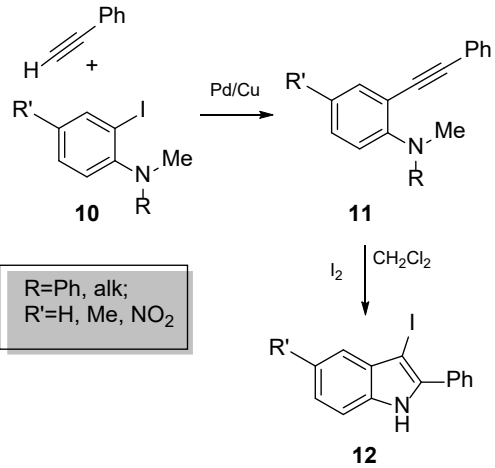
სქემა 2. 3-ჩანაცვლებული 2-ფენილინდოლების სინთეზი

სანდრო კაჩის მიერ შემოთავაზებული მეთოდით (სქემა 3), ო-ალკინილ-ტრიფტორაცეტანილიდების **7** პალადიუმ-კატალიზირებადი კროს-შეუღლებით 1-ბრომალკინებთან წარმოიქმნება 3-ალკინილ-2-ფენილინდოლები **8**, რომლებიც კარგი ინტერმედიატებს წარმოადგენდნენ 3-აცილწარმოებულების **9** რეგოსელექციური სინთეზისათვის [15]:



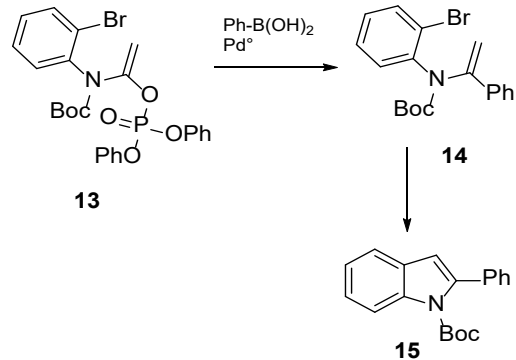
სქემა 3. 3-ალკილ-2-ფენილინდოლების სინთეზი კროს-შეუღლებით

ლაროკის და სხვ. მიერ შემოთავაზებულ იქნა 3-იოდ-2-ფენილინდოლების **12** ძალიან მაღალი გამოსავლიანობით მიღების მეთოდი [16] (სქემა 4). გარდაქმნის საკვანძო ეტაპს წარმოადგენს N,N-დიალკილ-ო-ალკინილანილინების **11** ციკლიზაცია მოლეკულური იოდის თანდასწრებით.



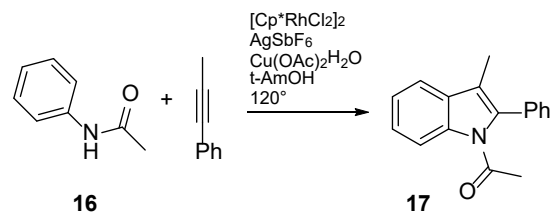
სქემა 4. 3-იოდ-2-ფენილინდოლების სინთეზი

შემუშავებულ იქნა 2-ფენილინდოლების სინთეზის კიდევ ერთი ახალი სტრატეგია [17], რომელიც დაფუძნებულია ვინილური ფოსფატების **13** ურთიერთქმედებაზე არილბორანებთან სუძუკის რეაქციის [18] მიხედვით და მიღებული პროდუქტების ინდოლიზაციაზე შიდამოლეკულური კროს-შეუღლებით (ჰუკის რეაქცია [19]) (სქემა 5).



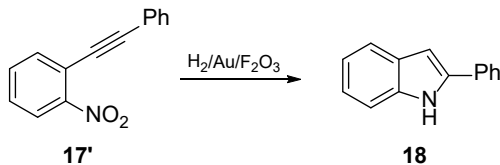
სქემა 5. 2-ფენილინდოლების სინთეზი სუძუკის და ჰუკის რეაქციებით

დ.რ. სტიუარტმა და სხვ. განახორციელეს რუთენიუმ-კატალიზური ჟანგვითი შეუღლების რეაქცია [20]. ამ გზით 3-ჩანაცვლებული-2-ფენილინდოლები **17** მიიღეს N-აცეტილანილინების **16** არილ-ალკილ-აცეტილენებთან ურთიერთქმედების შედეგად. ამ მეთოდში მნიშვნელოვანია, რომ სუბსტრატი არ საჭიროებს ო-ჰალოგენ ჩამნაცვლებელს (სქემა 6).



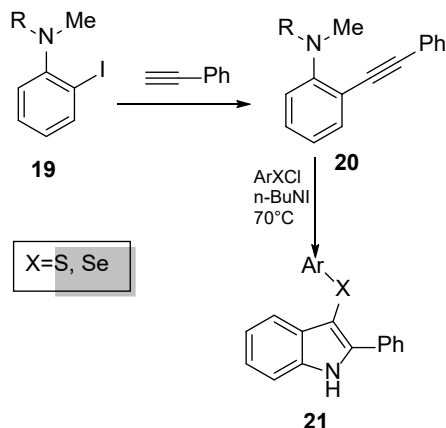
სქემა 6. 3-ჩანაცვლებული-2-ფენილინდოლების სინთეზი რუთენიუმ-კატალიზური ჟანგვითი შეუღლებით

სქემა 7-ზე ნაჩვენებია მარტივი მოხერხებული მეთოდი - დიარილაცეტილენების 17' ინდოლიზაცია ნიტრო ჯგუფის სელექციური აღდგენით და შემდგომი ციკლიზაციით ოქროს ნანონაწილაკებისა და რკინის (III) ოქსიდის კატალიზური მოქმედებით [21]:



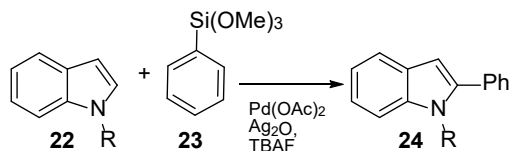
სქემა 7. დიარილაცეტილენების 17' ინდოლიზაცია ნიტრო ჯგუფის სელექციური აღდგენით

N,N-დიალკილ-ო-იოდ-ანილინები 19 წარმოადგენდნენ ეფექტურ სუბსტრატებს 3-სულფენილ- და 3-სელენილ-2-არილინდოლების 21 მისაღებად (სქემა 8). მე-20 არილალკინილ-ო-ანილინების ინდოლიზაცია მიმდინარეობს ელექტროფილური მიერთების მექანიზმით [22]:



სქემა 8. 3-სულფენილ- და 3-სელენილ-2-არილინდოლების სინთეზი

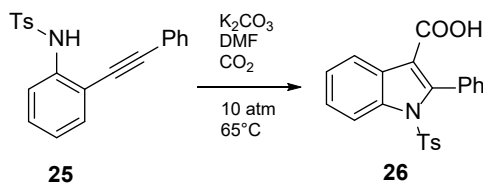
ლანდმა და სხ. [23] განახორციელეს ჩაუნაცვლებელი (N-დაცული) ინდოლების 22 პირდაპირი არილირება (სქემა 9). ეს არის კროს-შეუღლების ტიპის გარდაქმნა და მიმდინარეობს რბილ პირობებში: სუბსტრატზე 22 არილსილოქსანების 23 მოქმედებით მჟავა გარემოში Pd(OAc)2-ის კატალიზური მოქმედებით:



სქემა 9. ჩაუნაცვლებელი ინდოლების პირდაპირი არილირება

იაპონელმა მკვლევარებმა აღწერეს 2-ფენილიდოლ-3-კარბონმჟავების 26 პირდაპირი სინთეზი [24] (სქემა 10). აქ ხდება პირველ საფეხურზე წარმოქმნილი 2-ფენილინდოლის კარბოქსილირება, რასაც ხელს უწყობს ფუძე არე და მაღალი წნევა.

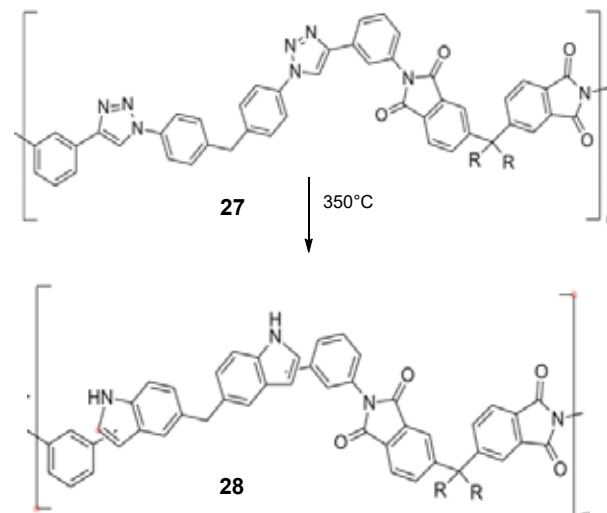
ჩინელმა მკვლევარებმა განახორციელეს ახალი ტიპის მაღალი თერმომდგრადობის პოლიმერის



სქემა 10. 2-ფენილიდოლ-3-კარბონმჟავების პირდაპირი სინთეზი

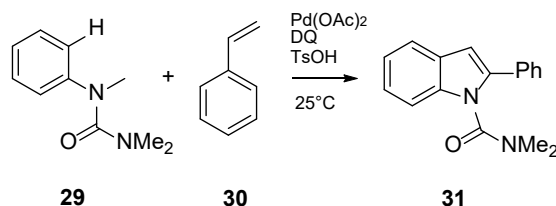
- პოლიტრიაზოლიმიდის 27 სინთეზი [25] (სქემა 11). აღსანიშნავია, რომ 350 °C-ზე გაცხელებისას იგი განიცდის პოლიმერანალოგიურ გარდაქმნას ტრიაზოლების ბირთვების სარჯზე. მიღებული 2(3)-ფენილინდოლების შემცველი ახალი პოლიმერის 28 თერმომდგრადობა გაცილებით მაღალია საწყის მაკრომოლეკულასთან შედარებით [25].

რ. ჟანას და სხვ. [26] მიერ შემოთავაზებულია 2-ფენილინდოლების 31 სინთეზი არილკარბამიდებისა და სტიროლების 30 ურთიერთქმედებით



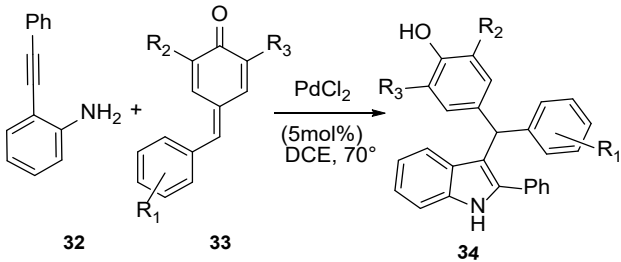
სქემა 11. მაღალი თერმომდგრადობის პოლიმერის სინთეზი

ბენზქინონის (BQ) და Pd(OAc)2-ის თანდასწრებით. პროცესი იწყება პალადიუმ (II)-ის რეგოსელექციური ჩანერგვით ო-C-H ბმაში, რასაც ხელს უწყობს მეზობელი კარბამიდული ჯგუფი, შემდეგ ხდება სტიროლური ორმაგი ბმის რეგოსელექციური შეღწევა მეტალორგანულ ბმაში და ბეტა ჰიდრიდული ელიმინირებით მიმდინარე ორმაგი ბმის კვლავ წარმოქმნა, ბოლო საფეხურს წარმოადგენს აზა-ვაკერისეული ციკლიზაციის და ბეტა ჰიდრიდული ელიმინირების ტანდემური ინდოლიზაციის პროცესი.



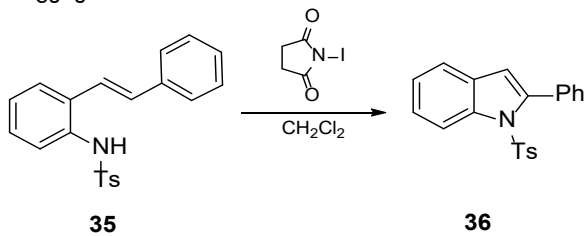
სქემა 12. 2-ფენილინდოლების სინთეზი არილკარბამიდებისა და სტიროლებიდან

შემუშავებულია ო-არილაოკინილანილინებიდან **32** ასიმეტრიული 2-ფენილინდოლ-3-დიარილმეთანების **34** მიღების ორიგინალური მეთოდი - პალადიუმ კატალიზური დომინო-პროცესი [27]. პირველი საფეხური მოიცავს ო-ალკინილანილინების **32** ციკლიზაციას და შემდგომ, მიღებული ინტერმედიატების - 2-არილინდოლების - ურთიერთქმედებას ელექტროფილურ ქინოიდურ სისტემებთან **33**. პროდუქტები წარმოიქმნება მაღალი გამოსავლიანობებით, რიგ შემთხვევაში მიღწეულია ატომთა 100%-იანი ეკონომია, რაც რეაქციას მიმზიდველს ხდის მწვანე ქიმიის თვალსაზრისით (სქემა 13):



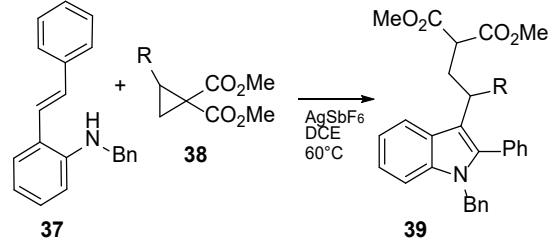
სქემა 13. ასიმეტრიული 2-ფენილინდოლ-3-დიარილმეთანების სინთეზი

სქემაზე 14 ნაჩვენებია 2-ფენილინდოლების **36** სწრაფი და ეფექტური სინთეზის მეთოდი [28], შესაბამის N-Ts-2-ალკენილანილინურ სუბსტრატებზე **35** N-იოდსუციანიმიდის მოქმედებით. გარდაქმნა მოიცავს რბილ პირობებში ახალი C-N ბმის ფორმირების და არომატიზაციის თანმიმდევრულ პროცესებს:



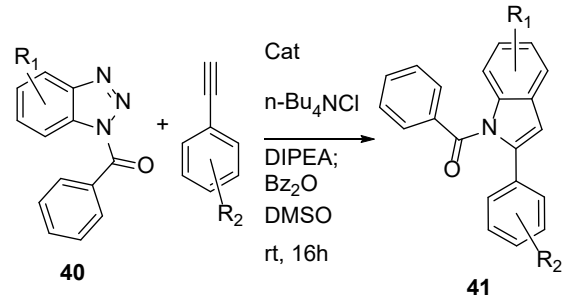
სქემა 14. 2-ფენილინდოლების **36** სწრაფი და ეფექტური სინთეზის მეთოდი

აღწერილია 3-ჩანაცვლებული-2-ფენილინდოლების **39** ეფექტური სინთეზი ო-ალკინილ-N-ბენზილანილინების **37** ურთიერთქმედებით ციკლოპროპანის ნაწარმებთან **38** AgSbF₆-ის თანდასწრებით [29]. ვერცხლის კატიონი იწვევს როგორც ციკლოპროპანის ციკლის გახსნის ინიცირებას, ასევე უშუალოდ ურთიერთქმედებს სამმაგ ბმასთან (სქემა 15):



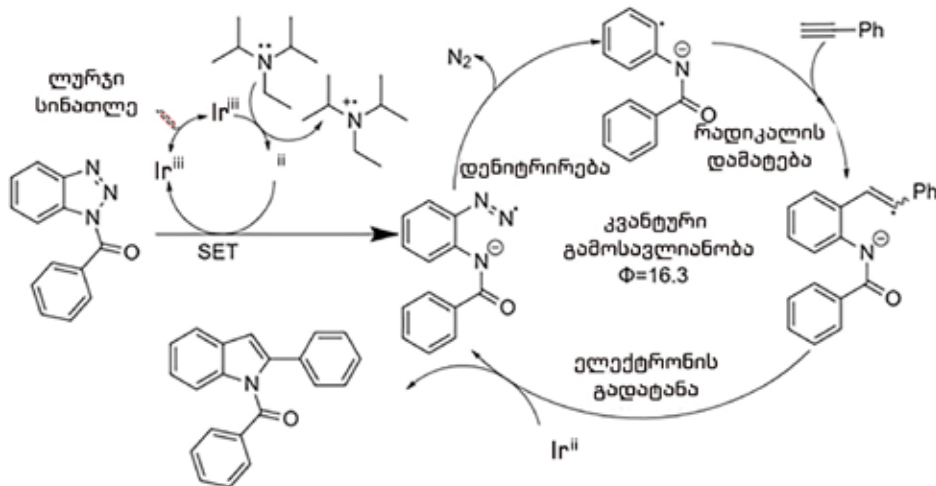
სქემა 15. 3-ჩანაცვლებული-2-ფენილინდოლების ეფექტური სინთეზის მეთოდი

მ. ტედერსმა და სხვ. [30] შეიმუშავეს ჩანაცვლებული-2-ფენილინდოლების **41** სინთეზის მეთოდი რბილ პირობებში (სქემა 16). მეთოდი დაფუძნებულია N-ბენზოილბენზოტრიანზოლების **40** ფოტონიცირებულ გარდაქმნაზე. ეს ნაერთები ლურჯი სინათლით დასხივებისას ირიდიუმის კომპლექსური ნაერთების თანაკატალიზის პირობებში ადვილად განიცდიან დეაზოტირებას. ამ დროს წარმოქმნილი ინტერმედიატები ტერმინალურ ფე-



Cat = [Ir(ppy)₂dtbbpy]PF₆

სქემა 16. ჩანაცვლებული-2-ფენილინდოლების **41** სინთეზის მეთოდი მ. ტედერსის მიხედვით [30].

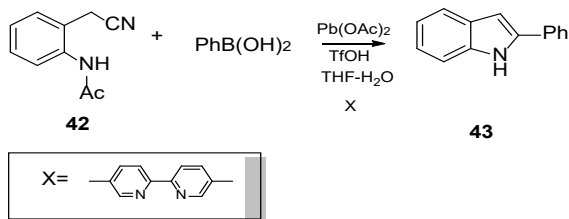


სქემა 17. ანაცვლებული-2-ფენილინდოლების **41** სინთეზის მექანიზმი

ნილაცეტილენებთან ურთიერთქმედებით და შემდგომი ინდოლიზაციით მაღალი გამოსავლიანობით იძლევიან N-ბენზოილ-2-ფენილინდოლებს **41**:

ამავე შრომაში [30] შემოთავაზებულია ამ გარდაქმნების მექანიზმი (სქემა 17).

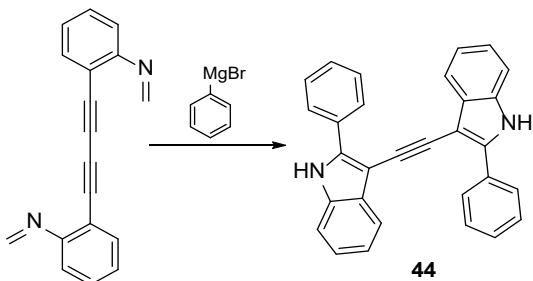
აღწერილია 2-ფენილინდოლის მიღების ორიგინალური მეთოდი [31] არილბორმჟავების PhB(OH)₂ მონაწილეობით, რომლებიც ბიდენტანტური ლიგანდის და პალადიუმ(II)-ის მარილის კატალიზური რაოდენობის თანდასწრებით უერთდებიან 2-(2-ამინოარილ)



სქემა 18. 2-ფენილინდოლის მიღების მეთოდი

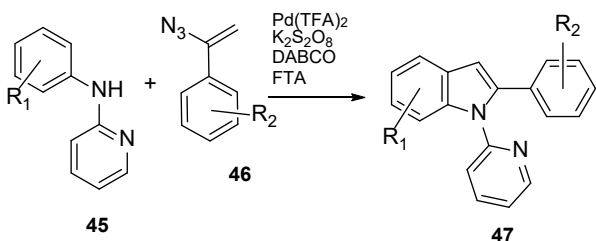
აცეტონიტრილების **42** ციან-ჯგუფს, მიღებული ინტერმედიატების ციკლიზაციით მიიღება ინდოლის ბირთვი. ეს მეთოდი ჩანაცვლებული 2-ფენილინდოლების სინთეზის შესაძლებლობას იძლევა (სქემა 18).

სინთეზირებულია ახალი ბისინდოლური სისტემები



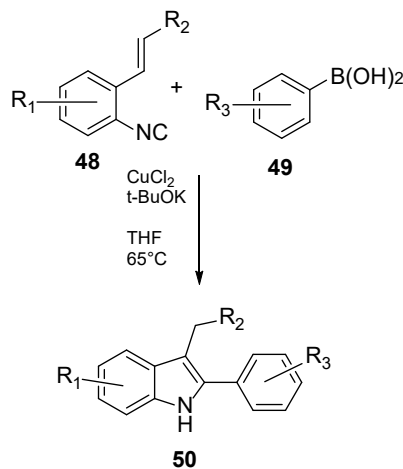
სქემა 19. ბისინდოლური **44** წარმოებულების სინთეზი

- π-შუღლებული 1,2-ბის(2-არილ-1H-ინდოლ-3-ილ) ეთინები **44** [32]. აღსანიშნავია რომ ბისინდოლური **44** წარმოებულების სინთეზი (სქემა 19) მიმდინარეობს ორმაგი იზოციანიდ-აცეტილენურიციკლიზაციით. პროცესი იწყება იზოციანიდურ ნახშირბადატომებთან გრინიარის რეაქტივის მიერთებით, რასაც მოსდევს ბისინდოლიზაცია.



სქემა 20. 2-არილინდოლების **47** სინთეზი

სქემა 20-ზე ნაჩვენებია 2-არილინდოლების **47** სინთეზი N-ჰეტარილანილინებზე **45** არომატული ვინილანილების **46** პალადიუმ-კატალიზური მოქმედებით [33]. აღსანიშნავია ამ გარდაქმნების მაღალი რეგიოსელექტიურობა:



სქემა 21. სპილენძით კატალიზებული 2-ფენილინდოლების სინთეზი

სქემა 21-ზე ნაჩვენებია ტიმოთი ფ. ჯემისონის სამეცნიერო ჯგუფის მიერ შემუშავებული რბილ პირობებში იაფი სპილენძ-კატალიზური რეაქციით ჩანაცვლებული 2-ფენილინდოლების **50** მიღება 2-ალკენილ-არილიზოციანიდების **48** ურთიერთქმედებით არილ-ბორმჟავებთან **49** [34]:

დასკვნა

განხილული მასალის ანალიზი საშუალებას იძლევა ითქვას, რომ უკანასკნელი ორი ათწლეულის მანძილზე გარდამავალ-მეტალ-კატალიზურმა გარდაქმნებმა მნიშვნელოვანი წვლილი შეიტანეს (ნშირ შემთხვევაში მრავალფუნქციური) 2-ფენილინდოლების წარმოებულების სინთეზების გამართივების მიმართულებით. ახალი მეთოდებით შესაძლებელი გახდა 2-არილინდოლების პირდაპირი სინთეზი ადვილად ხელმისაწვდომ სუბსტრატებზე დაყრდნობით, რაც უმრავლეს შემთხვევაში შეუძლებელი იყო კლასიკური მეთოდების გამოყენებით. განხილული გარდაქმნები მიზნობრივი პროდუქტების მაღალი გამოსავლიანობით მიღების შესაძლებლობას იძლევა. აღსანიშნავია ისიც, რომ თანმხლები პროდუქტები წარმოიქმნება უმნიშვნელო რაოდენობით. სამართლიანი იქნება ვთქვათ, რომ ზემოთ აღწერილი მეთოდები პერსპექტიულია და დიდად შეუწყობს ხელს 2-ფენილინდოლის, 2-არილინდოლების და ზოგადად ინდოლის ქიმიის განვითარებას.

ლიტერატურა

- Lal S, Snape TJ. "2-Arylindoles: a privileged molecular scaffold with potent, broad-ranging pharmacological activity". *Curr Med Chem*, Vol. 28, No. 19, pp. 4828-37, 2012.
- Tolle N, Kunick C. "Paullones as inhibitors of protein kinases". *Curr Top Med Chem*, Vol. 11, No. 11, pp. 1320-32, 2011.
- Steven Harper, Salvatore Avolio, Barbara Pacini, et al. "Potent Inhibitors of Subgenomic Hepatitis C Virus RNA Replication through Optimization of Indole-N-Acetamide Allosteric Inhibitors of the Viral NS5B Polymerase". *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 48, No. 14, pp. 4547-4557, 2005.
- Kaufmann D, Pojarová M, Vogel S, Liebl R, Gastpar R, Gross D, Nishino T, Pfaller T, von Angerer E. "Antimitotic activities of 2-phenylindole-3-carbaldehydes in human breast cancer cells". *Bioorg Med Chem*, Vol. 15, No. 15, pp. 5122-36, 2007.
- Si Yan Liao, Li Qian, Ti Fang Miao, Hai Liang Lu, Kang Cheng Zheng. "CoMFA and docking studies of 2-phenylindole derivatives with anticancer activity". Volume 44, Issue 7, Pages 2822-2827, 2009.
- Lluís Belsa, Concepción López, Asensio González, Mercè Font-Bardía, Teresa Calvet, Carmen Calvis, and Ramon Messeguer. "Neutral and Ionic Cycloruthenated 2-Phenylindoles as Cytotoxic Agents". *Organometallics*, Vol. 32, No. 24, pp. 7264-7267, 2013.
- Kang H, Xiao X, Huang C, Yuan Y, Tang D, Dai X, Zeng X. "Potent aromatase inhibitors and molecular mechanism of inhibitory action". *Eur J Med Chem*, Vol. 143, pp. 426-437, 2018.
- Aksenov AV, Smirnov AN, Magedov IV, et al. "Activity of 2-aryl-2-(3-indolyl)acetohydroxamates against drug-resistant cancer cells". *J Med Chem*, Vol. 58, No. 5, pp. 2206-2220, 2015.
- Ball AR, Casadei G, Samosorn S, Bremner JB, Ausubel FM, Moy TI, Lewis K. Conjugating berberine to a multidrug efflux pump inhibitor creates an effective antimicrobial. *ACS Chem Biol*, Vol. 1, No. 9, pp. 594-600, 2006.
- Schweizer, D. "Reverse fluorescent chromosome banding with chromomycin and DAPI". *Chromosoma*, Vol. 58, pp. 307-324, 1976.
- Kapuscinski J. "DAPI: a DNA-specific fluorescent probe". *Biotech. Histochem*, Vol. 70, No. 5, pp. 220-233, 1995.
- Samsoniya Sh.A., Chikvaidzel Sh., Narindoshvili T.G. „Derivatives of 2-phenylindole“ Selected methods for synthesis and modification of heterocycles "The Chemistry of synthetic indole systems", edited by Prof. Kartsev V.G., Moscow: IBS Press, Vol. 3, pp. 219-559, 2004.
- Norio Sakai, Kimiyoshi Annaka, and Takeo Konakahara. "Palladium-Catalyzed Coupling Reaction of Terminal Alkynes with Aryl Iodides in the Presence of Indium Tribromide and Its Application to a One-Pot Synthesis of 2-Phenylindole". *Organic Letters*, Vol. 6, No. 10, pp. 1527-1530, 2004.
- Govindarajulu Babu, Akihiro Orita, and Junzo Otera. "Novel Synthesis of 2-Aryl and 2,3-Disubstituted Indoles by Modified Double Elimination Protocol". *Org. Lett.*, Vol. 7, No. 21, pp. 4641-4643, 2005.
- Arcadi A, Cacchi S, Fabrizi G, Marinelli F, Parisi LM. "Palladium-catalyzed reaction of o-alkynyltrifluoroacetanilides with 1-bromoalkynes. An approach to 2-substituted 3-alkynylindoles and 2-substituted 3-acylindoles". *J Org Chem*, Vol. 70, No. 16, pp. 6213-7, 2005.
- Dawei Yue, Tuanli Yao, and Richard C. Larock. "Synthesis of 3-Iodoindoles by the Pd/Cu-Catalyzed Coupling of N,N-Dialkyl-2-iodoanilines and Terminal Acetylenes, Followed by Electrophilic Cyclization". *J. Org. Chem*, Vol. 71, No. 1, pp. 62-69, 2006.
- Haruhiko Fuwa, and Makoto Sasaki. "Strategies for the Synthesis of 2-Substituted Indoles and Indolines Starting from Acyclic r-PhosphoryloxyEncarbamates". *Org. Lett.*, Vol. 9, No. 17, pp. 3347-3350, 2007.
- Miyaura, Norio; Suzuki, Akira. "Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds". *Chemical Reviews*, Vol. 95, No. 7, pp. 2457-2483, 1995.
- Richard F. Heck. "Mechanism of Arylation and Carbomethoxylation of Olefins with Organopalladium Compounds". *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 91, No. 24, pp. 6707-6714, 1969.
- Stuart DR, Bertrand-Laperle M, Burgess KM, Fagnou K. "Indole synthesis via rhodium catalyzed oxidative coupling of acetanilides and internal alkynes". *J Am Chem Soc*, Vol. 130, No. 49, pp. 16474-5, 2008.
- Yoshihiro Yamane, Xiaohao Liu, Akiyuki Hamasaki, et al. "One-Pot Synthesis of Indoles and Aniline Derivatives from Nitroarenes under Hydrogenation Condition with Supported Gold Nanoparticles". *Org. Lett.*, Vol. 11, No. 22, 2009. 5162-5165
- Yu Chen, Chul-Hee Cho, and Richard C. Larock. "A Novel Synthetic Route to 3-Sulfonyl- and 3-Selenylindoles by n-Bu₄NI-Induced Electrophilic Cyclization". *Org. Lett.*, Vol. 11, No. 1, pp. 173-176, 2009.
- Zunjun Liang, Bangben Yao, and Yuhong Zhang. "Pd(OAc)₂-Catalyzed Regioselective Arylation of Indoles with Arylsiloxane in Acidic Medium". *Org. Lett.*, Vol. 12, No. 14, pp. 3185-3187, 2010.
- Kiyofumi Inamoto, Narumi Asano, Yuka Nakamura, et al. "Synthesis of 3-Carboxylated Indoles through a Tandem Process Involving Cyclization of 2-Ethynylanilines Followed by CO₂ Fixation in the Absence of Transition Metal Catalysts". *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 10, pp. 2622-2625, 2012.
- Yan Peng E, Li Qiang Wan, Yu Jing Li, et al. "Thermally induced structural transformation of polytriazoleimide to polyindoleimide". *Chinese Chemical Letters*, Volume 23, Issue 9, 1087-1090, 2012.
- Manash Kumar Manna, Asik Hossian, and Ranjan Jana. "Merging C-H Activation and Alkene Difunctionalization at Room Temperature: A Palladium-Catalyzed Divergent Synthesis of Indoles and Indolines". *Organic Letters*, Vol. 17, No. 3, pp. 672-675, 2015.
- Virsinha Reddy and Ramasamy Vijaya Anand. "Expedient Access to Unsymmetrical Diarylindolylmethanes through Palladium-Catalyzed Domino Electrophilic Cyclization-Extended Conjugate Addition Approach". *Organic Letters*, Vol. 17, No. 14, pp. 3390-3393, 2015.
- Yin-Long Li, Jian Li, Ai-Lun Ma, Ya-Nan Huang, and Jun Deng. "Metal-Free Synthesis of Indole via NIS-Mediated Cascade C-N Bond Formation/Aromatization". *J. Org. Chem.*, Vol. 80, No. 8, pp. 3841-3851, 2015.
- Karmakar R, Suneja A, Singh VK. "Ag(I)-Catalyzed Indolization/C3-Functionalization Cascade of 2-Ethynylanilines via Ring Opening of Donor-Acceptor Cyclopropanes". *Org Lett.*, Vol. 18, No. 11, pp. 2636-9, 2016.
- Michael Teders, Lena Pitzer, Stefan Buss, and Frank Glorius. "Regioselective Synthesis of 2-Substituted Indoles from Benzotriazoles and Alkynes by Photoinitiated Denitrogenation". *ACS Catal.*, Vol. 7, No. 6, pp. 4053-4056, 2017.
- Shuling Yu, Linjun Qi, Kun Hu, et al. "The Development of a Palladium-Catalyzed Tandem Addition/Cyclization for the Construction of Indole Skeletons". *J. Org. Chem.*, Vol. 82, No 7, pp. 3631-3638, 2017.
- Rino Ishikawa, Ryosuke Iwasawa, Yuichiro Takiyama, et al. "Synthesis of 1,2-Bis(2-aryl-1H-indol-3-yl)ethynes via 5-exo-Digonal Double Cyclization Reactions of 1,4-Bis(2-isocyanophenyl)buta-1,3-diyne with Aryl Grignard Reagents". *J. Org. Chem.*, Vol. 82, No. 1, pp. 652-663, 2017.
- Lianghua Jie, Lianhui Wang, Dan Xiong, et al. "Synthesis of 2-Arylindoles through Pd(II)-Catalyzed Cyclization of Ani-

lines with Vinyl Azides". J. Org. Chem., Vol. 83, No. 18, pp. 10974–10984, 2018.

34. Laurel M. Heckman, Zhi He, and Timothy F. Jamison. "Synthesis of Highly Substituted 2-Arylindoles via Copper-Catalyzed Coupling of Isocyanides and Arylboronic Acids". Org. Lett., Vol. 20, No. 11, pp. 3263–3267, 2018.

NEWEST ASPECTS OF THE SYNTHESIS OF 2-PHENYLINDOLS (REVIEW)

A. Tsutskiridze*, M. Turiashvili, I. Chikvaidze

Ivane Javakhishvili Tbilisi State University
armaz.tsutskiridze9062@ens.tsu.edu.ge

Abstract. In this review, we are intending to show modern trends of 2-phenylindole synthesis. It is noteworthy to said that over the past years organometallic catalysis, stoichiometric organometallics and photocatalysis have achieved an important place in the arsenal of organic chemists involved in the construction and functionalization of 2-phenylindole derivatives. Methods are usually tolerant of a wide range of functionalities and they provide the significant advantage of avoiding protection groups. In general, it is apparent from a synthetic perspective that this application to 2-phenylindole chemistry has had a considerable impact on the synthesis of this important class of compounds. It is used almost routinely in today's preparation of a vast number of 2-arylindoles, ranging from simple to complex molecular targets. Several areas of the metal-catalyzed 2-phenylindole chemistry have been the object of an increasing number of studies, which include the development of new synthetic strategies, the optimization of reaction conditions (ligands, bases, additives, solvents), and the application to the synthesis of bioactive derivatives. Despite the impressive number of contributions and results obtained, however, many challenges remain. A better understanding of various mechanisms in the process of synthesis and functionalization of 2-arylindoles is necessary, and there is space for improvement in both scope and mildness of the reaction conditions for some of the methods described. Achieving higher turnover numbers of the catalytic cycles to favor a major impact on the industry can also be expected to be an area of major interest.

Keywords: Indole, cyclization, catalysis, 2-arylindoles