

Nghiên cứu phản ứng acetyl hóa indole, 5-methoxyindole và 5-chloroindole sử dụng triflate đồng trong điều kiện chiếu xạ vi sóng

- Nguyễn Trường Hải
- Trần Hoàng Phương

Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM

(Bài nhận ngày 13 tháng 06 năm 2016, nhận đăng ngày 02 tháng 12 năm 2016)

TÓM TẮT

Phản ứng acetyl hóa Friedel-Crafts là một trong những phản ứng quan trọng trong các quy trình tổng hợp hữu cơ. Phản ứng acetyl hoá trên các dẫn xuất của indole với tác chất anhydride acetic sử dụng triflate đồng làm xúc tác trong điều kiện chiếu xạ vi sóng được khảo sát trong

Từ khóa: Acyl hóa Friedel-Crafts, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, indole, vi sóng

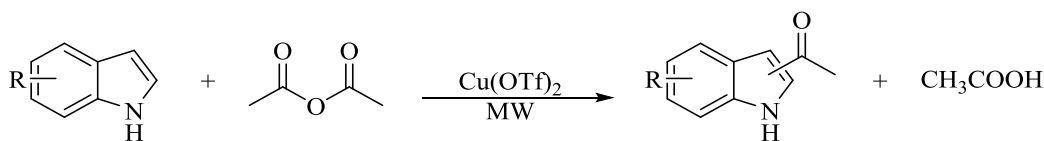
MỞ ĐẦU

Ngày nay, phản ứng acyl hoá Friedel-Crafts đóng một vai trò quan trọng trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là những phản ứng điều chế ketone hương phươg. Phản ứng này đã và đang là phản ứng nền tảng cho hoá học tổng hợp hữu cơ trong lĩnh vực khoa học cơ bản và công nghệ, những hợp chất được điều chế từ phản ứng Friedel-Crafts là trung gian quan trọng cho nhiều ngành như: dược phẩm, hương liệu, phẩm nhuộm, nông nghiệp...[1]. Theo truyền thống, những phản ứng acyl hoá đã sử dụng các xúc tác như: AlCl_3 , BF_3 , FeCl_3 , TiCl_4 , SnCl_2 ,...[2]. Những xúc tác này thường không thể thu hồi và tái sử dụng lại được. Khi sử dụng xúc tác AlCl_3 , phản ứng không thân thiện với môi trường vì tạo ra nhiều sản phẩm độc hại do AlCl_3 phải dùng với lượng thừa, không thu hồi và tái sử dụng được. Bên cạnh đó, sử dụng anhydride acetic thay cho acetyl chloride là cần thiết vì sản phẩm phụ là acid acetic (ít độc hại hơn HCl sinh ra khi sử dụng acetyl chloride), thân thiện với môi trường hơn so với các phản ứng acyl hoá truyền thống khác [3-5]. Triflate kim loại có tính acid Lewis cao, bền nên nhận được khá nhiều sự quan

nghiên cứu này. Khác với xúc tác là acid Lewis truyền thống, sử dụng xúc tác $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ cho hiệu suất cao, độ chọn lọc cao, điều kiện phản ứng đơn giản, xúc tác sau phản ứng có thể thu hồi và tái sử dụng, giúp giảm thiểu ảnh hưởng đến môi trường.

tâm từ các nhà khoa học trên thế giới. Bên cạnh đó, xúc tác triflate dễ dàng được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà không làm giảm đi hoạt tính của xúc tác. Trong khi đó, nhiều aryl ketone được điều chế bằng phản ứng acyl hoá Friedel-Crafts các hợp chất hương phươg được xúc tác bởi triflate kim loại, việc sử dụng anhydride acid làm tác nhân phản ứng acyl hoá cũng có khá nhiều bài báo trên thế giới được công bố. Kể từ khi được giới thiệu trong tổng hợp hữu cơ vào năm 1987 bởi Frosberg và cộng sự, tiếp theo sau đó là nghiên cứu mở đầu của nhóm nghiên cứu Kobayashi, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Y}(\text{OTf})_3$ và $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ là những xúc tác được nghiên cứu và có những bài báo được công bố trên những tạp chí về hoá học trên thế giới [6-10]. Mục tiêu của đề tài này là nghiên cứu phản ứng acyl hóa trên chất nền là dẫn xuất của indole sử dụng anhydride acetic làm tác chất, phản ứng được thực hiện với xúc tác $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Các sản phẩm tạo thành từ phản ứng acyl hóa các dẫn xuất của indole có hoạt tính sinh học và thường được ứng dụng để sản xuất dược phẩm. Các phản ứng nghiên cứu được thực hiện trong lò vi sóng chuyên dùng Discover (CEM). Sản phẩm tạo thành có độ chọn lọc đồng phân rất cao tại vị trí C3.

Phương trình phản ứng:



VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Vật liệu

Hóa chất

Anhydride acetic, anhydride propionic, anhydride butyric, anhydride benzoic, indole, 5-methoxyindole, 5-chloroindole, triflate đồng của Sigma-Aldrich có độ tinh khiết rất cao và sử dụng ngay không cần phải tinh chế.

Ethyl acetate, diethyl ether, Na_2SO_4 , NaHCO_3 của Trung Quốc.

Dụng cụ

Cân điện tử Sartorius GP-1503P.

Máy cô quay chân không Heidolph Laborora 4001.

Lò vi sóng chuyên dùng Discover CEM.

Máy sắc ký khí Agilent 5890 Series II:

- Cột mao quản: DB-5: 30 m x 320 μm x 0,25 μm
- Đầu dò: FID
- Nhiệt độ phần bơm mẫu là 250 $^\circ\text{C}$ và đầu dò là 300 $^\circ\text{C}$
- Tốc độ của khí mang N_2 : 1mL/phút
- Chương trình nhiệt: 50 $^\circ\text{C}$ (1 phút)
15 $^\circ\text{C}$ /phút \rightarrow 280 $^\circ\text{C}$ (5 phút)

- Máy GC-MS Agilent: GC: 7890A – MS: 5975C. Cột: DB-5MS.

- Phổ NMR được đo trong dung môi CDCl_3 trên máy Bruker với chất chuẩn TMS.

Quy trình thực hiện phản ứng tổng quát: Cho hỗn hợp phản ứng vào lò vi sóng chuyên dụng indole (117 mg, 1 mmol), anhydride acetic (204 mg, 2 mmol) và triflate đồng (18 mg; 0,05 mmol) điều chỉnh công suất, nhiệt độ và thời gian thích hợp. Sau khi phản ứng kết thúc, để nguội đến khoảng 50-60 $^\circ\text{C}$, lấy ống nghiệm ra khỏi lò vi sóng và tiến hành ly trích sản phẩm.

Cô lập sản phẩm

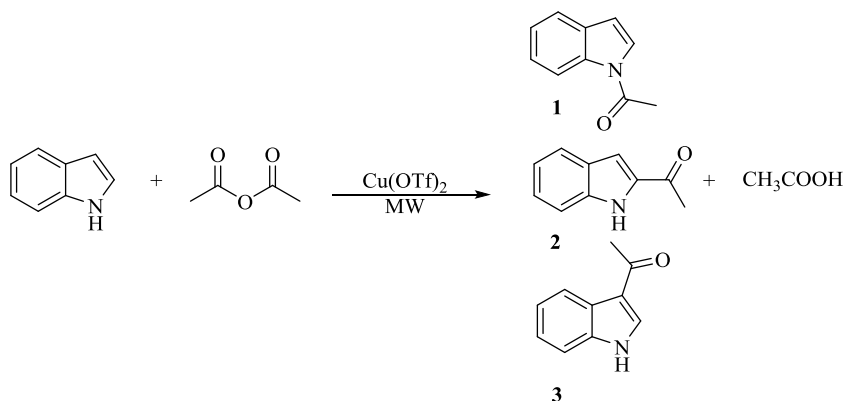
Sau khi thực hiện xong phản ứng, hỗn hợp sản phẩm được ly trích với nước và diethyl ether (10 mL/lần). Sau 3 lần trích như vậy, dung dịch sản phẩm và chất nền sẽ ở trong lớp dung môi hữu cơ và phần nước chứa xúc tác. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch NaHCO_3 bão hòa và rửa lại với nước. Hỗn hợp sản phẩm được làm khan với Na_2SO_4 . Sau khi được làm khan hỗn hợp được cô quay thu hồi dung môi. Hiệu suất trong quá trình khảo sát phản ứng acyl hóa indole được xác định bằng GC, hiệu suất khi khảo sát ảnh hưởng của chất nền là hiệu suất cô lập. Sản phẩm được định danh bằng GC-MS và ^1H , ^{13}C NMR.

KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

Khảo sát ảnh hưởng nhiệt độ và thời gian

Đầu tiên, tỉ lệ giữa chất nền và chất được cố định là 1:2 cho các khảo sát trong phản ứng acetyl hóa indole. Khối lượng xúc tác sử dụng là 5 % mol $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

Phản ứng được thực hiện theo phương trình sau:



Bảng 2. Khảo sát ảnh hưởng của thời gian, nhiệt độ sử dụng 5 % mol Cu(OTf)₂

Stt	Điều kiện phản ứng		Hiệu suất ^a (%)	Độ chọn lọc ^b (%) 1/2/3
	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)		
1	60	10	62	5/1/94
2	80	10	80	5/0/95
3	100	10	94	1/1/98
4	120	10	95	2/0/98
5	100	1	74	4/0/96
6	100	5	81	1/1/98
7	100	15	95	1/1/98

^a Hiệu suất theo GC.

^b Độ chọn lọc theo GC.

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy, điều kiện tối ưu cho phản ứng acetyl hóa indole với tác chất anhydride acetic là chiếu vi sóng trong 10 phút ở 100 °C, tỉ lệ mol indole:anhydride acetic là 1:2. Nhiệt độ cao hơn, thời gian phản ứng dài hơn thì hiệu suất phản ứng tăng không đáng kể.

Khảo sát ảnh hưởng tỷ lệ mol giữa chất nền và tác chất, khối lượng xúc tác

Dựa vào điều kiện đã được tối ưu hoá ở trên, chúng tôi tiến hành khảo sát sự ảnh hưởng tỷ lệ mol giữa chất nền (indole) và tác chất (anhydride acetic), khối lượng xúc tác Cu (OTf)₂ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong thời gian 10 phút.

Bảng 2. Ảnh hưởng tỷ lệ mol giữa chất nền và tác chất, khối lượng xúc tác trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 100 °C trong thời gian 10 phút

Stt	Tỷ lệ mol Chất nền:tác chất	Khối lượng xúc tác (% mol)	Hiệu suất ^a (%)	Độ chọn lọc ^b (%) 1/2/3
1	1:1	5	70	6/1/93
2	1:1.5	5	81	6/0/94
3	1:2	5	94	1/1/98
4	1:4	5	88	2/0/98
5	1:2	1	73	4/0/96
6	1:2	10	95	1/1/98
7	1:2	15	95	1/1/98

^a Hiệu suất theo GC.

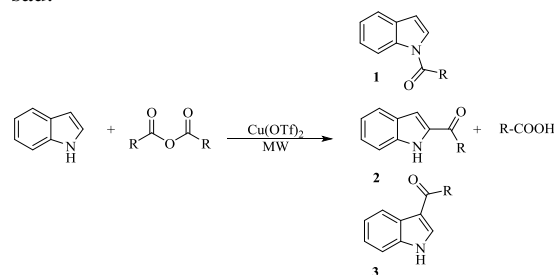
^b Độ chọn lọc theo GC.

Kết quả thu được trong Bảng 2, cho thấy khi sử dụng chất nền indole và tác chất anhydride acetic theo tỷ lệ mol là 1:2 với 5 % mol xúc tác cho hiệu suất là 94 %. Tuy nhiên, khi tiếp tục tăng khối lượng xúc tác lên 10 hay 15 % mol thì hiệu suất của phản ứng tăng lên không đáng kể. Vì vậy, điều kiện tối ưu hoá cho phản ứng này là sử dụng 5 % mol xúc tác Cu(OTf)₂. Khi tăng tỉ lệ mol lên 1:4, hiệu suất phản ứng giảm đi, điều này có thể giải thích là do khi khối lượng anhydride tăng lên quá nhiều khi đó tác chất này đóng vai trò như dung môi phản ứng. Có thể do anhydride ít phân cực nên không an định được trung gian phân cực tạo thành trong phản ứng acyl hoá dẫn đến hiệu suất phản ứng giảm.

Khảo sát ảnh hưởng của các tác chất khác nhau

Tác chất ảnh hưởng rất lớn đến hiệu suất và độ chọn lọc của phản ứng, vì vậy, chúng tôi tiến hành khảo sát ảnh hưởng của các loại anhydride khác nhau được sử dụng làm tác chất cho phản ứng acyl hoá indole. Dựa vào các điều kiện đã

được tối ưu hoá ở trên, chúng tôi áp dụng các điều kiện đó trên phản ứng, và theo phương trình sau:



Nhìn chung, tác chất là anhydride acetic cho hiệu suất cao nhất 94 % trong 10 phút chiếu xạ vi sóng, với độ chọn lọc là 1/2/3 = 1/1/98. Khi chiều dài mạch carbon trên anhydride tăng thêm, thì khả năng phản ứng của anhydride đó và indole càng thấp. Điều này có thể giải thích do khi gắn vào vị trí C-3 của nhóm acyl bị tương tác lập thể với hydrogen tại vị trí C-4 trên vòng phenyl. Vì vậy, chúng tôi chọn tác chất là anhydride acetic làm tác nhân acyl hoá trên các dẫn xuất indole.

Bảng 3. Khảo sát sự ảnh hưởng của tác chất

Stt	Anhydride acid	Hiệu suất ^a (%)	Độ chọn lọc ^b (%) 1/2/3
1	Anhydride acetic	94	1/1/98
2	Anhydride propionic	92	3/1/96
3	Anhydride butyric	90	6/2/92
4	Anhydride benzoic	85	8/0/92

^a Hiệu suất theo GC.
^b Độ chọn lọc theo GC.

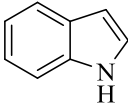
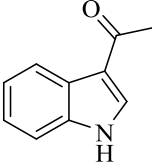
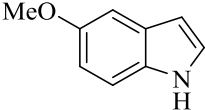
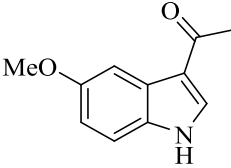
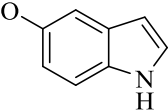
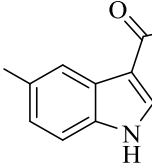
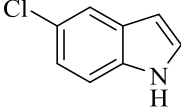
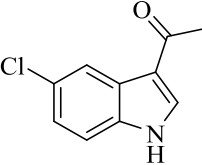
Khảo sát ảnh hưởng của chất nền

Với kết quả khảo sát được thực hiện ở trên, chúng tôi thay đổi các chất nền khác nhau để khảo sát sự ảnh hưởng của chất nền trên phản ứng acetyl hoá. Các phản ứng được thực hiện dựa trên những điều kiện đã được tối ưu hoá với tác chất là anhydride acetic.

Khi thực hiện phản ứng acetyl hoá trên indole, phản ứng xảy ra dễ dàng trong khoảng thời gian ngắn, cho hiệu suất cao lên đến 90 %. Tuy nhiên, khi chất nền có mang thêm 1 nhóm thế ở vị trí số 5 (-OCH₃ và -Cl), phản ứng khó

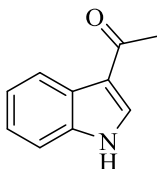
thực hiện hơn, cần thời gian dài và nhiệt độ cao hơn. 5-Methoxyindole phải cần thời gian dài hơn so với indole để thu được sản phẩm acetyl tại vị trí số 3 với hiệu suất cao 93 %. Đối với 5-chloroindole lại cần nhiệt cao hơn nhiều so với indole và 5-methoxyindole để thu được sản phẩm với hiệu suất cao 92 %. Dựa trên kết quả thực nghiệm cho thấy, phản ứng càng khó thực hiện khi chất nền có mang thêm nhóm đẩy điện tử, phản ứng đòi hỏi điều kiện thực hiện khắc nghiệt hơn (nhiệt độ cao và thời gian dài).

Bảng 4. Khảo sát ảnh hưởng của chất nền trong điều kiện chiếu xạ vi sóng

Stt	Chất nền	Điều kiện phản ứng		Sản phẩm	Hiệu suất ^a (%)
		Nhiệt độ (°C)	Thời gian (phút)		
1		100	10		90
2		100	10		87
3		100	15		93
4		100	10		80
5		100	20		86
6		120	10		87
7		120	15		92

^a Hiệu suất cô lập

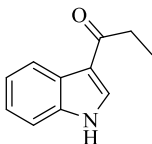
Các sản phẩm sau khi cô lập được định danh bằng GC-MS và ¹H-NMR và ¹³C-NMR. Kết quả dữ liệu phổ được so sánh và thấy tương hợp với các dữ liệu đã được công bố :

3-Acetylyndole [11,12]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.76 (br s, 1H), 8.40–8.39 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.30–7.29 (m, 2H), 2.56 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 193.6, 136.4, 131.4, 125.4, 123.7, 122.7, 122.4, 118.7, 111.3, 27.6.

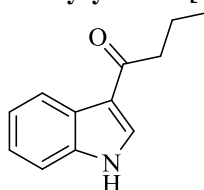
GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 159 (50, [M⁺]).

3-Propionylindole [11, 12]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.70 (br s, 1H), 8.41–8.40 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 2.93 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 197.1, 136.3, 130.9, 125.6, 123.7, 122.6, 122.5, 117.9, 111.4, 33.1, 9.0.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 173 (25, [M⁺]).

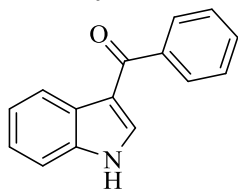
3-Butyrylindole [11, 13, 14]

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.85 (br s, 1H), 8.43–8.41 (m, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.43–7.41 (m, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 2.86 (t, *J* = 7.4, 2H), 1.83 (hex, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 196.7, 136.4, 131.1, 125.5, 123.7, 122.6, 122.5 118.3, 111.4, 41.9, 18.6, 14.1.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 187 (25, [M⁺]).

3-Benzoylindole [11, 13-16]

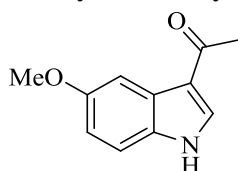


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.65 (br s, 1H), 8.43 (dd, *J* = 6.2, 2.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.54 (m, 1H), 7.50–7.44 (m, 3H), 7.35–7.33 (m, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 207.8, 140.7, 136.3, 133.5, 131.3, 128.8, 128.3, 126.40, 124.0, 122.8, 122.6, 111.3.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 221 (50, [M⁺]).

3-Acetyl-5-methoxyindole [12, 17]

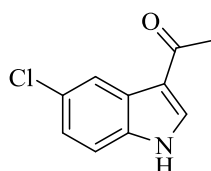


¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.54 (br s, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.53 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 193.5, 156.4, 131.6, 126.2, 117.4, 114.4, 112.0, 106.7, 103.7, 55.8, 27.4.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 189 (50, [M⁺]).

3-Acetyl-5-chloroindole [18]



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.63 (br s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H).

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 193.1, 134.6, 132.1, 128.7, 126.5, 124.3, 122.1, 118.4, 112.3, 27.6.

GC-MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 193 (25, [M⁺]).

Thu hồi xúc tác Cu(OTf)₂

Xúc tác được tiến hành thu hồi và tái sử dụng 5 lần với hoạt tính xúc tác giảm đi không đáng kể, sau phản ứng xúc tác tan trong pha nước, tiến hành loại nước dưới áp suất kém trong khoảng thời gian 6 giờ là có thể tái sử dụng. Qua 5 lần tái sử dụng, hiệu suất phản ứng hầu như giảm đi không đáng kể.

Bảng 5. Thu hồi xúc tác Cu(OTf)₂

Lần thu hồi	Hiệu suất (%)
1	94
2	92
3	90
4	89
5	88

KẾT LUẬN

Một phương pháp acyl hóa indole mới được phát triển nhằm giảm thiểu lượng chất thải tạo ra khi sử dụng triflate đồng làm xúc tác. Phản ứng có độ chọn lọc cao, sản phẩm ở vị trí số 3 chiếm ưu thế rõ rệt. Phản ứng xảy ra tốt ở nhiệt độ 100 – 120 °C và trong thời gian ngắn khoảng 10 – 20 phút. Đối với các chất nền mang nhóm thế là nhóm đẩy điện tử, phản ứng khó xảy ra, đòi hỏi phản ứng cần có nhiệt độ cao và thời gian phản ứng dài. Xúc tác Cu(OTf)₂ có hoạt tính mạnh và cho hiệu suất cao, dễ dàng thu hồi và tái sử dụng với hoạt tính giảm đi không đáng kể.

Lời cảm ơn: Nghiên cứu được tài trợ bởi Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh (ĐHQG-HCM) trong khuôn khổ Đề tài mã số C2016-18-21.

Friedel-Crafts acetylation of indole, 5-methoxyindole and 5-chloroindole using copper triflate under microwave irradiation

- Nguyen Truong Hai
 - Tran Hoang Phuong
- University of Science, VNU-HCM

ABSTRACT

Friedel-Crafts acetylation is an important reaction in organic synthesis processes. Acetylation of indole derivatives with acetic anhydride as acylating reagent using $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ as a catalyst has been investigated under microwave irradiation. Different from traditional Lewis

acidic catalyst, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ was found to be an efficient catalyst for Friedel-Crafts acetylation of indoles under mild conditions. Moreover, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ was safe-to-handle, recovered and reused several times without significant loss of catalytic activity.

Keywords: Friedel-Crafts acetylation, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, indole, microwave irradiation

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. P.H. Tran, P.E. Hansen, H.T. Nguyen, T.N. Le, Erbium trifluoromethanesulfonate catalyzed Friedel-Crafts acylation using aromatic carboxylic acids as acylating agents under monomode-microwave irradiation, *Tetrahedron Lett.*, 56, 612–618 (2015).
- [2]. Z. Wang, Friedel-Crafts Acylation, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, 1126–1130 (2010).
- [3]. M. Kawamura, D.M. Cui, T. Hayashi, S. Shimada, Lewis acid-catalyzed Friedel-Crafts acylation reaction using carboxylic acids as acylating agents, *Tetrahedron Lett.*, 44, 7715–7717 (2003).
- [4]. M.H. Sarvari, Simple and improved procedure for the regioselective acylation of aromatic ethers with carboxylic acids on the surface of graphite in the presence of methanesulfonic acid, *Synthesis*, 13, 2165–2168 (2004).
- [5]. M. Kawamura, D.M. Cui, S. Shimada, Friedel-Crafts acylation reaction using carboxylic acids as acylating agents, *Tetrahedron*, 62, 9201–9209 (2006).
- [6]. S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.L. Lam, Rare-earth metal triflates in organic synthesis, *Chem. Rev.*, 102, 2227–2302 (2002).
- [7]. A. Perrier, M. Keller, A.M. Caminade, J.P. Majoral, A. Ouali, Efficient and recyclable rare earth-based catalysts for Friedel-Crafts acylations under microwave heating: dendrimers show the way, *Green Chem.*, 15, 2075–2080 (2013).
- [8]. H. Yamashita, Y. Mitsukura, H. Kobashi, Microwave-assisted acylation of aromatic compounds using carboxylic acids and zeolite catalysts, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 327, 80–86 (2010).
- [9]. K. Parvanak-Boroujeni, K. Parvanak, Friedel-Crafts acylation of arenes with carboxylic acids using polystyrene-supported aluminum triflate, *J. Serb. Chem. Soc.*, 76, 155–163 (2011).
- [10]. M. Kawamura, D.M. Cui, T. Hayashi, S. Shimada, Lewis acid-catalyzed Friedel-

- Crafts acylation reaction using carboxylic acids as acylating agents, *Tetrahedron Lett.*, 44, 7715–7717 (2003).
- [11]. W.M. Stalick, J.H. Wynne, C.T. Lloyd, S.D. Jensen, S. Boson, 3-Acylindoles via a one-pot, Regioselective Friedel-Crafts reaction, *Synthesis*, 2004, 2277–2282 (2004).
- [12]. T. Okauchi, M. Itonaga, T. Minami, T. Owa, K. Kitoh, H. Yoshino, A general method for acylation of indoles at the 3-position with acyl chlorides in the presence of dialkylaluminum chloride, *Org. Lett.*, 2, 1485–1487 (2000).
- [13]. T. Das, A. Chakraborty, A. Sarkar, Palladium catalyzed addition of arylboronic acid or indole to nitriles: synthesis of aryl ketones, *Tetrahedron Lett.*, 55, 7198–7202 (2014).
- [14]. Q.Y. Lai, R.S. Liao, S.Y. Wu, J.X. Zhang, X.H. Duan, A novel microwave-irradiated solvent-free 3-acylation of indoles on alumina, *New J. Chem.*, 37, 4069 (2013).
- [15]. T.S. Jiang, G.W. Wang, Synthesis of 3-acylindoles by palladium-catalyzed acylation of free (N-H) indoles with nitriles, *Org. Lett.*, 15, 788–791 (2013).
- [16]. S.K. Guchhait, M. Kashyap, H. Kamble, ZrCl₄-mediated regio- and chemoselective Friedel-Crafts acylation of indole, *J. Org. Chem.*, 76, 4753–4758 (2011).
- [17]. Q. Xing, P. Li, H. Lv, R. Lang, C. Xia, F. Li, Acid-catalyzed acylation reaction via C–C bond cleavage: a facile and mechanistically defined approach to synthesize 3-acylindoles, *Chem. Commun.*, 50, 12181–12184 (2014).
- [18]. (a) V.P. Gorbunova, N.N. Suvorov, Indole derivatives. LXXXIX. Synthesis of some indole diketo esters and indolylpyrazoles prepared from them, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1519–1522 (1973); (b) G. Simon, H. Couthon-Gourves, J.P. Haelters, B. Corbel, N. Kervarec, F. Michaud, L. Meijer, Towards the syntheses of N-H and N-alkylated derivatives of meridianins, *J. Heterocycl. Chem.*, 44, 793–801 (2007). (c) P. Ashokgajapathiraju, J. Sreeramulu, L.K. Ravindranath, Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of new azetidinone derivatives, *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, 3, 1473–1495 (2014); (d) S. Ferro, L. De Luca, G. Lo Surdo, F. Morreale, F. Christ, Z. Debyser, R. Gitto, A. Chimirri, A new potential approach to block HIV-1 replication via protein-protein interaction and strand-transfer inhibition, *Bioorg. Med. Chem.*, 22, 2269–2279 (2014).