

手性磷酸催化的 C(3)-取代吲哚和甲基乙烯基酮不对称串联反应

段德河^{a,b} 殷勤^a 王守国^a 顾庆^a 游书力^{*a,c}

^(a) 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

^(b) 康龙化成(西安)新药技术有限公司 西安 710018)

^(c) 天津化学化工协同创新中心 天津 300072)

摘要 3 位含有季碳手性中心的吲哚并环化合物是一类非常重要的化合物, 广泛存在于各种天然产物和具有生物活性的分子中. 化学家们发展了多种有效的途径来合成这类化合物. 其中以方便易得的吲哚衍生物为起始原料, 利用不对称去芳构化\环化串联的方法最为简单高效, 但多数工作都是从色胺或色醇衍生物出发, 合成二氢吡咯并吲哚或二氢吡喃并吲哚化合物. 因此, 发展其他类型的吲哚衍生物的不对称去芳构化\环化反应显得非常有必要. 作者课题组发展了手性磷酸催化的吲哚衍生物与甲基乙烯基酮的不对称 Michael 加成\环化串联反应. 以 5 mol% (*R*)-SPINOL 为骨架的手性磷酸(*R*)-**4c** 为催化剂, 以中等到良好的收率和优秀的对映选择性构建了一系列手性吲哚[2,3-*b*]并氢化喹啉化合物, 而且该催化体系对于克级规模反应同样能够获得很好的结果.

关键词 手性磷酸; 不对称去芳构化; 吲哚; 串联反应

Chiral Phosphoric Acid-Catalyzed Asymmetric Cascade Reaction of C(3) Substituted Indoles and Methyl Vinyl Ketone

Duan, Dehe^{a,b} Yin, Qin^a Wang, Shouguo^a Gu, Qing^a You, Shuli^{*a,c}

^(a) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

^(b) Pharmaron (Xi'an) Co. Ltd. Xi'an, 710018)

^(c) Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300072)

Abstract Fused indolines bearing a chiral quaternary carbon center at the C(3) position represent very important moieties widely existed in natural products and biologically active compounds. Various approaches to access these important scaffolds have been developed. Among them, asymmetric dearomatization/cyclization cascade reaction is the most concise and effective method by using indole derivatives as starting material. However, the documented reports mainly employed tryptamine or tryptophol derivatives, providing indoline products, such as pyrroloindolines or furoindolines. Therefore, the development of other type of indole derivatives allowing structural diversity is highly desirable. In this paper, an efficient asymmetric Michael addition/cyclization cascade reaction of indole derivatives with methyl vinyl ketone (MVK) was developed. After screening various phosphoric acids in the reaction of indole derivative (**1a**) with MVK, this cascade reaction delivered the dearomative product (**2a**) in 77% yield and 95% enantiomeric excess in the presence of (*R*)-SPINOL-derived chiral phosphoric acid (*R*)-**4c** with 5 Å molecular sieves as additive in CHCl₃ at room temperature. Under the optimized reaction conditions, a wide range of substituted indole derivatives bearing both electron-donating and electron-withdrawing groups have been tested. In all cases, the cascade dearomatization reaction proceeded smoothly to afford their corresponding indolo[2,3-*b*]quinoline products in moderate to good yields and excellent enantioselectivity. The absolute configuration of the products was then determined as (5*aR*,10*bR*) by an X-ray crystallographic analysis of a single crystal of enantiopure **2m**. Moreover, this catalytic system was also feasible in a gram-scale reaction without erosion of enantiomeric excess. 1.25 g of product **2a** can be prepared under the identical conditions in 91% yield and 93% *ee*.

Keywords chiral phosphoric acid; asymmetric dearomatization; indole; cascade reaction

1 引言

3 位含有季碳手性中心的吲哚并环化合物是一类非常重要的化合物, 广泛存在于各种天然产物和具有生

物活性的分子中^[1]. 因此, 化学家们发展了多种有效的途径来合成这类化合物. 其中, 以方便易得的吲哚衍生物为起始原料, 利用不对称去芳构化\环化串联的方法

* E-mail: slyou@sioc.ac.cn

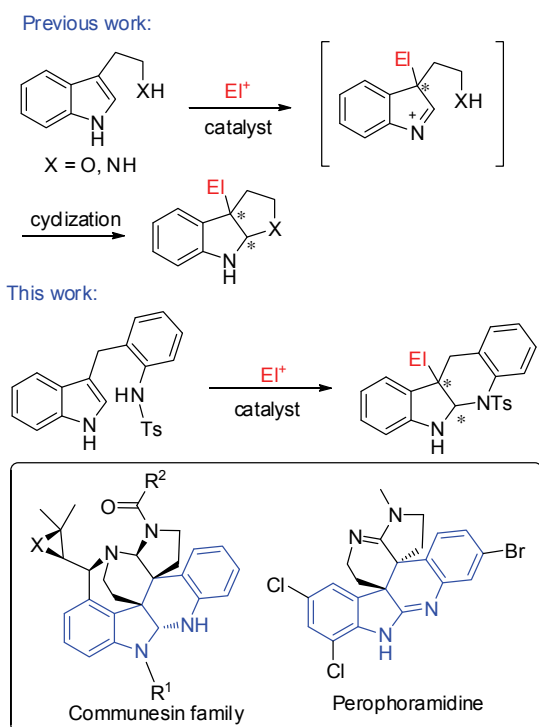
Received June 30, 2014; published July 21, 2014.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Basic Research Program of China (973 Program, No. 2010CB833300), the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21025209, 21121062, 21272253, 21332009) and the Chinese Academy of Sciences.

项目受科技部 973 计划(No. 2010CB833300)、国家自然科学基金(Nos. 21025209, 21121062, 21272253, 21332009)和中国科学院资助.

最为简单高效, 因此也越来越受到人们的关注^[2]. 该串联反应首先是吲哚 3 位与亲电试剂反应, 生成去芳构化的亚胺离子中间体, 随后被分子内的亲核试剂所捕获, 经环化得到吲哚啉并环产物(图式 1). 2004 年 MacMillan 小组^[3a]报道了手性咪唑啉酮催化的色胺衍生物与丙烯醛的反应, 以高产率和高对映选择性得到四氢吡咯并吲哚啉化合物, 所得到的产物经过简单的转化便可合成天然产物(-)-Flustramine B. 之后, 涌现出了越来越多的催化不对称合成手性吲哚啉的工作^[3,4]. 尽管如此, 我们发现多数工作都是从色胺或色醇衍生物出发, 合成二氢吡咯并吲哚啉或二氢咪唑并吲哚啉化合物. 因此, 发展其他类型的吲哚衍生物的不对称去芳构化\环化反应显得非常有必要. 2012 年, 我们小组^[4c]和 Antilla 小组^[3d]同时报道了手性磷酸催化色胺衍生物与不饱和烯酮的不对称 Michael 加成\环化反应, 能够高效地合成一系列手性吲哚啉并吡咯烷化合物. 为了进一步拓宽反应底物范围和增加反应实用性, 我们设想, 是否可以利用分子内芳香胺作为亲核试剂^[5], 经过吲哚的不对称去芳构化\环化串联反应构建吲哚并氢化喹啉化合物, 得到的结构片段广泛存在于天然产物中, 如 Communesin 家族和 Perphoramidine(图式 1).



图式 1 吲哚不对称 Michael 加成\环化串联反应及含有吲哚[2,3-*b*]并氢化喹啉骨架的天然产物

Scheme 1 Asymmetric Michael addition\cyclization cascade reaction of indole and natural products containing indolo[2,3-*b*]quinoline

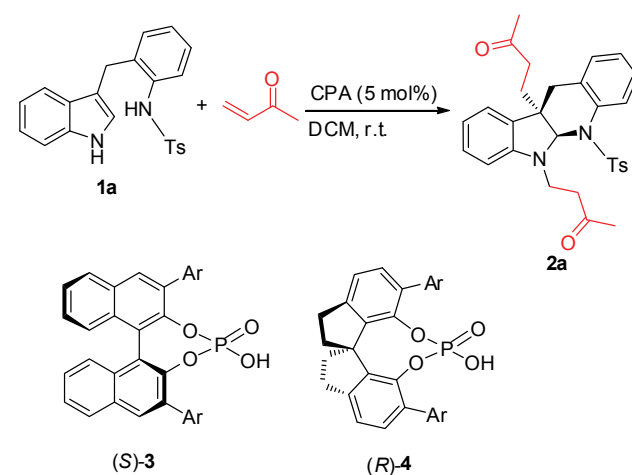
2 结果与讨论

以吲哚衍生物 **1a** 与甲基乙烯基酮作为模板底物,

二氯甲烷为溶剂, 考察了手性磷酸催化剂^[6]对于反应的影响. 首先考察了以(*S*)-BINOL 为骨架的手性磷酸, 从表 1 中我们可以得出, 各类取代的手性磷酸都可以有效地催化该不对称 Michael 加成\环化反应, 但是环化后的产物会接着发生 aza-Michael 反应, 最终得到 *N*-烷基化产物, 获得中等到优秀的收率和良好的对映选择性控制(表 1, Entries 1~7). 当取代基为 9-蒽基时, 反应获得了 96%收率和 84% *ee*(表 1, Entry 7). 同时我们也考察了以(*R*)-SPINOL 为骨架的手性磷酸催化剂^[7], 相对于(*S*)-BINOL 手性磷酸, 该类催化剂表现出更好的对映选择性控制, 如 3,5-二(三氟甲基)苯基和 2-萘基取代的(*R*)-SPINOL 手性磷酸, 反应产物分别获得了 87% *ee* 和 80% *ee* (表 1, Entries 8 和 9). 当取代基为 9-菲基(**4c**)时, 反应获得了最高 88%收率和 89% *ee* (表 1, Entry 10).

表 1 催化剂筛选

Table 1 Screening of the catalysts



Entry ^a	CPA	Ar	Time/h	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	3a	2,4,6- <i>(i</i> -Pr) ₃ -C ₆ H ₂	72	55	77
2	3b	SiPh ₃	72	43	76
3	3c	1-Naphthyl	17	91	65
4	3d	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	12	94	46
5	3e	9-Phenanthryl	12	84	76
6	3f	2-Naphthyl	12	89	45
7	3g	9-Anthryl	27	96	84
8	4a	3,5-(CF ₃) ₂ -C ₆ H ₃	18	89	87
9	4b	2-Naphthyl	27	97	80
10	4c	9-Phenanthryl	27	88	89

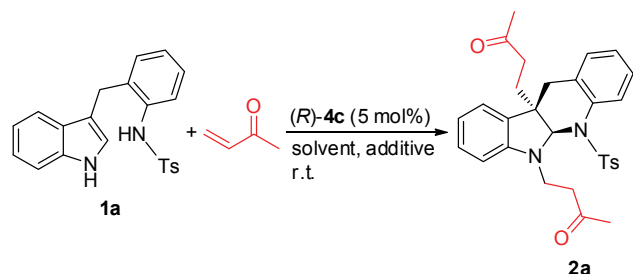
^a 反应条件: **1a** (0.1 mmol), MVK (0.3 mmol), (*R*)-**4c** (5 mol%), 5 Å 分子筛 (50 mg), 二氯甲烷为溶剂室温下反应; ^b 分离收率; ^c 高效液相色谱测定.

接下来, 我们以(*R*)-**4c** 为最佳催化剂, 考察了溶剂对于反应的影响. 各类弱极性的溶剂(如二氯甲烷, 1,2-二氯乙烷, 氯仿, 四氯化碳, 甲苯, 对二甲苯和乙醚)都可以使反应很好地进行, 获得 72%~96%收率和 89%~94% *ee* 的对映选择性(表 2, Entries 1~7). 其中氯仿和乙醚获得了最高的对映选择性控制, 分别为 93% *ee* 和

94% *ee* (表 2, Entries 3, 7). 进一步加入添加剂 5 Å 分子筛, *ee* 值略微提高至 95% (表 2, Entries 8, 9). 鉴于乙醚作溶剂时, 反应速度较慢, 因此我们选取氯仿为最优溶剂. 这样我们确定了最佳反应条件: 5 mol% (*R*)-**4c**, 5 Å 分子筛作为添加剂, 氯仿作为溶剂, 反应温度为室温.

表 2 反应条件优化

Table 2 Optimization of the reaction conditions



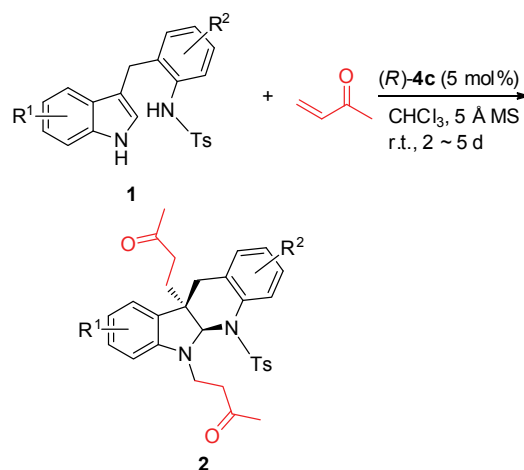
Entry ^a	Solvent	Additive	Time/h	Yield ^b /%	<i>ee</i> ^c /%
1	DCM	—	27	88	89
2	DCE	—	36	96	90
3	CHCl ₃	—	36	72	93
4	CCl ₄	—	17	95	89
5	Toluene	—	12	94	91
6	<i>p</i> -Xylene	—	17	73	92
7	Et ₂ O	—	96	83	94
8	CHCl ₃	5 Å 分子筛	48	77	95
9	Et ₂ O	5 Å 分子筛	120	86	95

^a 反应条件: **1a** (0.1 mmol), MVK (0.3 mmol), (*R*)-**4c** (5 mol%), 5 Å 分子筛 (50 mg), 室温下反应; ^b 分离收率; ^c 高效液相色谱测定.

在最优反应条件下, 我们对底物的普适性进行了考察(表 3). 首先我们考察了吲哚上的取代基对于反应的影响. 当吲哚环上为给电子取代基, 如甲基, 甲氧基时, 反应都获得了优秀的对映选择性(86%~98% *ee*, 表 3, Entries 2~6). 值得注意的是对于 7-甲基取代的吲哚衍生物, 除了产物 **2d** 之外, 另外以 59%的收率获得产物 **2dd**, 可能是由于立体位阻原因, 阻碍了进一步 aza-Michael 反应(表 3, Entry 4). 对于 4-甲基或 6-甲氧基取代的吲哚衍生物, 产物的收率略有下降, 主要是因为有其他副产物生成(表 3, Entries 2, 6). 当吲哚环上为拉电子取代基, 如氟、氯和溴时, 反应都能获得良好的收率和优秀的对映选择性(63%~90% 收率, 92%~97% *ee*, 表 3, Entries 7~10). 最后我们还考察了亲核试剂芳环上取代基对于反应的影响, 无论是给电子取代基如甲基, 还是拉电子取代基如氯或溴, 反应都获得了良好的收率和优秀的对映选择性(64%~85% 收率, 81%~96% *ee*, 表 3, Entries 11~14). 我们也考察了苯基乙烯基酮作为 Michael 受体参与的反应, 当使用 1-萘基取代的 BINOL 手性磷酸(**3c**)时, 获得 66%的收率和 45% *ee* 的对映选择性. 亲核试剂为 N-Boc 保护的苯胺时, 仅获得 69%的收率和 9% *ee* 的对映选择性^[8].

表 3 反应底物范围

Table 3 Substrate scope



Entry ^a	1, R ¹ , R ²	Yield ^b /% of 2	<i>ee</i> ^c /%
1	1a , H, H	2a , 77	95
2	1b , 4-Me, H	2b , 41	86
3	1c , 5-Me, H	2c , 77	92
		2d , 37	98
4	1d , 7-Me, H	2dd , 59	98
5	1e , 5-MeO, H	2e , 71	92
6	1f , 6-MeO, H	2f , 35	98
7	1g , 5-F, H	2g , 83	92
8	1h , 5-Cl, H	2h , 77	95
9	1i , 5-Br, H	2i , 90	94
10	1j , 6-Br, H	2j , 63	97
11	1k , H, 4-Me	2k , 71	96
12	1l , H, 5-Cl	2l , 64	81
13	1m , H, 4-Cl	2m , 79	96
14	1n , H, 4-Br	2n , 85	96

^a 反应条件: **1a** (0.1 mmol), MVK (0.3 mmol), (*R*)-**4c** (5 mol%), 5 Å 分子筛 (50 mg), 溶剂为氯仿, 在室温下反应; ^b 分离收率; ^c 液相色谱测定.

为了确定产物的绝对构型, 培养了光学纯化合物 **2m** (>99% *ee*)的单晶, 利用 X 射线的方法, 确定了产物的绝对构型为(5*a**R*,10*b**R*)(图 1).

为了验证反应的实用性, 我们对于克级规模反应也进行了尝试, 在 48 h 内反应可以顺利完成, 产物可以获得 91%的收率和 93% *ee* 的对映选择性(Eq. 1).

3 结论

我们发展了手性磷酸催化的吲哚不对称 Michael 加

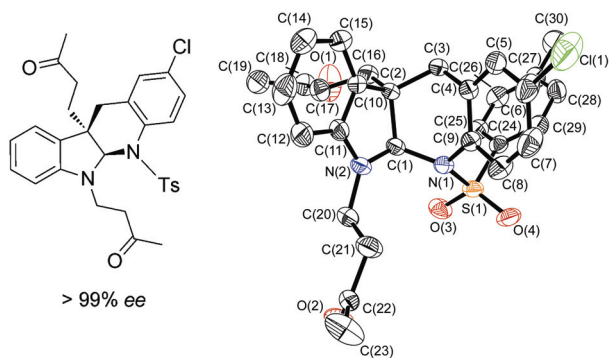
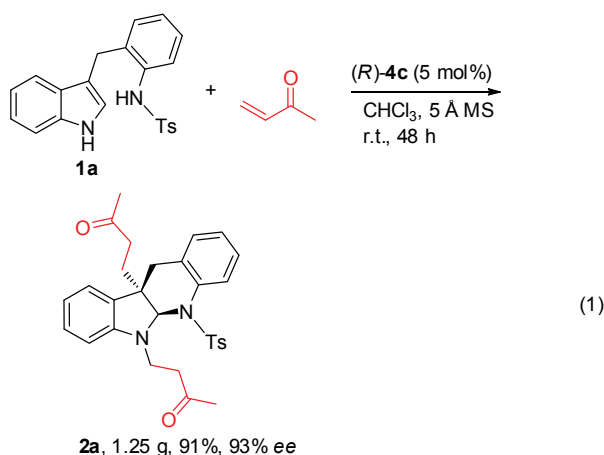


图1 对映纯化化合物 **2m** 绝对构型的确定

Figure 1 Determination of the absolute configuration of enantiopure **2m**



成环化串联反应。在 5 mol% (*R*)-**4c** 催化下,能以中等到良好的收率和优秀的对映选择性构建一系列吲哚[2,3-*b*]并氢化喹啉化合物,而且该催化体系对于克级规模反应同样能够获得很好的结果。

4 实验部分

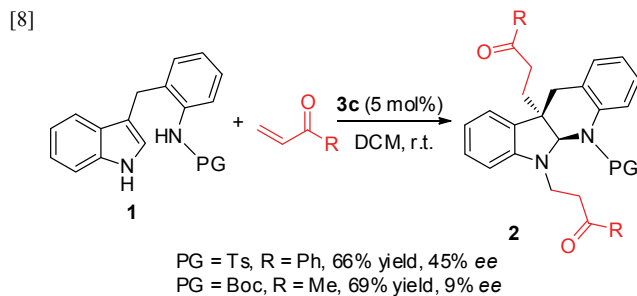
向化合物 **1** (0.1 mmol) 的氯仿溶液(2.0 mL)中,依次加入 5 Å 分子筛(50 mg), 催化剂(*R*)-**4c** (3.4 mg, 0.005 mmol)以及甲基乙烯基酮(24 μL, 0.3 mmol)。常温下反应直至反应结束(TLC 监测)。加入饱和碳酸氢钠水溶液(3.0 mL)淬灭反应,分液,水相用二氯甲烷提取,合并有机相。有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤以及浓缩。粗产品通过硅胶柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚, *V*:*V*=1/5)得目标产物。

References

- [1] (a) Takano, S.; Ogasawara, K. *Alkaloids* **1989**, *36*, 225. (b) Dewick, P. M. *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, 2nd ed., Wiley, New York, **2002**, pp. 1~507. (c) *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Eds.: Fattorusso, E.; Tagliatella-Scafati, O., Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
 [2] For recent reviews, see: (a) Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608. (b) Bartoli, G.; Bencivenni, G.;

Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449. (c) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662. For a recent highlight, see: (d) Loh, C. C. J.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 46.

- [3] For selected recent organocatalytic asymmetric dearomatization reactions, see: (a) Austin, J. F.; Kim, S.-G.; Sinz, C. J.; Xiao, W.-J.; MacMillan, D. W. C. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5482. (b) Jones, S. B.; Simmons, B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13606. (c) Zheng, C.; Lu, Y.; Zhang, J.; Chen, X.; Chai, Z.; Ma, W.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5853. (d) Xiao, Y.-C.; Wang, C.; Yao, Y.; Sun, J.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 10661. (e) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *475*, 183. (f) Zhang, Z.; Antilla, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11778. (g) Wei, Q.; Wang, Y.-Y.; Du, Y.-L.; Gong, L.-Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1559. (h) Xie, W.; Jiang, G.; Liu, H.; Hu, J.; Pan, X.; Zhang, H.; Wan, X.; Lai, Y.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12924. For selected recent metal-catalyzed asymmetric dearomatization reactions, see: (i) Trost, B. M.; Quancard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314. (j) Barluenga, J.; Tudela, E.; Ballesteros, A.; Tomás, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2096. (k) Benkovics, T.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9153. (l) Repka, L. M.; Ni, J.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14418. (m) Zhu, S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815. (n) Spangler, J. E.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6802. (o) Xiong, H.; Xu, H.; Liao, S.; Xie, Z.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7851.
- [4] For selected examples from this group: (a) Cai, Q.; Zheng, C.; Zhang, J.-W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8665. (b) Cai, Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3040. (c) Cai, Q.; Liu, C.; Liang, X.-W.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4588. (d) Yin, Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4266. (e) Yin, Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2426. (f) Zhang, X.; Han, L.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1059. (g) Han, L.; Liu, C.; Zhang, W.; Shi, X.-X.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1231. (h) Cai, Q.; Yin, Q.; You, S.-L. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 408.
- [5] (a) Robertson, F. J.; Kenimer, B. D.; Wu, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4327. (b) Lin, A.; Yang, J.; Hashim, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1950. (c) An, J.; Zou, Y.-Q.; Yang, Q.-Q.; Wang, Q.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1483.
- [6] For early contributions, see: (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356. For selected reviews, see: (c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. (d) You, S.-L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190. (e) Terada, M. *Synthesis* **2010**, *12*, 1929. (f) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1156. (g) Schenker, S.; Zamfir, A.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209. (h) Wu, X.; Li, M.; Gong, L. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1091. (吴祥, 李明丽, 龚流柱, 化学学报, **2013**, *71*, 1091.)
- [7] For selected examples on spinol-derived chiral phosphoric acids: (a) Čorić, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17370. (b) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8677. (c) Müller, S.; Webber, M. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18534. (d) Xing, C.-H.; Liao, Y.-X.; Ng, J.; Hu, Q.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4125. (e) Xu, B.; Zhu, S.-F.; Xie, X.-L.; Shen, J.-J.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11483. (f) Wang, S.-G.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2194.



(Zhao, C.)