

• 研究论文 •

## 金催化分子间氧化炔合成 5-(3-吲哚基)-噁唑天然产物

吴运东<sup>a</sup> 彭 莎<sup>a</sup> 欧阳跃军<sup>b</sup> 钱鹏程<sup>a</sup> 何卫民<sup>\*,a</sup> 向建南<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> 湖南大学化学生物传感与计量学国家重点实验室 湖南大学化学化工学院 长沙 410082)

(<sup>b</sup> 怀化学院化学化工系 怀化 418000)

**摘要** 一价金配合物催化的研究, 为天然产物和生物活性分子的全合成开辟了新颖简捷的途径. 描述了一条简便直接、高效、环境友好的噁唑类天然产物的合成路线. 该路线以吲哚为原料, 经过碘化, *N*-Boc 保护, Sonogashira 偶联, 金催化成环反应(72%~88%), 脱保护等 5 步反应合成目标物. 关键反应是在金催化下 8-甲基喹啉氮氧化物与炔(2)间产生  $\alpha$ -羰基金卡宾中间体.

**关键词** 金催化; 8-甲基喹啉氮氧化物;  $\alpha$ -羰基金卡宾中间体; 噁唑; 吲哚

## Total Synthesis of 5-(3-Indolyl)oxazole Natural Product via Gold-Catalyzed Intermolecular Alkyne Oxidation

Wu, Yundong<sup>a</sup> Peng, Sha<sup>a</sup> Ouyang, Yuejun<sup>b</sup> Qian, Pengcheng<sup>a</sup> He, Weimin<sup>\*,a</sup>  
Xiang, Jiannan<sup>\*,a</sup>

(<sup>a</sup> State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, Hunan University and College of Chemistry and Chemical Engineering, Changsha 410082)

(<sup>b</sup> Department of Chemistry and Chemical Engineering, Huaihua University, Huaihua 418000)

**Abstract** The recent development of new gold(I) catalytic methods has opened the door to the total synthesis of natural products and bioactive complex molecules. We describe a convenient, straightforward, efficient and environmentally benign protocol to synthesize the 5-(3-indolyl)oxazole. The new synthetic route was finished in five steps including iodization, *N*-Boc protection, Sonogashira cross-coupling, gold catalyzed reaction, deprotection using indole as the starting material. The key step was generation of  $\alpha$ -oxo carbene via gold-catalyzed intermolecular oxidation of alkynes (2).

**Keywords** gold-catalysis; 8-methylquinoline *N*-oxide;  $\alpha$ -oxo gold carbene; oxazole; indole

5-(3-吲哚基)-噁唑天然生物碱具有广泛的生物活性. 例如 Pimprinine (1) 是从 *Streptomyces pimprina* 的发酵液中提取<sup>[1,2]</sup>, 具有抑制单胺氧化酶<sup>[3]</sup>、抗癫痫作用<sup>[1]</sup>和潜在的抗痉挛、治疗帕金森氏病功能<sup>[4]</sup>. Pimprinethine (2) 是从 *Streptomyces cinnamoneus* 的发酵液中分离获得, 具有和 Pimprinine 类似的生物活性<sup>[5]</sup>. WS-30581A (3) 和 WS-30581B (4) 是从 *Streptovorticillium waskmanii* 中提

取获得, 具有强效的抑制血小板凝集作用<sup>[6,7]</sup>. Labradorin 1 (5) 和 labradorin 2 (6) 是从 *Pseudomonas syringae* 提取(图 1), 这两种化合物具有抗肿瘤活性, 分别对癌细胞 NCI-H 和 BXP-3 有较好的抑制作用<sup>[8]</sup>.

化学及药学研究者已经对 5-(3-吲哚基)-噁唑天然生物碱及其衍生物的合成进行了广泛研究, 其合成路线有相关报道<sup>[9~15]</sup>, 但是大部分已知的合成路线均存在不

\* E-mail: jnxiang@hnu.cn, wmhe82@hotmail.com

Received November 10, 2011; accepted April 19, 2012.

Project supported by Department of Science and Technology Foundation of Hunan Province (No. 2009WK4005), Hunan Natural Science Foundation (No. 11JJ5008) and Changsha Science and Technology (No. K082152-31).

湖南省科技厅重点项目(No. 2009WK4005)、湖南省自然科学基金(No. 11JJ5008)和长沙市科技局重点项目(No. K082152-31)资助项目.

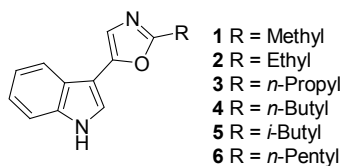
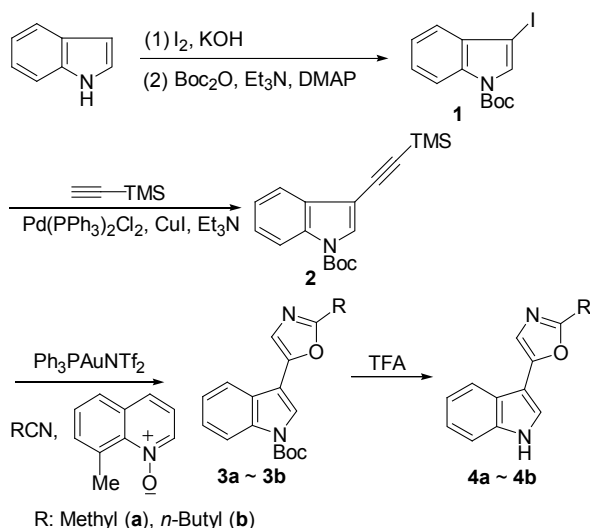


图1 5-(3-吲哚基)噁唑  
Figure 1 5-(3-indolyl)oxazole

同的缺点,如合成路线长,总产率低,底物适用范围窄,成本高,使用或产生有毒物质等。鉴于 Pimprinine 类化合物具有良好的生物活性,并且至今还没有有效的实际生产的化学合成方法,探索其合成新方法显得尤为重要。

近年来,金催化化学的迅猛发展为官能团转化提供了大量新的路径,为天然产物的全合成提供了很多新方法和机遇<sup>[16-19]</sup>。特别是  $\alpha$ -羰基金卡宾中间体的发现应用,是金催化化学上一个重大的进步。 $\alpha$ -羰基金卡宾中间体可以被亚胺,烷氧基,芳烃,氧等多种亲核试剂进攻,继而产生 C—C 键, C—N 键, C—O 键, C—S 键等<sup>[20-30]</sup>。最近,何卫民等<sup>[31]</sup>报道了首例  $\alpha$ -羰基金卡宾中间体参与的分子间反应生成噁唑。本文在该研究的基础上进一步优化了反应条件,降低了合成成本,提高了反应收率,为 5-(3-吲哚基)-噁唑衍生物的合成及其修饰开辟了一条高效、简便的途径(Scheme 1)。



图式1 5-(3-吲哚基)噁唑的合成  
Scheme 1 Synthesis of 5-(3-indolyl)oxazole

## 1 实验部分

### 1.1 仪器和试剂

FD-5DX 红外测仪(北京第二光学仪器厂, KBr 压片),  $^1\text{H}$  NMR 和  $^{13}\text{C}$  NMR 用 INOVA-400 型核磁共振仪

测定(美国 Varian 公司, TMS 为内标)。

吲哚、碘、二叔丁基二碳酸酯、4-二甲氨基吡啶、三乙胺、三苯基膦氯化钯、碘化亚铜、三甲基硅基乙炔购于百灵威试剂公司, 乙腈、正戊腈、 $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$ (图2)购于 Sigma-Aldrich 公司。8-甲基喹啉氮氧参考文献<sup>[32]</sup>合成。

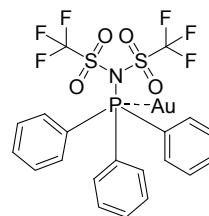


图2 一价金配合物  
Figure 2  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$

### 1.2 *N*-Boc-3-碘-1-*H*-吲哚(1)的合成

参考文献<sup>[33]</sup>合成 *N*-Boc-3-1-*H*-碘吲哚(1), 浅黄色固体, 收率 91.4%。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.14 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.38~7.28 (m, 3H), 1.68 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148.8, 135.1, 132.2, 130.1, 125.5, 123.4, 121.1, 115.6, 84.8, 65.5, 28.7。

### 1.3 *N*-Boc-3-(三甲基硅基)-1-*H*-吲哚(2)的合成

参考文献<sup>[31]</sup>合成 *N*-Boc-3-(三甲基硅基)-1-*H*-吲哚(2), 浅黄色固体, 收率 93.2%。  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.14 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.40~7.30 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 0.30 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148.8, 134.5, 130.4, 129.4, 125.2, 123.1, 120.2, 114.9, 103.5, 98.2, 96.7, 84.2, 28.1, 0.1。

### 1.4 化合物 3 的合成

以 5-[3-(*N*-Boc-1-*H*-吲哚基)]-2-甲基噁唑(3a)合成为例: 在 10 mL 的单口瓶依次加入 8-甲基喹啉氮氧化物 (62.0 mg, 0.39 mmol),  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  (11.1 mg, 0.015 mmol), *N*-Boc-3-(三甲基硅基)-1-*H*-吲哚(2, 93.9 mg, 0.30 mmol), 3 mL 乙腈, 加热至 60  $^\circ\text{C}$ , 磁力搅拌反应 8 h。旋去溶剂, 粗产物用 200~300 目硅胶柱层析分离, 用乙酸乙酯/石油醚混合溶剂梯度洗脱得到化合物 3a, 81.3 mg, 收率 88%。

5-[3-(*N*-Boc-1-*H*-吲哚基)]-2-甲基噁唑(3a): 浅黄色固体;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.36~7.26 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.68 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.2, 149.3, 145.8, 135.5, 126.7, 125.1, 123.3, 122.3, 122.2, 120.1, 115.5, 109.6, 84.3, 28.2,

14.0; IR (neat)  $\nu$ : 2979, 2360, 1735, 1452, 1368, 1242, 1155, 742  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaN}_2\text{O}_3]^+$ : 321.1, found 321.1.

5-[3-(*N*-Boc-1-*H*-咪唑基)]-2-丁基噁唑(**3b**)按 **3a** 的方法合成得到浅黄色固体, 收率 72%;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.38~7.28 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 2.87 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.89~1.79 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 1.48~1.38 (m, 2H), 1.67 (s, 9H), 0.98 (t,  $J=7.4$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 160.2, 149.4, 145.8, 135.6, 126.7, 125.1, 123.3, 122.3, 122.2, 120.1, 115.5, 109.6, 84.3, 28.2, 14.0; IR (neat)  $\nu$ : 2979, 2360, 1735, 1453, 1368, 1241, 1155, 745  $\text{cm}^{-1}$ ; HRMS calcd for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NaN}_2\text{O}_3]^+$ : 363.4, found 363.4.

### 1.5 目标化合物 4 的合成

在 25 mL 的单口瓶依次加入 5-[3-(*N*-Boc-1-*H*-咪唑基)]-2-甲基噁唑(**3a**, 92.4 mg, 0.3 mmol), 三氟乙酸 5 mL, THF 5 mL, 磁力搅拌下室温反应 6 h. 除去三氟乙酸与 THF. 加入二氯甲烷 40 mL 溶解产物, 饱和食盐水洗涤,  $\text{MgSO}_4$  干燥, 再次旋去溶剂, 粗产物用 200~300 目硅胶柱层析分离, 用乙酸乙酯/石油醚混合溶剂梯度洗脱得到化合物 **4a**, 61.8 mg, 收率 99%. 所测数据和文献[14]一致.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.38 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=7.9$  Hz, 1H), 7.52 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.46 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H), 7.32~7.22 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 2.58 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 159.2, 147.3, 136.1, 123.9, 123.0, 121.4, 120.8, 119.9, 119.7, 111.4, 105.8, 13.9.

同样的方法可得 5-[3-(*N*-Boc-咪唑基)]-2-丁基噁唑(**4b**): 浅黄色固体, 收率 99%; 所测数据和文献[13]一致.

## 2 结果与讨论

### 2.1 化合物 1 的合成

本文采用了文献[33]报道的方法, 用 KOH 取代了何卫民等原先采用文献[34]的合成路线中使用的有毒物质[双(三氟乙酰氧基)碘]苯和吡啶, 降低了原料成本并且杜绝了环境污染, 而且产率也由 91%提高至 95%.

### 2.2 目标产物 3a~3b 的合成

在  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  的催化作用下将化合物 **2** 与不同的腈反应, 成功地合成出了一系列目标化合物 **3**. 该反应使用的乙腈和正戊腈均不需经无水无氧处理. 反应过程中首先是 Au(I)活化碳碳叁键, 然后被 8-甲基喹啉氮氧化物的氧原子进攻活化后的碳碳叁键, 形成中间体  $\alpha$ -羰

基金卡宾. 然后腈上的氮原子孤对电子对再进攻  $\alpha$ -羰基金卡宾, 成环形成噁唑. 实验过程中有一点必须注意, 咪唑上的氮原子必须予以保护, 否则咪唑的碱性会降低 Au(I)催化剂的活性, 导致反应产率下降. 化合物 **3a**, **3b** 均未见文献报道.

## 3 结论

在  $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$  的催化作用下从相应的炔和腈可合成两种具有药物活性的 5-(3-咪唑基)-噁唑天然生物碱. 该反应简便, 产率较高(化合物 **4a** 总产率 73.9%, **4b** 总产率 60.4%), 反应条件温和, 环境污染小, 为工业化合成噁唑天然产物提供了简洁的合成路线. 本文仅选取乙腈和正戊腈做为代表合成了 Pimprinine 和 WS-30581B, 本方法适用于多种腈, 可合成系列的 5-(3-咪唑基)-噁唑天然生物碱, 具有良好的通用性.

## References

- 1 Narasimhan, M. J.; Ganla, V. G. *Hind. Antibiot. Bull.* **1967**, 9, 138.
- 2 Koyama, Y.; Yokose, K.; Dolby, L. J. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, 45, 1285.
- 3 Takeuchi, T.; Ogawa, K.; Iinuma, H.; Suda, H.; Ukita, K. *J. Antibiot.* **1973**, 26, 162.
- 4 Naik, S. R.; Harindran, J.; Varde, A. B. *J. Biotechnol.* **2001**, 88, 1.
- 5 Noltemeyer, M.; Sheldrick, G. M.; Hoppe, H. U.; Zeeck, A. *J. Antibiot.* **1982**, 35, 549.
- 6 Bhate, D. S.; Hulyalkar, R. K.; Menon, S. K. *Experientia* **1960**, 16, 504.
- 7 Umehara, K.; Yoshida, K.; Okamoto, M.; Iwami, M.; Tanaka, H.; Kohsaka, M.; Imanaka, H. *J. Antibiot.* **1984**, 37, 1153.
- 8 Pettit, G. R.; Knight, J. C.; Delbert, L.; Davenport, R.; Pettit, R. K.; Tucker, B. E.; Schmidt, J. M. *J. Nat. Prod.* **2002**, 65, 1793.
- 9 Oikawa, Y.; Yoshida, T.; Mohri, K.; Yonemitsu, O. *Heterocycles* **1979**, 12, 1457.
- 10 Molina, P.; Fresneda, P. M.; Almendros, P. *Synthesis* **1993**, 54.
- 11 Doyle, K. J.; Moody, C. J. *Synthesis* **1994**, 1021.
- 12 Kumar, D.; Sundaree, S.; Patel, G.; Rao, V. S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 867.
- 13 Miyake, F.; Hashimoto, M.; Tonsiengsom, S.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Tetrahedron* **2010**, 66, 4888.
- 14 Zhang, F.; Greaney, M. F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4745.
- 15 Joshi, B. S.; Taylor, W. I.; Bhate, D. S.; Karmarkar, S. S. *Tetrahedron* **1963**, 19, 1437.
- 16 Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 6536.

- 17 Krause, N.; Winter, C. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1994.
- 18 Zhang, L.; Wang, S.; Zhang, G. *Synlett* **2010**, 692.
- 19 Hashmi, A. S. K.; Rudolph, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1766.
- 20 Xiao, J.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7226.
- 21 Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3236.
- 22 Ye, L.; He, W.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8550.
- 23 Ye, L.; Cui, L.; Zhang, G.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3258.
- 24 Li, C.; Zhang, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1738.
- 25 Lu, B.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14070.
- 26 Qian, D.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11152.
- 27 Qi, C.; Jiang, H.; Huang, L.; Yuan, G.; Ren, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5520.
- 28 Huang, H.; Zhou, Y.; Liu, H. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 897.
- 29 Chen, D.; Song, G.; Jia, A.; Li, X. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8488.
- 30 He, W.; Xie, L.; Xu, Y.; Xiang, J.; Zhang, L. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3168.
- 31 He, W.; Li, C.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8482.
- 32 Berg, M.; Bal, G.; Goeminne, A.; Van der Veken, P.; Versées, W.; Steyaert, J.; Haemers, A.; Augustyns, K. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 249.
- 33 Mothes, C. L.; Lavielle, S.; Karoyan, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6706.
- 34 Benhida, R.; Blanchard, P.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6849.

(A1111101 Zhao, X.)