

手性磷酸催化亚甲胺叶立德与吲哚-3-甲醇不对称[3+3]环加成反应： 一步构建多取代四氢- β -咔啉

黄建洲 罗时玮* 龚流柱*

(中国科学技术大学 合肥微尺度物质科学国家实验室和化学与材料科学学院 合肥 230025)

摘要 研究了手性磷酸催化醛、氨基丙二酸酯与 3-吲哚基苯基取代甲醇的三组分不对称[3+3]环加成反应，立体选择性地一步构建多取代四氢- β -咔啉骨架。考察了不同取代的手性磷酸催化剂、溶剂等因素对反应的影响，对芳环上不同位置具有不同性质取代基的底物进行了扩展，获得中等到优秀的产率(70%~91%)，对映选择性良好到优秀(80%~93% *ee*)，反应对底物芳环上的吸电子基和给电子基都具有良好的容忍性。

关键词 手性磷酸；亚甲胺叶立德；[3+3]环加成；四氢- β -咔啉；不对称催化

Chiral Brønsted Acid Catalyzed Stereoselective [3+3] Cycloaddition Reaction of Azomethine Ylide to Vinylimine Intermediates: Constructing Fully Functionalized Chiral Tetrahydro- β -Carboline

Huang, Jianzhou Luo, Shiwei* Gong, Liuzhu*

(Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale and Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract An asymmetric three-component formal [3+3] cycloaddition reaction of aldehyde, diethyl 2-aminomalonate and substituted indolyl alcohols, has been investigated with chiral BINOL-derived monophosphoric acids as catalysts. The active azomethine ylide intermediate can be readily formed from the condensation of aldehyde and diethyl 2-aminomalonate under the promotion of the chiral phosphoric acids and is thereby able to undergo nucleophilic addition reaction to electron-deficient carbon-carbon double bonds as reported previously in the multicomponent reactions. On the other hand, the indolyl alcohols are able to participate in a dehydration reaction in the presence of the phosphoric acids to generate transient vinyliminium intermediates, which are principally reactive toward nucleophiles. Thus, we envisioned that the two types of active intermediates could undergo an asymmetric formal [3+3] cycloaddition to stereoselectively produce functionalized tetrahydro- β -carbolines under the catalysis of the chiral phosphoric acids. Consequently, a variety of 3,3'-disubstituted BINOL-phosphoric acids were initially evaluated for the reaction. As a result, the 3,3'-bis(*p*-ClPh) BINOL-phosphoric acid proved to perform most successfully in non-polar solvents, such as toluene. This reaction actually provides a highly straightforward access to functionalized tetrahydro- β -carboline derivatives. A number of substituted indolyl alcohols bearing either electronically donating or withdrawing groups are well tolerated, affording highly functionalized tetrahydro- β -carbolines in high yields ranging from 70% to 91% and with excellent enantioselectivities of up to 93% *ee*. A representative procedure for the enantioselective formal [3+3] cycloaddition reaction is as following: After a mixture of *p*-nitrobenzaldehyde (0.06 mmol), diethyl 2-amino-malonate (0.05 mmol), 3 Å MS (100 mg) and chiral phosphoric acid (10 mol%) in toluene (1.0 mL) was stirred at the r.t. for 15 min, the substituted indolyl alcohol (0.1 mmol) was added. After completion of the addition, the reaction mixture was stirred for additional 12 h at the same temperature. The reaction solution was filtrated and the residue was washed three times with ethyl acetate (5 mL $\times$ 3). The combined organic solutions were evaporated under the reduced pressure to give corresponding crude products, which were purified by column chromatography on silica gel (eluent: light petroleum ether : ethyl acetate, *V* : *V* = 3 : 1) to give analytically pure tetrahydro- β -carboline derivatives.

Keywords chiral phosphoric acid; azomethine ylide; [3+3] cycloaddition; tetrahydro- β -carboline; asymmetric catalysis

1 引言

四氢- β -咔啉(THBCs)衍生物是一类重要的含吲哚碱骨架的天然产物，其中某些生物碱化合物因其独特的

生理活性而倍受关注(图 1)^[1]。鉴于四氢- β -咔啉骨架中氮杂六元环上官能团化时具有的特定手性结构，利用不对称催化反应获得具有特定立体选择性的取代四氢- β -咔啉的合成方法十分重要。

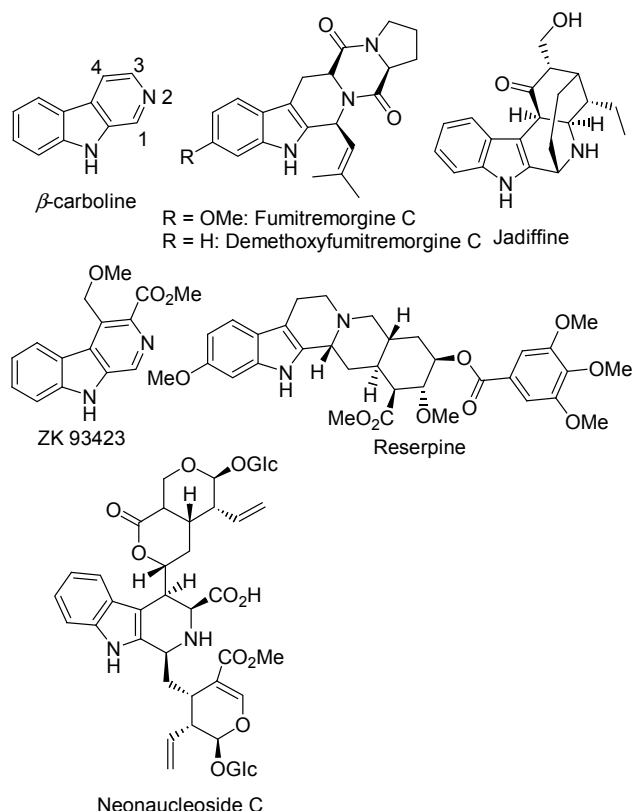
* E-mail: luosw@ustc.edu.cn, gonglz@ustc.edu.cn; Fax: 0086-0551-3606266

Received March 11, 2013; published May 2, 2013.

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

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21072181).

项目受国家自然科学基金(No. 21072181)资助。

图 1 代表性含 β -咔啉类骨架的天然产物Figure 1 Representative examples of β -carboline alkaloids

构建四氢- β -咔啉骨架一般是采用色胺与醛的缩合/分子内加成反应(Pictet-Spengler 反应)方法^[2],可立体选择性地 在 1-位引入相应的取代基团,但是构建 3,4-位取代的四氢- β -咔啉衍生物则需要手性的色胺作为前体.近年来,利用金属催化合成不同位置取代的四氢- β -咔啉衍生物的方法取得了一定的进展^[3]. 2003 年, Bandini 和 Ronchi 研究组^[3a]报道了利用 InBr_3 催化的分子内 Michael 加成反应,合成了 4-位取代的 THBCs,此后该小组又在 2006 年^[3b]报道了利用手性配体控制的不对称钯催化分子内烯丙基化反应,立体选择性地合成 4-位烯基取代的 THBCs; 2010 年, Roussi 小组^[3d]通过由取代的

THBCs 原位生成的中间体与亲核试剂的加成反应构建了 4-位取代的 THBCs; 2011 年,涂永强小组^[3e]通过金催化的分子内环化反应合成了具有 4-位螺环结构的四氢- β -咔啉衍生物.尽管已经有了这样一些方法,发展高效、高立体选择性地构建取代四氢- β -咔啉的方法仍然是十分必要且极具挑战性的.

3-吡啶基取代甲醇类化合物在酸性条件下易失去一分子水形成吡啶基稳定的碳正离子^[4],原位形成的活性正离子中间体作为良好的亲电试剂可以与不同的亲核物种发生反应,故以 3-吡啶基取代甲醇为亲电底物的反应被用于不对称催化合成不同的吡啶碱类化合物^[5-8].但是,这些反应多集中在与不同的亲核试剂发生的加成反应,利用 3-吡啶基取代甲醇类化合物进行的环加成反应只有少数报道^[9].

将三种或者三种以上反应物在一定条件下经多组分反应(MRCs)生成一种产物,是一种高效构建复杂分子的重要方法^[10].近来,有机小分子催化的不对称多组分反应得到了很大的发展^[11].我们小组对手性布朗斯特酸催化的不对称多组分反应展开了系列研究^[12],其中,利用手性磷酸催化醛和氨基丙二酸酯原位生成的亚胺叶立德,是一种活泼的中间体,可与贫电子双键发生亲核加成进攻,通过形式上的偶极环加成反应,是构建手性含氮杂环结构的有效方法^[13].

因此,我们设想在手性磷酸催化下 3-吡啶基取代甲醇类化合物可形成活泼的碳正离子中间体,与同样原位形成的亚胺叶立德发生形式上的[3+3]偶极环加成反应,在手性磷酸控制下,立体选择性地一步构建多取代的四氢- β -咔啉骨架(图 2).本文报道我们实验探索研究所获得的一些结果.

2 结果与讨论

2.1 催化剂对反应的影响

首先用甲苯作为溶剂,在 25 °C 下,以(2-三氟甲基)苯基-3-吡啶基甲醇(**1a**)、对硝基苯甲醛(**2**)和氨基丙二酸二乙酯(**3**)为反应底物,3 Å 分子筛作为添加剂,对

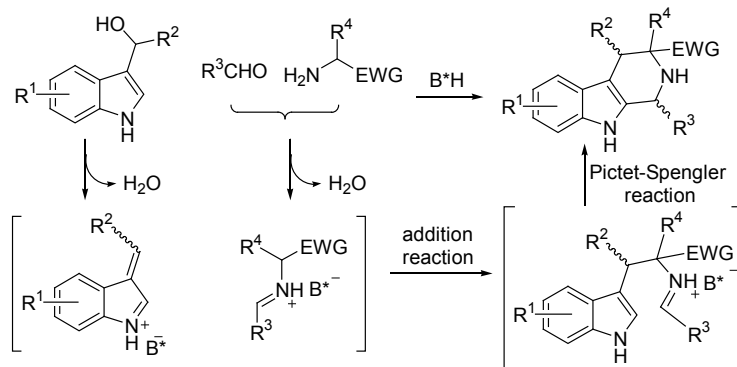
图 2 [3+3]环加成反应构建全取代四氢- β -咔啉

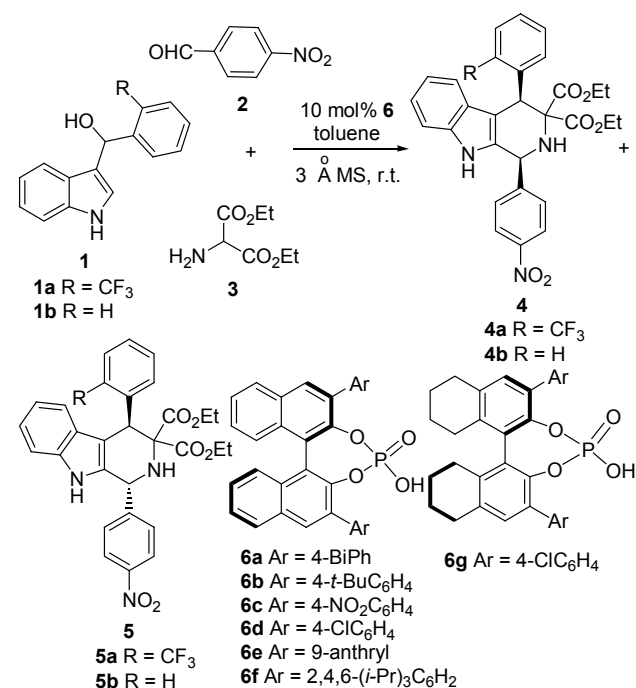
Figure 2 [3+3] cycloaddition reaction for synthesis of fully functionalized chiral THBCs

3,3'-不同取代基的 BINOL 骨架手性磷酸 **6** (10 mol%) 进行筛选(表 1, Entries 1~7).

手性磷酸 3,3'-位取代基对反应具有不同的影响: 当 3,3'-位取代基为 4-取代苯基时(表 1, Entries 1~4), 都可得到较好的产率(69~92%)和很高的非对映选择性($dr > 20:1$), 3,3'-位苯基的 4 位取代基对反应的对映选择性表现出显著的差异, 当是大位阻的叔丁基时, 只给出很低的对映选择性(仅为 15% ee), 当换为体积稍小的苯基或硝基时, 对映选择性提高, 其 ee 值分别提升为 66%, 72%, 当取代基为氯时, 对映选择性最高, ee 值达到 92%, 产率为 90%; 将 3,3'-位取代基换成大位阻的 9-蒽基时(Entry 5), 产率和对映选择性都略有下降, 分别为 86% 和 90%. 有趣的是, 当 3,3'-位取代基为大位阻的 2,4,6-三异丙基苯基时(Entry 6), 反应立体选择性发生反

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of conditions



Entry	6	1	Solvent	Yield ^b /%	dr^c (4 : 5)	ee^d /%
1	6a	1a	toluene	92	>20 : 1	66
2	6b	1a	toluene	69	>20 : 1	15
3	6c	1a	toluene	90	>20 : 1	72
4	6d	1a	toluene	90	>20 : 1	92
5	6e	1a	toluene	86	>20 : 1	90
6	6f	1a	toluene	56	<1 : 20	95
7	6g	1a	toluene	89	>20 : 1	90
8	6d	1a	CH ₂ Cl ₂	69	>20 : 1	77
9	6d	1a	Et ₂ O	79	>20 : 1	75

^a Reaction conditions: **1** (0.1 mmol), **2** (0.05 mmol), **3** (0.06 mmol) in 1 mL solvent with 100 mg 3 Å MS. ^b Isolated yields. ^c Determined by ¹H NMR.

^d Enantiomeric excess of major diastereomer is determined by chiral HPLC.

转, 主产物构型由顺式转变为反式, 且具有很高的非对映选择性($dr < 1:20$)和对映选择性(ee 值高达 95%), 遗憾的是产率不是很高(56%).

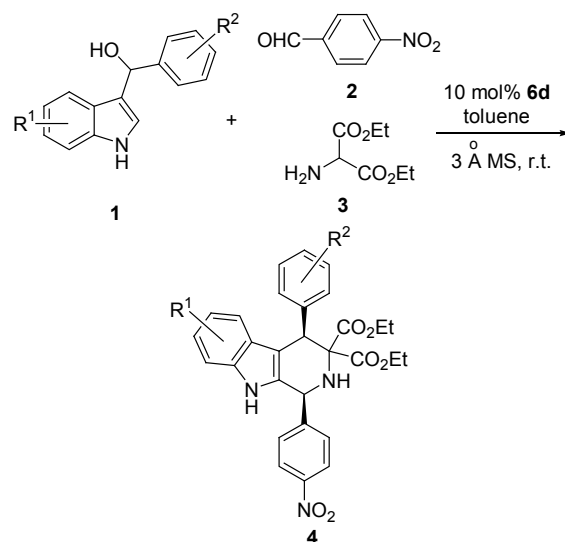
将具有较好催化活性和立体控制作用的催化剂 **6d** 的 BINOL 骨架换成 H₈-BINOL 骨架, 其相应的 3,3'-对氯苯基磷酸(**6g**)对反应结果没有明显改善(表 1, Entry 7). 分别选用二氯甲烷或乙醚作溶剂, 以 **6d** 为催化剂进行反应, 结果产率和选择性都有不同程度的下降(表 1, Entries 8, 9). 综上所述, 催化剂筛选和条件优化得到的最佳反应条件是: 在 25 °C 下以甲苯为溶剂, 10 mol% 手性磷酸 **6d** 为催化剂, 3 Å 分子筛为添加剂.

2.2 底物的普适性考察

通过以上对催化剂的筛选和反应条件的优化, 在最佳反应条件下, 对底物取代甲醇衍生物的芳环上不同位置、不同类型取代对反应的影响继续进行系统的考察, 结果列于表 2 中.

表 2 底物拓展^a

Table 2 Substrate scope of reaction



Entry	1 (R ¹ , R ²)	4	Yield ^b /%	dr^c	ee^d /%
1	1a (H; 2-CF ₃)	4a	90	>20 : 1	92
2	1c (5-Me; 2-CF ₃)	4c	91	>20 : 1	93
3	1d (5-OMe; 2-CF ₃)	4d	85	10 : 1	93
4	1e (5-F; 2-CF ₃)	4e	75	>20 : 1	87
5	1f (5-Cl; 2-CF ₃)	4f	81	>20 : 1	80
6	1g (6-F; 2-CF ₃)	4g	70	>20 : 1	87
7	1h (H; H)	4h	73	>20 : 1	72
8	1i (H; 2-CF ₃ , 4-F)	4i	89	>20 : 1	88
9	1j (5-OMe; 2-CF ₃ , 4-CF ₃)	4j	83	10 : 1	81
10	1k (H; 2-CH ₃)	4k	80	>20 : 1	88
11	1l (5-OMe; 2-CH ₃)	4l	90	>20 : 1	89
12	1m (5-Me; 2-CH ₃)	4m	78	>20 : 1	88
13	1n (H; 2-CH ₃ , 3-CH ₃)	4n	70	>20 : 1	87
14	1o (H; 2-CH ₃ , 3-F)	4o	89	13 : 1	88

^a Reaction conditions: **1** (0.1 mmol), **2** (0.05 mmol), **3** (0.06 mmol) in 1 mL toluene with 100 mg 3 Å MS. ^b Isolated yields. ^c Determined by ¹H NMR.

^d Enantiomeric excess of major diastereomer is determined by chiral HPLC.

实验结果表明取代甲醇衍生物的芳环上的取代基对反应具有一定的影响, 对于所有不同取代的甲醇底物都能表现出很好的反应活性. 无论是给电子还是吸电子取代基, 在催化剂的作用下都表现出很好的反应活性, 产率都在 70% 以上, 最高可达 90%; 吡啶环上的给电子基(Entries 2~3, 表 2)要比吸电子基(Entries 4~6, 表 2)给出更高的产率, 而苯环上的取代基影响并不十分明显(Entries 3 vs. 11, 表 2), 这似乎表明吡啶环对醇脱水后形成的正离子中间体稳定性具有更重要作用. 除芳环无取代的醇(Entry 7, 表 2)外, 都获得很高的非对映选择性和良好到优秀的对映选择性(*ee* 值为 80%~93%), 这表明底物醇的苯基上的取代基对立体选择性控制具有重要作用, 且苯基 2-位取代基有助于提高反应的对映选择性.

通过单晶 X 衍射确定了化合物 **4f** 的绝对构型. 经两次重结晶后, 化合物 **4f** 光学纯度达到 >99% *ee* 值. 根据其单晶 X 衍射可以确定化合物 **4f** 的绝对构型是 (1*S*, 4*R*)^[14](图 3).

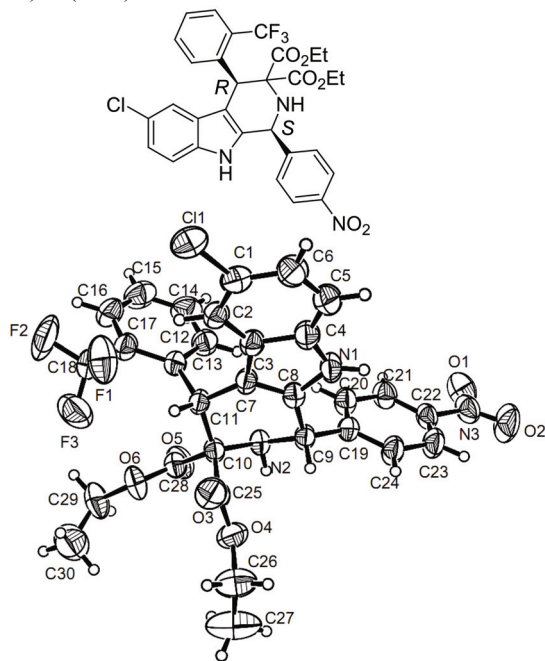


图 3 化合物 **4f** 的单晶结构

Figure 3 X-ray structure of compound **4f**

3 结论

通过对 BINOL 骨架手性磷酸催化剂筛选和反应条件的优化, 实现了取代苯基-3-吡啶基甲醇与对硝基苯甲醛、氨基丙二酸酯在手性磷酸催化下, 经亚甲胺叶立德中间体, 通过形式上的不对称[3+3]环加成反应, 一步构建了多取代的手性四氢- β -吡啶骨架, 获得了良好的产率(最高可达到 91%)和中等到优秀的对映选择性(最高可达到 93%), 为不对称合成多取代四氢- β -吡啶衍生物提供了一种简洁、高效、高立体选择性的方法.

4 实验部分

手性磷酸催化取代苯基-3-吡啶基甲醇与对硝基苯甲醛、氨基丙二酸酯经不对称[3+3]环加成反应一步合成手性四氢- β -吡啶衍生物的实验方法: 干燥的反应试管中加入对硝基苯甲醛(0.06 mmol)、氨基丙二酸酯(0.05 mmol)、100 mg 3 Å 分子筛、手性磷酸(10 mol%)和 1 mL 甲苯, 室温搅拌 15 min 后, 加入取代苯基-3-吡啶基甲醇(0.1 mmol), 室温搅拌 12 h 后, 将反应液过滤, 滤渣用乙酸乙酯洗涤(5 mL $\times$ 3), 合并滤液, 减压浓缩后所得的粗产物进行柱层析分离纯化(石油醚: 乙酸乙酯 = 3: 1), 得到多取代四氢- β -吡啶化合物.

References

- [1] (a) Hollinshead, S. P.; Trudell, M. L.; Skolnick, P.; Cook, J. M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33(3), 1062; (b) Garnier, J.; Mahuteau, J.; Plat, M.; Merienne, C. *Phytochemistry* **1989**, 28(1), 308; (c) Itoh, A.; Tanahashi, T.; Nagakura, N.; Nishi, T. *Phytochemistry* **2003**, 62(3), 359; (d) Bentley, K. W. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21(3), 395.
- [2] (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126(34), 10558; (b) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(4), 1086; (c) Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129(44), 13404; (d) Wanner, M. J.; van der Haas, R. N. S.; de Cuba, K. R.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46(39), 7485; (e) Bou-Hamdan, F. R.; Leighton, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48(13), 2403; (f) Muratore, M. E.; Holloway, C. A.; Pilling, A. W.; Storer, R. I.; Trevitt, G.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(31), 10796.
- [3] (a) Agnusdei, M.; Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68(18), 7126; (b) Bandini, M.; Melloni, A.; Piccinelli, F.; Sinisi, R.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(5), 1424; (c) Li, C.-F.; Liu, H.; Liao, J.; Cao, Y.-J.; Liu, X.-P.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2007**, 9(10), 1847; (d) Rannoux, C.; Roussi, F.; Retailleau, P.; Guéritte, F. O. *Org. Lett.* **2010**, 12(6), 1240; (e) Zhang, Y.-Q.; Zhu, D.-Y.; Jiao, Z.-W.; Li, B.-S.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q.; Bi, Z. *Org. Lett.* **2011**, 13(13), 3458.
- [4] Kogan, N. A.; Kul'bitskii, G. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1978**, 14, 46.
- [5] For a review: Palmieri, A.; Petrini, M.; Shaikh, R. R. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8(6), 1259.
- [6] (a) Cozzi, P. G.; Benfatti, F.; Zoli, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48(7), 1313; (b) Han, B.; Xiao, Y.-C.; Yao, Y.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 10189; (c) Wang, D.-S.; Tang, J.; Zhou, Y.-G.; Chen, M.-W.; Yu, C.-B.; Duan, Y.; Jiang, G.-F. *Chem. Sci.* **2011**, 2(4), 803; (d) Xiao, J.; Zhao, K.; Loh, T.-P. *Chem. Asian. J.* **2011**, 6(11), 2890; (e) Xiao, J. *Org. Lett.* **2012**, 14(7), 1716; (f) Xu, B.; Guo, Z.-L.; Jin, W.-Y.; Wang, Z.-P.; Peng, Y.-G.; Guo, Q.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51(4), 1059.
- [7] (a) Guo, Q.-X.; Peng, Y.-G.; Zhang, J.-W.; Song, L.; Feng, Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2009**, 11(20), 4620; (b) Guo, C.; Song, J.; Huang, J.-Z.; Chen, P.-H.; Luo, S.-W.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51(4), 1046.
- [8] Addition reaction of vinylimine intermediates under basic condition, see: (a) Ballini, R.; Palmieri, A.; Petrini, M.; Torregiani, E. *Org. Lett.* **2006**, 8(18), 4093; (b) Palmieri, A.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72(5), 1863.
- [9] (a) Han, X.; Li, H.; Hughes, R. P.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51(41), 10390; (b) Xiao, Y.-C.; Zhou, Q.-Q.; Dong, L.; Liu, T.-Y.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2012**, 14(23), 5940; (c) Wang, L.; Xie, X.; Liu, Y.-H. *Org. Lett.* **2012**, 14(23), 5848.
- [10] For reviews see: (a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2005**, 106(1), 17; (b) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44(11), 1602; (c) Ramachary, D. B.; Jain, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9(5), 1277; (d) van Berkel, S. S.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, (19), 3543; (e) de Graaff, C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41(10), 3969.

- [11] (a) Wu, X.; Dai, X.; Fang, H.; Nie, L.; Chen, J.; Cao, W.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*(38), 10510; (b) Ausmees, K.; Kriis, K.; Pehk, T.; Werner, F.; Järving, I.; Lopp, M.; Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*(23), 10680; (c) Marson, C. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*(23), 7712; (d) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*(2-3), 237; (e) Su, Y.; Bouma, M. J.; Alcaraz, L.; Stocks, M.; Furber, M.; Masson, G.; Zhu, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*(40), 12624; (f) Xie, X.; Peng, C.; He, G.; Leng, H.-J.; Wang, B.; Huang, W.; Han, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*(85), 10487; (g) He, R.; Zeng, L.-F.; He, Y.; Wu, L.; Michelle Gunawan, A.; Zhang, Z.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*(20), 2064; (h) Li, X.; Zhao, Y.; Qu, H.; Mao, Z.; Lin, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*(14), 1401.
- [12] For review see: (a) Yu, J.; Shi, F.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*(11), 1156; (b) Wu, X.; Gong, L.-Z. *Acta Chim. Sinica* DOI: 10.6023/A13030279.
- [13] (a) Chen, X.-H.; Zhang, W.-Q.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*(17), 5652; (b) Chen, X.-H.; Wei, Q.; Luo, S.-W.; Xiao, H.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*(38), 13819; (c) Yu, J.; He, L.; Chen, X.-H.; Song, J.; Chen, W.-J.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2009**, *11*(21), 4946; (d) Wang, C.; Chen, X.-H.; Zhou, S.-M.; Gong, L.-Z. *Chem. Commun.* **2010**, *46*(8), 1275; (e) He, L.; Chen, X.-H.; Wang, D.-N.; Luo, S.-W.; Zhang, W.-Q.; Yu, J.; Ren, L.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(34), 13504.
- [14] CCDC 926838 for compound **4f**. See the Supporting Information for details.

(Lu, Y.)