

铑催化吲哚 C(4)—H 选择性活化构建氮杂-螺[4,5]吲哚骨架^{*}

王孟孟^{†,a} 张俊^{†,b} 王慧颖^a 马彪^{*,b} 戴辉雄^{*,a,b,c}

(^a 南京中医药大学 新中药学院 南京 210023)

(^b 中国科学院大学 中国科学院上海药物研究所 中国科学院受体结构与功能重点实验室 上海 201203)

(^c 国科大杭州高等研究院药物科学与技术学院 杭州 310024)

摘要 螺环吲哚是天然产物和药物化学中的一类重要骨架,通过导向基团导向的 C—H 键活化反应已经成为构建螺环吲哚的重要方法。目前在吲哚的吡咯片段上引入螺环结构已经比较成熟,然而在吲哚的苯环片段上引入螺环还存在挑战。以过渡金属铑催化,选择性地活化吲哚 C(4)—H 键,高效构建了氮杂-螺[4,5]吲哚骨架。

关键词 螺环吲哚; C(4)—H 键活化; 铑催化

Construction of Aza-spiro[4,5]indole Scaffolds via Rhodium-Catalyzed Regioselective C(4)—H Activation of Indole^{*}

Wang, Mengmeng^{†,a} Zhang, Jun^{†,b} Wang, Huiying^a Ma, Biao^{*,b} Dai, Hui-Xiong^{*,a,b,c}

(^a School of Chinese Materia Medica, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023)

(^b Chinese Academy of Sciences Key Laboratory of Receptor Research, Shanghai Institute of Materia Medica, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203)

(^c School of Pharmaceutical Science and Technology, Hangzhou Institute of Advanced Study, Hangzhou 310024)

Abstract Indole skeletons are widely used in drug research and development as a “privileged structure”, while spirocyclic scaffold as a common structural unit, usually plays an important role in the bioactivity and physicochemical properties of molecule skeletons. Hence, spiroindoles which incorporate both indole and spirocycle units have great significance and widespread applications in pharmaceutical field, and substantial progress has been made in the field for their construction and modification. C—H Activation via directing group’s assistance has emerged as a powerful approach in the field of organic synthesis. To date, various 2- and 3-indolyl-tethered aza-spiro-centres via C—H activation have been successfully achieved. However, due to the inherent reactivity of the pyrrole side of the indole, introduction of spiro-containing systems onto the benzenoid core of indole still remains challenging. Here, by installing an appropriate directing group onto the C(3) position of indole, a mild and efficient method of Rh(III)-catalyzed selectively C(4)—H activation/cyclization of indole with diazo compound was developed. As a result, a series of novel aza-spiro[4,5]indole derivatives were obtained in mild to excellent yields. The protocol showed excellent functional group tolerance. Gram-scale synthesis demonstrated the utility of this protocol, and further modification via click chemistry offered the novel scaffold as a versatile spiro linker. A general procedure for the synthesis of spiroindole derivatives is described as the following: to a solution of *N*-(pivaloyloxy)-indole-3-carboxamide (0.1 mmol), [Cp*RhCl₂]₂ (1.6 mg, 2.5 mol%) and NaOAc (1.6 mg, 20 mol%) in CH₃CN (1 mL) was added diazoindole (0.12 mmol) under air. Then the reaction mixture was stirred at room temperature for 12 h. After completion of the reaction, the resulting mixture was diluted with 25 mL of EtOAc, and filtered through a celite pad. Then the filtrate was concentrated under vacuum to give the crude product, which was purified via silica gel to obtain the corresponding spiroindole product.

Keywords indole spirocycle; C—H activation; Rh-catalyst

1 引言

吲哚分子作为一类“优势骨架”,广泛存在于天然

产物和药物分子中^[1]。而螺环骨架也是一类常见结构,在化合物中引入螺环往往可以影响其理化性质和生物

^{*} Dedicated to the 10th anniversary of the Youth Innovation Promotion Association, CAS.

^{*} E-mail: bma@simm.ac.cn; hxdai@simm.ac.cn

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

Received December 27, 2021; published January 30, 2022.

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 (Nos. 22001258, 21920102003), the Youth Innovation Promotion Association CAS (No. 2018293), the Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (Nos. 17JC1405000, 21ZR1475400, 18431907100) and the Program of Shanghai Academic Research Leader (No. 19XD1424600).

^{*} 庆祝中国科学院青年创新促进会十年华诞。

项目受国家自然科学基金(Nos. 22001258, 21920102003)、中国科学院青年创新促进会(No. 2018293)、上海市科学技术委员会(Nos. 17JC1405000, 21ZR1475400, 18431907100)及上海市学术/技术带头人计划(No. 19XD1424600)资助。

活性,同时也能提高其结构新颖性^[2].因此,同时包含螺环骨架和吲哚结构的螺环吲哚,是一类非常重要的结构单元,在药物化学及其他领域都有着十分重要的作用和广泛的应用(图 1)^[3].基于此,螺环吲哚的快速构建和后期修饰也受到了化学家们广泛的关注^[4].

近年来,过渡金属催化的 C—H 键活化反应已经逐渐成为有机合成领域中的一种关键策略^[5].通过这种原子经济性的化学策略,可以从简单底物高效构建复杂骨架.因此,化学家们将这种合成策略应用于螺环吲哚骨架的构建.但是,在目前的研究报道中,很多方法都基于吲哚 C(2)或 C(3)位的 C—H 键活化^[6].2014 年,崔孙良课题组^[7]通过金属铈催化,选择性地活化吲哚 C(2)—H 键,继而与重氮吲哚酮关环,高效构建了螺环吲哚衍生物.最近,戴辉雄课题组^[8]也发展了一种策略,可以实现连续吲哚 C(2)—H/C(7)—H 键活化反应,成功构建了一类新颖的螺环吲哚骨架,将炔基和螺环结构同时引入吲哚分子中.目前,基于 C—H 键活化构建螺环吲哚骨架的方法发展迅猛,但是将螺环片段引入到吲哚的其他位置,比如苯环,仍然存在很大挑战(Scheme 1).

C(4)位取代吲哚在天然产物和药物分子中广泛存

在,因此,发展新策略和新方法,实现吲哚 C(4)—H 键活化和官能团化,无疑具有重大意义^[9].然而,由于吲哚中吡咯结构的富电子性,其 C(2)—H 和 C(3)—H 反应活性较高,因此,选择性实现吲哚中苯环结构的 C(4)—H 键活化还是一个难题^[10].为了解决这个问题,化学家们发展了导向基团策略,通过导向基团配位金属,可以选择性地实现吲哚 C(4)—H 键活化.在过去的几年里,化学家们已经发展了多个系列的导向基团,例如醛^[11]、酮^[12]、脲^[13]、酰胺^[14]和硫醚^[15]等.但是,导向基团的安装与脱除增加了反应步骤,因此,目前仍然没有高效且通用的策略来实现吲哚选择性 C(4)—H 键活化构建螺环吲哚骨架.

前期,本课题组已经实现了吲哚选择性 C(7)—H 键活化构建螺环吲哚骨架.基于此,我们设想能否通过在吲哚 C(3)位引入合适的导向基团,从而实现吲哚选择性 C(4)—H 键活化.同时,导向基团也转化为螺环骨架的一部分,不需要后期的脱除.在此,我们发展了一类通过过渡金属铈催化的吲哚选择性 C(4)—H 键活化/环化反应高效构建螺环吲哚骨架的新策略.

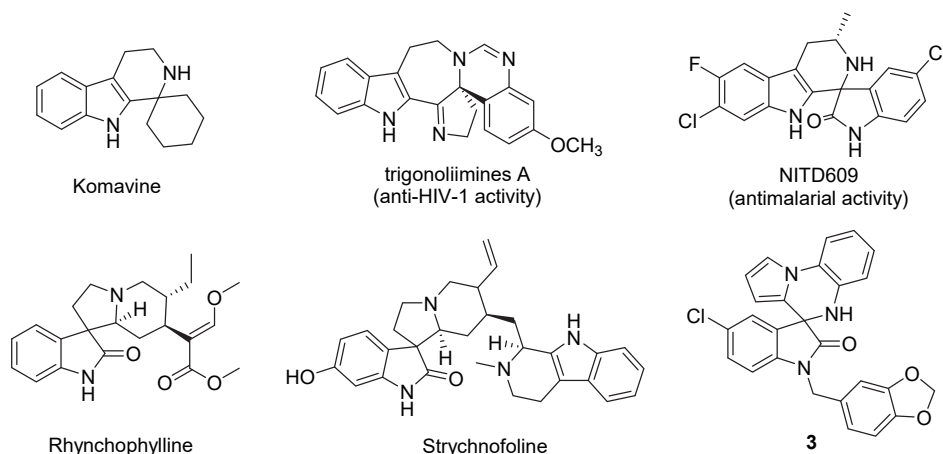
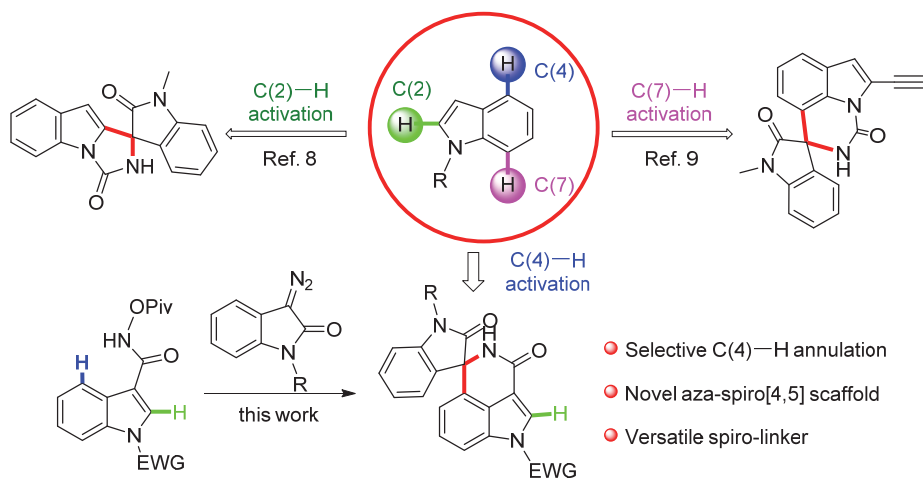


图 1 部分含螺环吲哚骨架的生物活性分子

Figure 1 Selected bioactive compounds containing spiroindole unit



图式 1 C—H 键活化构建螺环吲哚

Scheme 1 Construction of spiroindole via C—H activation

2 结果与讨论

2.1 反应条件筛选

以吲哚衍生物 **1a** 和重氮吲哚酮 **2a** 作为模板底物, 经过反应条件的仔细筛选, 发现以摩尔分数 2.5% 的 $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 作为催化剂, NaOAc 作为添加剂, MeCN 作为溶剂, 25 °C 下反应 12 h, 可以以 87% 的产率得到螺环吲哚产物(表 1, Entry 1). 值得注意的是, 之前有文献报道^[7], 当 *N*-(叔丁酰氧基)-甲酰胺作为导向基团位于吲哚的 N(1) 时, 可以选择性发生 C(2)—H 键活化生成五元环铑中间体. 但是当相同的导向基团安装在吲哚 C(3) 位时, 将优先发生 C(4)—H 键活化, 选择性得到六元环铑中间体, 从而得到螺环吲哚产物.

为了解每种反应物的作用, 进行了一系列控制实验. 溶剂筛选表明 MeCN 优于其他溶剂(Entries 1~3). 乙酸根离子对于该环化过程是必不可少的. 用 KOAc 代替 NaOAc 产率相当. 在使用 AgSbF_6 作为添加剂或不使用添加剂的情况下, 没有获得产物(Entries 4~6). 值得注意的是, 当吲哚 N 原子上缺电子保护基 Ac 被富电子取代基例如甲基或者苄基取代时, 既没有观察到 C(2)—H 键活化的产物, 也没有观察到 C(4)—H 键活化的产物(Entry 7). 最后, 较高的反应温度和较短的反应时间会导致该反应的转化率较低(Entries 8, 9).

2.2 底物拓展

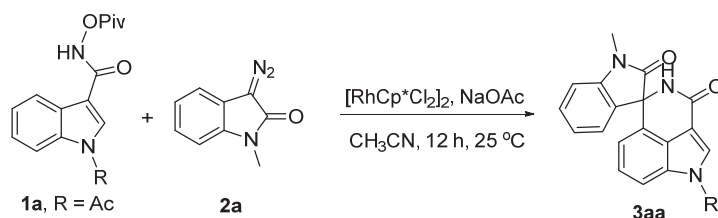
在得到优化的反应条件后, 接下来考察了吲哚取代基对该环化反应的影响. 如表 2 所示, 多种 C(6) 位取代

的吲哚都能很好地兼容该反应体系. 例如, C(6) 位氯、甲氧基或甲基取代的吲哚, 全都可以良好到优秀的产率得到相应的环化产物(**3ba**~**3da**). 值得注意的是, 该体系也能兼容含溴取代的底物, 而不发生其他交叉偶联反应(**3ea**). 意料之中的是, 随着 C(5) 位取代基团体积的增加, 例如甲氧基取代, 该反应的产率也会随之降低(**3fa**). 另外, 氟取代吲哚也可以兼容该反应条件(**3ga**, **3ha**), 虽然产率较低, 其部分原因可能由于电子效应影响. C(7) 甲基取代的吲哚也是可以反应的, 并且能以 65% 的产率得到螺环吲哚产物(**3ia**). 将吲哚 N 原子上的 Ac 基团换成其他缺电子基团, 例如正丁酰基、新戊酰基或对甲苯磺酰基, 也能以优秀的收率得到目标环化产物(**3ja**~**3la**).

接下来, 对取代重氮吲哚酮对该反应的影响也进行了考察(表 3). 我们发现, 该反应对重氮吲哚酮 C(5) 的取代基有很好的兼容性, 不论底物 C(5) 被富电子或缺电子基团取代, 都可以中等至优秀的产率得到相应的螺环产物(**3ab**~**3af**). C(6) 溴取代的重氮吲哚酮以 81% 的产率得到目标产物 **3ag**, 且没有其他交叉偶联的产物生成. C(7) 甲基或氟取代的重氮吲哚酮也能以优异的产率生成螺环产物(**3ah**, **3ai**). 此外, 也考察了重氮吲哚酮 N 上取代基的影响, 发现重氮吲哚酮 N 原子上的取代基除了甲基作为保护基以外, 其他例如苯基、正己基、苄基、含酯的烷基链或烯丙基等取代基也能兼容该环化反应, 分别以 64%~80% 的产率得到螺环产物(**3ak**~**3ao**). 有趣的是, N 原子上没有取代基的重氮吲哚酮也能不受 N—H 的影响, 顺利反应得到相应的环化产物(**3aj**).

表 1 反应条件筛选^a

Table 1 Selected optimization studies



Entry	Changes	Yield ^b /%
1	None	87 (84 ^c)
2	MeOH as solvent	36
3	THF as solvent	50
4	KOAc as additive	81
5	AgSbF_6 as additive	0
6	No NaOAc	0
7	R = Me or Bn	0
8	60 °C	69
9	4 h	75

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), **2a** (1.2 equiv.), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (2.5 mol%), NaOAc (0.2 equiv.), CH_3CN (1 mL), 25 °C, 12 h. ^b Yield was determined by ¹H NMR analysis of the crude product with CH_2Br_2 as an internal standard. ^c Isolated yield.

表2 吲哚底物反应普适性研究^a

Table 2 Substrate scope of indoles

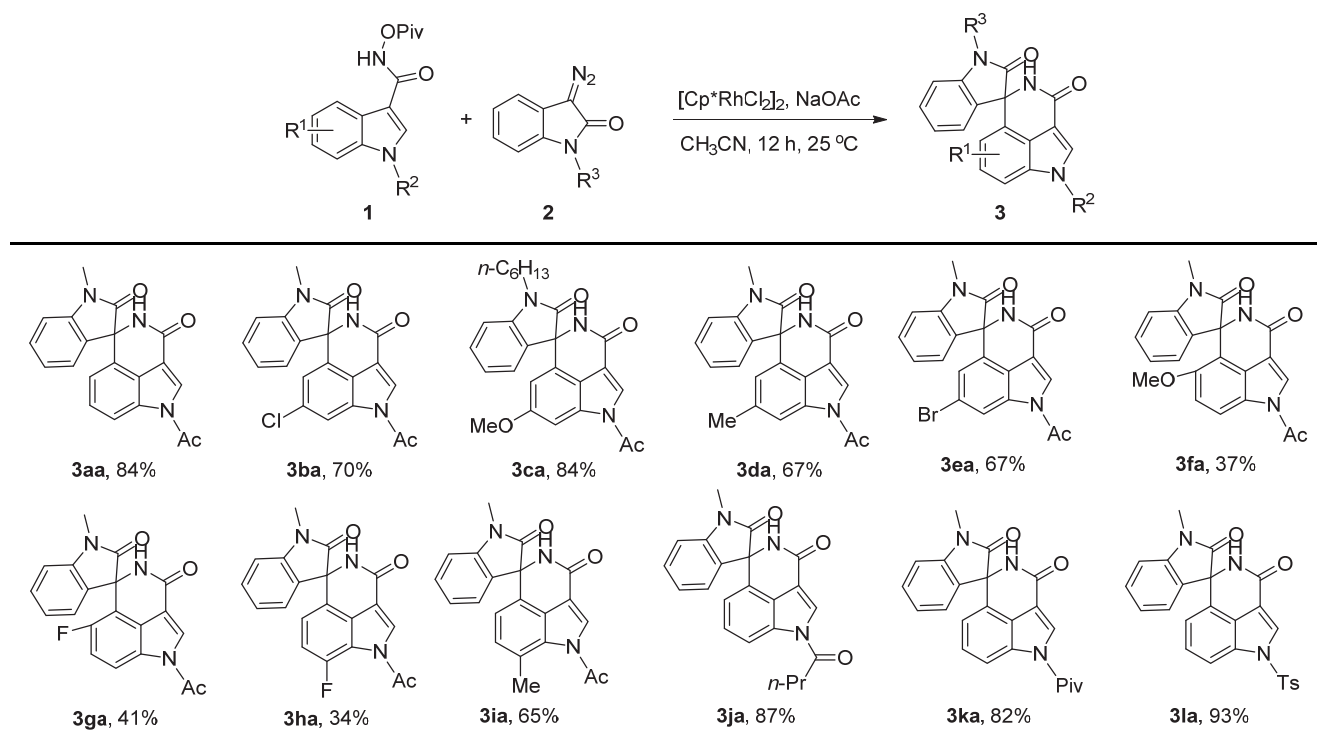
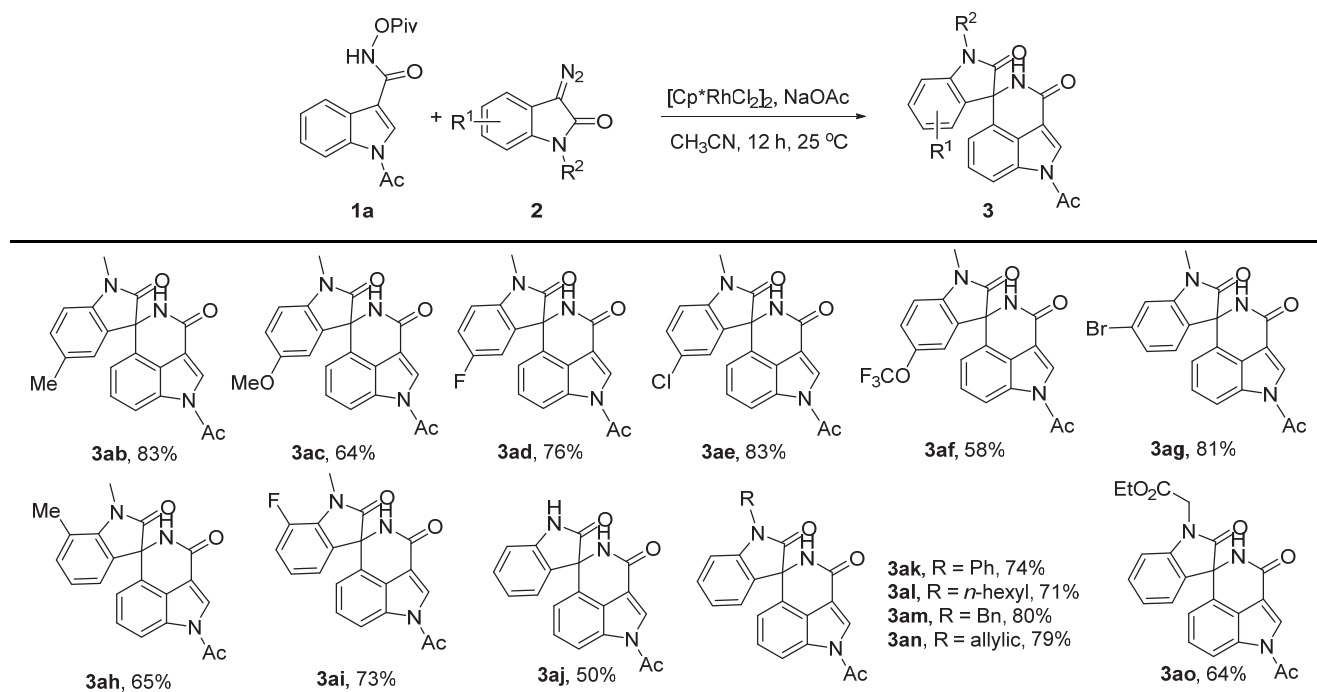
^a Reaction conditions: **1** (0.1 mmol), **2** (1.2 equiv.), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (2.5 mol%), NaOAc (0.2 equiv.), CH_3CN (1 mL), $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h. Isolated yield.表3 重氮吲哚酮底物反应普适性研究^a

Table 3 Substrate scope of diazo oxindoles

^a Reaction conditions: **1a** (0.1 mmol), **2** (1.2 equiv.), $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (2.5 mol%), NaOAc (0.2 equiv.), CH_3CN (1 mL), $25\text{ }^\circ\text{C}$, 12 h. Isolated yield.

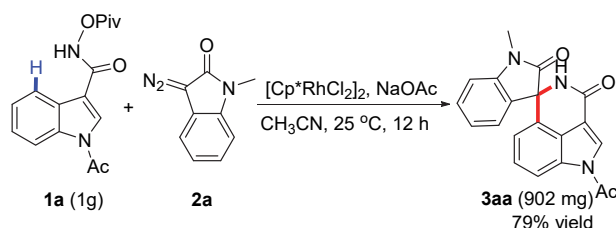
2.3 反应应用

令人惊喜的是, 将该反应在标准条件下进行克级放大, 产率没有明显下降, 仍以 79% 的产率得到螺环吲哚

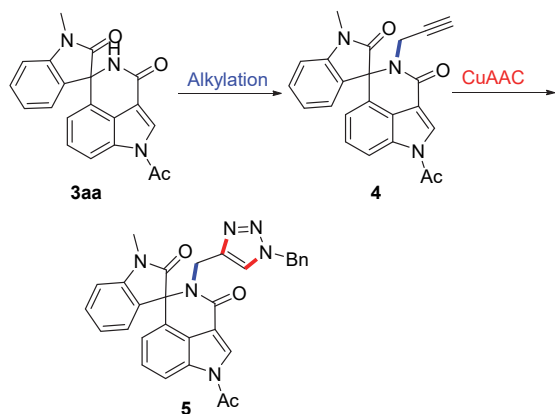
产物 **3aa**, 表明了该反应的实用性(Scheme 2). 形成的螺环吲哚可以通过连续的 N—H 烷基化和点击化学进行后续的结构修饰, 表明该骨架可方便地作为一种多功能的

螺环连接子。

(a) Gram-scale Synthesis



(b) Application as Spiro-linker via CuAAC



图式 2 反应的合成应用

Scheme 2 Synthetic utility of protocol

3 结论

开发了一种过渡金属铑催化的区域选择性吡啶 C(4)—H 活化/环化反应策略, 高效构建了一系列新型螺环吡啶骨架。该策略显示出优异的官能团耐受性, 得到了 20 多种螺环吡啶类化合物。克级合成和后期修饰证明了该策略的实用性。

References

- [1] For selected reviews: (a) Chauhan, M.; Saxena, A.; Saha, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 218, 113400. (b) Thanikachalam, P. V.; Maurya, R. K.; Garg, V.; Monga, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 180, 562. (c) Sravanthi, T. V.; Manju, S. L. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2016**, 91, 1. (d) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 73. (e) Kochanowska-Karamyan, A. J.; Hamann, M. T. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 4489.
- [2] For selected examples: (a) Hiesinger, K.; Dar'ın, D.; Proschak, E.; Krasavin, M. *J. Med. Chem.* **2021**, 64, 150. (b) Ghatpande, N. G.; Jadhav, J. S.; Kaproormath, R. V.; Soliman, M. E.; Shaikh, M. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2020**, 28, 115813. (c) Ren, B.-Y.; Yi, J.-C.; Zhong, D.-K.; Zhao, Y.-Z.; Guo, R.-D.; Sheng, Y.-G.; Sun, Y.-G.; Xie, L.-H.; Huang, W. *Acta Chim. Sinica* **2020**, 78, 56 (in Chinese). (任保轶, 依建成, 钟道昆, 赵玉志, 郭润达, 盛永刚, 孙亚光, 解令海, 黄维, 化学学报, **2020**, 78, 56.) (d) Benabdallaha, M.; Talhib, O.; Noualia, F.; Choukchou-Brahama, N.; Bacharib, K.; Silva, A. M. S. *Curr. Med. Chem.* **2018**, 25, 3748.
- [3] For selected examples: (a) Nasri, S.; Bayat, M.; Mirzaei, F. *Top. Curr. Chem.* **2021**, 379, 25. (b) Bora, D.; Kaushal, A.; Shankaraiah, N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 215, 113263. (c) Li, B.; Zhou, R.; He,

- G.; Guo, L.; Huang, W. *Acta Chim. Sinica* **2013**, 71, 1396 (in Chinese). (李博, 周锐, 何谷, 郭丽, 黄维, 化学学报, **2013**, 71, 1396.)
- [4] For selected examples: (a) Zhou, B.; Liang, R.; Cao, Z.; Zhou, P.; Jia, Y. *Acta Chim. Sinica* **2021**, 79, 176 (in Chinese). (周波, 梁仁校, 曹中艳, 周平海, 贾义霞, 化学学报, **2021**, 79, 176.) (b) Li, N.-K.; Zhang, J.-Q.; Sun, B.-B.; Li, H.-Y.; Wang, X.-W. *Org. Lett.* **2017**, 19, 1954. (c) Chen, X.-Y.; Barata, C. A.; Mark, M. E.; Xu, X.-F.; Chan, P. W. H. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2849. (d) Zhu, M.; Zheng, C.; Zhang, X.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2636. (e) Tang, S.; Wang, J.; Xiong, Z.; Xie, Z.; Li, D.; Huang, J.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5577. (f) Qiu, H.; Zhang, D.; Liu, S.; Qiu, L.; Zhou, J.; Qian, Y.; Zhai, C.; Hu, W. *Acta Chim. Sinica* **2012**, 70, 2484 (in Chinese). (邱晃, 张丹, 刘顺英, 邱林, 周俊, 钱宇, 翟昌伟, 胡文浩, 化学学报, **2012**, 70, 2484.)
- [5] For selected reviews: (a) Sinha, S. K.; Guin, S.; Maiti, S.; Biswas, J. P.; Porey, S.; Maiti, D. *Chem. Rev.* **2021**, DOI: 10.1021/acs.chemrev.1c00220. (b) Zhu, W.-H.; Gunnoe, T. B. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 920. (c) Rej, S.; Chatani, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 8304. (d) Hong, J.; Li, M.; Zhang, J.; Sun, B.; Mo, F. *ChemSusChem* **2019**, 12, 6. (e) Chu, J. C. K.; Rovis, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 62. (f) He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 8754. (g) Zhu, R.-Y.; Farmer, M. E.; Chen, Y.-Q.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 10578. (h) Zhao, J.; Zhang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2015**, 73, 1235 (in Chinese). (赵金铎, 张前, 化学学报, **2015**, 73, 1235.)
- [6] (a) Zeng, H.-Y.; Wang, Z.-M.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 2859. (b) Wang, Z.-M.; Niu, J.-B.; Zeng, H.-Y.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2019**, 21, 7033. (c) Zheng, J.; Zhang, Y.; Cui, S.-L. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3560. (d) Chabaud, L.; Raynal, Q.; Barre, E.; Guillou, C. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 3880.
- [7] Zhang, Y.; Zheng, J.; Cui, S.-L. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6490.
- [8] Zhang, J.; Wang, M.; Wang, H.; Xu, H.; Chen, J.; Guo, Z.; Ma, B.; Ban, S.-R.; Dai, H.-X. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 8656.
- [9] (a) Kumar, P.; Nagtilak, P. J.; Kapur, M. *New J. Chem.* **2021**, 45, 13692. (b) Kalepu, J.; Gandeepan, P.; Ackermann, L.; Pilarski, L. T. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 4203.
- [10] For selected reviews: (a) Wen, J.; Shi, Z. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 1723. (b) Prabagar, B.; Yang, Y.; Shi, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, 50, 11249.
- [11] For selected examples: (a) Kuang, G.; Liu, D.; Chen, X.; Liu, G.; Fu, Y.; Peng, Y.; Li, H.; Zhou, Y. *Org. Lett.* **2021**, 23, 8402. (b) Lanke, V.; Prabhu, K. R. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 5117. (c) Liu, X.; Li, G.; Song, F.; You, J. *Nat. Commun.* **2014**, 5, 5030. (d) Chen, S.; Feng, B.; Zheng, X.; Yin, J.; Yang, S.; You, J. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2502.
- [12] For selected examples: (a) Cheng, Y.; Yu, S.; He, Y.; An, G.; Li, G.; Yang, Z. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 3216. (b) Banjare, S. K.; Nanda, T.; Pati, B. V.; Das Adhikari, G. K.; Dutta, J.; Ravikumar, P. C. *ACS Catal.* **2021**, 11, 11579. (c) Harada, S.; Yanagawa, M.; Nemoto, T. *ACS Catal.* **2020**, 10, 11971. (d) Pradhan, S.; Mishra, M.; Bhusan De, P.; Banerjee, S.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1720. (e) Lv, J.; Chen, X.; Xu, X.-S.; Zhao, B.; Liang, Y.; Wang, M.; Jin, L.; Yuan, Y.; Han, Y.; Zhao, Y.; Lu, Y.; Zhao, J.; Sun, W.-Y.; Houk, K. N.; Shi, Z. *Nature* **2019**, 575, 336. (f) Yang, Y.; Gao, P.; Zhao, Y.; Shi, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 3966. (g) Sherikar, M. S.; Kapaniaiah, R.; Lanke, V.; Prabhu, K. R. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11200. (h) Zhang, J.; Wu, M.; Fan, J.; Xu, Q.; Xie, M. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8102. (i) Banjare, S. K.; Nanda, T.; Ravikumar, P. C. *Org. Lett.* **2019**, 21, 8138.
- [13] Maity, S.; Karmakar, U.; Samanta, R. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12197.
- [14] For selected examples: (a) Zhang, Q.; Xie, X.; Peng, J.; Chen, F.; Ma, J.; Li, C.; Liu, H.; Wang, D.; Wang, J. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4699. (b) Bai, Z.; Cai, C.; Sheng, W.; Ren, Y.; Wang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 14686. (c) Liu, Q.; Li, Q.; Ma, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4528. (d) Ge, Y.; Wang, H.; Wang, H.-N.; Yu, S.-S.; Yang, R.; Chen, X.; Zhao, Q.; Chen, G. *Org. Lett.* **2021**, 23, 370.
- [15] For selected examples: (a) Kona, C. N.; Nishii, Y.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 9856. (b) Kona, C. N.; Nishii, Y.; Miura, M. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4898.

(Zhao, C.)