

吲哚分子间不对称去芳构化氧化 Heck 反应

高炜洋 邓伟超 高扬 梁仁校 贾义霞*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

摘要 过渡金属催化的不对称去芳构化反应是合成手性环状化合物的直接方法之一。近年来, 基于 Heck 反应已成功实现吲哚、苯并呋喃、吡咯、呋喃及萘等芳香化合物的不对称去芳构化反应。然而, 现有报道往往局限于分子内反应, 分子间不对称去芳构化 Heck 反应仍有待研究。与 Heck 反应相比, 氧化 Heck 反应由于反应条件相对温和且可能经历离子型催化机理, 利于实现分子间去芳构化反应并控制其对映选择性。本工作发展了钯催化吲哚与芳基硼酸的分子间不对称去芳构化氧化 Heck 反应。以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂前体、吡啶-噁唑啉为手性配体、苯醌-氧气为氧化剂, 以中等至良好的收率及中等水平的 *ee* 值, 合成了一系列含有 C2-季碳手性中心的手性吲哚衍生物。

关键词 氧化 Heck 反应; 吲哚; 分子间; 去芳构化; 手性吲哚

Intermolecular Enantioselective Dearomative Oxidative Heck Reaction of Indoles

Gao, Weiyang Deng, Weichao Gao, Yang Liang, Renxiao Jia, Yixia*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Transition-metal-catalyzed asymmetric dearomatization reaction represents a straightforward method to access chiral cyclic compounds. In recent years, enantioselective dearomative Heck reactions of indoles, benzofurans, pyrroles, furans, and naphthalenes have been successfully developed. Nevertheless, current reports are mainly limited to the intramolecular reaction, the intermolecular asymmetric dearomative Heck reactions are still underdeveloped. In consideration of the relatively mild reaction conditions in oxidative Heck reaction, we envisioned that the intermolecular dearomative oxidative Heck reaction and its asymmetric induction might be possible due to its commonly-proposed cationic rather than neutral mechanism for Heck reaction. In the present work, an enantioselective palladium-catalyzed intermolecular dearomative Heck reaction of indoles with arylboronic acids has been developed. By employing $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ as the catalyst precursor, pyridine-oxazoline as the chiral ligand, oxygen as an oxidant, and benzoquinone (BQ) as the co-oxidant, a series of chiral indolines bearing a C2-substituted quaternary stereocenter were afforded in moderate to good yields and moderate *ee* values. A general procedure for this enantioselective dearomative oxidative Heck reaction is described as the following: To a dried Schlenk tube were charged with $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5 mg, 10 mol%) and ligand **L9** (15.1 mg, 20 mol%) under O_2 atmosphere. 2 mL of *N*-methylpyrrolidone (NMP) solvent was then introduced via a syringe and the Schlenk tube was sealed using a Teflon cap. The mixture was stirred at 60 °C for 30 min in order to form the catalyst complex. After cooling to room temperature, indole substrates **1** (0.2 mmol), aryl boronic acids (0.6 mmol), and co-oxidant BQ (4.3 mg, 20 mol%) were added to the reaction system under O_2 atmosphere. The resulting mixture was then stirred at 80 °C for 12 h. When the reaction was completed [monitored by thin-layer chromatography (TLC)], 10 mL of water was added to the reaction system and the mixture was extracted with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel [$V(\text{ethyl acetate}) : V(\text{petroleum ether}) = 1 : 15$] to afford products **2**.

Keywords oxidative Heck reaction; indole; intermolecular; dearomatization; chiral indoline

1 引言

Mizoroki-Heck 反应是过渡金属催化卤代烃与烯烃的交叉偶联反应(图 1a, 左)。自 1972 年首次报道以来^[1], Mizoroki-Heck 反应已成为合成烯烃衍生物的重要方法, 并被广泛应用于天然产物全合成、医药及材料等研究领

域^[2]。由于反应在最终 β -H 消除形成烯烃的过程中不建立手性中心, 不对称 Heck 反应发展相对缓慢, 直到 1989 年才分别由 Shibasaki 和 Overman 小组^[3]首次报道。经过数十年的发展, 不对称 Heck 反应研究已在有机合成领域中取得一系列重要进展, 能通过烯烃的不对称官能团转化, 高效构筑新型手性分子^[4]。

* E-mail: yxjia@zjut.edu.cn

Received October 27, 2023; published December 20, 2023.

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. 22371255, 22371254, 22071217).

项目受国家自然科学基金(Nos. 22371255, 22371254, 22071217)资助。

近年来, 过渡金属催化的不对称去芳构化反应是有机关合成中的研究热点, 利用芳环 π 键的选择性转化, 已发展成为手性环状化合物的高效合成方法之一^[5]. 其中, 以芳香 π 键为偶联组分, 吲哚、苯并呋喃、吡咯、呋喃及萘等衍生物的新型不对称去芳构化 Heck 反应已得到广泛研究, 可将上述(杂)芳香化合物转化为结构多样的手性环状分子^[6]. 尽管如此, 现有报道往往局限于分子内反应类型, 分子间去芳构化 Heck 反应因活性较低且较难控制立体选择性, 尚未得到充分研究. 目前仅 You 小组^[7]报道了消旋版本的钯催化吲哚分子间去芳构化 Heck 反应(图 1b). 因此, 发展分子间的不对称去芳构化 Heck 类型反应具有重要研究价值.

有别于传统零价钯启动、以卤代烃为偶联试剂的 Heck 反应, 氧化 Heck 反应以二价钯为催化剂, 可实现有机硼试剂与烯烃的偶联. 该反应以转金属化反应为起始步骤, 并最终在氧化剂作用下将零价钯氧化为二价钯而实现催化循环(图 1a, 右)^[8]. 氧化 Heck 反应被广泛认为经历离子型钯催化机理, 且无需较高反应温度, 有利于反应选择性控制^[9]. 近年来, 不对称氧化 Heck 反应已得到成功发展和应用^[10], 然而, 以芳环 π 键为偶联组分的不对称去芳构化氧化 Heck 反应仍有待研究^[11]. 为此, 我们在钯催化下研究了吲哚的分子间不对称去芳构化氧化 Heck 反应, 发现以吡啶噻唑啉为手性配体, 可以中等至良好的收率及中等水平的对映选择性获得一系列含 C2-季碳手性中心的并环吲哚衍生物(图 1c)^[12].

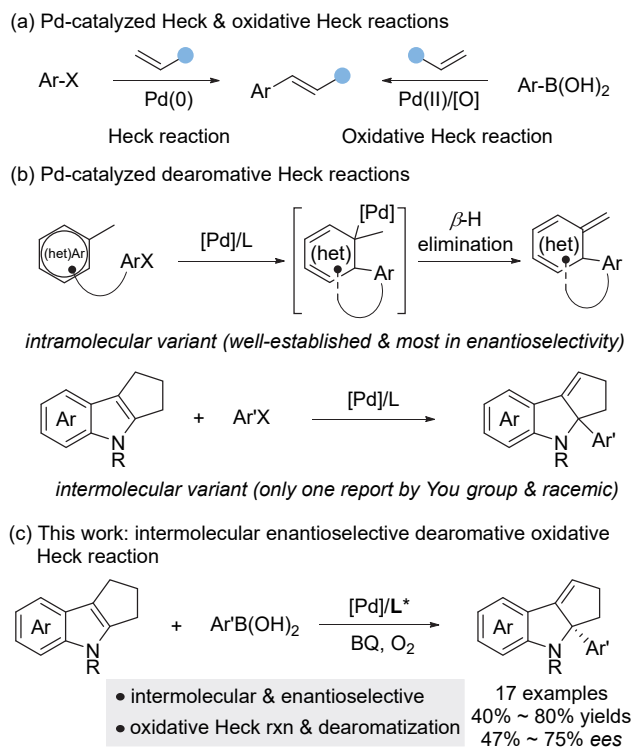


图 1 钯催化 Heck 反应及氧化 Heck 反应

Figure 1 Palladium-catalyzed Heck reactions and oxidative Heck reactions

下文将对反应研究进行具体讨论.

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

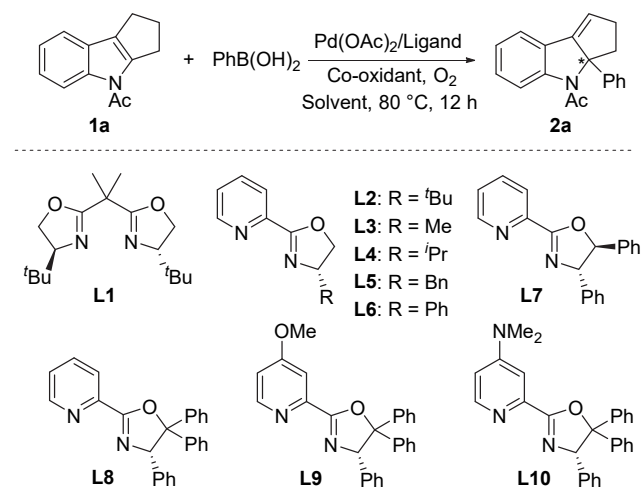
以 *N*-乙酰基取代吲哚衍生物 **1a** 及苯硼酸为模板底物, 对钯催化下吲哚的分子间不对称去芳构化氧化 Heck 反应进行了条件优化.

如表 1 所示, 首先对消旋反应进行了探索. 首先, 在氧气氛围下, 以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, 1,10-邻菲罗啉(1,10-Phen)为配体时, 吲哚底物 **1a** 与苯硼酸在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)溶剂中 80 °C 下反应 12 h, 可以 13% 的分离收率获得目标产物 **2a** (Entry 1). 随后, 溶剂筛选发现反应在四氢呋喃(THF)、MeCN 或 MeOH 溶剂中不能得到目标产物(Entries 2~4), 而在 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)溶剂中反应收率可提高至 21% (Entry 5). 相比较, 1,4-二氧六环为溶剂时反应收率仅为 6% (Entry 6). 当反应中添加助氧化剂苯醌(BQ), 2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌(DDQ)或 2,6-二甲氧基苯醌(2,6-DMBQ)时, 反应收率得到大幅提升, 其中添加 BQ 时反应收率可达 64% (Entries 9~11); 相比较, 金属助氧化剂的效果不佳, 如添加 FeCl_3 未能检测到目标产物, 而在 CuCl_2 下仅以 15% 的收率获得目标产物(Entries 7 and 8).

在上述消旋反应基础上, 进一步对其对映选择性控制进行研究. 当引入手性双噻唑啉配体 **L1** 时, 反应获得消旋产物(Entry 12). 令人高兴的是, 当引入吡啶-噻唑啉手性配体 **L2** 时, 反应以 55% 的收率及 19% 的 *ee* 值获得产物(Entry 13). 随后, 对该配体中噻唑啉环上的手性取代基进行了改造. 当取代基为甲基(**L3**)、异丙基(**L4**)或苄基(**L5**)时, 产物的 *ee* 值均有所降低(Entries 14~16). 而当以苯基为取代基时(**L6**), 尽管产物 *ee* 值提高至 44%, 但其收率则降低至 27% (Entry 17). 而在配体噻唑啉环上氧原子的邻位引入额外苯基时, **L7** 可将产物 *ee* 值提升至 53%, 并获得 64% 的收率(Entry 18). 进一步, 三苯基取代的配体 **L8** 在反应中获得 60% 的收率和 70% 的 *ee* 值(Entry 19). 此外, 吡啶环 4-位带有甲氧基的配体 **L9** 促使反应以 73% 的收率及 75% *ee* 值获得目标产物(Entry 20), 而二甲氨基取代配体 **L10** 则导致反应对映选择性大幅下降(Entry 21). 值得注意的是, 反应在空气氛围中也能良好进行, 但反应收率和 *ee* 值均有所降低(Entry 22). 基于上述实验, 确定反应的较优条件为: 以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%) 为催化剂, 吡啶-噻唑啉 **L9** (20 mol%) 为配体, 氧气为氧化剂、BQ 为共氧化剂, 在 NMP 溶剂中 80 °C 反应 12 h.

2.2 底物拓展

在上述优化反应条件下, 对反应的底物普适性进行了探索. 如图 2 所示, 吲哚氮原子上的取代基对反应影响较大. 当取代基为甲基时, 该分子间不对称去芳构化

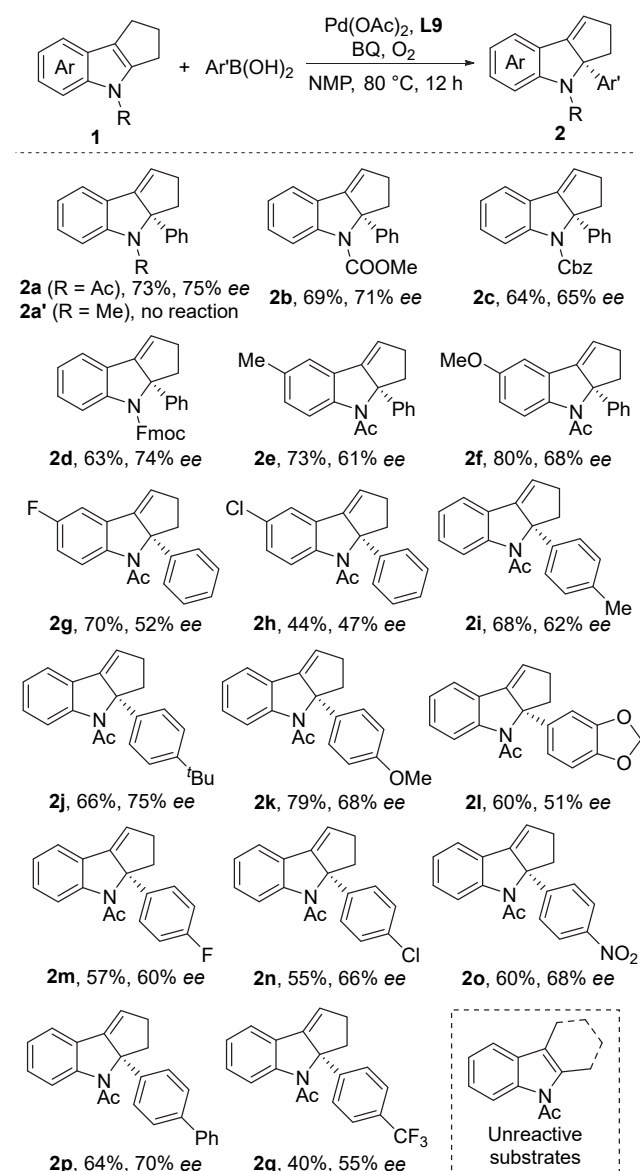
表1 反应条件优化^aTable 1 Condition optimization^a

Entry	Ligand	Co-oxidant	Solvent	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	1,10-Phen	—	DMF	13	—
2	1,10-Phen	—	THF	n.d.	—
3	1,10-Phen	—	MeCN	n.d.	—
4	1,10-Phen	—	MeOH	n.d.	—
5	1,10-Phen	—	NMP	21	—
6	1,10-Phen	—	1,4-Dioxane	6	—
7	1,10-Phen	FeCl_3	NMP	n.d.	—
8	1,10-Phen	CuCl_2	NMP	15	—
9	1,10-Phen	BQ	NMP	64	—
10	1,10-Phen	DDQ	NMP	47	—
11	1,10-Phen	2,6-DMBQ	NMP	56	—
12	L1	BQ	NMP	51	<i>rac</i>
13	L2	BQ	NMP	55	19
14	L3	BQ	NMP	32	3
15	L4	BQ	NMP	60	13
16	L5	BQ	NMP	72	17
17	L6	BQ	NMP	27	44
18	L7	BQ	NMP	64	53
19	L8	BQ	NMP	60	70
20	L9	BQ	NMP	73	75
21	L10	BQ	NMP	49	20
22 ^d	L9	BQ	NMP	51	73

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (0.6 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), ligand (20 mol%), co-oxidant (20 mol%), and solvent (2 mL) at $80\text{ }^\circ\text{C}$ under oxygen atmosphere for 12 h; DMF: *N,N*-dimethylformamide, THF: tetrahydrofuran, NMP: *N*-methylpyrrolidone, 1,10-Phen: 1,10-phenanthroline, BQ: benzoquinone, DDQ: 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, 2,6-DMBQ: 2,6-dimethoxy-1,4-benzoquinone. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC analysis. ^d Under air atmosphere.

氧化 Heck 反应无法发生. 将 *N*-乙酰基改变为其它类似的吸电子基时, 如 CO_2Me (**2b**)、Cbz (**2c**)和 Fmoc (**2d**), 反应均能顺利获得目标产物, 但收率及对映选择性均劣于 *N*-乙酰基. 随后, 我们对吡啶苯环上 5-位取代基对反应的影响进行了考察. 结果表明, 对带有给电子基等底

物, 如甲基(**2e**)和甲氧基(**2f**)等, 其反应获得与底物 **1a** 的反应相当的收率, 但 *ee* 值稍有降低. 而吸电子基的引入, 如氟(**2g**)及氯(**2h**)原子, 使得反应的收率和对映选择性均明显降低. 此外, 我们还进一步考察了不同芳基硼酸参与的反应. 一系列对位带有不同取代基的苯硼酸衍生物在反应条件下能良好的兼容, 无论是带有给电子基(如甲基、叔丁基、甲氧基、苯基)还是带有吸电子基(氟、氯、硝基、三氟甲基)的底物均能发生反应, 以 40%~79%的收率和 51%~75%的 *ee* 值获得目标产物 **2i**~**2q**. 值得一提的是, 吡啶并环结构对反应至关重要, 当改变底物为吡啶并六元环或 2,3-二甲基取代吡啶时,



Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), $\text{Ar}'\text{B}(\text{OH})_2$ (0.6 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), **L9** (20 mol%), and BQ (20 mol%) in the solvent of NMP (2 mL) at $80\text{ }^\circ\text{C}$ under oxygen atmosphere for 12 h; isolated yields; *ee* values were determined by chiral HPLC analysis

图2 底物普适性考察

Figure 2 Substrate scope

反应均不能发生, 这一结果与文献相同^[7]. 产物 **2a** 能通过重结晶获得 99% 的 *ee* 值, 其绝对构型通过 X 射线单晶衍射确定为 (*S*)-构型 (CCDC 2314520).

2.3 可能的反应机理

我们提出了可能的反应机理. 如图 3 所示, 二价钯首先与苯硼酸经过转金属化反应生成苯基钯物种 **A**. 随后, 苯基钯物种与吲哚底物 **1a** 的环内 π 键配位, 并对 C2, C3 位形式双键发生立体选择性的去芳构化迁移插入反应, 从而得到苯基钯中间体 **B**, 该中间体随即发生 β -氢消除过程, 生成目标产物 **2a**, 同时通过还原消除过程生成零价钯物种. 最终, 零价钯在苯醌与氧气的氧化下重新生成二价钯活性催化剂, 完成催化循环.

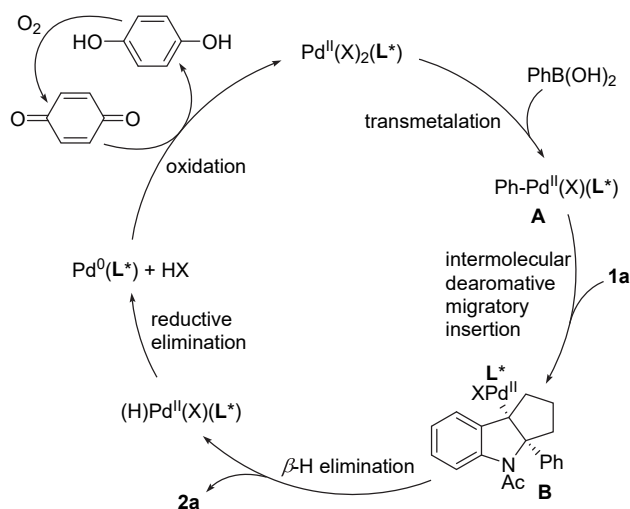


图 3 可能的反应机理

Figure 3 Proposed reaction mechanism

3 结论

本文发展了第一例钯催化吲哚与芳基硼酸的分子间不对称去芳构化氧化 Heck 反应, 在以 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 为催化剂前体、吡啶-噁唑啉 **L9** 为手性配体、苯醌-氧气为氧化剂的条件下, *N*-乙酰基吲哚并环戊烷衍生物与芳基硼酸的反应顺利进行, 以中等至良好的收率及中等水平的对映选择性合成了一系列具有 C2-季碳手性中心的手性吲哚衍生物.

4 实验部分

在 Schlenk 管中加入 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5 mg, 10 mol%) 和吡啶-噁唑啉手性配体 **L9** (15.1 mg, 20 mol%). 氧气置换 3 次后, 在氧气氛围下用注射器加入 2 mL 新蒸馏的 NMP 溶剂. 体系于 60 °C 下反应 30 min 使钯催化剂与手性配体充分络合. 冷却至室温后, 氧气氛围下依次加入吲哚底物 **1** (0.2 mmol)、芳基硼酸 (0.6 mmol) 和共氧化剂

BQ (4.3 mg, 20 mol%). 反应体系随后于 80 °C 下反应 12 h. 反应结束后, 向 Schlenk 管中加入 10 mL 水, 并用乙酸乙酯萃取. 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后旋去溶剂, 粗产物通过柱层析分离得到目标产物 **2** [洗脱剂: $V(\text{乙酸乙酯}):V(\text{石油醚}, 60\sim90\text{ °C})=1:15$].

References

- [1] (a) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320.
- [2] For selected reviews of Heck reaction, see: (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146. (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. (c) Le Bras, J.; Muzart, J. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170. (d) Paul, D.; Das, S.; Saha, S.; Sharma, H.; Goswami, R. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2057.
- [3] (a) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738. (b) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846.
- [4] For selected reviews of asymmetric Heck reaction, see: (a) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. (b) Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1533. (c) Cartney, D. M.; Guiry, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5122. (d) Li, H.; Ding, C.; Xu, B.; Hou, X. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 765 (in Chinese). (李浩, 丁昌华, 许斌, 侯雪龙, 化学学报, **2014**, *72*, 765.) (e) Xie, J.-Q.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 710. (f) Li, S.; Chen, Q.; Zhang, Z.-M.; Zhang, J. *Green Synth. Catal.* **2021**, *2*, 374.
- [5] For selected reviews of catalytic dearomatization reactions, see: (a) Pouységu, L.; Deffieux, D.; Quideau, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2235. (b) Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068. (c) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662. (d) Zheng, C.; You, S.-L. *Chem* **2016**, *1*, 830. (e) Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1570. (f) Sun, W.; Li, G.; Hong, L.; Wang, R. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 2164. (g) Huang, G.; Yin, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 405. (h) Wang, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4354. (i) Zheng, C.; You, S.-L. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 432. (j) Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 734.
- [6] (a) Zhao, L.; Li, Z.; Chang, L.; Xu, J.; Yao, H.; Wu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2066. (b) Douki, K.; Ono, H.; Taniguchi, T.; Shimokawa, J.; Kitamura, M.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14578. (c) Li, X.; Zhou, B.; Yang, R.-Z.; Yang, F.-M.; Liang, R.-X.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13945. (d) Yang, P.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7684. (e) Liang, R.-X.; Song, L.-J.; Lu, J.-B.; Xu, W.-Y.; Ding, C.; Jia, Y.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 7412. (f) Han, X.-Q.; Wang, L.; Yang, P.; Liu, J.-L.; Xu, W.-Y.; Zheng, C.; Liang, R.-X.; You, S.-L.; Zhang, J.; Jia, Y.-X. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 665.
- [7] Yang, P.; Xu, R.-Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 235.
- [8] Cho, C. S.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *465*, 85.
- [9] Penn, L.; Shpruhman, A.; Gelman, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3875.
- [10] Lee, A.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5357.
- [11] Gao, S.; Yang, C.; Huang, Y.; Zhao, L.; Wu, X.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 840.
- [12] For recent asymmetric transformations of indole: (a) Gao, H.-J.; Miao, Y.-H.; Sun, W.-N.; Zhao, R.; Xiao, X.; Hua, Y.-Z.; Jia, S.-K.; Wang, M.-C.; Mei, G.-J. *Adv. Sci.* **2023**, *10*, 2305101. (b) Zhang, H.; Shi, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3351 (in Chinese). (张洪浩, 石枫, 有机化学, **2022**, *42*, 3351.) (c) Sheng, F.-T.; Yang, S.; Wu, S.-F.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 2151. (d) Sheng, F.-T.; Wang, J.-Y.; Tan, W.; Zhang, Y.-C.; Shi, F. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3967. (e) Zhang, Y.-C.; Jiang, F.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 425. (f) Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 974. (g) Chen, J.-B.; Jia, Y.-X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3550. (h) Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 742. (i) Bartoli, G.; Bencivenni, G.; Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4449.

(Cheng, F.)