新型手性质子酸应用于吲哚催化不对称还原

朱庆^{a,b} 刘超^{*,a}^(a) 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000^(b) 中国科学院大学 北京 100049

New Chiral Brønsted Acid for Asymmetric Reduction of Indoles

Zhu, Qing^{a,b} Liu, Chao^{*,a}^(a) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

手性质子酸在不对称催化中有着重要的应用。作为一种弱的质子酸,水分子可以与路易斯酸性的硼化合物结合产生强的质子酸^[1],这类结合型的混合酸(designer acids)相比较其前体单体酸(individual acids)而言,往往具有更高的反应活性,更好的选择性以及更丰富的反应类型^[2-3]。另一方面,手性磷酸与硼化合物结合产生的手性磷酸硼络合物(CPAB),能够有效实现酮和亚胺的不对称还原反应^[4-5]。然而,具有一定路易斯酸碱对特性的手性磷酸硼络合物(CPAB)与水分子结合产生手性质子酸的研究却没有报道。

最近,福州大学化学学院宋秋玲课题组联合南方科技大学化学系余沛源课题组将实验与理论计算相结合,发展了由水分子与CPAB结合产生手性质子酸的研究策略,并成功将其应用于C2-芳基取代的N-H吲哚的催

化不对称氢化还原^[6]。该类化合物的不对称氢化一直是具有挑战的课题^[7-8]。

首先,作者利用密度泛函理论计算(DFT)表明,磷酸和邻苯二酚硼烷(HBcat)反应生成磷酸硼络合物是放热过程,磷酸硼络合物和水作用产生质子酸是热力学有利的过程,该结果也通过核磁¹H NMR和³¹P NMR谱进一步确。DFT计算也表明,得到的质子酸的酸性强于TsOH (Scheme 1)。随后,作者利用双苯基酯类手性磷酸作为催化剂前体,HBcat作为还原剂的同时与手性磷酸在反应体系中现场生成手性磷酸硼,通过添加水产生手性质子酸。控制实验表明,不加水反应几乎不能进行,反应以甲苯作溶剂,在低温-50℃条件下,2-芳基吲哚的不对称氢化能够顺利进行,并以高产率和高对映选择性得到相应的手性2-芳基二氢吲哚类化合物^[6]。

图式1 磷酸硼络合物与水分子结合产生质子酸

Scheme 1 Brønsted acid derived from a phosphoric acid boron complex and water

* Corresponding author. E-mail: chaoliu@licp.cas.cn. Published online May 23, 2020.

确定最优条件后, 作者对于吲哚芳环以及 2-芳基上的取代基分别进行了考察, 各种官能团如 OMe, CF₃, CN, NO₂, Bpin 等都能很好的兼容该反应条件, 并以较高的对映选择性得到不对称氢化产物(Scheme 2). 有趣的是, 7-Me 取代的吲哚(**6f**)在反应结束后给出了相反构型的产物, 且具有 64% *ee*, 这一结果表明在吲哚的 NH 附近的位阻对反应存在一定的影响. 而一些特殊结构的吲哚如具有烯炔、炔炔结构的吲哚也能给出相应的不对称氢化产物, 而不会发生烯炔、炔炔氢化的副反应, 表明该反应具有优秀的化学选择性. 作者也对大位阻 2-烷基取代的吲哚进行了不对称氢化反应, 当使用 CPA2 作为催化剂时, 反应能以中等的产率以及较高的对映选择性得到目标产物(**6k**).

为了进一步拓展该方法的实用性, 首先, 作者将模板反应放大至克级. 将得到的(*S*)-2-苯基二氢吲哚 **6a** 与

甲烷三羧酸三乙酯一步转化为化合物 **7**, 化合物 **7** 是 HIF (hypoxia-inducible factor, 缺氧诱导因子)脯氨酰羟化酶抑制剂的一种对映异构体的前体. 同时, (*S*)-2-苯基二氢吲哚 **6a** 与化合物 **8** 缩合得到化合物 **9** 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT, 也称为 PKB, protein kinase B 蛋白激酶 B)磷酸化抑制剂. 最后, 可以通过(*S*)-2-苯基二氢吲哚 **6a** 与苯乙腈的苯甲酰化以及随后的缩合得到手性配体 **11** (Scheme 3).

为了更好的解释机理, 作者使用 D₂O 代替 H₂O 参与反应(Scheme 4a), 发现 C-3 位出现两个氘, 这一实验现象表明, 反应历程中会经历一个可逆的 C-3 质子化过程并形成亚胺中间体. 使用甲基保护的 2-芳基吲哚 **12** 参与反应得到消旋的产物, 这一结果表明吲哚上 NH 的存在对映选择性控制至关重要, 可能是与控制对映选择性的关键中间体有氢键相互作用(Scheme 4b). DFT 计算

图式 2 底物拓展
Scheme 2 Substrate scope

图式 3 合成应用
Scheme 3 Synthetic applications

图式 4 机理研究

Scheme 4 Mechanistic studies

表明反应初期形成 CPAB, 在引入 2-苯基吲哚后会在其 C3 位形成亚胺中间体, 随后发生分子间的硼交换以及负氢转移得到产物并释放 CPAB (Scheme 4).

总之, 宋秋玲课题组联合余沛源课题组将实验与理论计算相结合, 深入研究了手性磷酸硼络合物和水分子作用产生手性质子酸并将其应用于吲哚催化不对称氢化的过程, 解决了具有挑战的 2-芳基吲哚的催化不对称氢化合成一系列手性 2-芳基二氢吲哚类化合物, 反应具有良好的官能团兼容性, 并将之用于药物以及配体的合成.

References

- [1] Dryzhakov, M.; Moran, J. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3670.
- [2] Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M., *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
- [3] Wang, Y.-B.; Tan, B., *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- [4] Zhang, Z.; Jain, P.; Antilla, J. C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10961.
- [5] Zhou, Q.; Meng, W.; Yang, J.; Du, H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12111.
- [6] Yang, K.; Lou, Y.; Wang, C.; Qi, L.-W.; Fang, T.; Zhang, F.; Xu, H.; Zhou, L.; Li, W.; Zhang, G.; Yu, P.; Song, Q., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 3294.
- [7] Zhou, Y.-G., *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1357.
- [8] Wen, J.; Fan, X.; Tan, R.; Chien, H.-C.; Zhou, Q.; Chung, L. W.; Zhang, X., *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2143.

(Sun, H.)