Catellani 反应合成 3-甲基吲哚类化合物

余融融 方显杰*

(上海交通大学化学化工学院 上海 200240)

Synthesis of 3-Methyl Indoles via Catellani Reaction

Yu, Rongrong Fang, Xianjie*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

吲哚类化合物常见于各类天然产物、药物分子和功能材料中^[1]。因此, 吲哚类化合物的高效合成一直是有机化学的研究热点之一。目前构建吲哚骨架的方法主要有 Fisher^[2], Bartoli^[3], Larock^[4]等合成法。近年来 C—H 键活化法也为合成多取代吲哚或吲哚的后期修饰提供了一种高效且简洁的方法。因此, 该反应得到了越来越多的发展与关注^[5]。

Catellani 反应是金属-有机小分子协同催化的典型代表, 可以通过芳基的 C(sp²)—H 官能团化反应构建多取代芳香化合物^[6]。然而, 利用 Catellani 反应构建吲哚类化合物目前还是鲜有报道^[7]。近日, 山东理工大学化学化工学院刘会课题组^[8]利用 Catellani 反应成功构建了一系列 3-甲基吲哚类化合物, 反应经历如下几步(图 1): 邻位取代的芳基碘化物 **1** 与钯催化剂、降冰片烯、烯丙基胺 **2** 反应生成中间体 **A**; 通过 β -C 消除生成中间体 **B**;

最后通过分子内的 Heck 反应生 3-甲基吲哚产物 **3**。如果碘化物邻位没有取代基, 那么中间体 **A** 中的钯催化剂会发生邻位 C—H 键活化生成中间体 **D**, 最后通过还原消除生成邻位胺取代的苯并四元环类化合物 **4**。

该反应具有广泛的底物兼容性(图 2)。首先, 作者对邻位取代芳基碘化物的适用性进行了考察, 带有吸电子基团和给电子基团的芳基碘化物都可以得到目标产物, 且反应可以兼容酯基、硝基、卤原子等。此外, 作者也对芳基碘邻位取代基的位阻效应也进行了考察, 位阻较大的取代基如异丙基、苯基等都可以很好地兼容。同时, 作者还对氮原子上的保护基做了考察, 异丙基和正丁基对反应的收率没有明显的影响。而当使用 4 位取代的碘化物进行反应时, 得到了一系列邻位胺取代的苯并四元环类化合物。在最优条件下, 该转化也具有很好的底物适用性, 卤原子、硝基、酯基、醛基在反应中都能够很

图 1 Catellani 反应合成 3-甲基吲哚类化合物

Figure 1 Synthesis of 3-methyl indoles via Catellani reaction

* Corresponding author. E-mail: fangxj@sjtu.edu.cn. Published online May 18, 2021.

图2 代表性底物实例

Figure 2 Representative examples of substrates

好的兼容。

综上所述, 山东理工大学化学化工学院刘会课题组发展了一种通过 Catellani 反应构建 3-甲基吲哚类化合物的方法, 该反应具有较好的底物适用性与官能团兼容性。由于芳基碘化物来源广泛, 该方法为合成吲哚类化合物提供了有益补充。

References

- [1] Kochanowska-Karamyan, A.; Hamann, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4489.
- [2] Robinson, B. *Chem. Rev.* **1963**, *63*, 373.
- [3] Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; Nardi, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4728.
- [4] Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873.
- [5] (a) Engle, K.; Mei, T.-S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 788.
(b) Kuhl, N.; Hopkinson, M.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236.
- [6] Catellani, M.; Motti, E.; Della C, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512.
- [7] (a) Zhang, B.-S.; Li, Y.; Zhang, Z.; An, Y.; Wen, Y.-H.; Gou, X.-Y.; Quan, S.-Q.; Wang, X.-G.; Liang, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9731.
(b) Zhang, B.-S.; Wang, F.; Yang, Y.-H.; Gou, X.-Y.; Qiu, Y.-F.; Wang, X.-C.; Liang, Y.-M.; Li, Y.; Quan, Z.-J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8267.
- [8] Li, J.; Yang, Y.; Liu, Y.; Liu, Q.; Zhang, L.; Li, X.; Dong, Y.; Liu, H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2988.

(Cheng, F.)