

对映选择性亲电胺化合成吲哚 C—N 阻旋异构体

刘 炜 杨晓瑜*

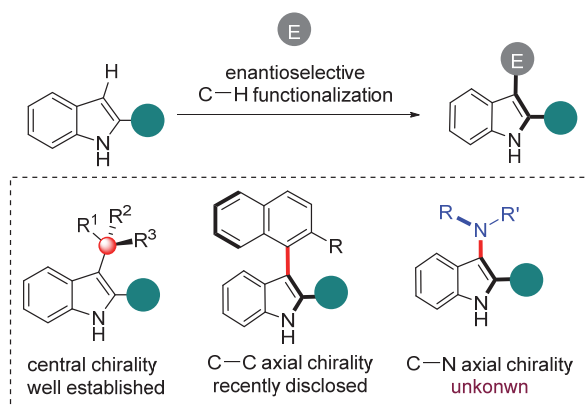
(上海科技大学 物质科学与技术学院 上海 201210)

Asymmetric Synthesis of Indolyl C—N Atropoisomers through Enantioselective Electrophilic Amination

Liu, Wei Yang, Xiaoyu*

(School of Physical Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 201210)

吲哚作为一类重要的杂环, 广泛存在于药物分子和天然产物中, 手性吲哚衍生物的不对称合成也一直是有机合成以及药物化学中的一个重要研究方向. 通过吲哚与各种亲电试剂之间的对映选择性 Friedel-Crafts 反应可以在吲哚的亲核位点(通常在 C-3 位)上实现直接的不对称官能团化, 这也是构建手性吲哚衍生物最简单、高效的策略之一^[1]. 但这一策略通常只能在亲电试剂上构建新的手性中心. 近年来, 催化不对称构建阻旋异构体的研究得到了迅猛的发展^[2], 其中也包括构建基于吲哚骨架的阻旋异构体, 但这些研究均局限于构建 C—C 轴手性化合物^[3]. C—N 阻旋异构体是由于芳胺的 C—N 键的旋转受阻产生的一类特殊阻旋异构体, 近年来也吸引了广泛的研究兴趣^[4]. 然而由于吲哚 C—N 阻旋异构体较低的旋转能垒, 到目前为止基于吲哚骨架的 C—N 阻旋异构体的不对称催化构建还未被报道(Scheme 1).



图式 1 吲哚的对映选择性官能团化

Scheme 1 Enantioselective functionalizations of indoles

芳基与亲电胺化试剂(如偶氮二甲酸酯)的直接不对称亲电胺化反应是构建 C—N 阻旋异构体最为高效的方法之一, 但该领域之前的研究局限于 2-萘酚^[5]/胺^[6]以及苯胺^[7]底物. 由于取代胍基和吲哚骨架较小的空间位阻效应, 该方法未能被应用于吲哚 C—N 阻旋异构体的不对称合成. 因此, 为实现构型稳定的吲哚 C—N 阻旋异构体的不对称催化合成, 亟需发展一种新颖的大位阻亲电胺化试剂.

由于其较高的反应活性, 对苯醌及其亚胺衍生物在不对称催化合成中被广泛用作一类亲电试剂, 特别是在对映选择性芳基化以及环加成反应之中, 具有广泛的应用(图 1)^[8]. 而在以上这些反应中, 对苯醌及其衍生物都表现为碳亲电性, 即其接受亲核试剂对其 C(sp²)的 1,4-加成反应. 2018 年, List 课题组^[9]报道手性磷酸催化环状酮与对苯醌的对映选择性 1,6-加成反应, 构建含氧手性中心. 而与对苯醌类似的醌亚胺以及醌二亚胺(quinone diimine, QDI)衍生物的不对称 1,6-加成反应则还未见报道.

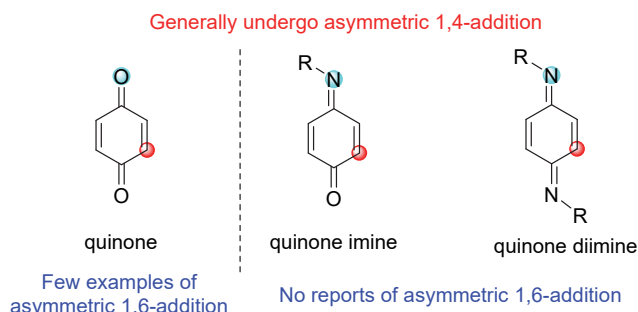


图 1 对苯醌及其亚胺衍生物

Figure 1 Quinones and their imine-derivatives

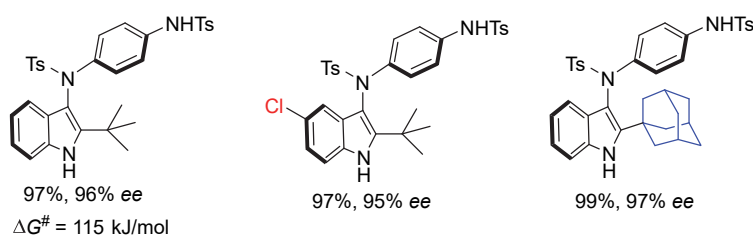
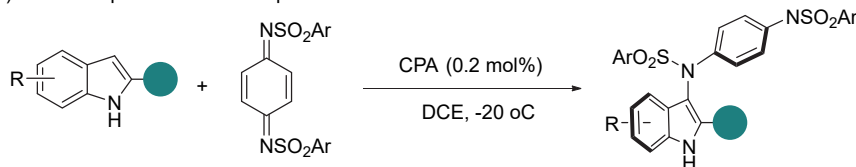
* Corresponding author. E-mail: yangxy1@shanghaitech.edu.cn. Published online July 20, 2022.

近日, 华中科技大学化学与化工学院钟芳锐和廖荣臻课题组^[10]报道了手性磷酸催化下吲哚与 *N*-磺酰基取代酞二胺衍生物(QDI)的立体选择性 1,6-共轭加成反应, 在极低催化剂负载量的条件下(低至 0.2 mol%), 以优异的产率及对映选择性(高至 98% *ee*)实现了一系列新颖的基于 3-胺基吲哚骨架的 C—N 阻旋异构体的不对称合成 (Scheme 2a). 该方法的底物普适性优异, 吲哚骨架上不同电性的取代基均能在标准条件下较好地兼容, 同时得到的具有 C—N 轴手性的 3-胺基吲哚衍生物也均具有良好的构型稳定性(其消旋活化能 $\Delta G^\ddagger = 115$ kJ/mol). 此外, 作者还在原方法的基础上开发出了更具实用价值的“一锅法”原位氧化/C—N 对映选择性偶联的策略. 从廉价、易得的 *N*-磺酰基保护的邻苯二胺出发, 以 PhIO 为氧化剂进行原位氧化生成 QDI, 进而在手性磷酸催化下与吲哚发生对映选择性 1,6-加成反应, 仍能以优异的对映选择性及产率得到相应的 C—N 轴手性 3-胺基吲哚衍生物(Scheme 2b).

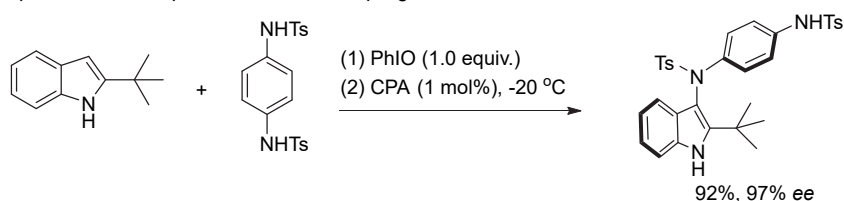
之前文献提出对于对苯醌的不对称 1,6-加成反应是通过单电子转移的自由基反应机理进行的^[9], 作者对于该反应机理也进行了深入的研究. 在反应体系中加入自由基捕获剂以及自由基钟等实验均证明该反应不是一个自由基反应的机制, 而仍是离子型亲核加成的机制. 与廖荣臻课题组合作进行的进一步的理论计算研究也为该反应中独特的区域选择性提供了理论支持, 无论是 1,6-加成反应过渡态和中间体的高度芳香性以及 C—N 键形成时的能量优势, 均有利于吲哚与 QDI 之间发生 1,6-加成反应, 而不是 1,4-加成反应.

此外, 作者使用噻唑蓝(MTT)法在 Hela 细胞株上测试了该系列 C—N 轴手性 3-胺基吲哚衍生物的抗肿瘤活性, 发现化合物 **a~c** 在 50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度下表现出显著的细胞毒性, 其最大半抑制浓度(IC_{50})数据与作为常见抗癌药物的伊立替康(irinotecan)和 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)相当(图 2). 这些初步的结果也说明了 C—N 轴手性 3-胺基吲哚衍生物在抗癌药物开发中的应用潜力.

(a) Direct atroposelective electrophilic amination of indoles



(b) One-pot oxidative atroposelective C—N coupling



图式 2 吲哚的对映选择性亲电胺化构建 C—N 阻旋异构体

Scheme 2 Catalytic atroposelective electrophilic amination of indoles for the asymmetric synthesis of C—N atropoisomers

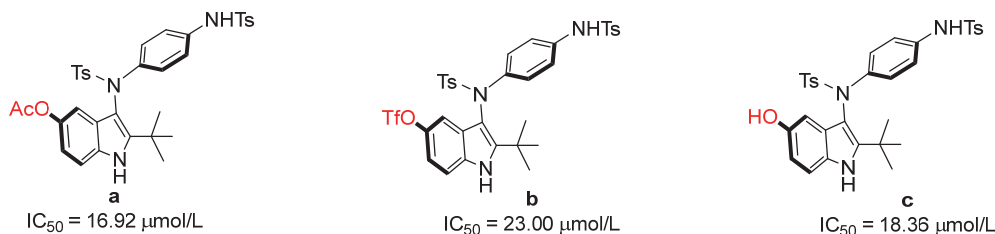


图 2 3-胺基吲哚阻旋异构体的细胞毒性

Figure 2 Cytotoxicity of selected *N*-sulfonyl-3-arylaminoindole atropoisomers

廖荣臻和钟芳锐课题组通过手性磷酸催化吲哚与醌二亚胺的直接不对称 1,6-加成反应, 实现了一系列新颖的吲哚 C—N 阻旋异构体的不对称合成. 该工作极大地扩展了醌及其衍生物的化学反应空间, 有望应用于手性胺类化合物的不对称合成.

References

- [1] Dalpozzo, R. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 742.
- [2] Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
- [3] Qi, L.-W.; Mao, J.-H.; Zhang, J.; Tan, B. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 58.
- [4] Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239.
- [5] Brandes, S.; Bella, M.; Kjaersgaard, A.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1147.
- [6] Bai, H.-Y.; Tan, F.-X.; Liu, T.-Q.; Zhu, G.-D.; Tian, J.-M.; Ding, T.-M.; Chen, Z.-M.; Zhang, S.-Y. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3063.
- [7] Wang, D.; Jiang, Q.; Yang, X. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 6201.
- [8] Zhang, X.; Chen, Y.-H.; Tan, B. *Tetrahedron Lett* **2018**, *59*, 473.
- [9] Shevchenko, G. A.; Oppelaar, B.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10756.
- [10] Qin, J.; Zhou, T.; Zhou, T.-P.; Tang, L.; Zuo, H.; Yu, H.; Wu, G.; Wu, Y.; Liao, R.-Z.; Zhong, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205159.

(Zhao, C.)