

过渡金属催化吲哚的串联去芳构化反应研究进展

庞明杨^a 常宏宏^a 冯 璋^{*,b} 张 娟^{*,a}^(a) 太原理工大学生物医学工程学院 太原 030024)^(b) 重庆大学药学院 重庆 401331)

摘要 吲哚啉类化合物广泛存在于天然产物、药物和生物活性分子中,其结构多样性构建具有重要的意义。目前,吲哚的去芳构化转化已成为构建螺环、稠环、多取代吲哚啉类化合物的原子和步骤经济性途径。近年来,吲哚的去芳构化反应得到了不断发展,但对于 C(2)=C(3)环内烯烃的串联去芳构化转化研究仍有较大的发展空间。基于此,聚焦迁移插入与自由基串联策略,详细总结了 Pd、Ni、Co 和 Cu 过渡金属催化的吲哚串联去芳构化转化,并探讨了相关的反应机理以及发展趋势。

关键词 过渡金属催化;吲哚;去芳构化;迁移插入;自由基串联

Recent Advances in Transition-Metal-Catalyzed Tandem Dearomatization of Indoles

Pang, Mingyang^a Chang, Honghong^a Feng, Zhang^{*,b} Zhang, Juan^{*,a}^(a) College of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024)^(b) School of Pharmaceutical Sciences, Chongqing University, Chongqing 401331)

Abstract Indolines are prevalent scaffolds of numerous natural products, pharmaceutical agents, and bioactive molecules, therefore, various strategies have been developed to access indolines. Indole dearomatization has been recognized as an important and straightforward strategy for constructing diverse functionalized indolines. Among a multitude of indoles dearomatization, the well-known strategies have relied on the inherent nucleophilicity of indole, while migratory insertion strategies for dearomatization have been widely applied in recent years. Herein, the recent advances of Pd, Ni, Co, Cu-catalyzed tandem dearomatizations of indoles via migratory insertion and radical-mediated process are summarized detailedly, and the mechanism and development tendency of this dearomatization reactions are discussed.

Keywords transition-metal-catalysis; indoles; dearomatization; migratory insertion; radical process

吲哚及其衍生物作为自然界分布最广的杂环化合物之一,在天然产物、药物、生物活性分子、多功能材料等领域应用广泛^[1]。吲哚啉作为典型的脂肪 N-杂环化合物,是很多天然生物碱、生物活性分子与药物靶标的基本骨架,在抗菌、抗肿瘤、抗癌、消炎、抗病毒方面具有重要的生物活性(图 1)^[2]。因此,吲哚啉的结构多样性构建研究可为药物研发提供非常有价值的信息。吲哚啉的传统合成方法包括芳基胺或烷基胺的分子内自环化、分子间的串联反应等,但这些方法的反应条件均较为苛刻,需要当量催化剂、底物预活化及 N 原子的保护等^[3]。近年来,随着去芳构化策略在芳杂环化合物转化

领域的迅速发展,通过吲哚的去芳构化反应构建结构多样的吲哚啉类化合物受到有机合成化学家们持续而广泛的关注。去芳构化转化可通过分子的巧妙设计克服环内稳定共振能,经短短几步反应,不仅可以二维平面化合物转化为三维结构,进而构建螺环、稠环等多环化合物,而且还能通过底物的合理设计,构建全新的分子骨架,为多功能有机分子的合成提供具有特殊官能团的合成砌块,是一类实用、高效的有机合成策略^[4]。

早期,研究者们利用吲哚的电子推拉结构,基于 C(3)位的亲核性或 C(2)位的亲电性,实现其去芳构化转化。随后,吲哚在 Lewis 酸促进下的极性反转去芳构化

* Corresponding authors. E-mail: zhangjuan@tyut.edu.cn; fengzh@cqu.edu.cn

Received October 24, 2022; revised December 5, 2022; published online December 28, 2022.

Project supported by the Natural Science Foundation of Shanxi Province (No. 20210302124123).

山西省自然科学基金(No. 20210302124123)资助项目。

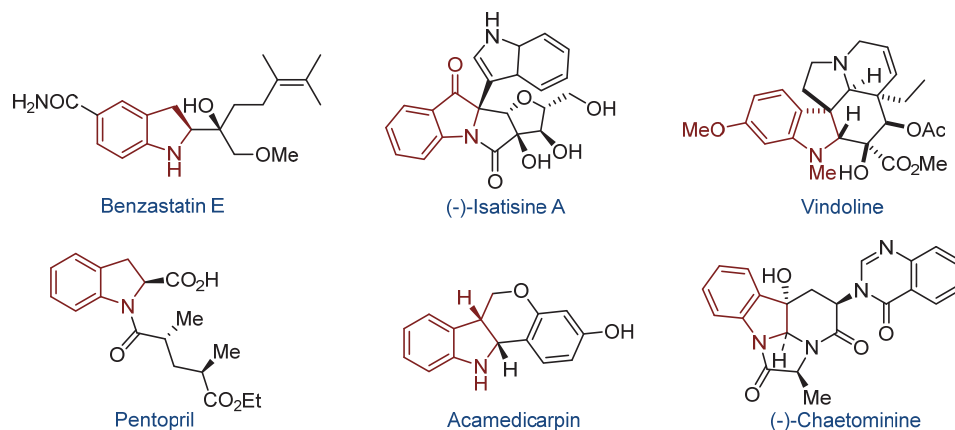


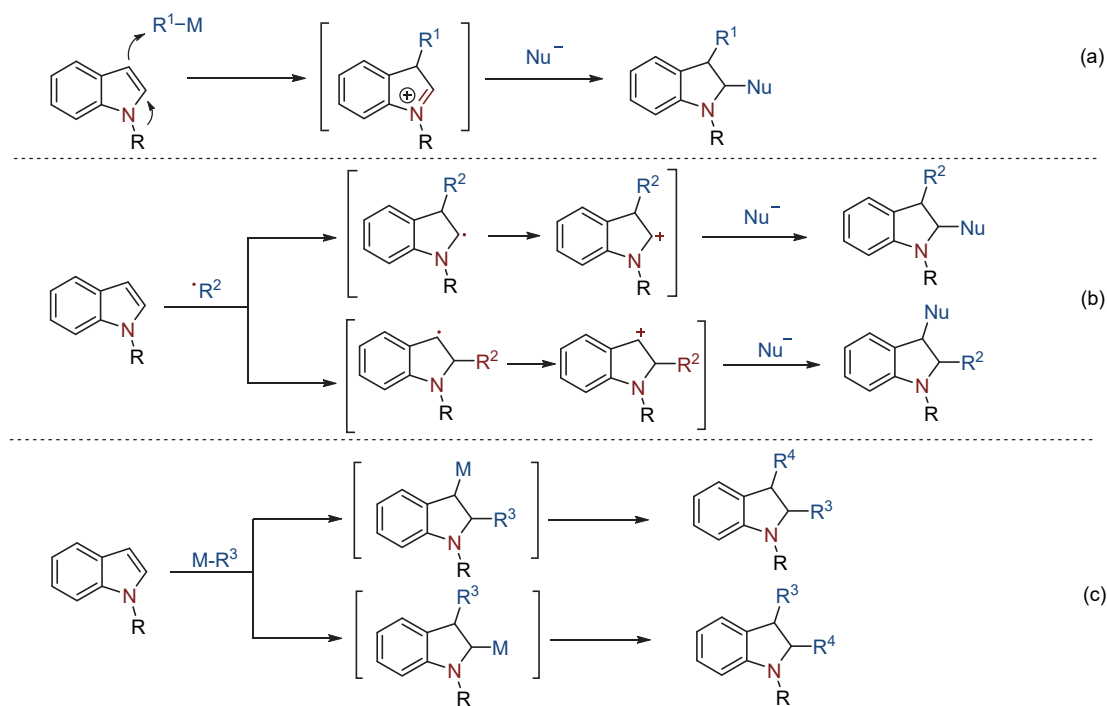
图 1 部分具有生物活性的吲哚啉类化合物

Figure 1 Examples of bioactive molecules containing indoline structure

模式也被陆续报道^[5]。随着研究的深入, 氢化去芳构化、环加成去芳构化、螺环化去芳构化、催化不对称去芳构化、电化学和光化学促进的去芳构化等也都相继发展起来^[6]。近年来, 随着过渡金属催化的蓬勃发展, Ir、Rh、Ru、Pd、Au、Cu、Ni 和 Co 等过渡金属催化的吲哚去芳构化反应取得了较大进展^[7], 其中主要涉及三种反应模式: (1) 基于吲哚的固有亲核性, 经 C(3) 位与亲电性金属复合物作用形成亚胺离子后再转化 (Scheme 1a); (2) 自由基串联模式 (Scheme 1b); (3) 基于 M-R 复合物迁移插入 C(2)=C(3) 双键的去芳构化反应 (Scheme 1c)。该模式不依赖于吲哚 C(3) 位的固有亲核性与 N-取代基的极性

反转, 可通过催化体系的调控实现杂环化合物的区域与立体选择性构建。

近几年里, 随着大量吲哚去芳构化反应被报道, 研究者们对一些优秀的报道进行了总结。例如, 2019 年, Lautens 等^[8]聚焦迁移插入策略, 重点描述了部分 Pd、Ni 催化下的去芳构化反应; 在 2020 年, Vincent 等^[9]针对吲哚基于极性反转与电化学实现去芳构化而构建 3D 吲哚啉分子结构的研究进行了阐述。最近, 贾义霞等^[10]对环状或非环状烯烃的催化不对称 Heck 反应与还原型 Heck 反应进行了概述, 其中涉及部分吲哚的去芳构化转化。尽管目前已有关于吲哚的去芳构化反应综述, 但



图式 1 过渡金属催化的吲哚的主要去芳构化模式

Scheme 1 Typical established approaches for indole dearomatization

对于过渡金属催化下吲哚的去芳构化反应,特别是基于C(2)=C(3)环内烯烃的串联去芳构化转化,仍有待进一步系统地归纳总结。其中,基于吲哚C(2)=C(3)烯烃的去芳构化反应类型主要包括氢化去芳构化、氧化去芳构化、环加成去芳构化、串联去芳构化等^[1],而本文主要聚焦基于M-R复合物迁移插入与自由基串联模式的去芳构化转化研究,拟对近五年经过渡金属Pd、Ni、Co和Cu催化的吲哚的串联去芳构化转化的代表性成果进行系统性总结,主要包括对设计理念、反应类型、发展趋势以及反应机理的讨论。

1 Pd催化吲哚的串联去芳构化反应

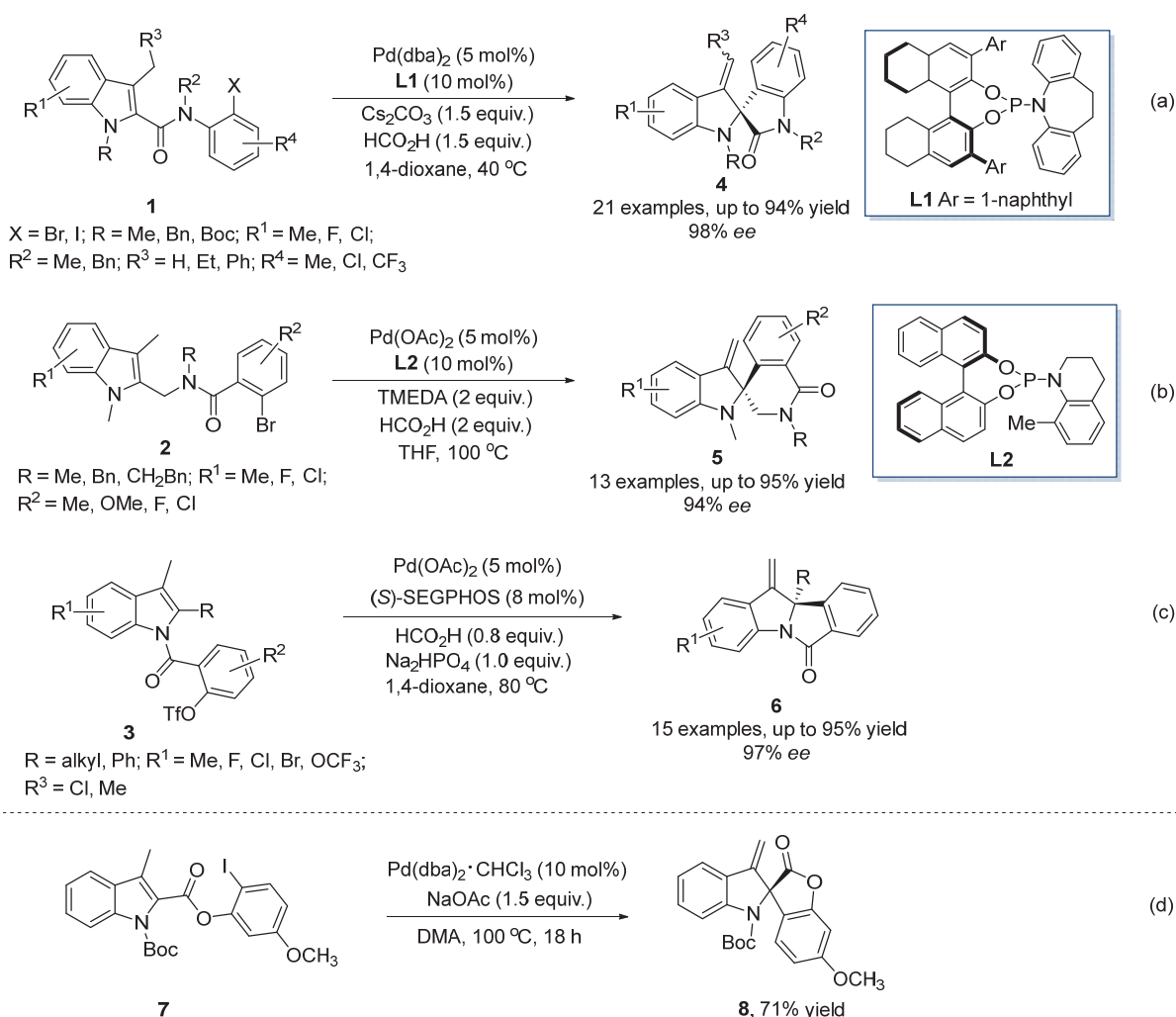
得益于Buchwald与Bedford课题组^[12]在酚类和芳基胺类化合物去芳构化芳基化反应的开创性工作,Pd催化下吲哚的去芳构化芳基化反应也受到了越来越多的关注。但十年前关于吲哚类化合物的去芳构化研究,大都基于吲哚的固有亲核性,经C(3)位进攻缺电金属中心

M-R而实现,基于迁移插入或自由基模式的串联去芳构化反应比较少。

1.1 Heck去芳构化反应

自2010年以来,催化不对称去芳构化反应发展迅速,成为直接构建具有生物活性的天然产物与药物分子核心结构的重要方法。然而大多数不对称去芳构化转化均需要芳杂环分子含有游离的N—H与O—H键,因此,吲哚的不对称Heck去芳构化转化存在较大的挑战。

2018年,贾义霞课题组^[13]在不对称Heck反应的研究基础上,通过Pd催化实现了吲哚、苯并呋喃、吡咯、呋喃的分子内不对称去芳构化Heck反应,合成得到了一系列结构独特的含氮或氧取代的季碳中心的手性螺环、稠环化合物。该转化的底物适用范围极广,无论是C(2)-酰基取代吲哚1、C(2)烷基取代吲哚2,还是N-酰基取代吲哚3,均能以中等到较高的收率以及优秀的对映选择性实现吲哚的分子内不对称去芳构化转化



图式2 Pd催化吲哚的分子内不对称去芳构化转化

Scheme 2 Pd-catalyzed intramolecular enantioselective dearomatization of indole

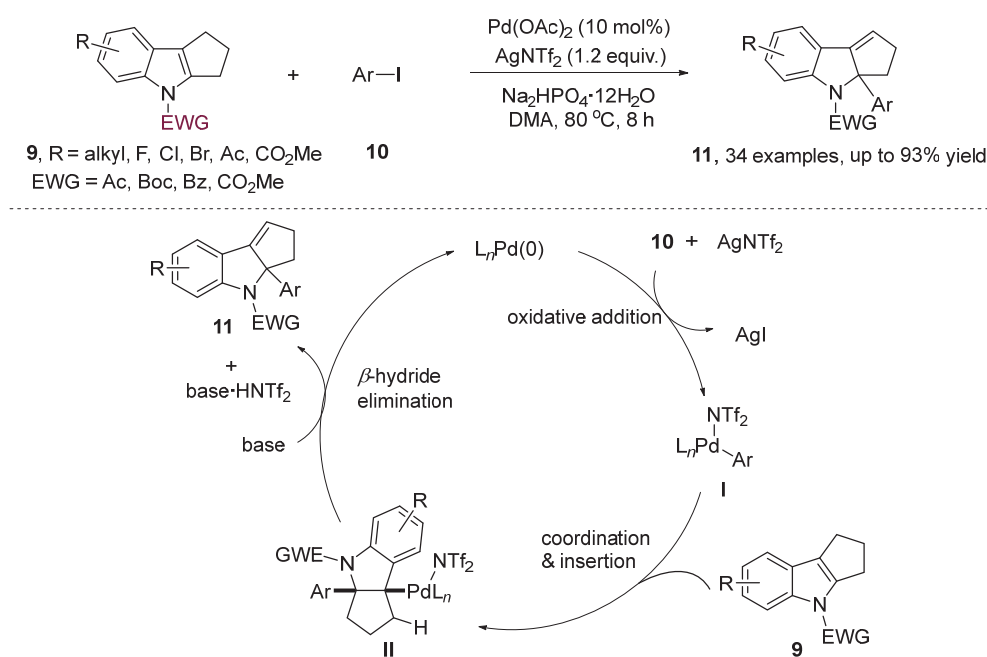
(Schemes 2a~2c). 其中, 新颖高效的 1,1'-联二萘酚(BINOL)-磷酸胺手性配体与 H8-BINOL-磷酸胺手性配体的合成研究是实现 C(2)取代吲哚的分子内 Heck 去芳构化反应的关键, 但 *N*-取代吲哚的转化需要(*S*)-(5,5'-双(二苯基膦)-4,4'-二-1,3-苯并二噁茂)(SEGPPOS)双膦配体的参与. 另外, 1,4-二氧六环类溶剂、HCOOH 质子添加剂、碱以及较低温度的选择对立体选择性的调控也至关重要. 随后 2019 年, Shimokawa 与 Kitamura 等^[14]利用类似的钯催化体系, 基于 *N*-Boc-C(2)-酰基取代吲哚 **7** 的去芳构化 Heck 反应合成得到螺环吲哚啉类化合物, 并依此实现了天然产物 Phalarine 核心骨架 **8** 的构建 (Scheme 2d).

吲哚的分子内去芳构化 Heck 反应可以方便高效地实现多环骨架的构建, 具有一定的实用性, 但分子内设计这一关键策略通常需要吲哚前体分子额外复杂的修饰过程. 因此, 通过吲哚衍生物与芳基卤的分子间去芳构化 Heck 反应实现复杂多环分子的构建研究具有重要的意义, 但相较于分子内反应, 分子间去芳构化 Heck 反应存在较大挑战, 需要解决两个关键问题: 一是如何增强吲哚环的反应活性, 二是调控插入 C(2)=C(3)双键时的区域选择性. 2020 年, 游书力课题组^[15]设想通过吲哚衍生物的几何构型与电性的综合调节解决上述问题. 当选用具有独特 5,5-双环体系的 *N*-酰基四氢环戊并吲哚 **9** 作为反应底物时, 作者在 Pd(OAc)₂/AgNTf₂ 催化体系下, 以中等到优秀的收率成功实现了吲哚与芳基碘的分子间去芳构化 Heck 反应, 这也是报道的第一例 Pd

催化下吲哚的分子间去芳构化 Heck 反应 (Scheme 3). 详细的密度泛函理论(DFT)计算表明: (1)该转化的区域选择性由迁移插入阶段所决定; (2)吲哚衍生物 C(2)=C(3)烯烃与 Ar-Pd 物种的电子云密度匹配度影响反应的区域选择性; (3)吲哚衍生物的几何形状与反应中间体的稳定性密切相关. 因此, 吲哚衍生物的 5,5-双环体系设计通过环张力的释放很好平衡引导了迁移插入与 β -H 消除过程. 基于此, 作者提出了如下可能的反应机理: 在 AgNTf₂ 存在下, Pd(0)催化剂与芳基碘化物 **10** 经氧化加成形成 Ar-Pd(II)物种 **I**, 随后复合物 **I** 与吲哚衍生物 **9** 的 C(2)=C(3)双键经配位、插入得到中间体 **II**, 最后经碱辅助的 β -H 消除得到目标产物 **11**.

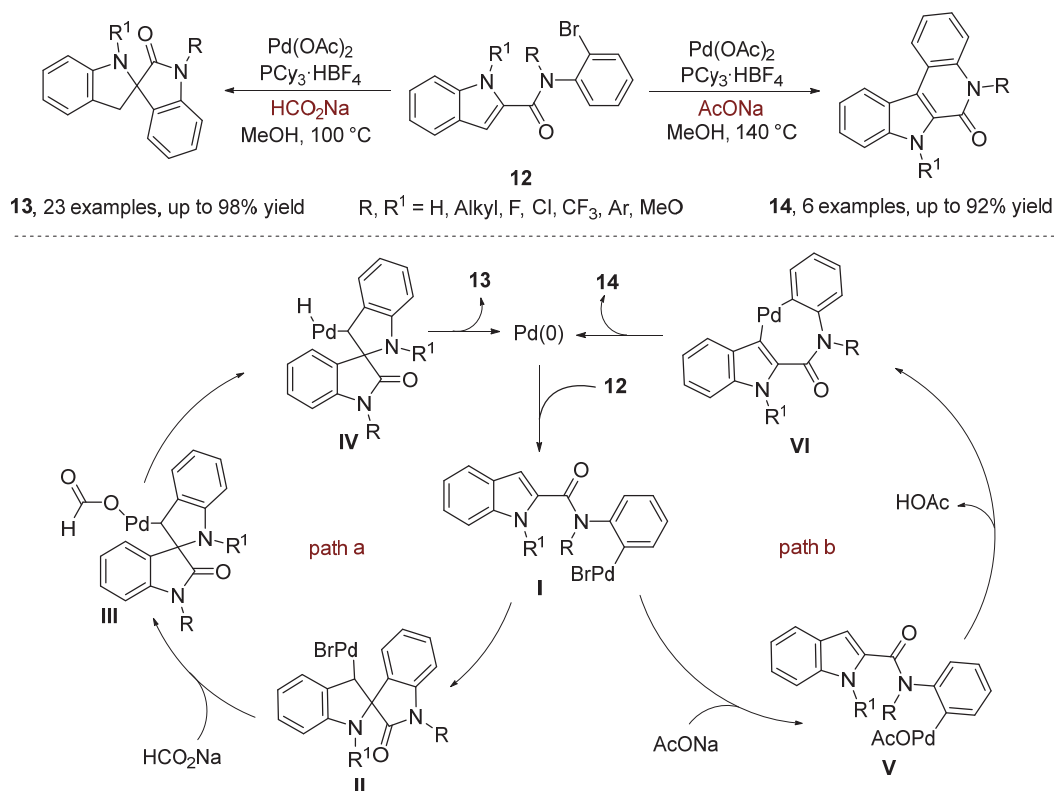
1.2 还原 Heck 去芳构化反应

2017 年, 贾义霞课题组^[16]利用其发展的吲哚衍生物的去芳构化还原 Heck 反应策略, 实现了螺环吲哚啉类化合物的高效构建. 当 C(2)-溴代苯甲酰胺取代吲哚 **12** 在 Pd(OAc)₂/PCy₃•HBF₄ 催化体系下, 以 HCO₂Na 作为氢源, 甲醇作为溶剂时, 可以高达 99% 收率得到目标产物. 其中, 供电子、吸电子取代基与邻、间、对定位效应对该转化没有任何不利影响 (Scheme 4). 值得注意的是, 当底物的 C(3)位为甲基取代时, 则不能发生还原型 Heck 反应, 而是以 52% 的中等收率得到经 β -H 消除的 Heck 型产物. 另外, 当以 CH₃CO₂Na 替代 HCO₂Na 时, 升高温度将直接发生 C(3)-芳基化反应. 因此, 氢源 HCO₂Na 对该转化的区域选择性以及螺环吲哚啉类化合



图式 3 Pd 催化下吲哚的分子间去芳构化 Heck 反应

Scheme 3 Pd-catalyzed dearomatization of indole derivatives via intermolecular Heck reactions

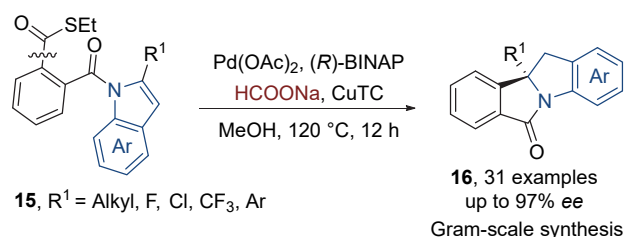


图式 4 Pd-催化 C(2)-取代吲哚的分子内去芳构化还原 Heck 反应

Scheme 4 Pd-catalyzed intramolecular dearomative reductive-Heck reaction of C(2)-substituted indoles

物的形成具有显著影响. 基于所有实验结果, 可能的反应机理如 Scheme 4 所示: 原位生成的 Pd(0)物种与 C—Br 键经氧化-加成形成 Ar-Pd(II)物种 I, 随后物种 I 迁移插入 C(2)=C(3)双键形成具有螺环中心的去芳构化 Pd(II)复合物 II, 最后复合物 II 与 HCO₂Na 经阴离子交换、脱酸和还原消除, 最终得到螺环吲哚啉类化合物.

近年来, 随着过渡金属催化惰性键活化研究的发展, 硫酯也常常被用作脱羰偶联的亲电试剂. 最近, 戴辉雄课题组^[17]通过苯硫脂的脱羰以及随后的还原 Heck 反应, 实现了 Pd 催化吲哚衍生物的不对称去芳构化反应(Scheme 5). 不同于已报道的其他分子内 Heck 转化[大多利用 C—X (X=I, Br, Cl)键与 Pd(0)经氧化-加成形成关键中间体 Pd(II)-Ar], 该转化基于 N-取代的芳基硫脂的氧化加成-脱羰历程形成 Ar-Pd 物种. (2-取代吲哚-1-羰基)-苯硫酯类化合物 15 在 Pd(OAc)₂/(R)-BINAP/CuTc/HCO₂Na 催化体系下, 可以较高收率与优秀的对映选择性得到手性吲哚啉类化合物 16, 其中磷配体与 HCO₂Na 的选择对硫酯脱羰, 以及随后的不对称还原 Heck 过程具有关键作用. 该反应底物适用范围广, 官能团耐受性好, C(2)位烷基、芳基、酯基、杂环取代, 与 F、Cl、CN、CF₃ 取代均能顺利实现该转化, 但位阻与吸电子效应会降低反应收率.

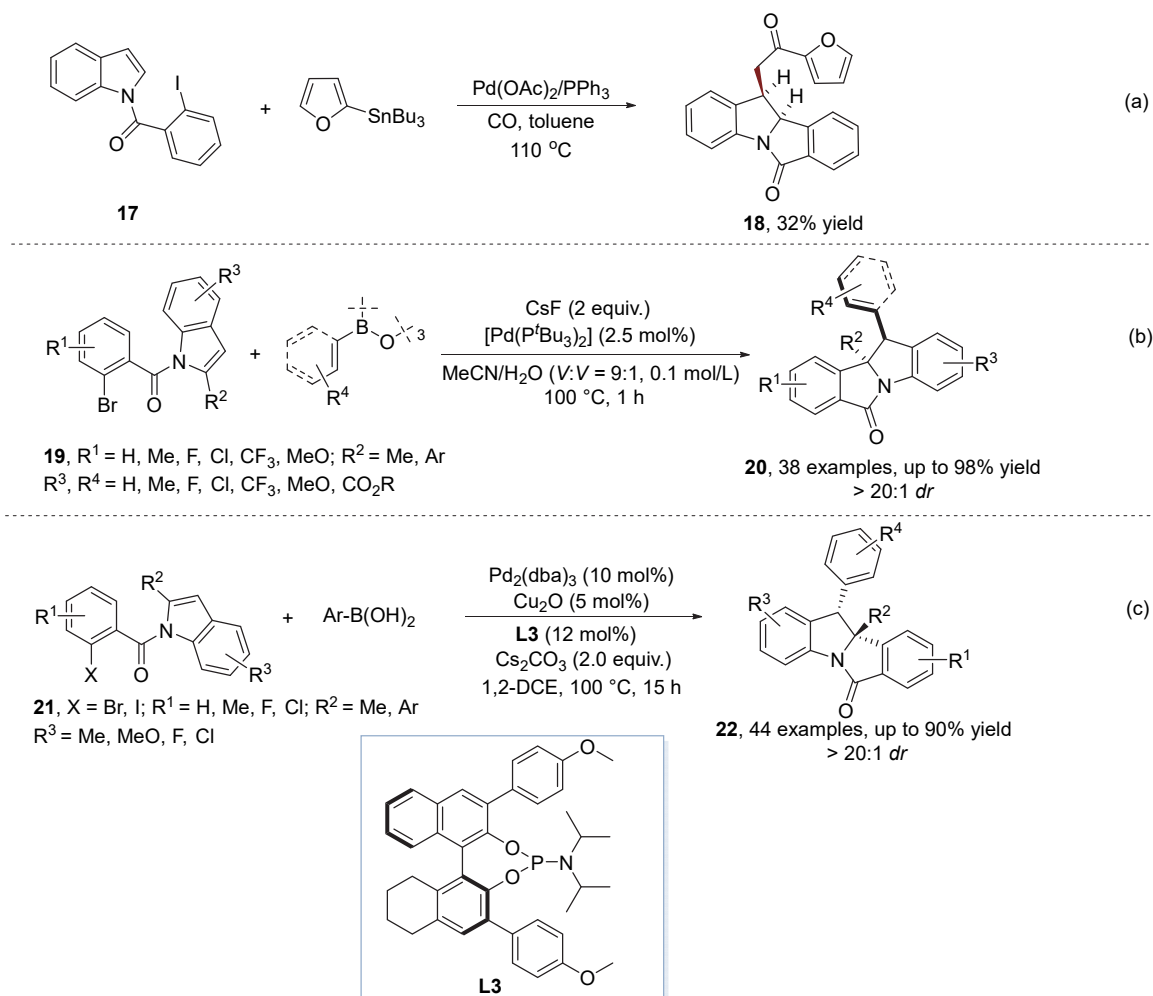


图式 5 钯催化苯硫脂的脱羰去芳构化反应

Scheme 5 Pd-catalyzed decarbonylative dearomative reaction of thioesters

1.3 串联 Heck 去芳构化反应

2001 年, Grigg 等^[18]利用中断 Heck 反应策略, 开创性地实现了 Pd 催化吲哚的双官能团去芳构化反应(Scheme 6a). 之后, 各类亲核试剂被相继开发以捕获吲哚经分子内 Heck 反应历程形成的苄基-Pd(II)物种. 2016 年, Lautens 等^[19]发展了以芳基或烯基硼酸作为与仲烷基钯物种的偶联底物, 实现了 Pd(0)催化吲哚 19 的顺式 2,3-二芳基去芳构化反应(Scheme 6b). 该转化底物范围广, 无论是 C(2)-烷基、酯基、芳基取代的吲哚, 还是苯硼酸连有供电子或吸电子取代基, 均能以较高的产率与优秀的非对映选择性得到吲哚啉类化合物, 且 CHO、F、Cl、CF₃、CN 和 CO₂Me 等官能团都能很好兼容. 但遗憾的是, 2,3-双烷基取代的吲哚仍然不能实现该转化.



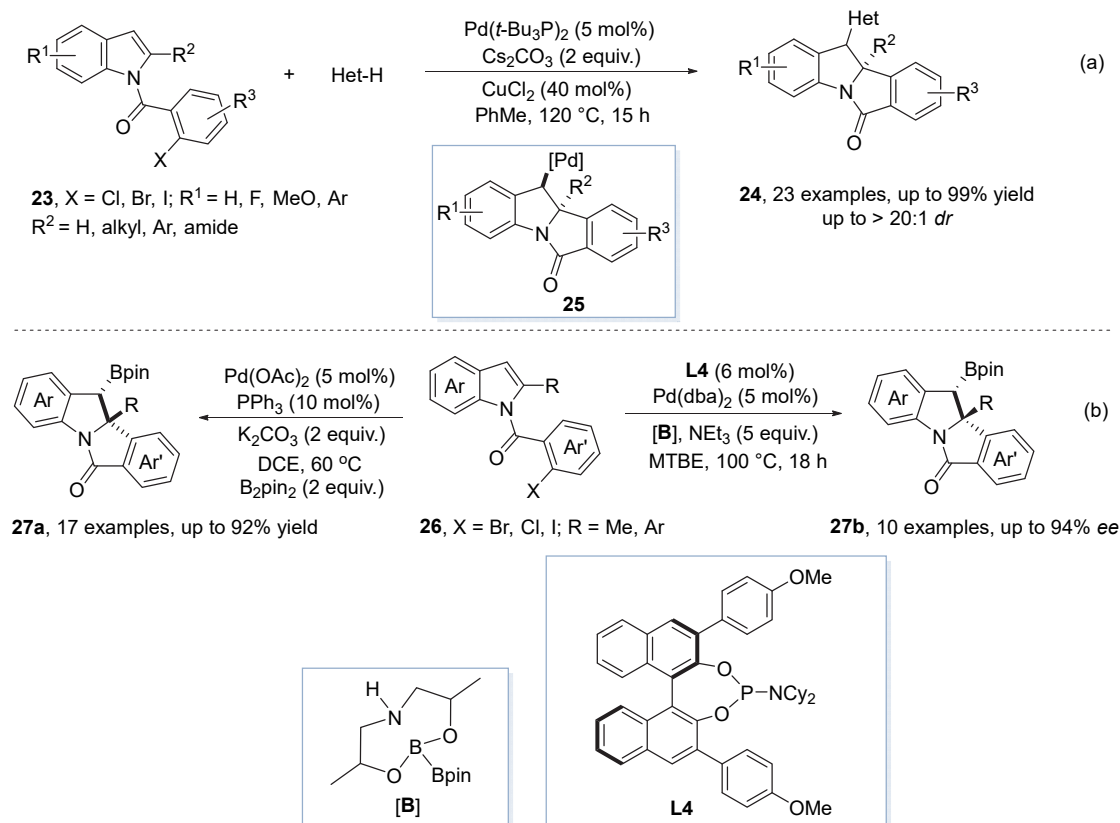
图式 6 Pd-催化吲哚的双芳基去芳构化反应
Scheme 6 Pd-catalyzed dearomative diarylation of indoles

值得注意的是, 大位阻配体 P^tBu_3 可促进 $ArPd(II)Br$ 复合物与吲哚烯烃的配位以及随后的迁移插入过程, 从而抑制了直接 Suzuki 偶联的副反应历程. 与之类似, 2021 年赵继全与韩亚平等^[20]也报道了 Pd/Cu 共催化的 *N*-酰基取代吲哚 **21** 与芳基硼酸的不对称中断 Heck 去芳构化转化, 该转化以 BINOL-磷酸胺作为手性配体, 在空气条件下, 即可以中等至优良的收率以及良好的对映选择性合成吲哚啉类化合物(Scheme 6c).

2018 年, Lautens 等^[21]继续对吲哚的双官能团去芳构化反应进行拓展性研究, 报道了 Pd 催化 *N*-苯甲酰基吲哚的非对映选择性去芳构化转化, 该转化利用活性唑类化合物捕获原位形成的苄基-Pd(II)中间体, 以中等到优秀的收率以及高选择性合成得到一系列功能化的吲哚啉类化合物(Scheme 7a). 然而, 该反应需要通过添加 $CuCl_2$ 以提高转化率, 并抑制苄位的异构化. 2019 年, 该课题组^[22]又对 Pd 催化吲哚的去芳构化 Heck-硼酯化反应进行了研究(Scheme 7b). *N*-苯甲酰基吲哚在

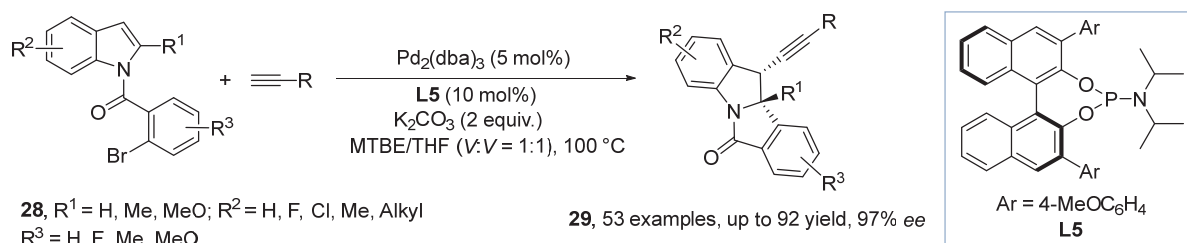
$Pd(OAc)_2/PPh_3/B_2pin_2$ 催化体系下可顺式选择性地实现芳基硼酯化反应, 而当以 BINOL-磷酸胺作为手性配体, 以活性 sp^2-sp^3 复合硼试剂代替需利用无机碱活化的 B_2pin_2 时, 该芳基硼酯化去芳构化转化可以中等至优秀的对映选择性实现多取代吲哚啉的不对称合成.

2017 年, 贾义霞等^[23]继续对 Pd 催化吲哚的 Heck/Sonogashira 反应进行研究, 实现了第一例吲哚的双官能团不对称去芳构化反应, 当选用新颖的芳基取代 BINOL-磷酸胺作为手性配体时, *N*-苯甲酰基吲哚与端炔可以通过一步反应, 高效构建具有邻近四级、三级双立体中心的 2,3-二取代吲哚啉类化合物(Scheme 8). 该转化的底物范围广, 官能团兼容性好, 芳基乙炔、烷基乙炔以及 C(2)-烷基、芳基、杂环、酯基取代的吲哚都能以中等到良好的收率及较高的 *ee* 值(高达 97%)得到手性吲哚啉类化合物, 同时 F、Cl、CF₃、CN、OCF₃、CHO 和 CO₂Me 等基团取代的底物也均能顺利地实现该不对称去芳构化转化. 另外该反应还可实现克级放大与后续



图式 7 钯催化吲哚的双官能团去芳构化反应

Scheme 7 Palladium-catalyzed dearomative difunctionalization of indoles



图式 8 Pd-催化吲哚的 Heck/Sonogashira 反应

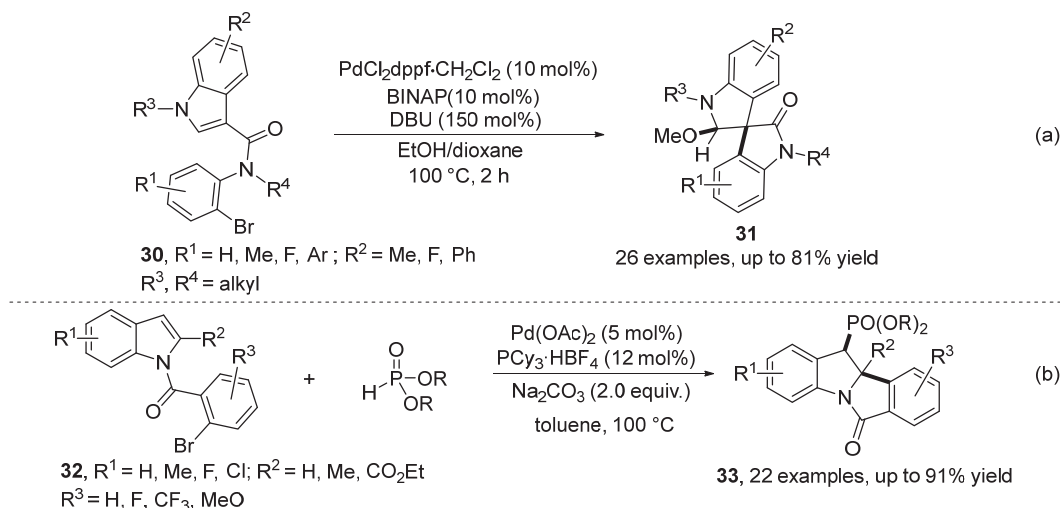
Scheme 8 Pd-catalyzed Heck/Sonogashira reaction of indoles

的进一步转化,且炔基在进一步转化后仍然能以高于 90%的 *ee* 值保持吲哚啉的立体手性中心。

基于 Heck/阴离子捕获串联策略实现的吲哚的双官能团去芳构化反应,大都实现的是 C—C/C—C 键的构建,关于 C—C/C—杂原子键的构建较少。2017 年,尹标林^[24]等以醇捕获 Heck 反应形成的仲烷基-Pd(II)中间体实现了 C—C/C—O 键的构建,该转化以 C(3)-酰胺取代吲哚 **30** 作为底物,在 PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂/BINAP/DBU 催化体系下,选择性合成得到 2-烷氧基-3-芳基取代的螺环吲哚啉类化合物 **31** (Scheme 9a)。2019 年,贾义霞课题组^[25]以亚磷酸二乙酯捕获 N-2-溴苯甲酰吲哚经分子内 Heck 反应形成的中间体苄基-Pd(II)物种,实现了 C—C/

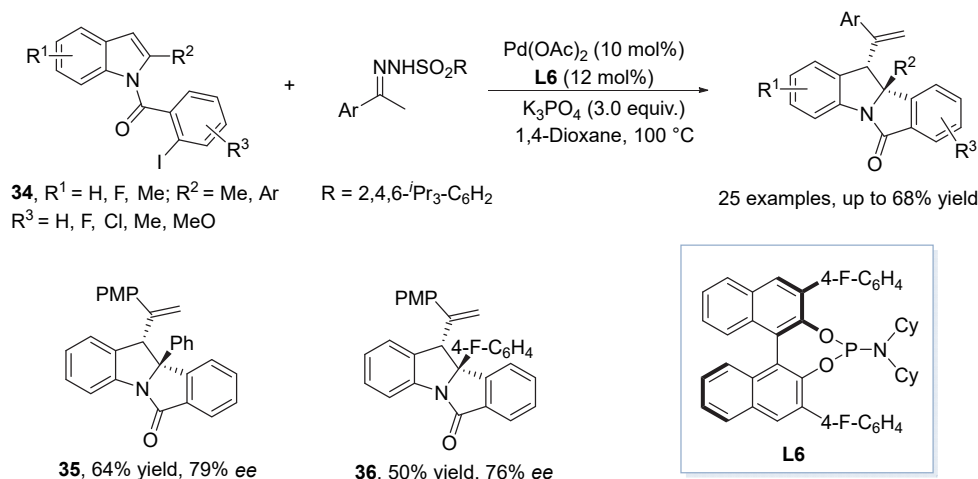
C—P 键的构建,在 Pd(OAc)₂/PCy₃•HBF₄ 催化体系下,以较高的收率合成得到了一系列具有邻位四取代与磷酸酯取代的三级立体中心的吲哚啉类化合物 **33** (Scheme 9b)。其中,供电子取代基(MeO 与 Me)比吸电子取代基(F、Cl、CF₃)更有利于底物的转化,产率更高,而位阻效应会明显降低该转化的产率。

随后,贾课题组^[26]又以 N-芳基磺酰脲作为烯基来源,实现了 Pd 催化吲哚的去芳构化芳基烯基反应 (Scheme 10)。作者选用 N-2-碘苯甲酰吲哚 **34** 作为分子内 Heck 反应底物,在 Pd(OAc)₂/dppf/K₃PO₄ 催化体系下以中等收率与出色的 *dr* 值合成得到了 3-烯基取代吲哚啉类化合物, C(2)-烷基、芳基取代吲哚均可适用于该转



图式 9 Pd-催化去芳构化芳基烷氧基与芳基磷酸酯化反应

Scheme 9 Pd-catalyzed dearomative aryloxylation and arylphosphorylation of indoles



图式 10 Pd 催化吲哚的去芳构化芳基烯基反应

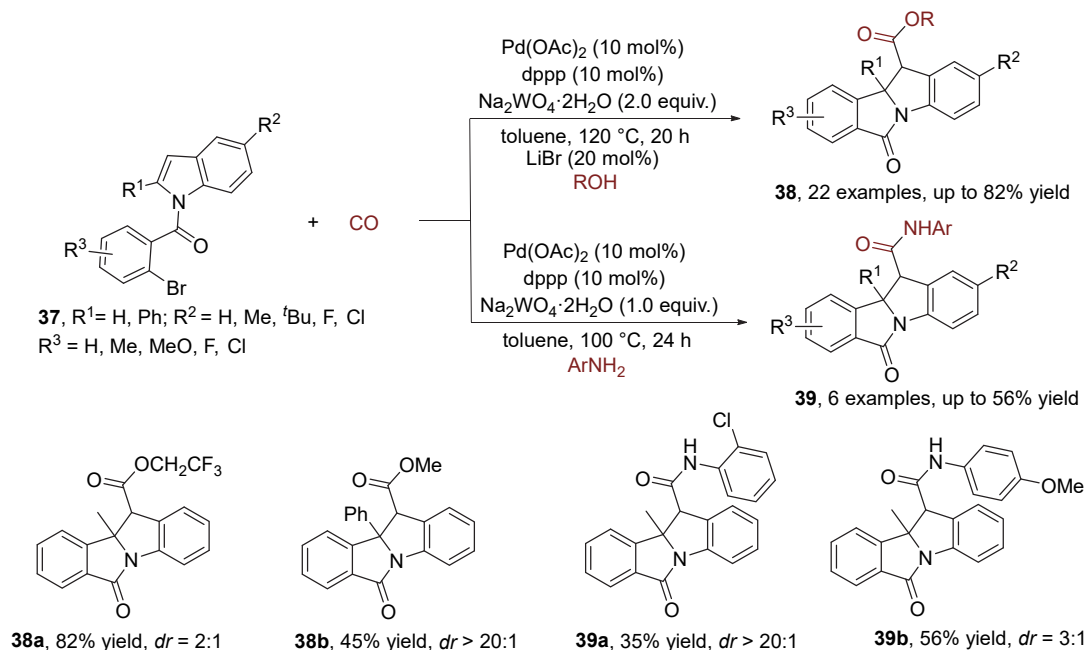
Scheme 10 Pd-catalyzed dearomative arylvinylation reaction of indoles

化。而当以 2,4,6-三异丙基苯磺酰肼代替对甲苯磺酰肼作为烯基来源, 芳基取代-BINOL-磷酸胺 L6 作为手性配体时, 可以中等收率与良好的对映选择性(*ee* 值大于 70%)实现 3-烯基取代吲哚 35 的不对称合成。作者认为该转化很大可能经历了吲哚的分子内 Heck 反应、Pd-卡宾迁移插入以及随后的选择性 β -H 消除。

2019 年, 吴晓峰等^[27]报道了第一例 Pd 催化吲哚的插羰去芳构化反应。作者以 CO 作为羰基来源, 选用芳基胺或醇作为亲核试剂, 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}/\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 催化体系下, 成功实现了 *N*-2-溴苯甲酰吲哚的双官能团去芳构化反应, 得到一系列 3-酰胺取代或 3-酯基取代的吲哚类化合物(Scheme 11)。遗憾的是该转化的产率中等, 非对映选择性不高, 但是当苄基-Pd(II)物种存在一定的位阻时, *dr* 值可以高达 20 : 1 (38b、39a)。基于已有文献与实验结果, 作者认为该反应可能经历了分

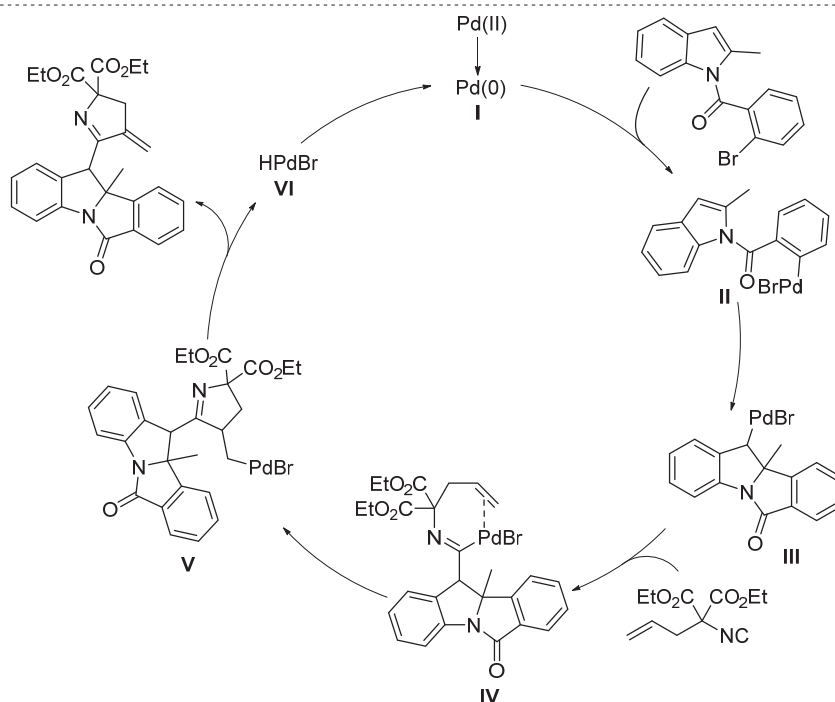
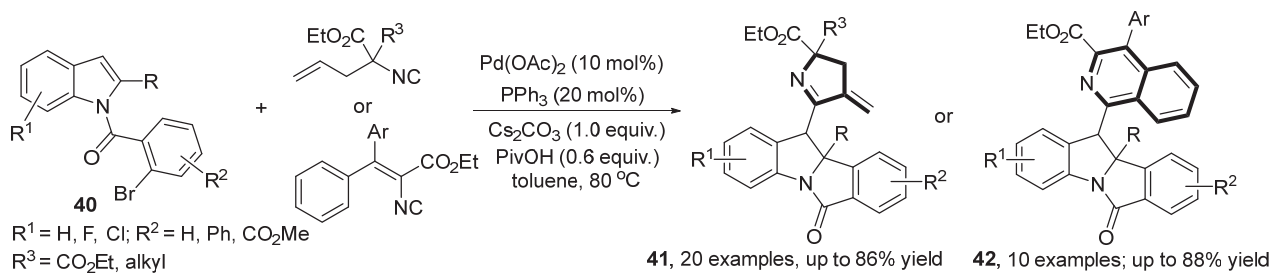
子内 Heck 反应、插羰、配体交换以及还原消除历程。近期, 姚和权等^[28]报道了 Pd 催化 *N*-芳基酰基取代吲哚经串联 Heck/羰基化反应实现的去芳构化反应, 该反应具有优秀的官能团耐受性, 可在 C(2)和 C(3)位以优秀的对映选择性生成四级、三级双手性立体中心。

2020 年, 商永嘉等^[29]报道了 Pd 催化吲哚的去芳构化芳基/环胺化反应, 作者选用非亲核性异腈作为捕获试剂, 捕获了经分子内 Heck 反应历程形成的苄基-Pd(II)物种。该转化在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3/\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{PivOH}$ 催化体系中可以中等到优良的收率得到 C(3)-环胺取代的吲哚类化合物 41, 当选用含有 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 键的异腈作为捕获剂时, 可以得到 C(3)-异喹啉衍生物取代的吲哚类化合物 42 (Scheme 12)。值得注意的是, 该转化不受位阻影响, C—Br 键邻位被甲基取代时依然可以得到 83% 的收率得到目标产物。基于已有报道与研究, 作者



图式 11 Pd 催化吲哚的插羰去芳构化反应

Scheme 11 Pd-catalyzed carbonylative dearomatization of indoles



图式 12 Pd 催化吲哚的去芳构化芳基/环亚胺化反应

Scheme 12 Pd-catalyzed dearomative aryl/cycloimidoylation of indoles

提出了如下机理: 首先, Pd(0)与 C—Br 键经氧化加成生成芳基-Pd(II)物种 **II**, 紧接着 **II** 通过分子内迁移插入产生苄基-Pd(II)中间体 **III**, 随后 **III** 与异腈经配位插入得到亚胺-Pd(II)中间体 **IV**, **IV** 再经一次分子内迁移插入环化生成烷基-Pd(II)物种, 最后经 β -H 消除得到目标产物。

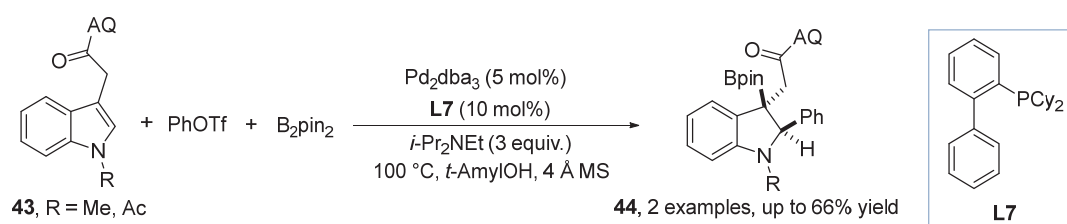
吲哚经分子内 Heck 迁移插入模式实现双官能团去芳构化转化的研究较多, 但关于分子间的转化研究还较少。2019 年, Engle 等^[30]在研究 Pd 催化 8-氨基喹啉(AQ)诱导的烯炔顺式-1,2-碳硼酯化与碳硅基化反应过程中, 将烯炔的底物范围拓展到吲哚与苯并咪唑, 报道了两例 Pd₂dba₃/Cy-JohnPhos/*i*-Pr₂NEt 催化的 C(3)-CH₂COAQ 取代吲哚 **43** 与 PhOTf、B₂pin₂ 的三组分顺式 2,3-芳基硼酯化去芳构化反应(Scheme 13)。该转化涉及 8-氨基喹啉导

向的 Ph-Pd(II)中间体与吲哚的分子间 Heck 迁移插入以及随后烷基-Pd(II)与 B₂pin₂ 的转金属过程, 其中导向过程形成的五元环钯物种在热力学与动力学上都比六元环钯物种有利。

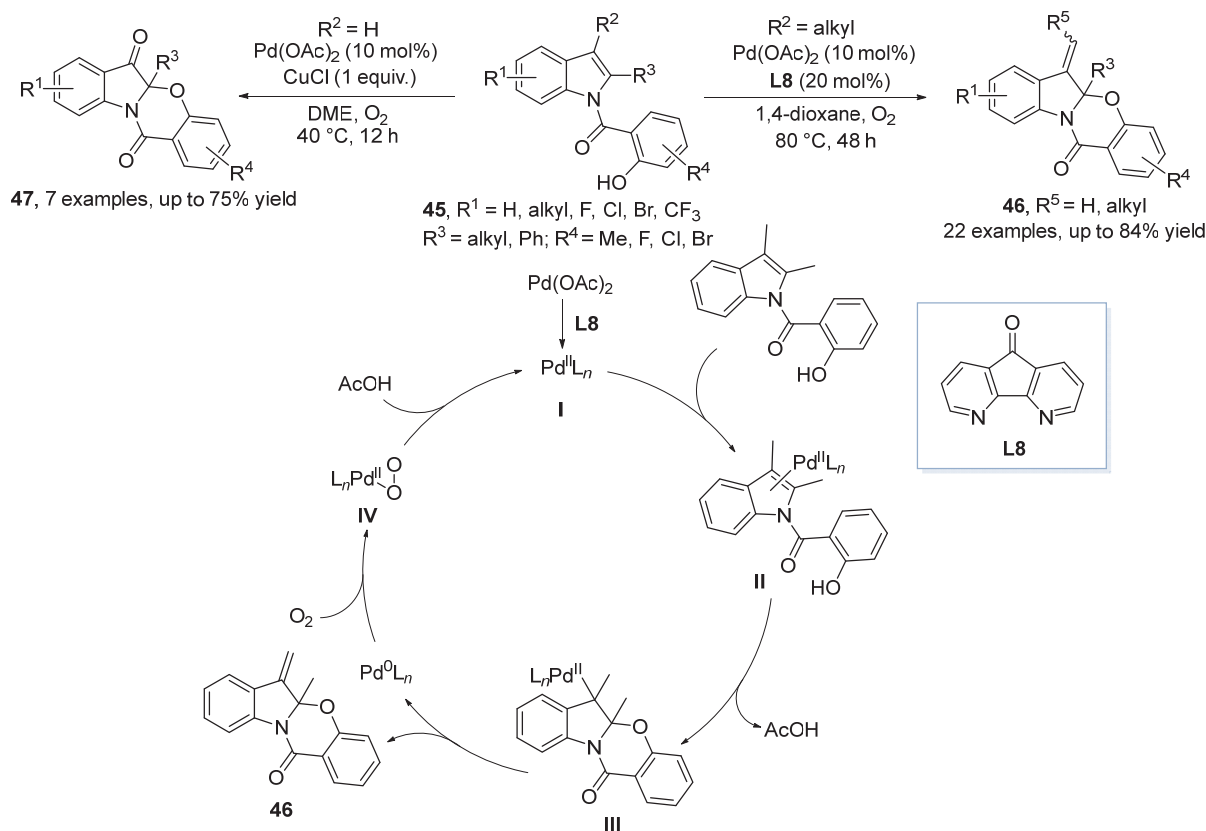
1.4 其他类型的串联去芳构化反应

1.4.1 基于迁移插入策略的转化

2017 年, 林爱俊和姚合全课题组^[31]在前期 Pd 催化分子内 Heck 去芳构化转化研究基础上, 又对 Pd 催化的氧化去芳构化转化进行了研究。当 *N*-2-羟基苯甲酰吲哚 **45** 在 Pd(OAc)₂ 催化下, 以氧气作为氧化剂, 经 Wacker 环化/去芳构化转化, C(3)-甲基取代吲哚可转化为吲哚啉类化合物, 而非取代吲哚在添加 CuCl 后可合成得到



图式 13 Pd(0)-催化吲哚的顺式 2,3-芳基硼酯化去芳构化反应
Scheme 13 Pd(0)-catalyzed directed *syn*-1,2-carboboration of indoles



图式 14 Pd(II)-催化吲哚的氧化去芳构化反应
Scheme 14 Pd(II)-catalyzed oxidative dearomatization of indoles

吲哚酮类化合物(Scheme 14). 该转化的可能机理如下所示: 首先, 原位形成的活性 Pd(II)物种 **I** 与吲哚烯炔配位形成复合物 **II**, 随后分子内羟基进攻双键生成六元环化中间体 **III**, 最后 **III** 经 β -H 消除得到目标产物, 而形成的 Pd(0)在氧气作用下重新生成活性 Pd(II)物种.

2018 年, 栾新军课题组^[32]巧妙地将 C—H 活化与去芳构化转化有机结合, 报道了一例新颖的 Pd/NBE(降冰片烯)协同催化 C(3)-芳基取代吲哚与溴代烷基炔烃的螺环化去芳构化反应(Scheme 15). 该反应通过串联的 Catellani 型 C—H 烷基化反应、炔烃插入、吲哚烯炔插入、 β -H 消除历程, 实现了两个 C(sp²)—C(sp³)和一个 C(sp²)—C(sp²)键的构建, 从而以优良的产率合成得到含有螺环吲哚的多环化合物. 该转化巧妙的底物设计, 不仅克服了典型 Catellani 反应的固有挑战, 还避免了分子间反应存在的直接去芳构化、C—H 功能化、[4+2]环化等副反应. 其中, 动力学实验与控制实验表明, C—H 活化为该转化的决速步, 且该催化体系下芳基-Pd(II)物种对 NBE 的亲合力比炔烃更好.

2020 年, 梁永民课题组^[33]同样基于 Catellani 反应/去芳构化策略, 实现了 Pd 催化吲哚与苯并呋喃的氨基去芳构化串联反应. 不同于大多数基于亲核试剂与特定位点相结合的串联反应, 该转化在 Pd(OAc)₂/TFP/NBE 催化下, 以环胺苯甲酸盐作为亲电氨基来源, 实现了 *N*-2-碘苯甲酰基吲哚 **51** 的氨基去芳构化反应, 并以中等到良好的收率合成得到氨基取代的并环吲哚类化合物(Scheme 16). 另外, 当以溴丁烷作为亲电试剂时, 同样可以实现吲哚的烷基去芳构化反应, 但产率偏低, 且该转化不能实现高对映选择性的不对称合成. 基于已报道的 Catellani 反应以及去芳构化转化机理, 作者提出了如下可能的机理: 首先, Pd(0)物种与 C—I 键经氧化加成形成 Pd(II)-Ar 物种 **I**, 紧接着 **I** 与 NBE 经迁移插入、邻位 C—H 活化形成中间体 **II**, 随后 **II** 与 *N*-(苯甲酰氧基)胺通过氧化加成得到中间体 **III**, **III** 经还原消除、 β -消除形成中间体 **IV**, 最后 **IV** 再经历分子内迁移插入、 β -H 消除得到氨基取代的吲哚类.

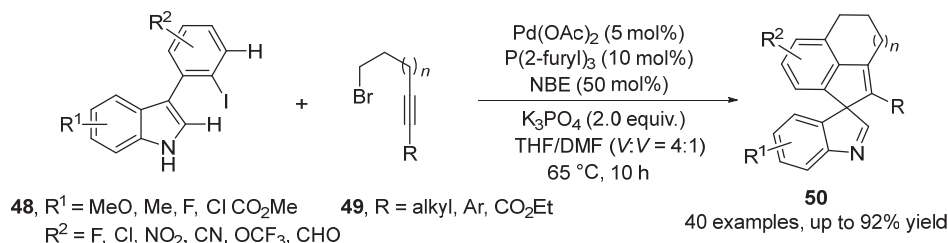
同年, 张俊良和郭寅龙课题组^[34]也对吲哚与 2,2-取

代炔烃的去芳构化转化进行了研究, 报道了 Pd/PC-phos 催化的吲哚的不对称去芳构化反应(Scheme 17). 该转化以非手性 Xantphos 联合手性亚磺酰胺膦作为配体, 具有操作简单、底物范围广、对映选择性高(*ee* 值高达 96%)等特点, 有望用于含全碳四元立体手性中心的螺环吲哚类药物或活性分子骨架的合成. 配体、催化剂与反应时间的控制实验表明, Pd(Xantphos)Cl₂ 与 PC-phos 原位生成的杂化配体-Pd(0)复合物具有更高的对映选择性, 且反应活性中间体的形成需要一定的时间. 同时, 该催化循环可能经历了高对映选择性 Pd(0)物种的形成、Pd(0)与 C—Br 键氧化加成生成 Pd(II)物种、Pd(II)物种迁移插入吲哚双键以及最后的 β -H 消除.

原子经济性的 1,*n*-烯炔环化异构化反应被广泛用于合成 1,4-二烯或五元、六元环化产物, 但芳杂环-炔烃底物的对映选择性环异构化反应涉及芳香环内炔烃的去芳构化转化, 存在极大的挑战. 最近, 贾义霞等^[35]通过底物的巧妙设计, 以 C(2)-烷基炔取代吲哚以及 *N*-炔基甲酰基取代吲哚作为底物, 实现了 PdH 催化杂芳炔的对映选择性环异构化反应, 以中等至优秀的收率以及出色的对映选择性(*ee* 值高达 98%)得到了一系列含有四元立体中心的螺环或稠环吲哚类化合物. 其中, Me 取代的单齿 BINOL-磷酰胺配体对 C(2)-烷基炔取代的吲哚 **57** 的不对称转化有利(Scheme 18b), 而 C(2)-位 *N*-炔基甲酰基取代吲哚 **55** 的转化需要双齿(*S*)-*Bu*-phox 膦配体的参与(Scheme 18a). 该反应经历了 PdH 物种的原位生成、炔烃的顺式氢钯化(或顺式氢钯化/*E*-到 *Z*-异构化)、烯基钯物种迁移插入吲哚的双键以及随后的 β -H 消除, 氘代实验表明 Ph₃CO₂H 为 C(2)-取代吲哚转化过程中的 PdH 物种的氢化物来源, NEt₃•HOTf 为 *N*-取代吲哚的 PdH 来源.

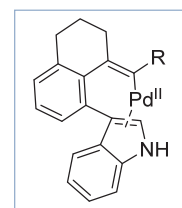
1.4.2 基于吲哚 C(3)亲核性的转化

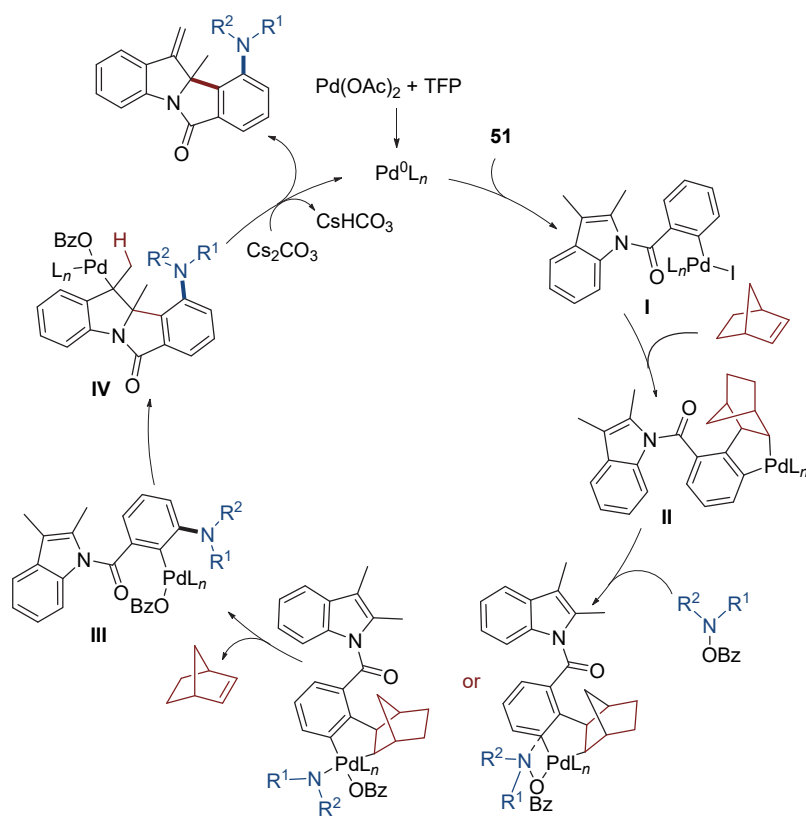
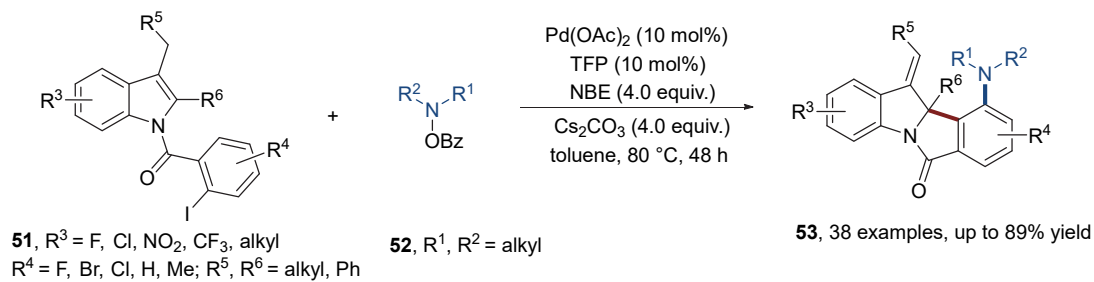
游书力、Trost 等^[36]基于其开发的过渡金属催化的烯丙基去芳构化策略, 发展了 Pd 催化亲核性吲哚的烯丙基或炔丙基去芳构化反应, 并合成得到一系列 C(3)-螺环化的吲哚类化合物(Scheme 19a). 近年来, Ready 等^[37]基于串联烯丙基化/1,2-硼酯重排策略, 实现 C(2)-



图式 15 Pd 催化吲哚的螺环化去芳构化反应

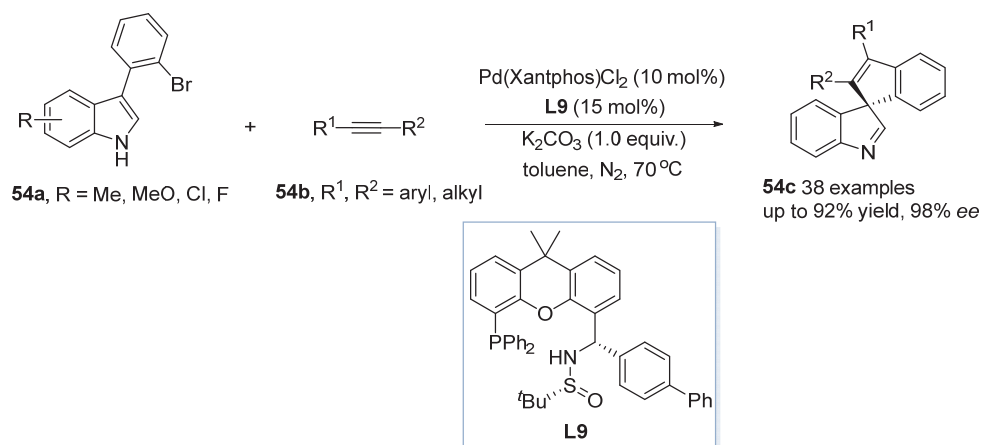
Scheme 15 Pd-catalyzed spirocyclization dearomatization of indoles





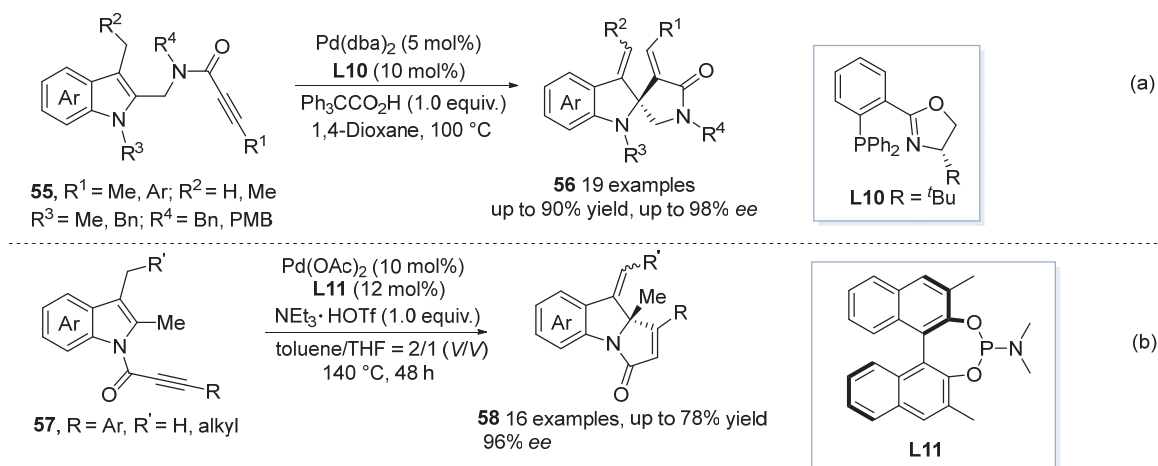
图式 16 Pd-催化吲哚的氨基去芳构化反应

Scheme 16 Pd-catalyzed amination/dearomatization reaction of indoles



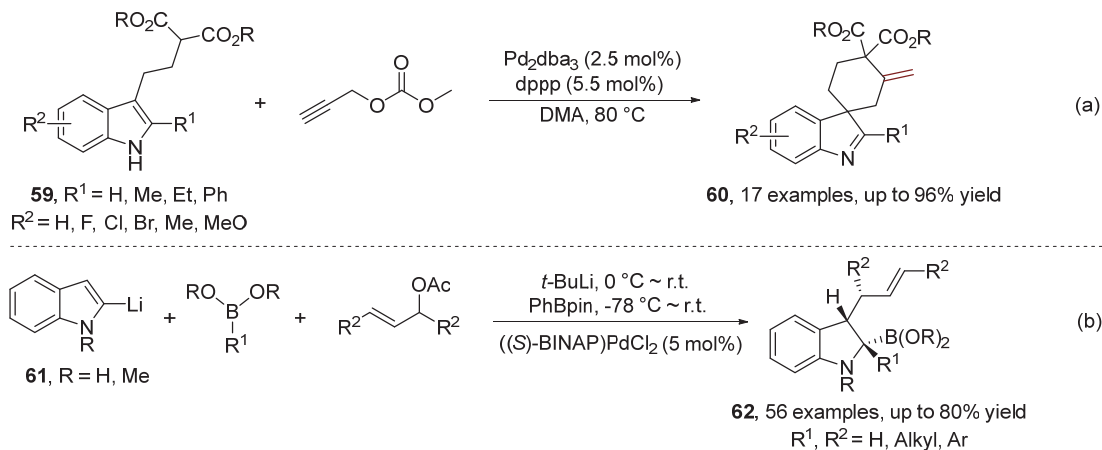
图式 17 Pd/PC-Phos 催化吲哚的不对称去芳构化反应

Scheme 17 Pd/PC-Phos-catalyzed asymmetric dearomatization of indole



图式 18 Pd 催化吲哚的不对称环化异构化反应

Scheme 18 Pd-catalyzed enantioselective cycloisomerization reaction of indoles



图式 19 钯催化基于吲哚 C(3)亲核性的去芳构化转化

Scheme 19 Pd-catalyzed dearomatization of indoles via C(3)-nucleophilicity

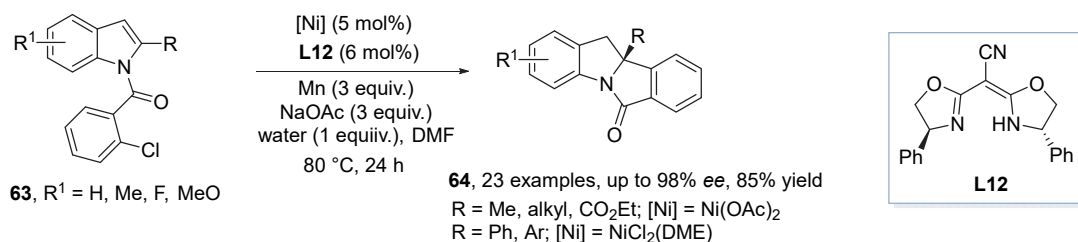
锂化吲哚与硼酸酯、烯丙基酯的三组分去芳构化转化 (Scheme 19b), 并可依此合成得到含有邻位双季碳手性中心的吲哚啉类化合物。

2 Ni 催化的串联去芳构化反应

近年来, 镍催化剂由于产量丰富、价格便宜及不同于钯的催化活性(如镍更易于插入芳基 C—Cl 键、镍的 β -氢消除速率比钯慢), 引起了化学家的广泛关注^[38]. 2017 年, 周建荣课题组^[39]利用镍催化剂的特性实现了吲哚的不对称还原 Heck 环化反应, 这也是报道的第一例 Ni 催化的去芳构化反应 (Scheme 20). *N*-2-氯苯甲酰吲哚 **63** 在 $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{NiCl}_2(\text{DME})$ 催化下, 以手性噁唑啉作为配体, Mn 为还原剂, H_2O 为质子来源, 以中等至良好的收率以及优秀的对映选择性合成得到稠合吲哚啉类化合物, 同时正丁基溴与异丁基溴也能捕获经插入形成的苄基溴物种, 从而以 30% 左右的收率与高达 99% 的 *ee* 值得到相应的 2,3-双取代吲哚啉类化合物. 氘代实验表

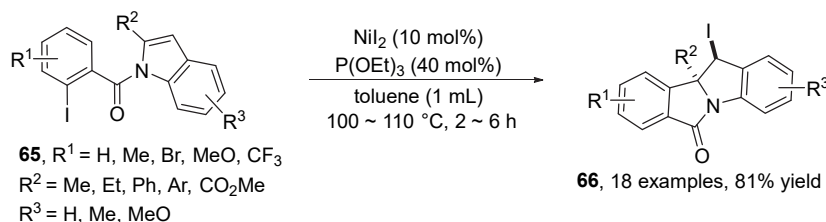
明最终的质子源来自于 H_2O , 且插入后的 C—Ni 键在碳原子中心的前侧被质子化. 不同于 Pd 催化的还原 Heck 反应, 苄基-Pd 物种需要先与氢化物供体作用, 然后再经 C—H 还原消除形成 C—H 键, Ni 催化的还原 Heck 反应形成的苄基-Ni 物种直接经质子化生成 C—H 键. 2022 年, 贾义霞等^[40]报道了一类通过 NiH 催化的吲哚的分子间氢烷基化去芳构化反应, 该转化以烷基碘化物作为烷基来源, 在温和条件下实现了结构多样的 C(2)-烷基取代吲哚啉的构建.

碳卤化反应由于其后期可修饰性, 成为一类实用的有机合成策略. 但由于苄基卤的敏感性、配体调控的限制性、还原消除的困难性使得过渡金属催化的碳碘化反应存在极大的挑战. 2019 年, Lautens 等^[41]基于 Ni 催化剂独特的反应活性, 在课题组前期发展的镍催化碳碘化反应的基础上, 对吲哚的碳碘化反应进行了探索, 发展了一类高效的 Ni 催化 *N*-2-碘苯甲酰吲哚 **65** 的非对映选择性去芳构化碳碘化反应 (Scheme 21). 该转化底物范围



图式 20 Ni 催化吲哚的不对称还原 Heck 环化反应

Scheme 20 Ni-catalyzed asymmetric reductive Heck cyclization of indoles



图式 21 Ni 催化吲哚的非对映选择性去芳构化碘化反应

Scheme 21 Ni-catalyzed diastereoselective dearomative carboiodination reaction of indoles

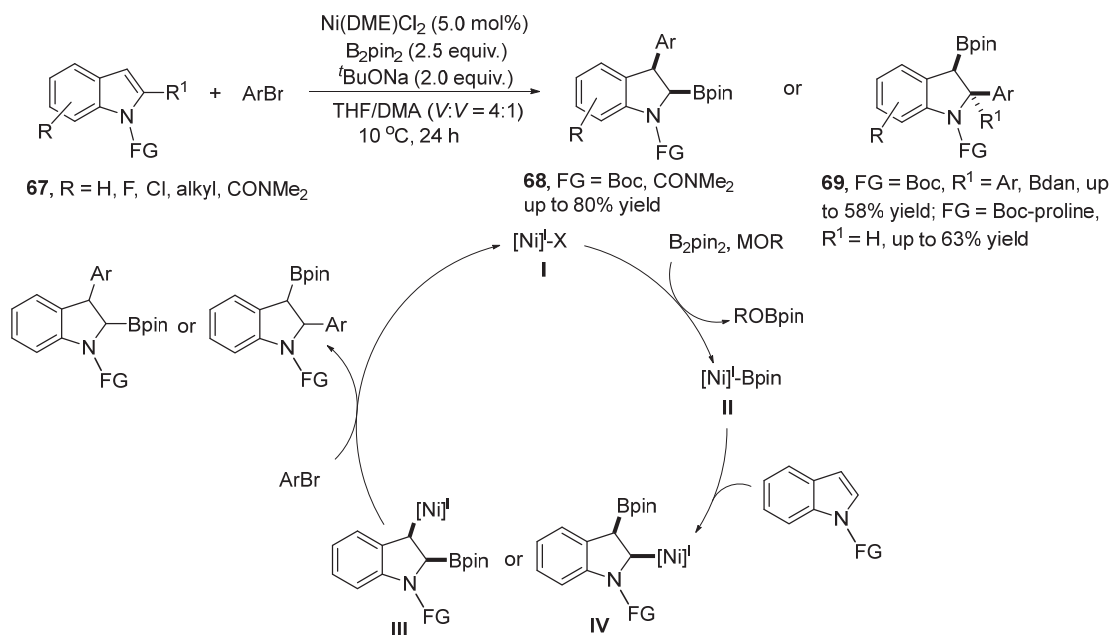
较广, C(2)-烷基、酯基、芳基和杂环取代吲哚均能以优良的收率与优异的非对映选择性合成得到 C(3)-碘取代的吲哚类化合物, 其中 C(2)-取代基的位阻效应可增加转化的非对映选择性, 且苯位的 C—I 键可进一步衍生转化. 作者认为 Ni 催化吲哚的碘化反应经历了吲哚分子内顺式碳镍化(经迁移-插入实现)、非对映选择性还原消除形成 C—I 键的过程.

一般情况下, 吲哚基于迁移插入策略的去芳构化反应, 往往需要借助活性基团(羧基等), 导向官能团或底物的分子内设计, 这在一定程度上限制了后续的应用性, 且只能得到一种区域异构体. 最近, Brown 与刘鹏等^[42]在 Ni-催化烯烃的 1,2-芳基硼酯化研究基础上, 将该策略与去芳构化相结合, 对简单吲哚 **67** 与芳基溴、B₂pin₂ 的分子间芳基硼酯化去芳构化反应进行了系统而深入的研究. 通过 Ni 催化体系及吲哚 N-取代基团的调控, 在 Ni(DME)Cl₂/tBuONa/四氢呋喃(THF)/N,N-二甲基乙酰胺(DMA)催化下, 可高选择性(>40:1 *rr* 与 >40:1 *dr*)地合成得到 C(2)-硼酯化或 C(3)-硼酯化取代的吲哚类化合物(Scheme 22). 其中, 当以 N-Boc 取代吲哚作为底物时得到的是 C(2)-硼酯化产物 **68**, 而 N-Boc-脯氨酸取代吲哚作为底物时则得到 C(3)-硼酯化产物 **69**. 有趣的是, 当 N-Boc 取代吲哚的 C(2)位被芳基或 Bdan 取代时, 得到的也是 C(3)-硼酯化产物. 机理实验及 DFT 计算表明, 该转化的区域选择性由 N-保护基中羰基的取向、C(2)—C(3) π 键极性及空间位阻共同调控, 且三者之间存在显著的相互作用. 同时, 作者提出了以下可能的机理: 首先, Ni 催化剂 **I** 与 B₂pin₂ 经碱促进的转金

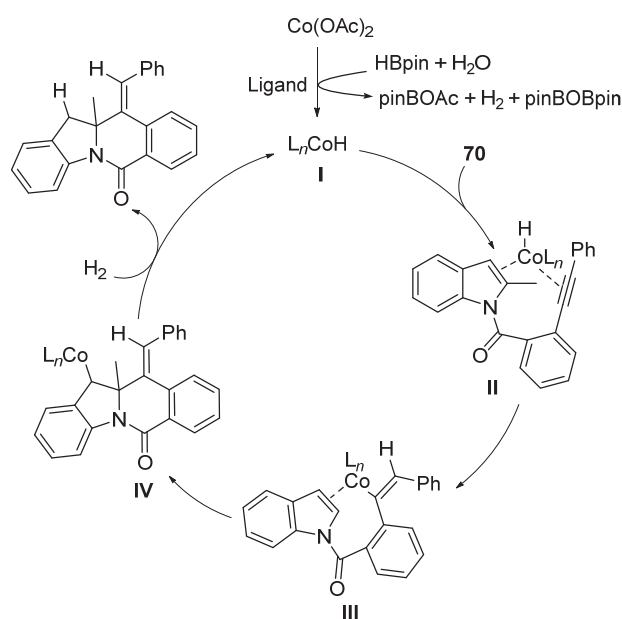
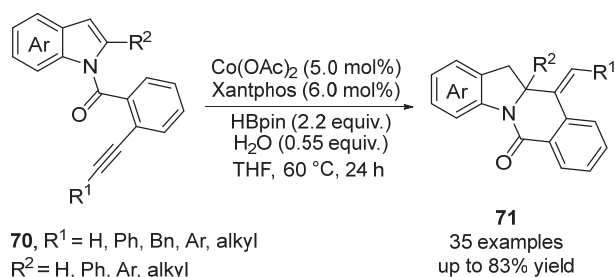
属生成活性 Ni(I)-Bpin 复合物 **II**, 随后 **II** 与吲哚的 C(2)—C(3) π 键通过顺式加成获得两种可能的构型 **III** 或 **IV**, 最后 **III** 或 **IV** 的 C—Ni(I)键与芳基溴经历氧化加成-还原消除得到目标产物, 而作者也通过反应体系与底物的可调节性, 克服了芳基溴的直接 Miyaura 反应、简单吲哚的芳香稳定性和迁移插入过程的高效区域选择性等问题.

3 Co 催化的串联去芳构化反应

近年, 钴催化烯烃和炔烃的氢化或转移氢化反应, 因其低廉性和独特的反应性能引起了化学家的关注^[43]. 不同于传统的氢化反应, 转移氢化历经氢化物、质子的分步引入, 为设计级联反应构建一些复杂分子提供了可能^[44]. 2021 年, 林爱俊与姚合全等^[45]通过 N-2-炔基苯甲酰吲哚 **70** 的底物设计, 基于 Co 催化的转移氢化反应实现了吲哚的去芳构化转化(Scheme 23). 作者在 Co(OAc)₂/Xantphos/HBpin/H₂O 催化体系下, 可以中等到良好的收率与高的化学区域选择性合成得到结构多样的多环吲哚类化合物, 但含端炔的吲哚不适用于该转化, 底物中额外的中间炔也会被还原为烯烃. 另外, C(1)与 OH 在该体系下不能兼容, 明显影响 Co 催化剂的反应活性. 详细的氘代实验表明, HBpin 与 H₂O 协同作为氢源, 且反应历程中涉及氢气的参与. 基于以上实验与已有报道, 作者提出了可能的机理: 首先, Co(OAc)₂ 与 HBpin 和 H₂O 作用形成 Co-H 物种 **I** 与 H₂, 随后 Co-H 与底物吲哚配位生成复合物 **II**, **II** 经 Co-H 顺式插入炔烃生成复合物 **III**, **III** 的烯基-Co 再次插入烯烃得到中间体



图式 22 Ni 催化吲哚的去芳构化芳基硼酯化反应
Scheme 22 Ni-catalyzed dearomative arylboronation of indoles



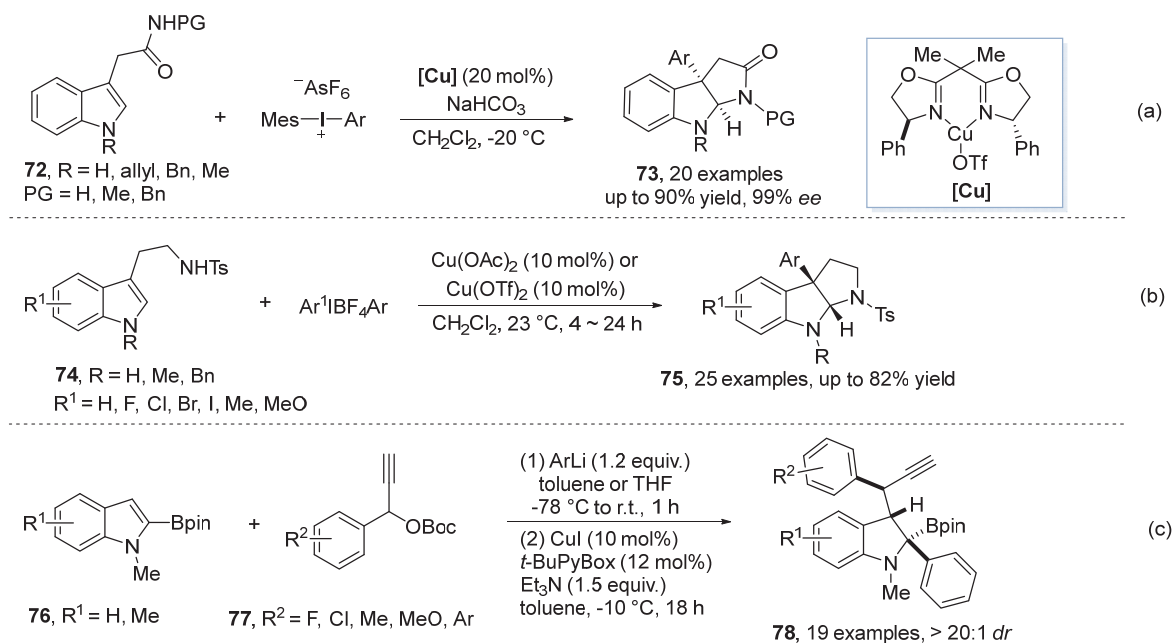
图式 23 Co 催化吲哚的转移氢化去芳构化反应
Scheme 23 Co-catalyzed dearomatization of indoles via transfer hydrogenation

IV, 最后 IV 与 H₂ 作用得到目标产物, 其中复合物 III 的形成决定了该反应的立体区域选择性。

4 Cu 催化的串联去芳构化反应

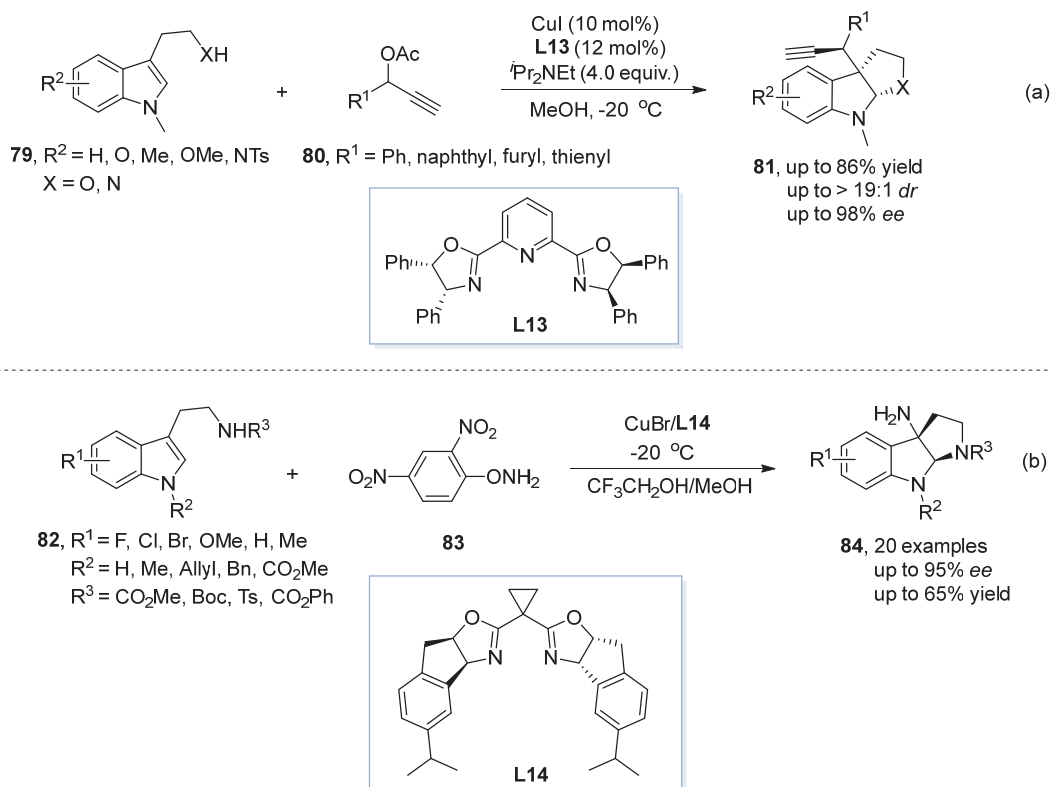
2012 年, MacMillan 课题组^[46]利用铜催化二芳基碘盐与 C(3)-烷基酰胺取代吲哚的对映选择性芳基-环化串联反应, 实现了吡咯吲哚的构建(Scheme 24a), 这是一类新颖的铜催化吲哚的去芳构化反应, 其中涉及吲哚 C(3)位与高活性亲电 Cu(III)物种的加成、还原消除、胺-亚胺环化历程。随后, Reisman 等^[47]也报道了类似的铜催化色胺与二芳基碘盐的芳基-环化去芳构化反应(Scheme 24b)。在这之后, Cu 催化吲哚的去芳构化转化研究内容逐渐丰富, 除了研究相对较多的自由基串联反应、基于 Cu-R 复合物的加成反应外, 2021 年, Brown 等^[48]还开发了 Cu 催化的 2-硼酯取代吲哚的 1,2-金属重排去芳构化转化(Scheme 24c)。

2015 年, 游书力等^[49]则利用不对称炔丙基化反应, 实现了 Cu 催化吲哚的分子间去芳构化反应, 通过一锅法高效合成得到含季碳立体中心和末端炔烃的咪唑啉和吡咯啉类衍生物, 产率高达 86%, ee 值高达 98% (Scheme 25a)。同年, 游书力课题组^[50]又以 CuBr-双噁唑啉复合物为催化剂, 实现了色胺与 O-(2,4-二硝基苯基)羟胺(DPH)的直接不对称去芳构化胺基化反应(Scheme 25b)。该转化不仅反应条件温和, 而且可以良好到优秀的对映选择性得到 3a-氨基-吡咯吲哚类化合物。此外, 该方法的合成价值还体现在能够以简单快捷的方式



图式 24 Cu 催化吲哚的芳基去芳构化反应

Scheme 24 Cu-catalyzed arylation dearomatization of indoles



图式 25 Cu 催化吲哚的分子间不对称去芳构化反应

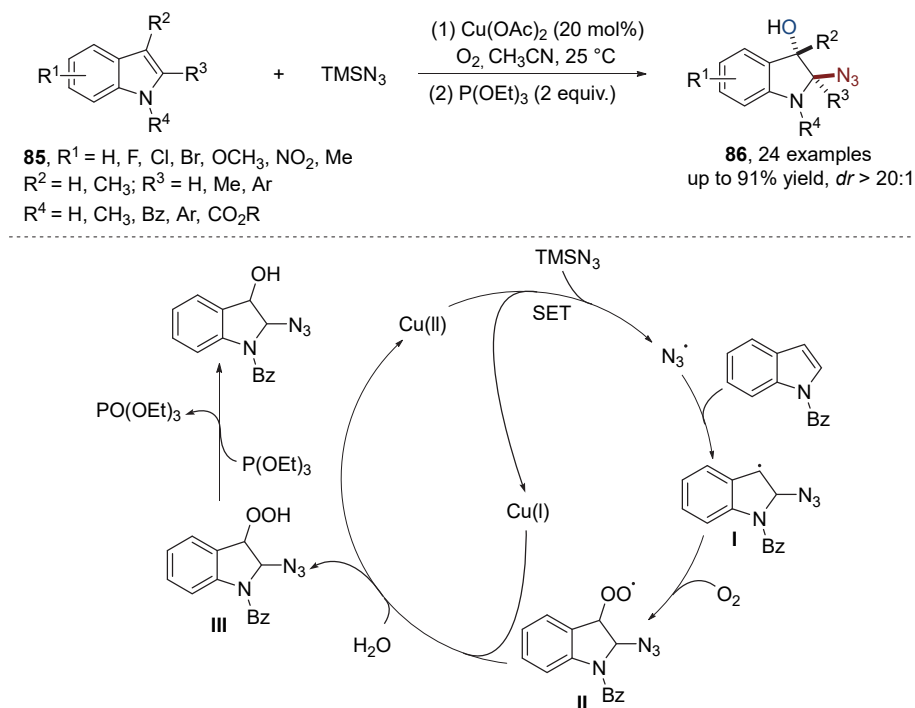
Scheme 25 Cu-Catalyzed intermolecular asymmetric dearomatization of indole

实现天然生物碱(一)-Psychotriasine 的全合成。

4.1 自由基串联反应

叠氮基作为一类高效实用的砌块, 被广泛用作构建

氨基化物与含氮杂环化合物。2019 年, 纪顺俊等^[51]对吲哚的串联叠氮化反应进行了研究, 开发了高效的铜催化吲哚的有氧氧化去芳构化转化(Scheme 26)。N-取代吲哚

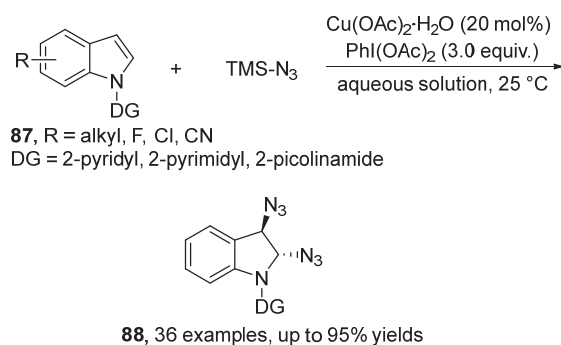


图式 26 Cu 催化吲哚的有氧氧化去芳构化反应

Scheme 26 Cu-catalyzed aerobic oxidative dearomatization of indoles

85 在 Cu(OAc)₂ 催化下, 以 TMSN₃ 作为叠氮来源, 氧气分子作为羟基来源, P(OEt)₃ 作为还原剂, 以较好产率与高非对映选择性合成得到 2-叠氮-3-羟基吲哚类化合物, 其中 C(2)位叠氮基与 C(3)位羟基处于反式。遗憾的是, *N*-甲基取代吲哚与简单的吲哚不能顺利地实现该转化, 这与 *N*-吸电子取代基可促进叠氮自由基引入吲哚 C(2)位的报道一致。作者利用控制实验证实了吲哚 C(3)位的羟基来源于氧气分子, 并提出了可能的机理: 首先, Cu(II)氧化 TMSN₃ 产生的叠氮自由基进攻吲哚的 C(2)位形成苄基自由基物种 **I**, **I** 随即被氧气分子捕获生成过氧自由基复合物 **II**, **II** 在水的参与下通过单电子转移生成过氧吲哚 **III**, 最后 **III** 经 P(OEt)₃ 还原得到目标产物, 而氧气分子捕获 **I** 的电子效应可能导致了产物的反式选择性。

2020 年, 朱勃课题组^[52]报道了 Cu 催化吲哚衍生物的 2,3-双叠氮化反应, 作者以 TMSN₃ 作为叠氮来源、PhI(OAc)₂ 为氧化剂, 利用嘧啶、吡啶、吡啶酰基导向的吲哚 C—H 活化/叠氮自由基加成模式, 实现了吲哚的去芳构化转化, 其中 2,3-叠氮基表现为反式选择性 (Scheme 27)。该转化的底物范围广、产率高、非对映选择性优秀、官能团耐受性好, 卤素、氰基、硝基、三氟甲基、羧基、酯基等基团均能在该体系下完整保留, 而且该反应条件温和, 操作方便, 可在水溶液中实现转化, 具有广泛的应用性。



图式 27 Cu 催化吲哚衍生物的 2,3-双叠氮化反应

Scheme 27 Cu-catalyzed diastereoselective 2,3-diazidation of indoles

三氟甲基在医药、农药、材料领域广泛应用。2017 年, 余达刚课题组^[53]巧妙地将二氧化碳化学与自由基去芳构化相结合, 实现了 Cu 催化吲哚与呋喃的自由基三氟甲基去芳构化转化, 同时在 C(3)位引入了 C—O 键 (Scheme 28)。其中, C(3)烷基胺取代的吲哚 **89** 与 CO₂、Togni's 试剂在 [Cu(MeCN)₄]PF₆/DBN 催化下, 可以中等到优秀的收率及较好的非对映选择性合成得到含三氟甲基的螺环吲哚类化合物。DFT 计算表明, 该反应经历了烷基胺去质子化、CO₂ 插入、三氟甲基自由基加成、分子内 C—O 偶联形成噁唑烷酮等串联历程。

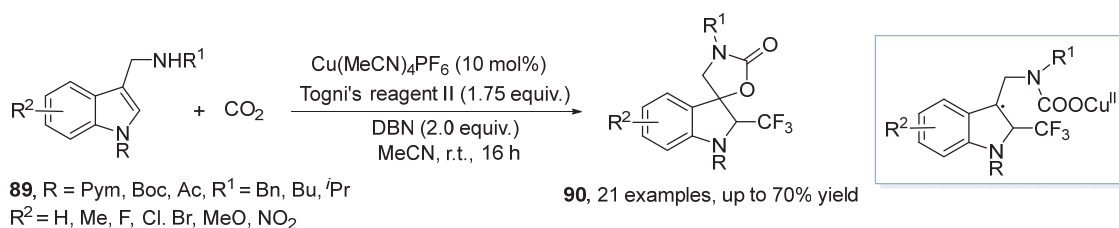
4.2 基于 Cu-R 的加成串联反应

有机硼酸酯类化合物不仅在医药、农药、材料等领

域广泛应用,而且是一类常用的有机合成砌块,具有十分重要的研究价值. 2015年, Ito等^[54a]报道了一例 Cu-Bpin 复合物催化吲哚的高区域、对映、非对映选择性硼酯化去芳构化转化. 该转化以 B_2pin_2 作为硼酯化来源,以大体积叔丁醇作为质子来源,在手性双膦配体作用下,实现了 *N*-Cbz-吲哚-2-甲酸乙酯的硼酯化去芳构化反应,以中等到优秀的收率与优秀的对映选择性合成了 C(3)-硼酯取代的吲哚啉类化合物 **92** (Scheme 29). 遗憾的是, *N*-Fmoc 取代与 *N*-Me 取代吲哚不能顺利实现该转化,且底物的 C(2)-酯基取代是必须的,这是由于吸电子取代的吲哚具有更低的最低空分子轨道 (LUMO) 轨道,可促进 Cu-Bpin 复合物对吲哚 C(2)-C(3) 双键的加成,这也通过 DFT 计算得到了证实. 同时基于 DFT 计算与实验结果,作者提出了可能的反应机理: 首先, Cu(O^{*t*}Bu) 物种与 B_2pin_2 经 σ -键复分解生成活

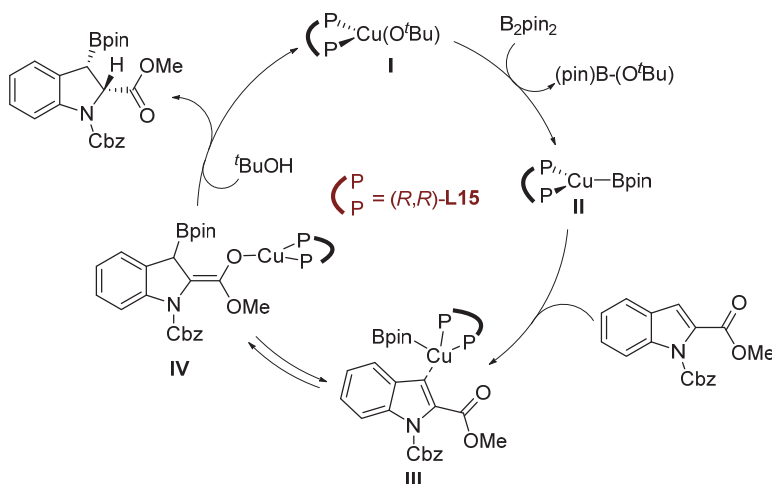
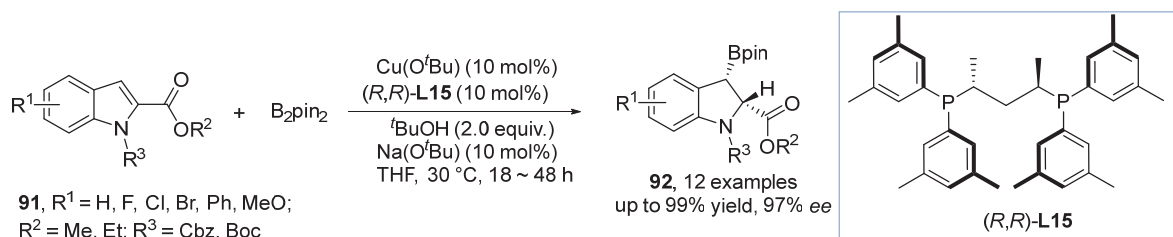
性物种 Cu-Bpin 复合物,随后 Cu-Bpin 复合物与吲哚配位生成 π -复合物 **III**, **III** 经选择性 3,4-加成与 *C*-烯醇与 *O*-烯醇的异构化形成含 Bpin 的 Cu-烯醇中间体 **IV**,最后大体积 ^{*t*}BuOH 从 Bpin 另一侧进攻复合物 **IV**,经六元环过渡态实现非对映选择性质子化,得到去芳构化产物.

随后 2017 年, Ito 等^[54b]又报道了 Cu(I) 催化吲哚的非对映选择性碳硼酯化去芳构化转化 (Scheme 30). 该转化经历了活性 Cu-Bpin 复合物对 *N*-Boc-吲哚-2-甲酸甲酯的区域选择性加成,甲基化试剂 MeOTf 对 Cu-烯醇式中间体的非对映选择性甲基化反应,最终以中等收率得到了 3-硼酯-2-甲基-吲哚啉类化合物 **94**. 遗憾的是,该转化产生的直接质子化副产物 3-硼酯-吲哚啉类化合物与 3-硼酯-2-甲基-吲哚啉类化合物无法经过柱层析分离.



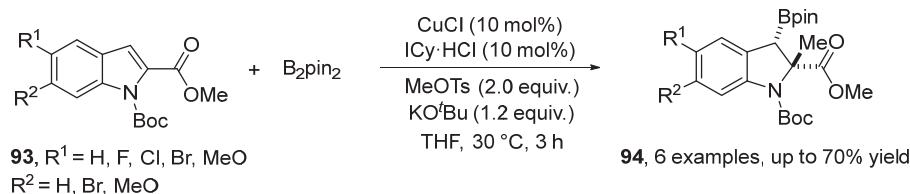
图式 28 Cu 催化吲哚与二氧化碳的三氟甲基去芳构化反应

Scheme 28 Cu-catalyzed radical trifluoromethylative dearomatization of indoles with CO₂



图式 29 Cu 催化吲哚的对映选择性硼酯去芳构化反应

Scheme 29 Cu-catalyzed enantioselective borylative dearomatization of indoles



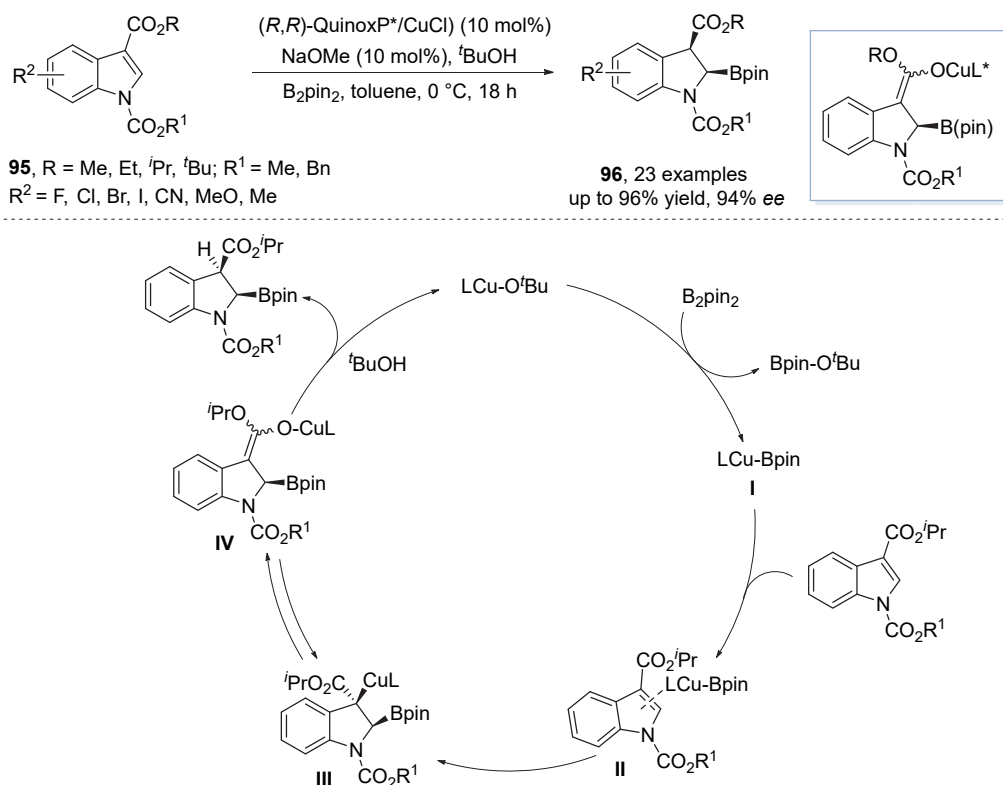
图式 30 Cu 催化吲哚的非对映选择性碳硼酯去芳构化转化

Scheme 30 Cu-catalyzed diastereoselective dearomative carboborylation of indoles

2018 年, 徐森苗课题组^[55]利用 QuinoxP*-Cu-Bpin 催化 *N*-烷氧基羰基-吲哚-3-甲酸酯的不对称去芳构化硼酯化反应, 实现了手性环状 α -氨基硼酸酯的合成, 并可通过该类目标产物的进一步立体选择性转化, 得到高度官能团化的 2,3,3-三取代手性吲哚啉类化合物(Scheme 31). 与 Ito 的工作类似, 底物 *N*-取代吲哚也需要引入吸电子基团, 但不同的是, 该反应可选择性地在吲哚 C(2)-位引入硼酸酯, 且产物 C(3)-酯基与 C(2)-硼酸酯处于顺式, 只有当 *N*-Boc 保护基邻位存在 Br 原子取代基的位阻效应时, 才会产生酯基与硼酸酯处于反式的产物, 而 *N*-保护基的类型、C(3)-酯基的大小及反应温度也对产物的立体选择性有较大影响. 基于反应结果, 作者提出了类似 α,β -不饱和羰基化合物的硼酯化反应历程: 首先, LCu-O^{*t*}Bu 与 B₂pin₂ 生成活性 Cu-Bpin 复合物, 随后 Cu-Bpin 与吲哚 C(2)-C(3) π 键配位并顺式加成得到 C-烯醇式复合物 III, 由于 Bpin 与 LCu 的位阻, 复合物 III

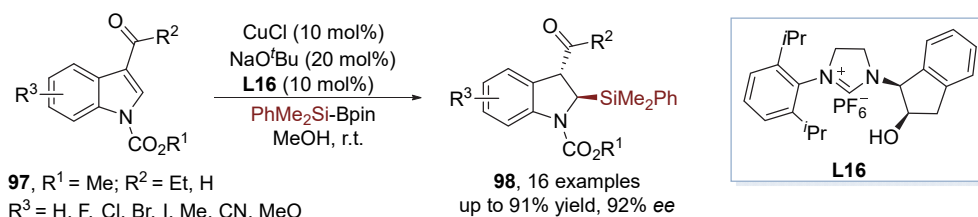
经异构化得到 *O*-烯醇式复合物 IV, 最后 ^{*t*}BuOH 与 IV 从 Bpin 的另一侧进行去质子化, 最终得到 Bpin 与酯基处于顺式的环状手性 α -氨基硼酸酯类化合物.

同年, 徐森苗等^[56]又报道了 NHC-Cu(I)催化 *N*-酯基-3-酰基-吲哚的不对称去芳构化硅基化反应, 这也是第一例吲哚的不对称去芳构化硅基化反应(Scheme 32). 该转化以 PhMe₂Si-Bpin 作为硅基来源, 当以含有羟基的具有更强 σ -供电能力的氮杂卡宾作为配体时, 可以高区域、高对映选择性合成得到 C(2)位含有硅基的手性环状 α -氨基硅化物. 与硼酯化反应不同, α -氨基硅化物的硅基与酰基处于反式. 作者通过 *d*⁸-THF 与吲哚的动态检测实验发现, 最初形成的顺式产物会逐渐通过烯醇化/质子化过程转化为动力学更稳定的反式产物. 因此, 单一非对映异构体的产生主要归咎于顺式产物 C(3)位, 由于 C(3)-H 显著的酸性而容易差向异构化.



图式 31 Cu 催化吲哚的不对称去芳构化硼酯化反应

Scheme 31 Copper-catalyzed asymmetric dearomative borylation of indoles



图式 32 Cu 催化吲哚的不对称去芳构化硅基化反应

Scheme 32 Cu-catalyzed asymmetric dearomative silylation of indoles

5 结论

过渡金属催化吲哚的去芳构化反应为复杂多环吲哚类化合物的构建提供了一条原子和步骤经济性的高效途径, 受到了越来越多的关注, 也取得了重要进展。本文主要聚焦吲哚 C(2)—C(3) π 键串联反应, 系统综述了近五年来基于 M-R 复合物迁移插入与自由基串联策略实现的去芳构化转化, 并以时间轴为主线, 从还原 Heck 反应、Heck 反应、串联 Heck 反应、自由基串联反应等反应类型出发, 概括了 Pd、Ni、Co、Cu 催化下 N-、C(2)-、C(3)-取代吲哚的芳基化、氰基化、炔基化、烷基化、烯基化、硼酯化、磷酸酯化、氨基化、叠氮化反应。其中, Pd 催化吲哚的去芳构化反应研究较多, 发展最成熟, 但仍主要集中在分子内的转化, 仅有零星几例借助导向策略的双官能团化反应; Ni、Co 催化的该类反应研究起步较晚, 目前能实现的反应类型还比较有限; Cu 催化的反应主要集中在自由基串联反应与 Cu—B/Si 对吲哚的加成反应, 但自由基与吲哚底物来源均还比较受限。

综上所述, 尽管过渡金属催化吲哚的串联去芳构化反应已经取得了较大进展, 但廉价金属催化的去芳构化反应以及分子间的反应仍然存在不足和缺失, 需要进一步的探索与发展: (1)目前还没有 Fe 催化吲哚的串联去芳构化反应, 有待设计合适的吲哚底物以实现分子内或分子间的反应。(2) Pd 催化的分子间反应以及 Ni、Co、Cu 催化的双官能团去芳构化反应类型还不够丰富, 如何开发新的反应类型、新的手性配体, 寻找新的偶联底物有待发展。(3)吲哚的自由基串联反应亟待进一步探索, 需要寻找新的自由基来源、发展新的催化体系以丰富研究内容, 并实现区域与立体选择性调控。(4)可开发基于吲哚五元杂环 C—N 键的插入断裂反应, 通过扩环或开环实现吲哚的去芳构化转化。

References

- (a) Taylor, R. D.; MacCoss, M.; Lawson, A. D. G. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 5845.
(b) Tong, H.-R.; Li, B.; Li, G.; He, G. *Chen. CCS Chem.* **2021**, 3, 1797.
(c) Zheng, C.; You, S. L. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 1589.
- (d) Luo, J.; Xu, X.; Zheng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, 38, 363 (in Chinese).
(骆钧飞, 徐星, 郑俊良, 有机化学, **2018**, 38, 363.)
- (a) Zhang, D.; Song, H.; Qin, Y. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 447.
(b) Saya, J. M.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 8916.
(c) Song, J.; Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. *Nat. Sci. Rev.* **2017**, 4, 381.
(d) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7247.
(e) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 10257.
- (a) Liu, D.; Zhao, G.; Xiang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 3975.
(a) Wang, Z.; Luo, W.; Lu, L.; Yin, B. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 10080.
(b) Sharma, U. K.; Ranjan, P.; Van der Eycken, E. V.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 8721.
(c) Zhang, Y. C.; Jiang, F.; Shi, F. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 425.
(d) Adams, K.; Ball, A. K.; Birkett, J.; Brown, L.; Chappell, B.; Gill, D. M.; Lo, P. K.; Patmore, N. J.; Rice, C. R.; Ryan, J.; Raubo, P.; Sweeney, J. B. *Nat. Chem.* **2017**, 9, 396.
(e) Park, S.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 7720.
(f) Wu, W. T.; Zhang, L.; You, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 1570.
- (a) Denizot, N.; Tomakinian, T.; Beaud, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4413.
(b) Cerveri, A.; Bandini, M. *Chin. J. Chem.* **2020**, 38, 287.
(c) Beaud, R.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 12546.
- (a) Zheng, C.; You, S. L. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 432.
(b) Huang, G.; Yin, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 361, 405.
(c) Bariwal, J.; Voskressensky, L. G.; Van der Eycken, E. V. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 3831.
(d) Zhang, X.; Liu, W. B.; Tu, H. F.; You, S. L. *Chem. Sci.* **2015**, 6, 4525.
(e) Wu, J.; Dou, Y.; Guillot, R.; Kouklovsky, C.; Vincent, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 2832.
(f) Zhang, Y.; Ji, P.; Gao, F.; Huang, H.; Zeng, F.; Wang, W. *ACS Catal.* **2021**, 11, 998.
- (a) Wu, K. J.; Dai, L. X.; You, S. L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3772.
(b) Wen, J.; Fan, X.; Tan, R.; Chien, H. C.; Zhou, Q.; Chung, L. W.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2143.
(c) Ma, J.; Li, S.; Li, J.; Huang, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 4028 (in Chinese).
(黄音君, 李金山, 李珅, 马军安, 有机化学, **2021**, 41, 4028.)
(d) Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. *Acta Chim. Sinica* **2017**, 75, 419 (in Chinese).
(吴文挺, 张立明, 游书力, 化学学报, **2017**, 75, 419.)
(e) Zhang, X.; Yang, Z.-P.; Liu, C.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3239.
(f) Zhang, J.; Chen, Z.; Wu, H. H.; Zhang, J. *Chem. Commun. (Camb.)* **2012**, 48, 1817.
(g) Cheng, Q.; Zhang, F.; Cai, Y.; Guo, Y. L.; You, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 2134.
(h) Awata, A.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 10462.
(i) Wu, Q. F.; He, H.; Liu, W. B.; You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11418.

- [8] Zeidan, N.; Lautens, M. *Synthesis* **2019**, *51*, 4137.
- [9] Vincent, G.; Abou-Hamdan, H.; Kouklovsky, C. *Synlett* **2020**, *31*, 1775.
- [10] Xie, J. Q.; Liang, R. X.; Jia, Y. X. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 710.
- [11] (a) Lu, L.; Luo, C.; Peng, H.; Jiang, H.; Lei, M.; Yin, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2602.
(b) Zhang, J.; Torabi Kohlouni, S.; Borhan, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 14.
(c) Milcendeau, P.; Sabat, N.; Ferry, A.; Guinchard, X. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 6006.
(d) 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.
(e) Oderinde, M. S.; Ramirez, A.; Dhar, T. G. M.; Cornelius, L. A. M.; Jorge, C.; Aulakh, D.; Sandhu, B.; Pawluczyk, J.; Sarjeant, A. A.; Meanwell, N. A.; Mathur, A.; Kempson, J. J. *Org. Chem.* **2021**, *86*, 1730.
(f) Wang, Z. Y.; Xu, S.; Wang, K. K.; Kong, N.; Liu, X. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1580.
(g) Bao, Y. H.; Zhu, J. Y.; Qin, W. B.; Kong, Y. B.; Chen, Z. W.; Tang, S. B.; Liu, L. X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7938.
(h) Duan, Y.; Li, L.; Chen, M. W.; Yu, C. B.; Fan, H. J.; Zhou, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 7688.
(i) Zhao, X.-H.; Liu, X.-H.; Mei, H.-J.; Guo, J.; Lin, L.-L.; Feng, X.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4032.
- [12] (a) Bedford, R. B.; Butts, C. P.; Haddow, M. F.; Osborne, R.; Sankey, R. F. *Chem. Commun. (Camb.)* **2009**, 4832.
(b) Rousseaux, S.; Garcia-Fortanet, J.; Del Aguila Sanchez, M. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9282.
(c) Garcia-Fortanet, J.; Kessler, F.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6676.
- [13] 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.
- [14] Douki, K.; Shimokawa, J.; Kitamura, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1727.
- [15] Yang, P.; Xu, R. Q.; Zheng, C.; You, S. L. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 235.
- [16] Liu, R. R.; Xu, Y.; Liang, R. X.; Xiang, B.; Xie, H. J.; Gao, J. R.; Jia, Y. X. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2711.
- [17] Han, M. L.; Huang, W.; Liu, Y. W.; Liu, M.; Xu, H.; Xiong, H.; Dai, H. X. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 172.
- [18] Brown, S.; Clarkon, S.; Grigg, R.; Thomas, W. A.; Sridharan, V.; Wilson, D. M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1347.
- [19] Petrone, D. A.; Kondo, M.; Zeidan, N.; Lautens, M. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 5684.
- [20] Li, Y.; Zhang, H. Y.; Zhang, Y.; Han, Y. P.; Zhao, J.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 14640.
- [21] Zeidan, N.; Beisel, T.; Ross, R.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7332.
- [22] Shen, C.; Zeidan, N.; Wu, Q.; Breuers, C. B. J.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X.; Lautens, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3118.
- [23] Liu, R. R.; Wang, Y. G.; Li, Y. L.; Huang, B. B.; Liang, R. X.; Jia, Y. X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7475.
- [24] Xu, X.; Liu, J.; Lu, L.; Wang, F.; Yin, B. *Chem. Commun. (Camb.)* **2017**, *53*, 7796.
- [25] Weng, J.-Q.; Xing, L.-L.; Hou, W.-R.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1577.
- [26] Liang, R.-X.; Wang, K.; Wu, Q.; Sheng, W.-J.; Jia, Y.-X. *Organometallics* **2019**, *38*, 3927.
- [27] Wang, H.; Wu, X. F. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5264.
- [28] Li, Q.; Zhang, Y.; Zeng, Y.; Fan, Y.; Lin, A.; Yao, H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3033.
- [29] Wang, J.; Liu, Y.; Xiong, Z.; Zhong, L.; Ding, S.; Li, L.; Zhao, H.; Chen, C.; Shang, Y. *Chem. Commun. (Camb.)* **2020**, *56*, 3249.
- [30] Liu, Z.; Chen, J.; Lu, H. X.; Li, X.; Gao, Y.; Coombs, J. R.; Goldfogel, M. J.; Engle, K. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 17068.
- [31] Fang, X.; Gao, S.; Wu, Z.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 292.
- [32] Bai, L.; Liu, J.; Hu, W.; Li, K.; Wang, Y.; Luan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5151.
- [33] Zhang, Z.; Zhang, B. S.; Li, K. L.; An, Y.; Liu, C.; Gou, X. Y.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7817.
- [34] Chu, H.; Cheng, J.; Yang, J.; Guo, Y. L.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 21991.
- [35] Liang, R. X.; Song, L. J.; Lu, J. B.; Xu, W. Y.; Ding, C.; Jia, Y. X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 7412.
- [36] (a) Gao, R. D.; Xu, Q. L.; Zhang, B.; Gu, Y.; Dai, L. X.; You, S. L. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 11601.
(b) Trost, B. M.; Quancard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6314.
(c) Gao, R. D.; Liu, C.; Dai, L. X.; Zhang, W.; You, S. L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3919.
- [37] Panda, S.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 13242.
- [38] (a) Egorova, K. S.; Ananikov, V. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12150.
(b) Menezes da Silva, V. H.; Braga, A. A. C.; Cundari, T. R. *Organometallics* **2016**, *35*, 3170.
(c) Lin, B.-L.; Liu, L.; Fu, Y.; Luo, S.-W.; Chen, Q.; Guo, Q.-X. *Organometallics* **2004**, *23*, 2114.
- [39] Qin, X.; Lee, M. W. Y.; Zhou, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12723.
- [40] Liu, K.; Song, Y. F.; Gao, Y.; Luo, J. Q.; Jia, Y. X. *Chem. Commun. (Camb.)* **2022**, *58*, 5893.
- [41] Marchese, A. D.; Lind, F.; Mahon, A. E.; Yoon, H.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5095.
- [42] Trammel, G. L.; Kuniyil, R.; Crook, P. F.; Liu, P.; Brown, M. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 16502.
- [43] (a) Ai, W.; Zhong, R.; Liu, X.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2876.
(b) Filonenko, G. A.; van Putten, R.; Hensen, E. J. M.; Pidko, E. A. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1459.
- [44] Zheng, C.; You, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2498.
- [45] Chen, S.; Cai, M.; Huang, J.; Yao, H.; Lin, A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2212.
- [46] Zhu, S.; MacMillan, D. W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10815.
- [47] Kieffer, M. E.; Chuang, K. V.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3170.
- [48] Simlady, A. K.; Brown, M. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 12366.
- [49] Shao, W.; Li, H.; Liu, C.; Liu, C.-J.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 7684.
- [50] Liu, C.; Yi, J.-C.; Zheng, Z.-B.; Tang, Y.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 751.
- [51] Xu, M. M.; Cao, W. B.; Ding, R.; Li, H. Y.; Xu, X. P.; Ji, S. J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6217.
- [52] Liu, J.; Fang, Z.; Liu, X.; Dou, Y.; Jiang, J.; Zhang, F.; Qu, J.; Zhu, Q. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 1332.
- [53] Ye, J.-H.; Zhu, L.; Yan, S.-S.; Miao, M.; Zhang, X.-C.; Zhou, W.-J.; Li, J.; Lan, Y.; Yu, D.-G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 8324.
- [54] (a) Kubota, K.; Hayama, K.; Iwamoto, H.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 8809.
(b) Hayama, K.; Kubota, K.; Iwamoto, H.; Ito, H. *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1800.
- [55] Chen, L.; Shen, J. J.; Gao, Q.; Xu, S. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5855.
- [56] Shi, Y.; Gao, Q.; Xu, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 14758.

(Lu, Y.)