

不对称构筑含  $N$ - $\alpha$ -季碳中心的 3-氨基吲哚啉骨架史重阳<sup>a</sup> 叶龙武<sup>\*,a,b,c</sup><sup>(a)</sup> 云南师范大学化学化工学院 昆明 650500<sup>(b)</sup> 厦门大学化学化工学院 福建厦门 361005<sup>(c)</sup> 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032Asymmetric Construction of 3-Aminoindoline Skeleton Bearing  $N$ - $\alpha$ -Quaternary Carbon CenterShi, Chongyang<sup>a</sup> Ye, Longwu<sup>\*,a,b,c</sup><sup>(a)</sup> College of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming 650500<sup>(b)</sup> College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen, Fujian 361005<sup>(c)</sup> State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032

吲哚啉类杂环骨架广泛存在于天然产物、药物及生物活性分子当中<sup>[1]</sup>。3-氨基吲哚啉类衍生物具有潜在的可修饰性,能够衍生出多样性的新颖骨架<sup>[2]</sup>,被广泛应用于开发抗癌、抗病菌、抗炎镇痛等药物<sup>[1,3]</sup>。因此,广大化学家致力于发展多样性、高效构建 3-氨基吲哚啉骨架的策略。利用吲哚去芳构化策略构建含 3-胺化吲哚啉核心片段化合物是目前最佳的方法之一<sup>[3]</sup>。选用合适的手性 Lewis 酸、Brønsted 酸及过渡金属复合物作为催化剂,可以实现 3-氨基吲哚啉类衍生物的对映选择性合成。然而,为满足药物开发对分子结构多样性的需求,发展直接、高效和高对映选择性构建结构新颖的 3-氨基吲哚啉衍生物的新方法成为有机合成领域的新热点<sup>[4]</sup>。

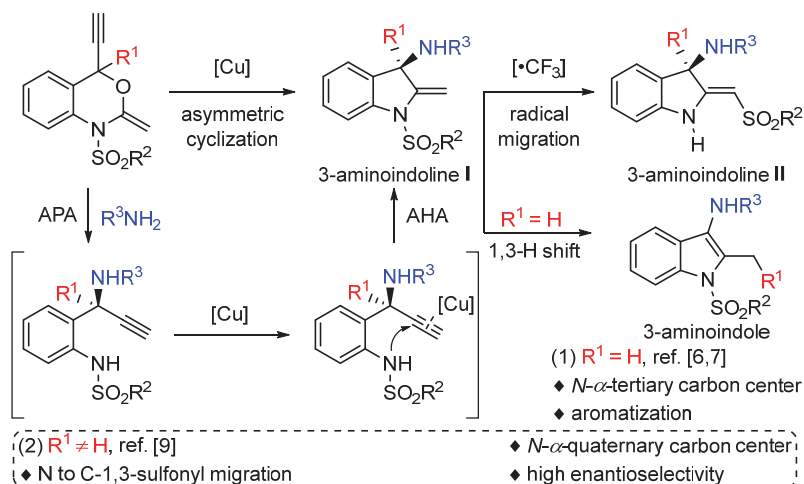
金属-亚丙二烯作为一类重要的有机合成中间体,具有多重反应性<sup>[5]</sup>。将该中间体应用于合成 3-氨基吲哚啉的过程中,存在产物对映选择性不高<sup>[6]</sup>和易芳构化的局限性<sup>[7]</sup>。此外,主要合成叔碳(C3)型产物,极具挑战性的手性  $N$ - $\alpha$ -季碳型产物尚未报道<sup>[8]</sup>。近年来,华中师范大学化学学院陆良秋课题组一直致力于研究 Cu-亚丙二烯偶极中间体。最近,该课题组<sup>[9]</sup>使用炔丙位全取代型底物,以阻断 1,3-氢迁移路径;选用合适的手性配体,实现挑战性的 APA (asymmetric propargylic amination) 反应构建  $N$ - $\alpha$ -季碳中心,再串联 AHA (alkyne hydroamination) 反应合成骨架新颖的手性 3-氨基吲哚啉(Scheme 1)。

该反应条件温和、具有很强的普适性;产物具有优异的对映选择性和抗肿瘤活性。对于不同电子效应、位阻效应、保护基团取代的底物均能以良好至优秀的产率和优秀的对映选择性得到相应的 3-氨基吲哚啉产物。值得指出的是,手性季碳中心的构建对空间位阻非常敏感,而该反应可以兼容不同种类的 R 基团(甲基、正丁基、苯基等)。此外,对于不同亲核能力的氮源(脂肪胺、芳香胺),也能以高对映选择性顺利地进行。产物的立体选择性控制可能得益于 Cu-亚丙二烯中间体与配体、亲核试剂之间的  $\pi$ - $\pi$  相互作用和氢键作用。微量级实验及氮原子上保护基脱除实验进一步说明了该方法的实用性。

意外发现自由基介导的 1,3-磺酰基迁移产物 *er* 值基本保留,磺酰基也是一类重要的药效基团,因此该方法具有一定的研究意义。作者通过系列控制实验明确了具体机理,并利用可见光活化汉斯酯引发产生自由基原理,发展了两步一锅法,避免了铜盐和 Togni's 试剂的使用(Scheme 2)。

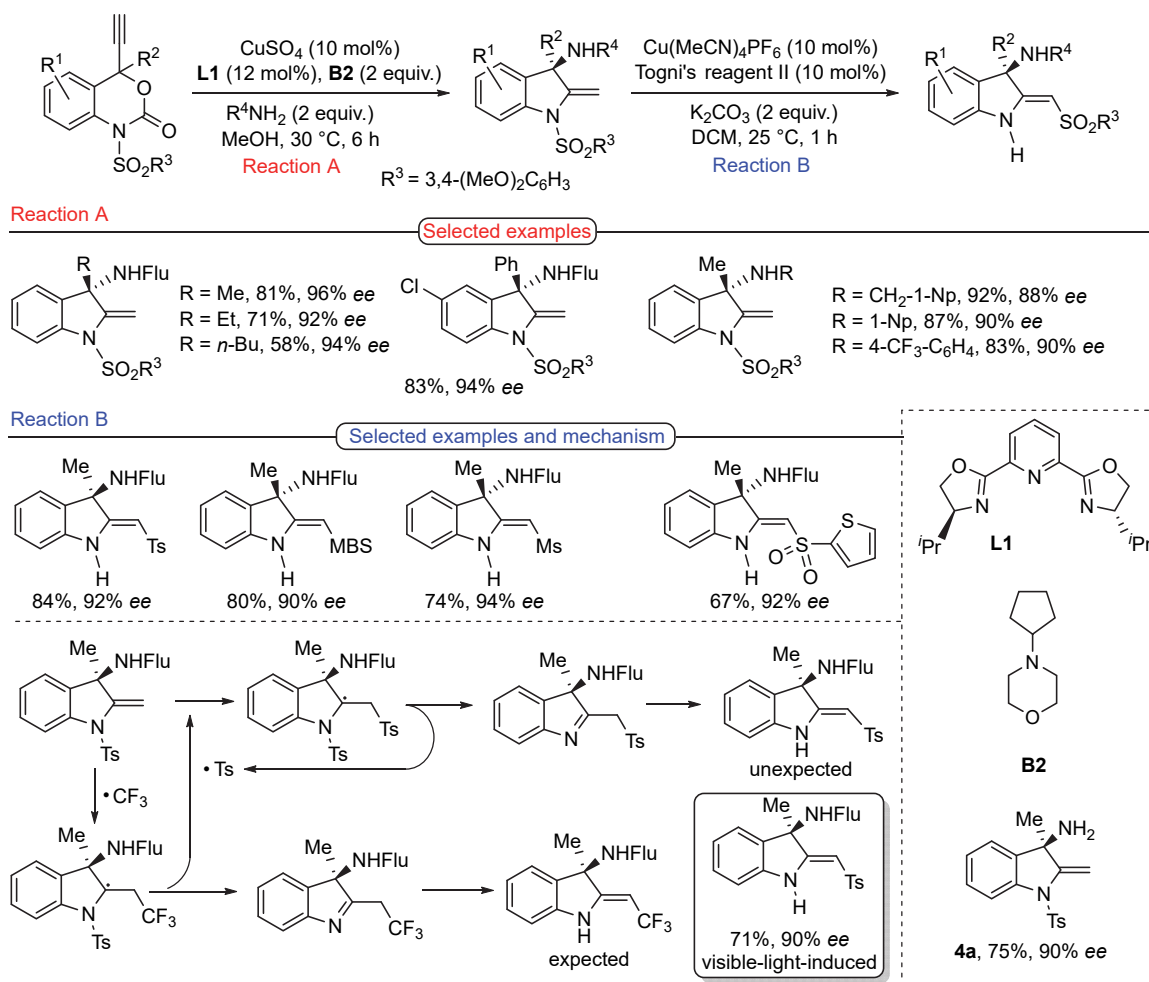
以 Vorinostat (SAHA) 作为参照,陆良秋通过与清华大学谭英合作,进行了生物活性测试。通过对比具有良好抗肿瘤活性的化合物 **4a** 的不同构型,发现(*S*)-**4a** 比(*R*)-**4a**、(*rac*)-**4a** 对乳腺癌细胞(2.15~2.88  $\mu\text{mol/L}$ )和大肠癌细胞(3.65~4.3  $\mu\text{mol/L}$ )具有更好的 IC<sub>50</sub> 结果。以上结果说明构型对抗肿瘤活性有重要影响,该类产物具有

\* Corresponding author. E-mail: longwuye@xmu.edu.cn. Published online December 8, 2022.



图式 1 铜催化不对称构建 3-氨基吲哚啉

Scheme 1 Copper-catalyzed asymmetric construction of 3-aminoindolines



图式 2 不对称合成 3-氨基吲哚啉的底物范围及磺酰基迁移的机理

Scheme 2 Substrate scope of the asymmetric construction of 3-aminoindolines and mechanism of sulfonyl migration

作为抗肿瘤药物候选的发展潜力。

总之, 陆良秋教授团队发展了铜催化乙炔基苯并恶嗪酮与胺的不对称环化反应, 高效、高对映选择性地合

成了含 *N*- $\alpha$ -季碳中心、结构新颖的手性 3-氨基吲哚啉类化合物, 并意外发现自由基介导的磺酰基 *N*→*C* 的 1,3-迁移, 得到手性保留的另一类新颖的 3-氨基吲哚啉衍生

物. 此外, 生物活性测试结果表明, 构型对该类化合物的抗肿瘤活性有较大影响, 该方法对手性药物开发提供了重要支持.

## References

- [1] Li, L.; Chen, Z.; Zhang, X.; Jia, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 3752.
- [2] Gan, Z.; Reddy, P. T.; Quevillon, S.; Couve-Bonnaire, S.; Arya, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1366.
- [3] Zheng, C.; You, S.-L. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 1589.
- [4] Wang, Y.-N.; Wang, B.-C.; Zhang, M.-M.; Gao, X.-W.; Li, T.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4094.
- [5] Roh, S. W.; Choi, K.; Lee, C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4293.
- [6] Yang, X.-P.; Lv, H.-P.; Yang, H.-D.; Wang, B.-L.; Wang, X.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9373.
- [7] Li, T.-R.; Cheng, B.-Y.; Wang, Y.-N.; Zhang, M.-M.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12422.
- [8] Guo, W.; Zuo, L.; Cui, M.; Yan, B.; Ni, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7629.
- [9] Wang, B.-C.; Fan, T.; Xiong, F.-Y.; Chen, P.; Fang, K.-X.; Tan, Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 19932.

(Cheng, F.)