

不对称傅-克反应在构建手性 3-取代吲哚中的研究进展

刘甜甜 段新红*

(北京林业大学理学院 北京 100083)

摘要 由于手性 3-取代吲哚化合物是许多具有生物活性天然产物和药物分子的核心骨架, 其合成方法的研究就格外令人注目. 尤其是近二十年来, 利用手性金属配合物和有机小分子催化剂实现吲哚的 C(3)位不对称傅-克烷基化反应已成为有机界广泛研究的热点. 按照促进不对称傅-克烷基化反应的手性催化剂进行分类, 就近年来其在 3-取代吲哚化合物合成中的应用加以综述, 并对今后的发展方向进行了展望.

关键词 手性催化剂; 不对称傅-克烷基化; 手性 3-取代吲哚; 手性诱导

Recent Progress in the Construction of Chiral 3-Substituted Indoles by Asymmetric Friedel-Crafts Reactions

Liu, Tiantian Duan, Xinhong*

(College of Science, Beijing Forestry University, Beijing 100083)

Abstract Chiral C(3)-functionalized indoles have received much attention as strategic building blocks for the synthesis of many natural products and bioactive compounds. Particularly in the past twenty years, application of chiral metal complexes and small-molecule organocatalysts for the asymmetric Friedel-Crafts C(3)-alkylations of indoles has become a hot topic in the organic field. Applications of asymmetric Friedel-Crafts reactions in the synthesis of C(3)-substituted indoles are reviewed according to the catalysts that promoting reaction. Moreover, future perspectives are also presented.

Keywords chiral catalyst; asymmetric Friedel-Crafts alkylation; C(3)-substituted chiral indole; chiral induction

吲哚是由苯环与吡咯环稠合而成的芳香杂环化合物, 其衍生物广泛存在于自然界中, 特别是 3-取代吲哚, 在制药、化工、农业以及材料工业中都有着非常广泛的应用. 因此, 对吲哚的 C(3)位进行官能团化一直以来都是人们研究的热点^[1]. 近几十年来, 随着对手性化合物研究的不断深入, 人们发现手性 3-取代吲哚化合物因其独特的化学结构拥有重要的生理活性, 是许多具有生物活性天然产物和药物分子的核心骨架, 如用于对抗病毒的 Isatisine A^[2]及淋巴性白血病的 Gliocladin C^[3](图 1). 正因为如此, 如何简单、经济和高效地获得手性 3-取代吲哚化合物备受科学家关注, 也是近年来一项具有挑战性的课题.

1877 年, Friedel 和 Crafts 发现了 Friedel-Crafts 反应(傅-克反应), 自此, 傅-克反应就成为制备芳香烷基化物和芳香酮最直接的方法之一, 20 世纪 80 年代又成

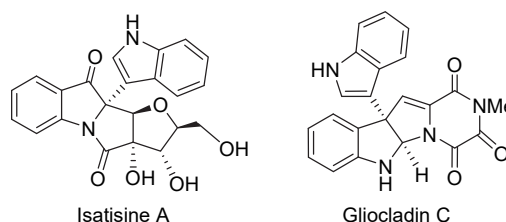


图 1 具有生物活性的手性 3-取代吲哚化合物

Figure 1 Chiral C(3)-substituted indoles with biological activities

为合成 3-取代吲哚化合物的一个有效途径^[4]. 尤其是 2000 年以来, 化学家们在不对称有机合成领域取得的巨大突破, 极大推动了不对称傅-克反应的发展^[5]. 目前, 关于不对称傅-克反应的综述主要有利用不同种类的亲电试剂构建手性芳基化合物^[5a,5c]及 Brønsted 酸催化偶联

* Corresponding author. E-mail: xinhong116@163.com

Received March 5, 2023; revised June 4, 2023; published online July 19, 2023.

Project supported by the Excellent Laboratory Teacher Cultivation Program of Beijing Forestry University (No. 20210902).

北京林业大学“卓越实验师”培育专项基金(No. 20210902)资助项目.

反应构建多样化芳基化合物等^[5d].

不对称傅-克烷基化反应能够高效合成具有光学活性的新芳香环或芳杂环体系,加上反应的原子经济性,目前已成为制备手性 3-取代吲哚化合物极为重要的方法及研究课题^[6]. 由于手性催化剂是催化反应产生不对称诱导和控制作用的源泉,而吲哚 C(3)-位不对称傅-克反应的每一次突破性进展总是与新型手性配体及催化剂的出现密切相关. 因此,本文将近二十年来促进吲哚 C(3)-位不对称傅-克烷基化反应的手性催化剂按类型分为手性金属配合物和手性有机小分子,对其结构特性进行深入剖析,并系统阐述对底物的普适性与产物产率及立体选择性的影响,对未来的发展方向和应用前景也做出思考和展望.

1 手性金属配合物催化剂

近几十年来,金属 Lewis 酸催化的不对称傅-克烷基化反应扮演了重要角色,这是因为不同的 Lewis 酸具有不同的酸性及空间结构,而且与不同配体的配位模式也各不相同,因此造就了催化体系的可调性和多样性,可适应更为广泛的不对称傅-克反应的需要.

1.1 双噁唑啉(BOX)/Lewis 酸

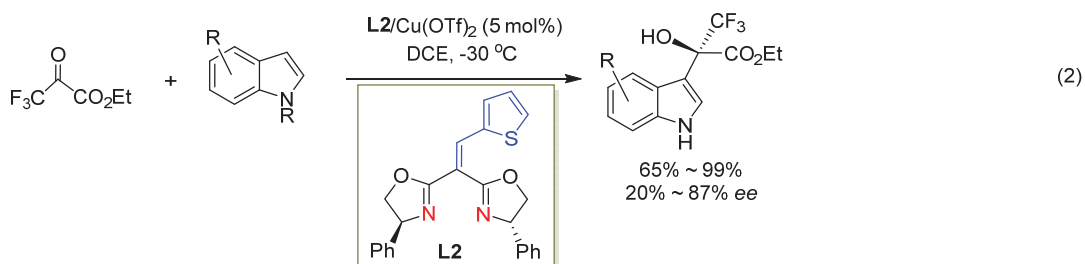
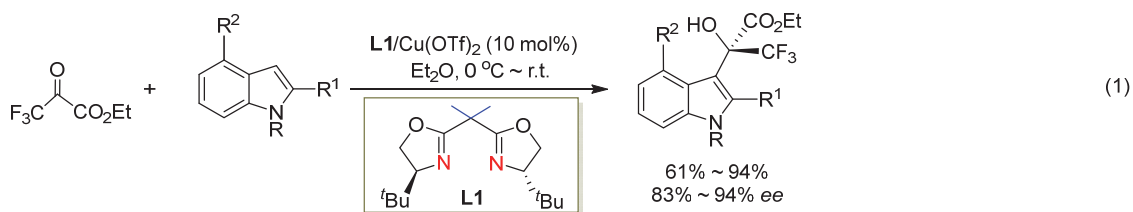
手性双噁唑啉(BOX)配体是由连接基将两个噁唑啉环组合而成,BOX 作为二齿配体可与多种金属 Lewis 酸配合形成极具优异手性诱导能力的催化剂,因此是过去 30 年间最受关注的手性配体之一^[7]. BOX 的活性位点主要是连接基和 4,4'-位点,比较而言,连接基的修饰空间更大,决定着 BOX 与金属之间的整合尺寸,而这一点直接影响着立体选择性. 若张角较大,金属距手性中心较远,不能有效利用手性环境而导致对映选择性较差;当配体张角逐渐变小,使金属深嵌于配体手性环境中,对映选择性得以提高. 此外,4,4'-位取代基不仅可用来

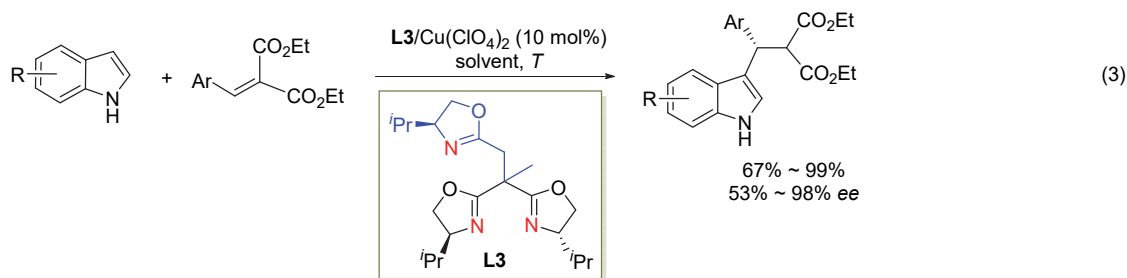
调节手性环境,而且同样能调节配位空间大小.

含吲哚的手性 α -三氟甲基仲醇或叔醇片段存在于很多具有生理活性的分子中,而三氟甲基丙酮或丙酮酸酯与吲哚的不对称傅-克反应是获得该分子的有效途径;尤其是 C(3)-位含有季碳手性中心的吲哚是天然产物或药物分子的核心骨架,因此,这类化合物合成新方法的研究广受关注. 2001 年, Jørgensen 课题组^[8-9]将异丙亚基为连接基、叔丁基为环取代基的 **L1**/Cu(OTf)₂ 首次用于催化三氟甲基丙酮乙酯与吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 1),以较佳产率(61%~94%)及优秀对映选择性(83%~94% ee)获得 *S*-构型- α -三氟甲基叔醇. 因此, **L1**/Cu(OTf)₂ 成为最经典的 BOX 型催化剂,同时也发展了有效构建含手性季碳中心的 C(3)-取代吲哚方法.

2015 年,傅滨课题组^[10]设计并报道了用平面结构 2-噻吩乙烯基桥连 4-苯基噁唑啉的新型配体 **L2**, 同样将其用于该反应的催化研究(Eq. 2). 结果显示,经 5 mol% **L2**/Cu(OTf)₂ 催化的大多数反应在 1 h 内就能完成,并以最高 99%产率及 87% ee 得到 *R*-构型的目标产物. 显然,连接基的电子效应增强了铜原子配位能力,但刚性结构却使远端的噻吩杂环对立体选择性的影响变弱. 因此, **L2**/Cu(OTf)₂ 呈现出比经典的 **L1**/Cu(OTf)₂ 更高的催化活性,但对映选择性相对较差. 目前,这是应用 BOX 型催化剂进行傅-克烷基化反应所需时间最短的一次报道.

唐勇团队在设计 BOX 型配体上建立了装载单边臂基团的新方法,以此实现远程控制反应空间,并有效提高催化反应产率及立体选择性. 2002~2004 年,他们^[11]开发了一种以 1-(4-异丙基-2-噁唑啉)异丙亚基为柔性单边臂的新型三齿配体 **L3**, 并探索 **L3**/Cu(ClO₄)₂ 对重要有机合成中间体芳亚甲基丙二酸酯与 NH-吲哚不对称傅-克烷基化反应的诱导作用(Eq. 3). 与 **L1** 配体相





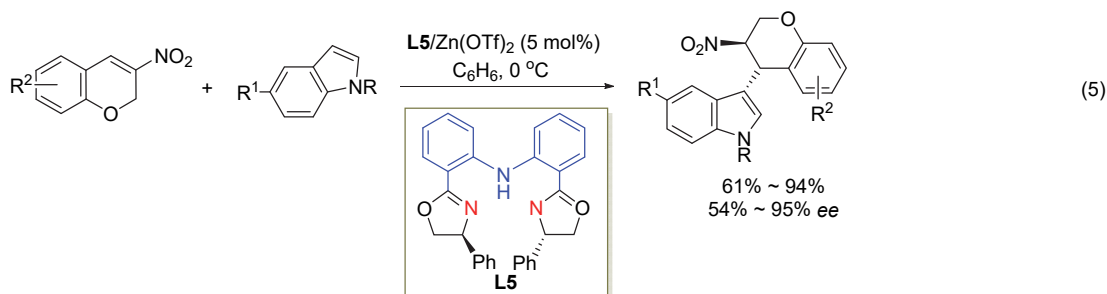
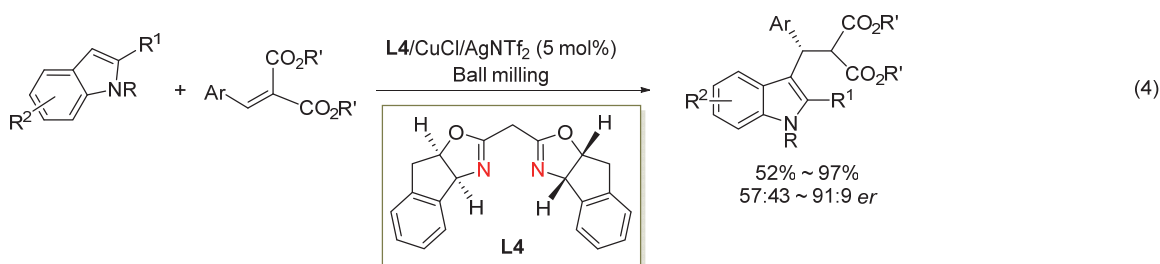
比, **L3** 的柔性烷基链对不对称反应空间的可调性更强, 同时三齿配体增加了活性中间体的稳定性. 更特别的是, **L3** 与底物的配位方式在不同溶剂中可发生改变. 因此, 通过改变反应溶剂就能逆转 **L3** 的立体选择性. 例如, 以异丙醇为溶剂时, 反应在 $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下以最高 $>98\%$ *ee* 得到手性目标产物; 当溶剂为四氯乙烷或二氯甲烷时, 反应温度为 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 时目标产物的对映选择性则为 -98% *ee*. 实验还发现, 体系中存在的大量水并不影响催化剂的立体选择性, 但一定程度上降低了反应速度.

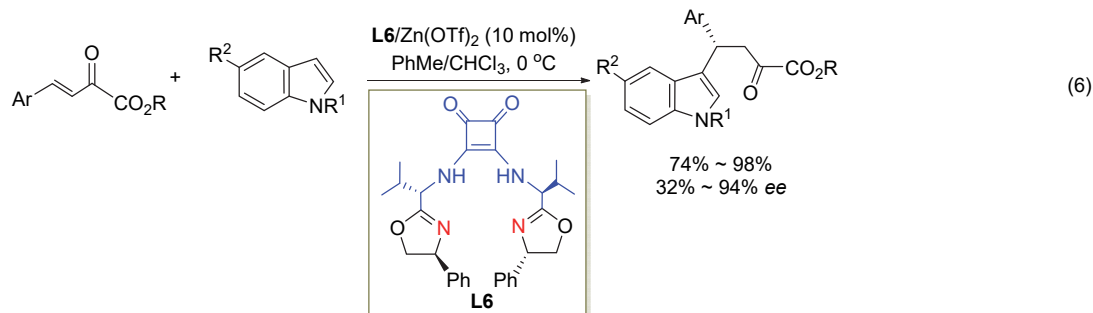
2019年, Bolm课题组^[12]则另辟蹊径, 采用无溶剂固相合成法研究手性催化剂对该反应产率及立体选择性的影响(Eq. 4). 室温下, 机械研磨 **L1**/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 、吡啶和苯亚甲基丙二酸乙酯混合物时, 尽管反应产率高达 98%, 但对映选择性不理想(50 : 50 *er*). 接着, 他们设计用亚甲基桥连茚满稠合噁唑啉, 获得一种含新型侧链的手性配体 **L4**. 作者对底物普适性研究发现, **L4**/ $\text{CuCl}/\text{AgNTf}_2$ 不仅呈现出较优秀的催化活性及对映选择性, 而且 60 min 内就能完成反应, 并获得最高 97% 产率及 91 : 9 *er* 的手性目标产物. 由此可见, **L4** 配体对这一固相反应的催化效果起着关键性作用. 目前, 用这一方便、高效及环保的方法实现不对称傅-克烷基化反应还

是首例.

2012 年, 杜大明课题组^[13]以二苯胺为连接基、苯基为环取代基探索出一种新型 BOX 配合物 **L5**/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, 用于催化 3-硝基-2*H*-苯并吡喃与吡啶的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 5). 显然, **L5** 中二苯胺基的柔韧性不仅能调节锌原子的配位空间大小, 同时提升锌原子与吡喃 C(3)-位硝基配位的稳定性; 而且 NH 基还与吡啶通过 π -键作用实现了高效的手性诱导控制, 因而得到最高 94% 产率及 95% *ee* 的含双手性中心目标产物. 然而, 当吡啶或吡喃连有吸电子基如氯或硝基时, 对映选择性则显著降低(54%~62% *ee*).

2014 年, 杜大明等^[14]又设计了新型 **L6**/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 催化剂, 用于 β,γ -不饱和酮酸酯与吡啶的不对称傅-克烷基化反应研究(Eq. 6). 特别的是, **L6** 配体拥有多个手性中心, 尤其是带有手性异丙基侧链的方酰胺基使锌原子深嵌于手性配体环境中进而优化了配位空间, 因此提高了催化剂的对映选择性, 以最高 98% 产率和 94% *ee* 获得 *S*-构型目标产物. β,γ -不饱和酮酸酯的反应位点是 γ -碳, 因此与其相连的大空间位阻 Ar 基团就对催化剂影响较大, 例如, 当 Ar 为邻硝基苯基时, 产率及对映选择性都有小幅降低(74% 产率, 71% *ee*).





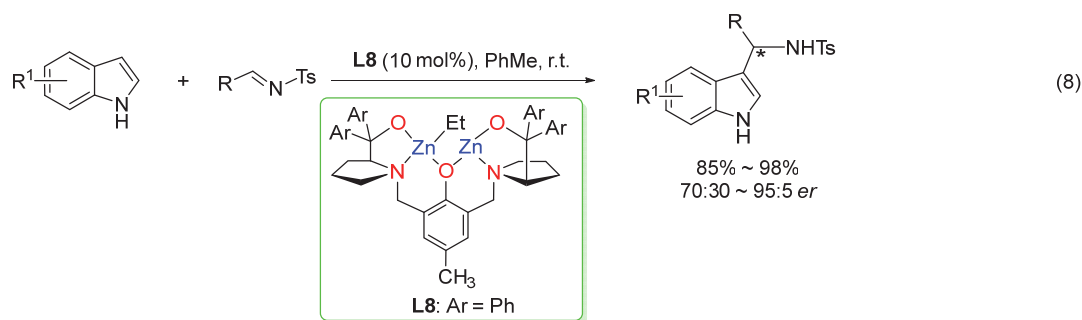
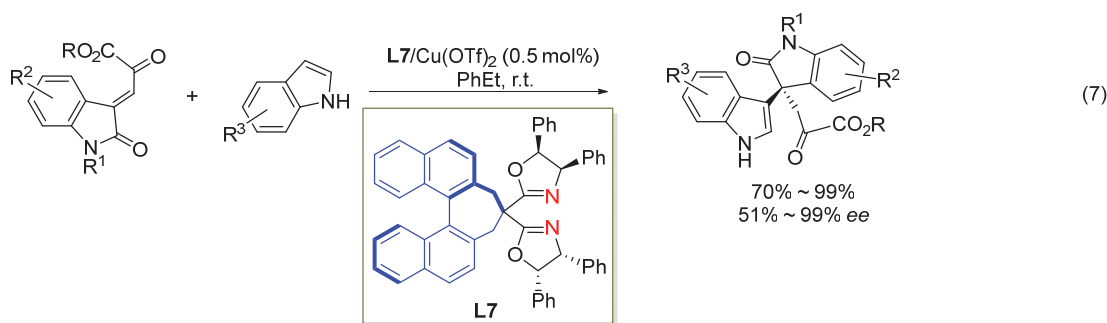
2016 年, 王兴旺等^[15]首次设计以(*R*)-联萘-2,2'-异丙亚基为连接基的 BOX 型催化剂 **L7**/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, 用于研究含靛红共轭烯酮酸酯与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 7). 通过手性联萘骨架及 Ph 基对反应空间的有效调节, 使 **L7** 具有优异的不对称诱导性能, 因而对立体选择性起着关键性作用. 结果表明, 仅 0.5 mol% 催化剂就能以最高 99% 产率及 99% *ee* 获得含季碳手性中心的双吲哚产物, 而且具有较好的底物适用性及官能团兼容性. 此外, 当以大空间位阻的 7-甲基吲哚为底物时, 对映选择性略有降低(51% *ee*). 这是 BOX 型催化剂用于不对称傅-克烷基化反应以来, 催化剂用量最少的一次报道.

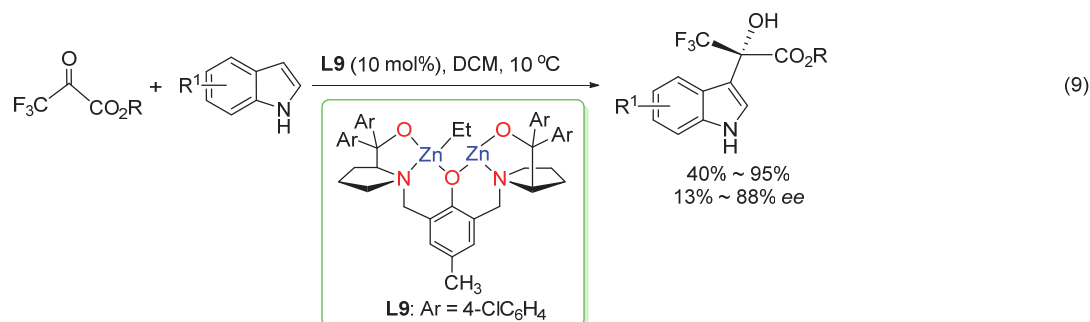
1.2 Trost 双锌核配合物

2000 年, Trost 课题组^[16]首次将脯氨酸与苯酚结合形成了氮杂半冠醚型手性配体, 进一步与 ZnEt_2 配合探索出一类新型手性 Trost 双锌核配合物, 实现了不对称 Aldol 反应. 随后, Trost 课题组扩大 Trost 双锌核配合物的催化邻域, 并将之应用于多种不对称催化反应中^[17].

2008 年, Trost 课题组^[18]首次利用 Trost 双锌核配合物 **L8** 实现了反式 β -硝基烯炔与 NH-吡咯的不对称傅-克烷基化反应, 并研究了 **L8** 的催化机理, 认为两个锌原子是分别作为 Brønsted 碱和 Lewis 酸协同活化底物的. 2011 年, 王兴旺等^[19]在此基础上探索了一系列 Trost 配合物, 并用于 *N*-磺酰化芳香亚胺与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 8). 实验发现, Ar 基团的电子和空间效应对催化剂立体选择性影响较大, 其中 **L8** 呈现出最佳催化效果, 获得最高 98% 产率和 95:5 *er* 的手性 3-吲哚甲胺. 然而, 吲哚 NH 被甲基保护后或者以 *N*-苯基芳香亚胺为亲电试剂时, 反应无法进行, 进一步印证了 Trost 配合物的协同活化机理.

2018 年, 王敏灿等^[20]也开发了一系列 Trost 配合物. 他们通过催化三氟丙酮酸酯和 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 9), 进一步优化 Ar 基团并筛选出最佳的手性诱导配合物 **L9**, 得到最高 95% 产率及 88% *ee* 的含季碳 *S*-构型三氟甲基叔醇. 此外, 当吲哚 C(2)-位含有取代基时, 催化剂几乎失去了立体选择性. 究其原因,





发现两个锌核之间的距离必需充分接近才能实现对底物的协同活化, 而大空间位阻的底物造成金属中心空间过度拥挤, 破坏了过渡态的稳定性。

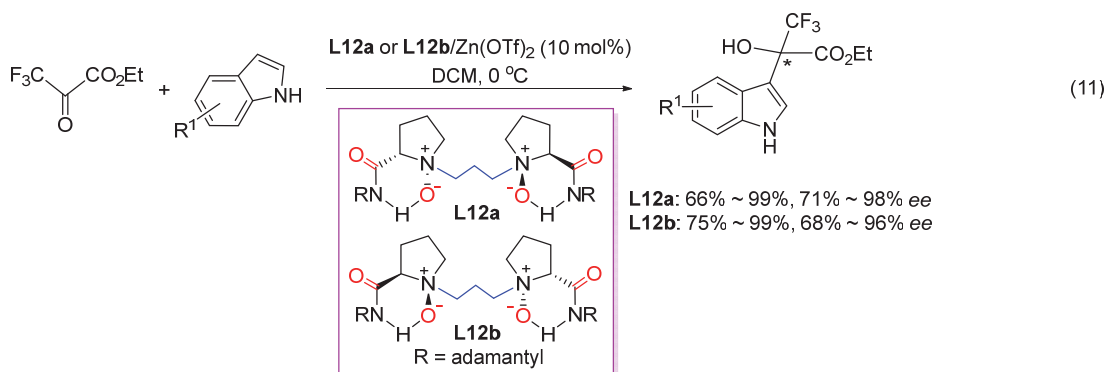
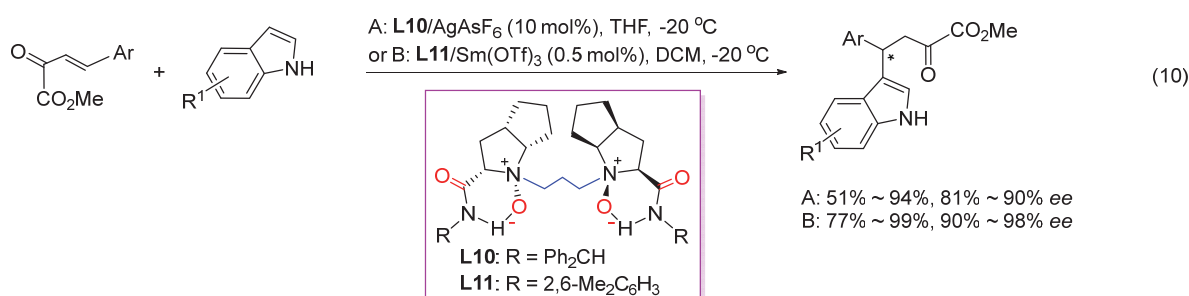
1.3 双氮氧酰胺配体(冯氏配体)/Lewis 酸

近年来, 冯小明团队分别以手性 *L*-脯氨酸或 *S*-吡啶酸的氮氧酰胺化合物为配体, 并与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 、 InCl_3 、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 及 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 等配合, 开辟出一系列新型冯氏配体/Lewis 酸配合物, 高效、高选择性地催化了许多不对称有机化学反应^[21]。冯氏配体最显著的结构特点是, 两个氮氧化合物通过柔性碳链连接, 打破了传统优势手性配体设计中的刚性骨架要求, 充分证明了柔性构象配体同样具有优势。

2010 年, 冯小明团队^[22]探索将冯氏配体 **L10** 及 **L11** 分别与不同 Lewis 酸形成的配合物用于催化 β,γ -不饱和酮与 *NH*-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 10)。实验发现, 用 **L10**/ AgAsF_6 或 **L11**/ $\text{Sm}(\text{OTf})_3$ 催化反应时, 可分别获得 81%~90% *ee* 或 90%~98% *ee* 但构型相反

的目标产物。催化机理研究表明, 双配位的 $\text{Ag}(\text{I})/\text{L10}$ 与酮酸酯之间形成了四配位过渡态, 使吲哚更易从酮酸酯的 β -*Si* 面进攻, 从而得到 *S*-构型产物; 相比之下, 四配位的 $\text{Sm}(\text{III})/\text{L11}$ 与酮酸酯形成的则是六配位过渡态, 导致吲哚优先从酮酸酯的 β -*Re* 面进攻, 因此获得了 *R*-构型产物, 同时也使催化活性及对映选择性更为优秀。

同年, 冯小明团队^[23]又分别将对映体 **L12a** 和 **L12b** 与 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 形成的配合物作为催化剂, 研究了二氟丙酮酸酯与 *NH*-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 11)。结果显示, 经 **L12a**/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 催化的反应以最高 99% 产率和 98% *ee* 获得了 *R*-构型- α -三氟甲基叔醇; 在相同条件下, 经 **L12b**/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 催化所得产物的绝对构型却发生了翻转, 并获得与 **L12a**/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 催化结果接近的 *S*-构型目标产物, 这一点表明不同构型的手性配体可能导致相反对映选择性的催化产物。此外, 与用于同一反应的经典 BOX 型催化剂 **L1**/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 相比, 冯氏配体催化剂给出了几乎相当的催化活性和对映选择性。



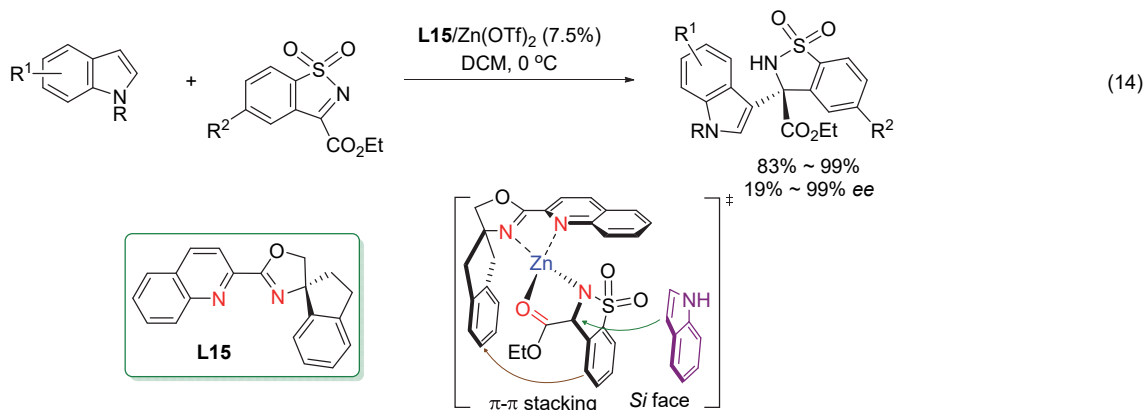
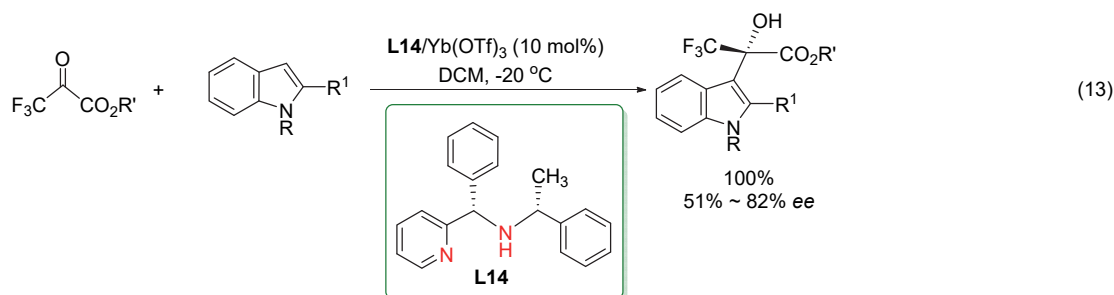
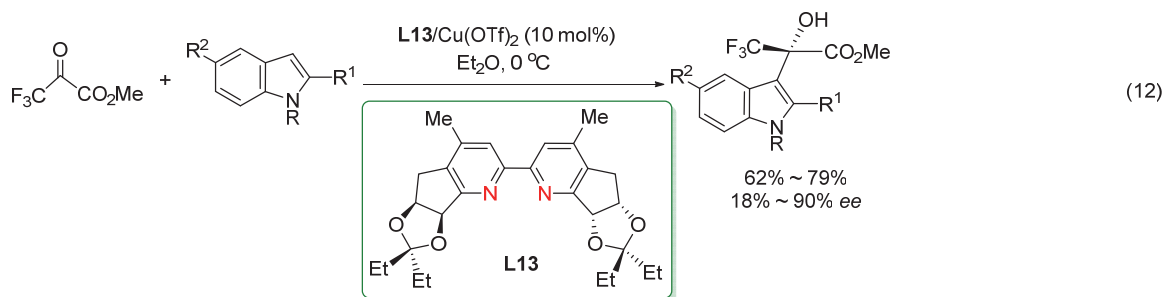
1.4 吡啶/Lewis 酸

虽然 2,2'-联吡啶是金属催化中广泛使用的双齿配体^[24], 但发展手性联吡啶配体仍是不对称催化领域的一个重要挑战, 主要困难表现在三方面: 第一, 向扁平的吡啶环引入手性元素比较难; 第二, 改造已有手性吡啶的骨架结构相对较难; 第三, 引入取代基可提高立体选择性, 但也常常降低了催化活性. 因此, 以联吡啶/Lewis 酸为催化剂的不对称傅-克反应研究目前还较少.

2005 年, Wilson 课题组^[25]设计并合成了手性联吡啶 **L13**/ $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 配合物, 用以催化三氟丙酮酸酯与吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 12). **L13** 的刚性稠环结构使铜中心的近程位阻最小化, 同时环状缩酮侧链又给铜中心提供了较近距离的手性环境, 因而克服了立体选择性和催化活性之间的矛盾, 以 62%~79% 产率及 60%~90% *ee* 获得 *S*-构型目标产物. 此外, 当 NH-吲哚被甲基保护后, 对映选择性显著降低(90% *ee* vs 18% *ee*), 表明吲哚 NH 对对映选择性的控制至关重要.

2011 年, Prim 课题组^[26]用手性苄氨基替代单吡啶, 开发出了一种新型配合物 **L14**/ $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, 同样将其用于这一反应的催化研究(Eq. 13), 最终以 100% 产率及 51%~82% *ee* 获得 *S*-构型的目标产物. 与 **L13** 配体相比, **L14** 的碱性及骨架柔韧性都有所提升, 因此催化活性明显提高(79% vs 100%), 但对映选择性略微下降(90% *ee* vs 82% *ee*). 此外, 反应温度对该催化剂的立体选择性影响较大, 当反应温度从 0 °C 降至 -20 °C 时, 对映选择性有一定程度的提高.

苯并磺内酰胺类化合物含有重要的药效基团, 是合成许多抗肿瘤或病毒等药物的核心骨架. 2022 年, 腾大为等^[27]将 (*R*)-**L15**/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 配合物用于研究苯并磺内酰胺与吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 14). 筛选手性噁唑啉与吡啶或喹啉的组合型配体时, 作者发现, 以螺合噁唑啉的方式引入茺满手性单元, 使配体结构兼具刚性及柔性, 因此 **L15** 呈现出最佳的催化效果, 并以最高 99% 产率及 99% *ee* 得到 *R*-构型目标产物. 研究



还发现, **L15**/ $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 难以活化 C(3)-位缺乏酯基的苯并噻内酰胺, 表明 C(3)-酯基是一个导向性基团, 反应过程中与催化剂的锌原子配位, 形成了刚性五元环过渡态, 这是高催化活性及对映选择性的关键^[28].

1.5 联萘酚(BINOL)/Lewis 酸及/Brønsted 碱

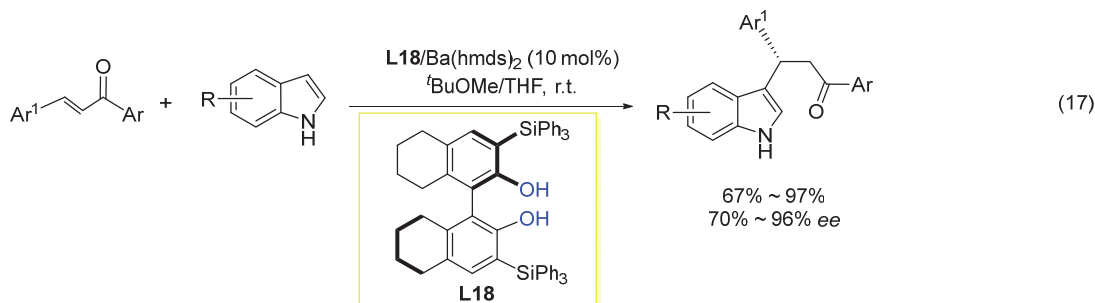
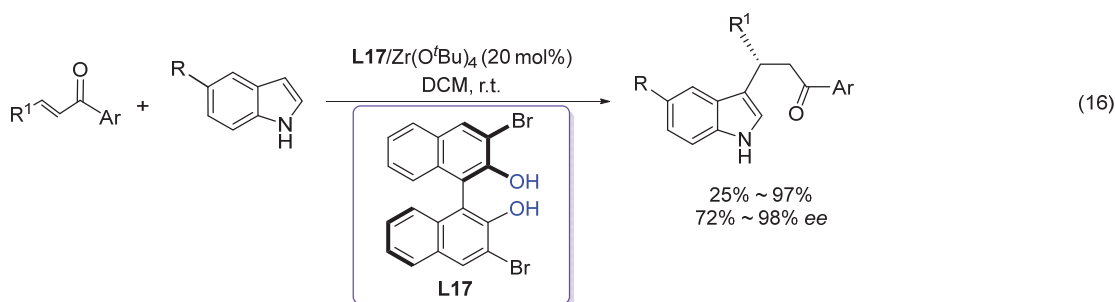
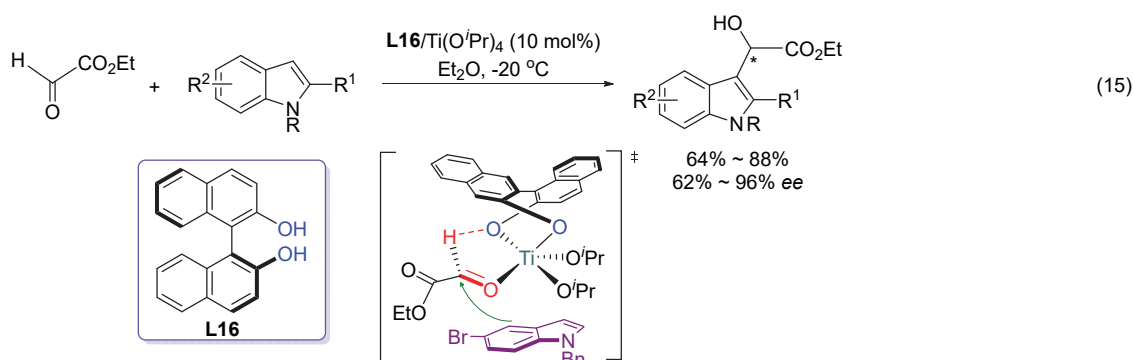
从 1990 年开始, BINOL/Lewis 酸配合物就以卓越的手性控制能力成为优秀手性催化剂, 被广泛用于多种不对称催化反应^[29]. 2000 年, Mikami 等^[30]就率先开启了应用 BINOL-Ti 配合物进行不对称傅-克烷基化反应的研究.

2007 年, 肖文精课题组^[31]将结构较为简单的(S)-BINOL (**L16**)/Ti(O^iPr)₄ 配合物用于催化乙醛酸乙酯与吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 15). 实验发现, **L16**/Ti(IV)对含吸电子基吲哚呈现出较佳的催化活性和立体选择性, 并以最高 88% 产率和 96% *ee* 获得手性吲哚基- α -羟基乙酸乙酯; 当以不含活泼氢的(三氟)丙酮酸甲酯为亲电试剂时, 无法获得手性目标产物. 通过探索催化机理, 作者发现 **L16** 与含活泼氢的甲酰基产生 $\text{O}\cdots\text{H}-\text{C}$ 氢键, 并形成刚性五元环过渡态, 导致吲哚从双

键的 *Si* 面进攻, 从而得到高对映选择性目标产物^[32].

以 α,β -不饱和酮为亲电试剂与吲哚进行傅-克反应, 可获得一类具有生物活性的分子片段, 但由于 α,β -不饱和酮的活性较弱, 使这类反应具有一定的挑战性. 2007 年, Pedro 等^[33]报道了利用(*R*)-**L17**/ $\text{Zr}(\text{O}^i\text{Bu})_4$ 催化 α,β -不饱和酮与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 16). 作者筛选配体时发现, 3,3'-位 Br 原子的强吸电子效应使(*R*)-**L17** 的酸性较(*R*)-BINOL 及(*R*)-6,6'-Br₂BINOL 更强, 因而呈现出最佳催化活性和不对称诱导, 而且对多种 α,β -不饱和芳(杂)酮都有效, 并以最高 97% 产率及 98% *ee* 获得手性目标产物. 但是, Br 原子的存在也使 Zr(IV) 中心的空间环境变得拥挤, 因而当大空间位阻不饱和酮(如 $\text{Ar}=2\text{-MeC}_6\text{H}_4$)与吲哚反应时, 立体选择性略降.

2010 年, Kobayashi 课题组^[34]独辟蹊径, 用 H₈-BINOL 型配体(*R*)-**L18** 与 Ba(hmds)₂ 形成的配合物为催化剂, 进一步探究该反应(Eq. 17), 以最高 97% 产率及 96% *ee* 获得手性目标产物. 与 Lewis 酸催化剂(率先与亲电试剂进行配合)的催化机理不同, 该 Brønsted 碱催化剂的钡离子则率先与 NH-吲哚形成了手性 Ba-N-吲哚



配合物, 这是实现催化的关键步骤. 与此同时, **L18** 的富电子体系 H_8 -BINOL 及大位阻 Ph_3Si 基团使 $Ba(hmds)_2$ 的碱性及配合物的稳定性都显著增强, 因而提高了催化剂活性和不对称诱导. 目前, 将手性 Brønsted 碱金属催化剂应用于不对称傅-克烷基化反应还是首例.

2 手性有机小分子催化剂

2000 年, List 等^[35]发现 *L*-脯氨酸能催化分子间 Aldol 反应并获得高对映选择性产物, 自此有机小分子催化就引起了人们的广泛兴趣, 并开启了不对称有机催化的“黄金时代”^[36]. 有机小分子的催化方式主要是借助催化剂与底物结构中的羰基、亚胺和硝基等官能团之间形成氢键, 从而有效地活化亲电试剂. 由于有机小分子催化剂避免了使用金属 Lewis 酸而产生的有毒金属副产物, 且环境友好, 操作简单并易于获取, 因而越来越受到科学家的瞩目.

2.1 BINOL/PO₂H 及 BINOL/PO₂Ca

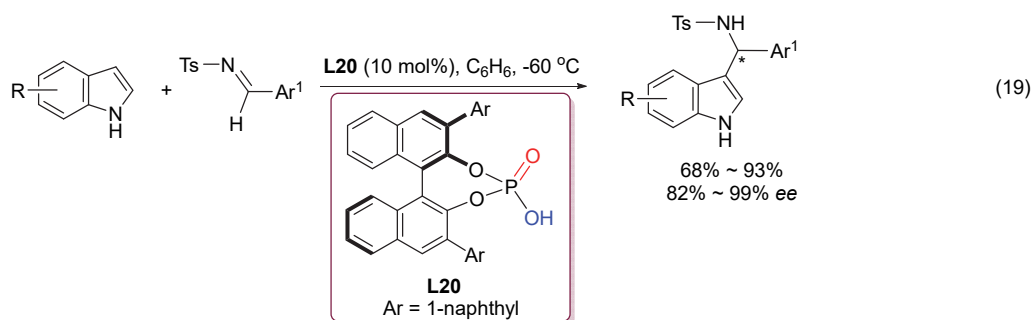
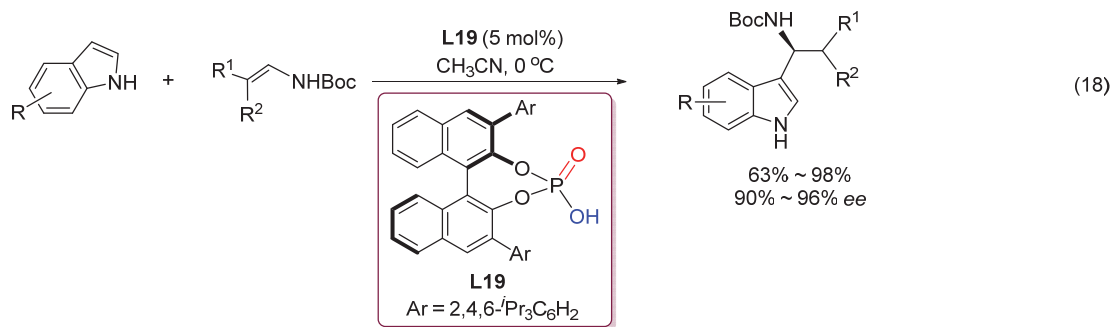
自 2004 年手性联萘酚/磷酸(BINOL/PO₂H)被初次用于催化剂以来, 就以独特的催化优势得到化学家的青睐^[37]. 磷酸是一个双功能催化剂, 羟基是作为 Brønsted 酸提供质子, 而羰基氧则是作为 Lewis 碱提供孤对电子, 其立体构型是通过磷原子与手性 BINOL 形成七元环而构建. 当在 BINOL 的 3,3'-位引入不同电子及空间效应的 Ar 基团时, 就能有效控制立体构型并实现高对映选择性合成^[38]. 例如, Ar = 3,5-(2,4,6-Me₃C₆H₂)₂C₆H₃ 的手性磷酸被 Terade 等^[39]在 2004 年开发并用于不对称傅-

克烷基化反应研究.

目前, 通过活化缺电子双键完成不对称傅-克反应的报道已有很多, 但对于活化富电子双键实现不对称傅-克反应的报道还较少. 2007 年, Terade 课题组^[40]报道了首例由 (*R*)-**L19** 催化 *N*-Boc 保护富电子烯胺与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 18). 结果显示, Ar 基团为大位阻 2,4,6-*i*-Pr₃C₆H₂ 基时, 在高极性的疏质子溶剂中更利于促进烯胺异构化并形成亚胺中间体, 从而实现高选择性手性诱导, 最终获得极佳对映选择性(90%~96% *ee*).

同年, 游书力课题组^[41]也在探索该类型催化剂, 并将其用于研究 *N*-Ts-芳亚胺与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 19). 与 Ar 基团是 Ph、SiPh₃ 或 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃ 基的 (*R*)-BINOL/PO₂H 相比, 引入萘芳环的 (*R*)-**L20** 对这一反应的催化效果最佳. 特别的是, 当 *N*-Ts-苯基亚胺中的苯基含有推电子基时, (*R*)-**L20** 呈现出极高的催化活性及对映选择性, 而且在 10~60 min 内就能顺利完成反应, 并以 83%~93% 产率及 96%~99% *ee* 获得手性目标产物. 这是自手性磷酸催化剂研究以来, 实现不对称傅-克烷基化反应所用时间最短的一个报道.

2016 年, Carreno 等^[42]将大共轭稠环 9-蒽基引入 (*S*)-BINOL/PO₂H, 开发出了一种新型催化剂 (*S*)-**L21**, 将其用于具有挑战性的潜手性 *p*-喹诺(4-羟基-4-甲基-2,5-环己二烯酮)与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应研究(Eq. 20). 实验发现, (*S*)-**L21** 顺利催化反应并以 40%~67% 产率及 52%~64% *ee* 获得(4*R*,5*R*)-构型的目

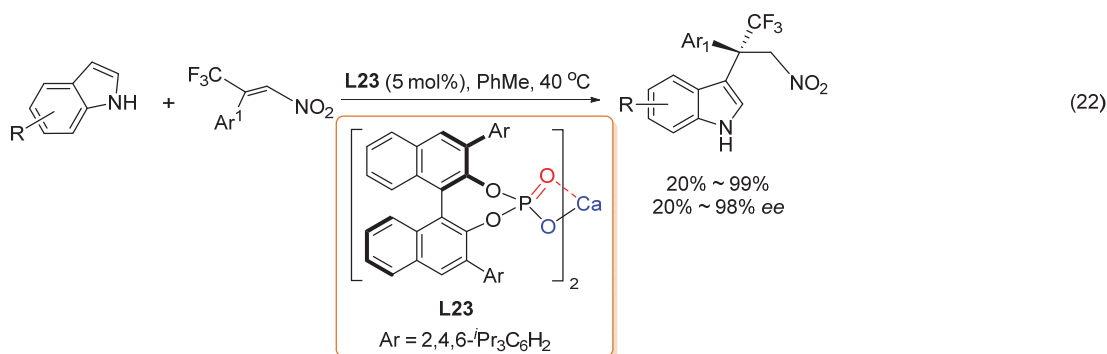
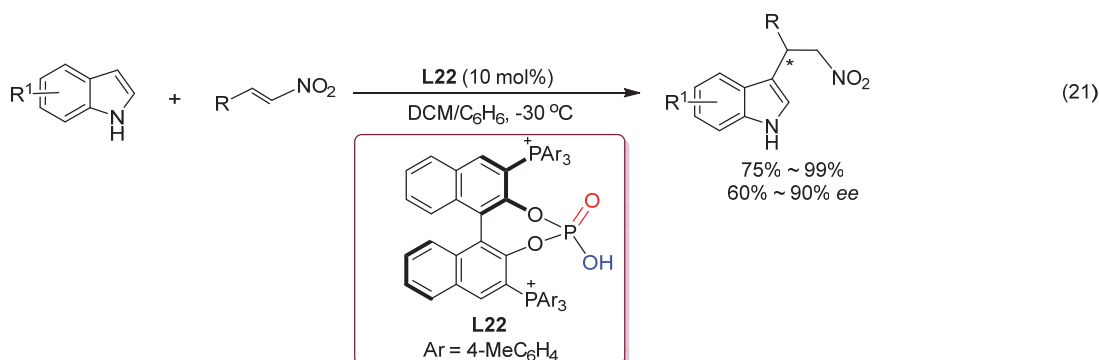
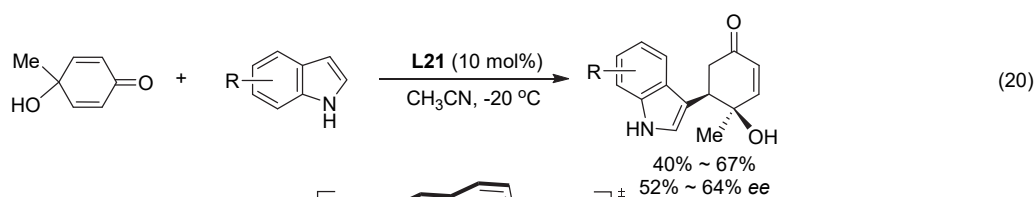


标产物; 更关键的是, 与痕量 H_2O 结合时能有效地提高催化活性及立体选择性. 密度泛函理论(DFT)研究表明, 由氢键连接的两个 H_2O 分子分别通过与 p -喹诺形成 $\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$ 氢键以及与蒽基进行 $\pi-\text{OH}$ 作用, 为(*S*)-**L21** 的协同活化底物搭建了桥梁, 同时也增强了吲哚 C(3)-位的亲核性^[43].

2019 年, Kass 课题组^[44]报道了利用手性磷酸(*R*)-**L22** 实现反式 β -硝基芳烯炔与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 21). 与(*R*)-**L19** 及 Ar 为 *N*-辛基吡啶基的手性磷酸相比, (*R*)-**L22** 呈现出明显的催化优势, 而且对含不同取代基的吲哚及 β -硝基苯烯炔同样有效, 并以 75%~99% 产率和 60~90% *ee* 获得手性 β -硝基吲哚化合物. 作者认为, 芳基膦阳离子的强吸电子效应使(*R*)-

L22 酸性增强, 与底物能形成更加稳定的氢键; 同时, Ar 基团与硝基的 $\text{C}-\text{H}\cdots\text{ONO}$ 作用也提高了过渡态的刚性.

同年, Akiyama 等^[45]尝试将具有优秀催化活性的(*R*)-**L19** 用于催化三氟甲基- β -硝基芳烯炔与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应, 发现(*R*)-**L19** 不能活化缺电子的三氟甲基- β -硝基烯(Eq. 22), 而相比之下, 其钙盐(*R*)-**L23** 却呈现出较好的催化效果, 并以最高 99% 产率及 98% *ee* 得到手性目标产物. 但是, 当吲哚 NH 被甲基保护后反应无法进行, 表明该催化剂同样是一个双功能催化剂. 通过 DFT 研究发现, Ca 离子与硝基烯炔进行配位后形成了较为稳定的四元环过渡态, 是高催化活性和选择性的关键.



2.2 H₈-BINOL/PO₂H 及 H₈-BINOL/PO₂Ca

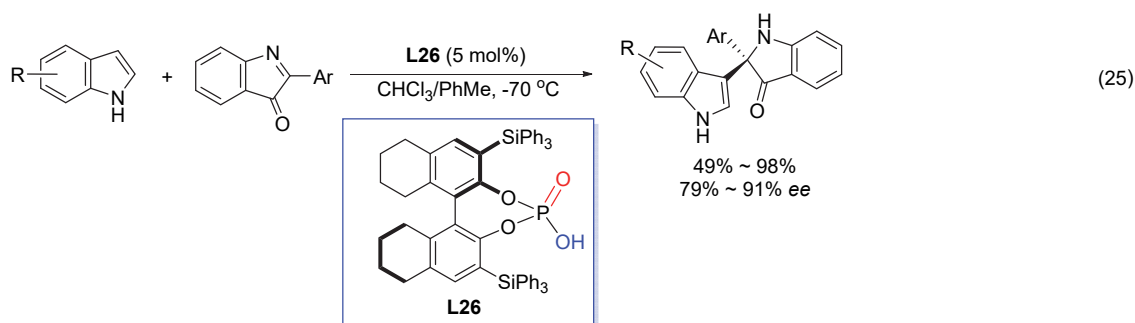
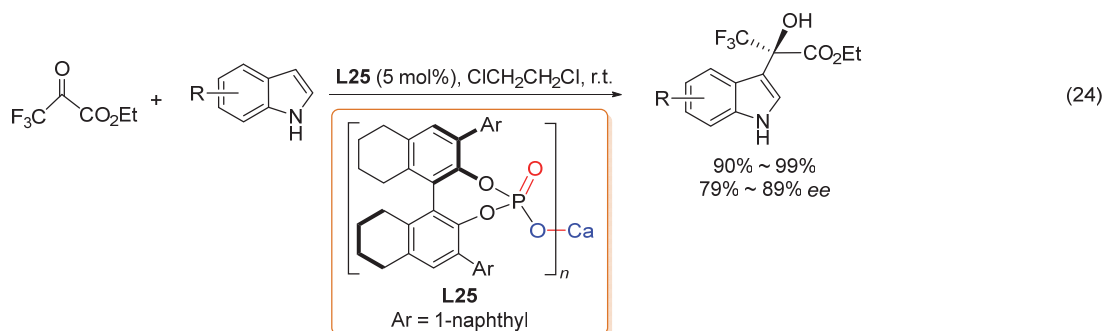
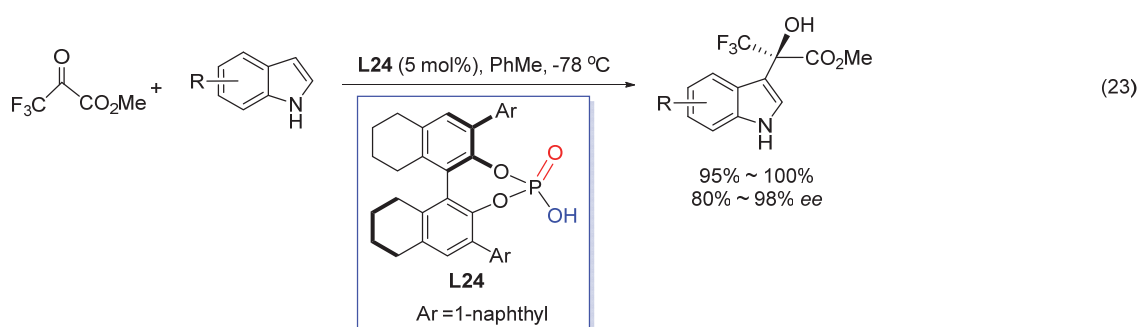
尽管手性 H₈-BINOL 的化学性质与 BINOL 类似, 但环烷基的给电子效应改变了空间位阻和电子密度, 使其在许多不对称催化中具有比 BINOL 更佳的手性诱导效果^[46]. 因此, 科学家们也在致力于开发多种 3,3'-位含不同取代基的手性 H₈-BINOL/PO₂H, 并且其在催化不对称傅-克烷基化反应中得到了很好的应用.

2010 年, Akiyama 课题组^[47]以三氟丙酮酸甲酯与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应为研究对象探索新型手性磷酸催化剂(Eq. 23). 实验发现, 用 H₈-BINOL 替代(R)-L20 中的 BINOL 时, 所得(R)-L24 呈现出更佳的催化活性和立体选择性; 而且对含不同取代基的 NH-吲哚都具有很好的催化效果, 尤其 R 为强吸电子基团时, 使吲哚 NH 的酸性增强, 更利于与磷酸形成氢键, 同时也增加了过渡态的稳定性, 因而产率及 *ee* 值都达到峰值. 与经典的 L1/Cu(OTf)₂ 相比, (R)-L24 的催化活性更高, 立体选择性则基本相当.

基于(R)-L24 在三氟丙酮酸酯与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应中的优异催化性能, 2012 年 Rueping 课

题组^[48]将(R)-L24 制成钙盐(R)-L25, 同样将其用于该反应的催化研究(Eq. 24). 结果表明, (R)-L25 的催化活性较(R)-L24 有显著提高, 所有反应不仅在 30 min 内就能迅速完成, 而且对富电子吲哚也同样有效(98%~99%产率). 此外, 由于反应是在室温下进行, 使对映选择性略有降低(79%~89% *ee* vs 80%~98% *ee*). 自手性磷酸催化不对称傅-克烷基化反应以来, 这是首例将非过渡金属钙盐用于催化傅-克烷基化反应.

2011 年, Rueping 等^[49]报道了含大位阻取代基 Si₃Ph 的手性磷酸(R)-L26, 将其用于探索 2-芳基吲哚-3-酮与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 25). 与含 4-O₂NC₆H₄、3,5-(CF₃)₂C₆H₃、2-萘基或 9-菲基的 BINOL/PO₂H 相比, (R)-L26 呈现出最佳的手性诱导, 并以 49%~98%产率及 79%~91% *ee* 得到含手性季碳的(R)-构型双吲哚产物. 由于 2-芳基吲哚-3-酮的反应位点是 C(2)原子, 因此 C(2)上 Ar 基团的位阻效应对产率的影响就较为显著, 例如, Ar 为间取代基苯时, 产率降为 49%, 而对映选择性则基本保持.



2.3 联萘磺酸单盐(BINSA)

2018年, Ishihara课题组^[50]尝试用更强酸性的双磺酸单钾盐替代手性磷酸(*R*)-PBIN (Ar = 3,5-Ph₂C₆H₃)的磷酸酯基, 合成了一种新型手性催化剂(*R*)-**L27**, 将其用以催化 *N*-Ts-芳香亚胺与 *N*-Bn-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 26). 在最优催化条件下, (*R*)-PBIN 不能活化非活性的 *N*-Ts-芳香亚胺, 相比之下, (*R*)-**L27** 的双磺酸单钾盐与萘环之间构建了九元环立体构型, 同时与 *N*-Ts-芳香亚胺所形成的 O—H···N 氢键, 更利于吲哚从双键的 *Si* 面进攻, 而且对不同芳(杂)亚胺都能实现高选择性诱导控制, 因此获得了优秀对映选择性(84%~98% *ee*)的手性目标产物.

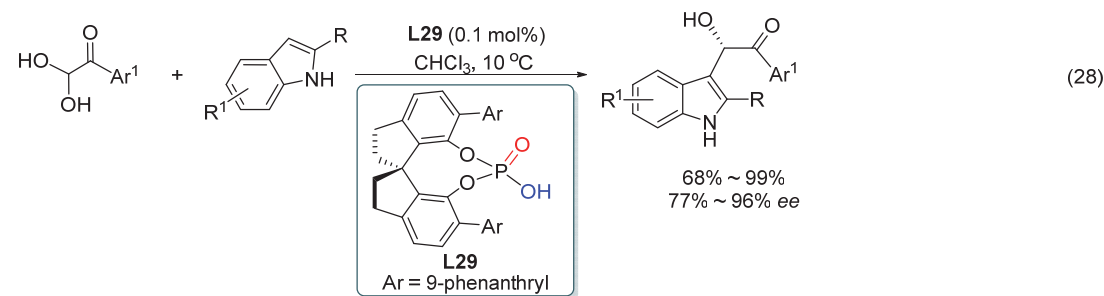
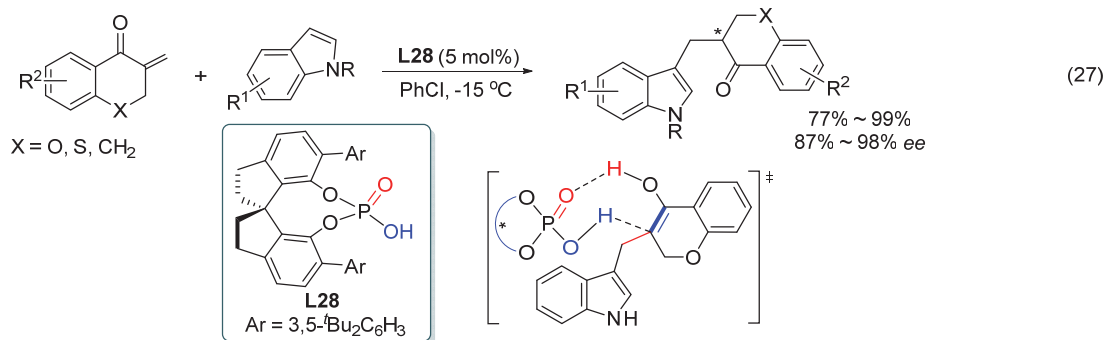
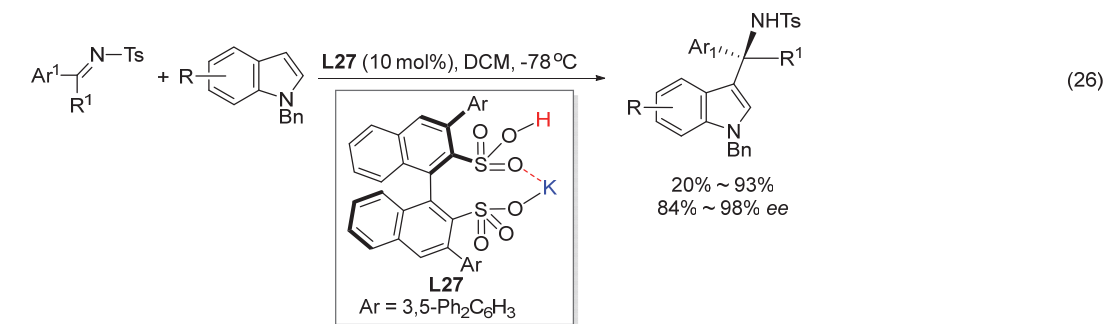
2.4 螺双二氢茚二酚(SPINOL)/PO₂H

自2002年周其林团队^[51]首次将手性螺双二氢茚二酚(SPINOL)骨架引入不对称催化领域以来, 人们利用 SPINOL 发展了大量具有独特而卓越催化性能的手性催化剂. 与 BINOL/PO₂H 类似, SPINOL/PO₂H 也是一类兼具刚性与柔性以及立体控制力优势的手性磷酸催化剂.

其中, SPINOL 的双羟基与磷酸结合形成了八元整合环, 因此通过修饰 SPINOL 6,6'-活性位点就可实现催化活性和对映选择性的优化.

2019年, 周其林团队^[52]将大位阻的3,5-二叔丁基苯基引入 SPINOL 骨架, 开发出一种新型手性磷酸催化剂(*S*)-**L28**, 并成功将其用于吲哚 C(3)-位的不对称傅-克烷基化反应研究(Eq. 27). 结果显示, (*S*)-**L28** 不仅能高效活化极具挑战性的亲电试剂苯并外环共轭烯酮, 而且使多种含不同类型杂环及取代基(R²)的外环烯酮与吲哚顺利偶合, 最终以优异收率(77%~99%)和极佳立体选择性(87%~98% *ee*)获得手性环酮吲哚生物碱的核心骨架. 此外, 通过 DFT 研究表明, (*S*)-**L28** 不仅关键性地促进了外环烯酮发生 H 质子转移, 同时与外环烯酮通过 O···H—O 及 O—H···C 氢键构成稳定的八元环过渡态, 因而导致了高选择性的手性诱导.

2020年, 唐卓等^[53]将大共轭芳环(Ar = 9-菲基)引入 SPINOL, 开发出了一种新型手性磷酸(*S*)-**L29**, 并将其用于催化芳甲酰甲醚水合物与 *N*H-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 28). 实验发现, 传统的(*R*)-**L19** 及



(*R*)-**L21** 等手性磷酸对该反应的催化效果并不理想, 但仅 0.1 mol% 用量的(*S*)-**L29** 就能高效催化反应, 并以最高 99% 产率和 96% *ee* 获得手性 α -羟基- α -吡啶基芳酮. 实验还表明, 随着 NH-吡啶中 R 基团的空间位阻增大, 立体选择性进一步提高. 通过探究催化机理, 作者认为, R 的空间位阻效应利于(*S*)-**L29** 对底物的协同活化及手性诱导控制. 这是手性磷酸用于催化傅-克烷基化反应以来, 催化剂用量最少的一次报道.

2.5 金鸡纳碱衍生物

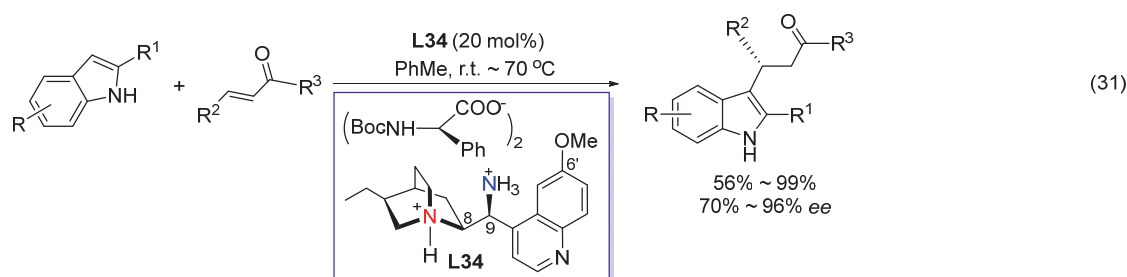
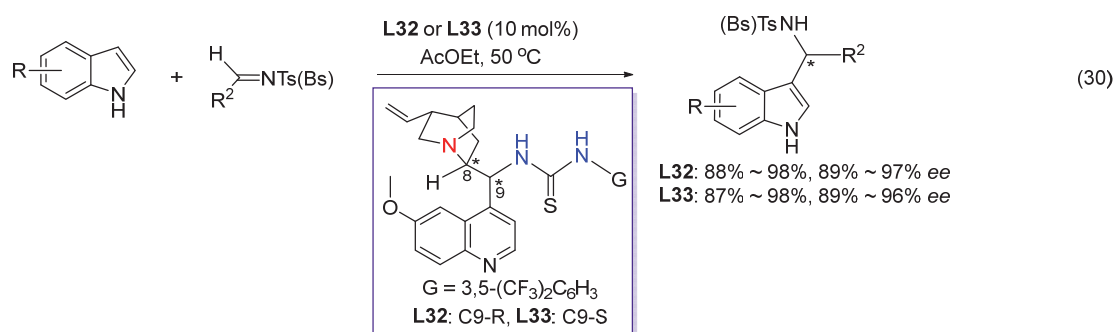
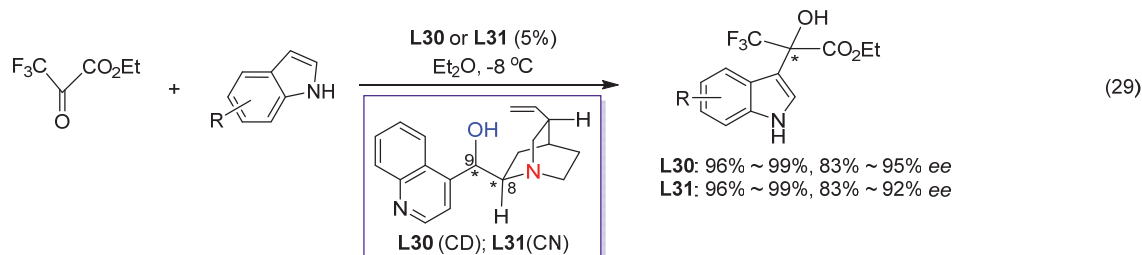
金鸡纳碱是一类具有天然光学活性的生物碱, 主要包括辛可宁(CN)、辛可尼丁(CD)以及奎宁(QN)和奎尼丁(QD). 自从 1988 年 Sharpless 等^[54]成功将其用于催化烯烃的不对称双羟基化以来, 它们就作为不对称有机反应中少有的天然手性配体及催化剂, 越来越受到化学家们重视^[55]. 尤其是近 20 年以来, 金鸡纳碱及衍生物在催化不对称傅-克烷基化反应方面取得了巨大进展^[56]. 金鸡纳碱是一类双功能催化剂, 其中, 喹核碱环上 N 原子可活化亲核试剂, 而分子中的活泼氢又可通过氢键来活化亲电试剂, 从而实现高立体选择性.

2005 年, Török 课题组^[57]首次将金鸡纳碱及衍生物作为催化剂, 用于三氟丙酮酸乙酯与 NH-吡啶的不对称

傅-克烷基化反应研究(Eq. 29). 在 $-8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, (*9R*)-**L30** (CD)和(*9S*)-**L31** (CN)都呈现出最佳的催化活性和对映选择性, 并分别以优秀产率及对映选择性获得 *R*-和 *S*-构型- α -三氟甲基叔醇. 当 CD 和 CN 中的 C(9)-OH 或喹核碱环上 N 原子分别被 Ac 或 Bn 基团保护后, 立体选择性基本消失; 而且, 若 NH-吡啶被甲基保护后产物同样没有对映选择性. 这些结果表明, CD 和 CN 都是通过协同活化底物来实现高立体选择性的.

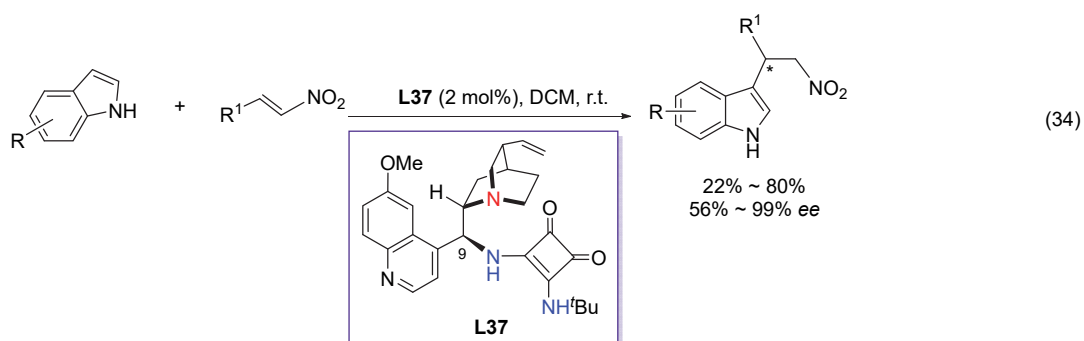
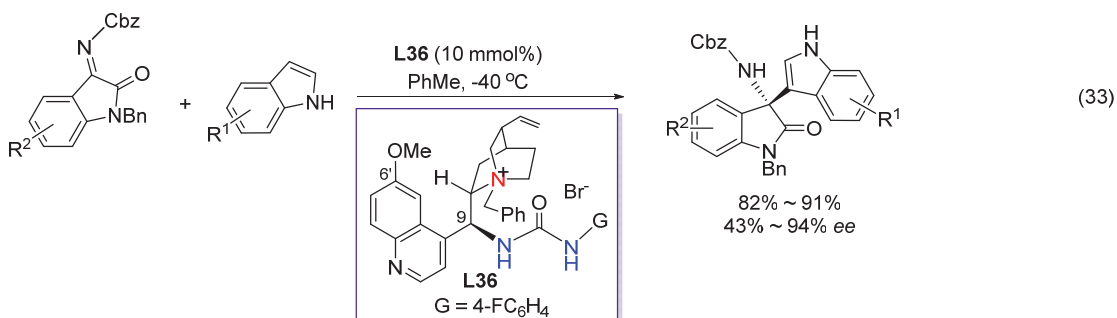
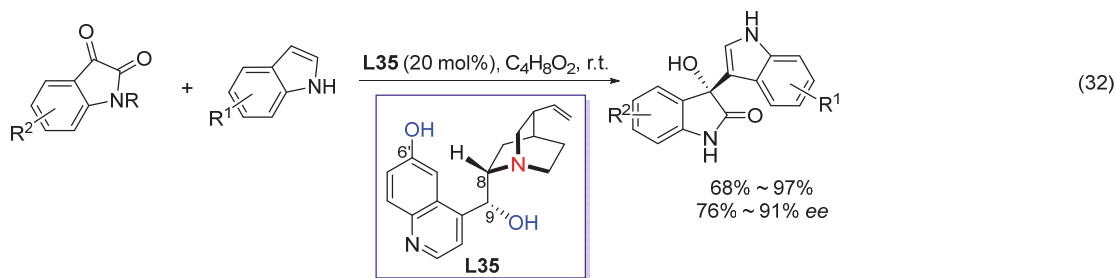
2006 年, Deng 等^[58]尝试用多氢键供体 3,5-双三氟甲基苯硫脲基替代 QD 和 QN 中的 C(9)-OH, 开发出了一对新型对映体(*9R*)-**L32** 和(*9S*)-**L33**, 分别将其用于催化 *N*-Ts(Bs)-保护亚胺与 NH-吡啶的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 30). 结果显示, 10 mol% QD 和 9-OBn-QD 都不能有效活化 *N*-Bs-苯亚胺; 而(*9R*)-**L32** 和(*9S*)-**L33** 不仅协同活化了含不同取代基的 NH-吡啶及 *N*-Ts(Bs)保护芳族亚胺, 而且对酸性条件下极易烯醇化的脂肪族亚胺也同样有效, 并分别以优秀产率及对映选择性获得了 *S*-和 *R*-构型的目标产物.

2007 年, Melchiorre 等^[59]用 C(9)-NH₂-氢化奎宁(*9S*)-**L34** 为催化剂, 研究了弱活性 α,β -不饱和酮与 NH-吡啶的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 31). 实验发现, 当



外源加入 40 mol% 手性 *N*-*boc*-*D*-苯甘氨酸时, (9*S*)-**L34** 中的 C(9)-NH₂ 及喹核碱环上 N 原子均形成了手性铵盐. 此时, 该铵盐呈现出最佳的催化活性及对映选择性, 而且对含不同取代基的底物都有效, 并最终 56%~99% 产率和 70%~96% *ee* 获得手性目标产物. 此外, 当吲哚 NH 被甲基保护后反应很难进行, 表明铵盐的双手性官能团精准地诱导了底物并且能进一步稳定过渡态, 从而实现高立体选择性.

以靛红化合物为亲电试剂的傅-克反应是构建 3-羟基吲哚-2-酮最有效的方法之一, 但到目前为止该类研究还很少. 2010 年, Wang 等^[60]将 6'-OH-奎宁(9*R*)-**L35** 用于靛红与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应研究(Eq. 32). 在最佳反应条件下, QN 或 CD 活化靛红的效果并不理想; 相比之下, (9*R*)-**L35** 却能高效活化多种含不同取代基的靛红, 并以较佳产率(68%~97%)及对映选择性(76%~91% *ee*) 获得含手性季碳的 *R*-构型双吲哚产物. 作者研究催化机理认为, (9*R*)-**L35** 中的 6'-OH 和 9-OH 分别与双氢键受体靛红通过氢键形成稳定的过渡态, 是高催化活性和立体选择性的关键.



2022 年, 段海峰课题组^[61]尝试用(9*S*)-**L33** 和季铵化 QD 活化靛红衍生物 *N*-Cbz-3-吲哚酮亚胺与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应, 但经实验发现反应无法进行; 用季铵化(9*S*)-**L33** 催化该反应时, 尽管产率高达 90% 以上, 立体选择性却较差(<35% *ee*). 通过筛选催化剂, 他们最终探索出一种新型双功能相转移催化剂(9*S*)-**L36**. 结果表明, 仅 10 mmol% (9*S*)-**L36** 就能有效活化含不同取代基的吲哚酮亚胺, 并以 82%~91% 产率及 77%~91% *ee* 获得手性双吲哚产物(Eq. 33). 但 NH-吲哚带有大体积吸电子基时, 立体选择性都有较大幅度的降低(43%~67% *ee*). 作者认为, (9*S*)-**L36** 中脲的氢键位点和季铵中心对于获得良好的催化活性和立体控制都至关重要. 到目前为止, 这是有机小分子催化傅-克烷基化反应以来所需催化剂用量最少的一个报道.

2021 年, Tanyeli 课题组^[62]则设计用优秀的双氢键供体 *N*-叔丁基方酰胺替代 QD 中的 C(9)-OH, 研发出了一种新型催化剂(9*S*)-**L37**, 将其用于探索反式 β -硝基芳烯与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应(Eq. 34). 研究

显示, 尽管(9*S*)-**L37** 对 4-取代苯基烯炔(R¹)的催化活性较低(22%~38%产率), 但立体选择性相对较高(77%~89% *ee*); 与此同时, 对 2-或 3-取代的苯基及杂芳烃基烯炔则呈现出较好的催化效果, 并以最高 80% 产率及 99% *ee* 获得手性目标产物. 催化机理研究表明, 由于(9*S*)-**L37** 中的方酰胺可与氢键受体硝基烯炔形成稳定的双氢键配合物, 利于经喹核碱 N 原子活化的吲哚从 *Re* 面进攻硝基烯炔双键, 从而实现较高选择性的手性诱导.

2.6 硫脲类化合物

硫脲化合物是一类典型的双齿氢键供体, 在氢键供体参与的不对称催化邻域一直占据着主导地位. 早在 1994 年, Curran 等^[63]就提出了以脲和硫脲为骨架的手性催化剂. 随着研究的深入, 又不断涌现出多种类型的手性硫脲分子, 尤其是著名的 Takemoto 手性催化剂, 目前已成功实现了多种不对称有机催化反应^[64]. 近年来, 这类催化剂也被探索用于不对称傅-克烷基化反应, 但还局限于对硝基烯炔这一类亲电试剂的活化反应上.

2005 年, Ricci 课题组^[65]设计了以硫脲为氢键供体、茛满醇为手性单元以及 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ 为吸电子基的新型手性催化剂 **L38**, 并将其用于反式 β -硝基烯炔与 NH-吲哚的不对称傅-克烷基化反应研究(Eq. 35). 实验发现, **L38** 呈现出优异的手性诱导控制, 并以 73%~89% *ee* 获得手性目标产物. 实验还表明, 茛满醇羟基是高催化活性和立体选择性的关键因素. 自此, **L38** 就成为具有代表性的手性硫脲催化剂. 随后, Herrera 课题组^[66-67]又对 **L38** 的催化机理进行了更深入的研究, 他们认为, 茛满醇不仅作为氢键受体与吲哚形成 O...H-N 氢键, 同时还是氢键供体, 与硝基的 O-H...O 氢键大大提高了过渡态的刚性和稳定性(图 2).

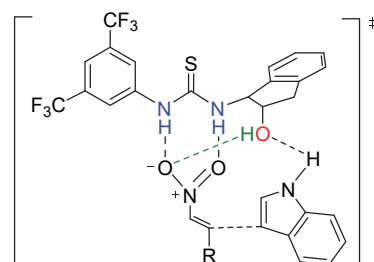


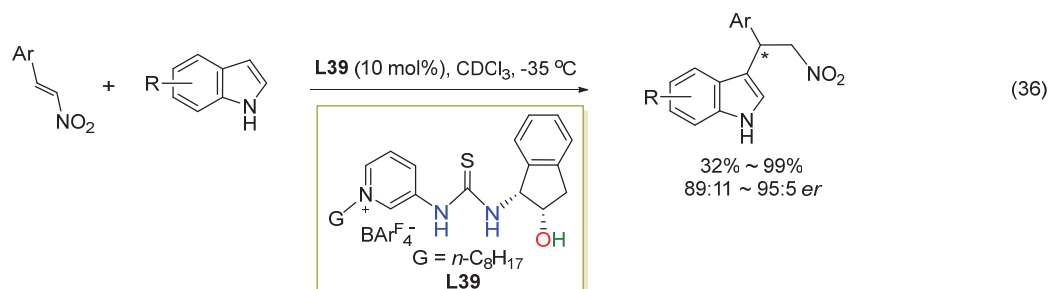
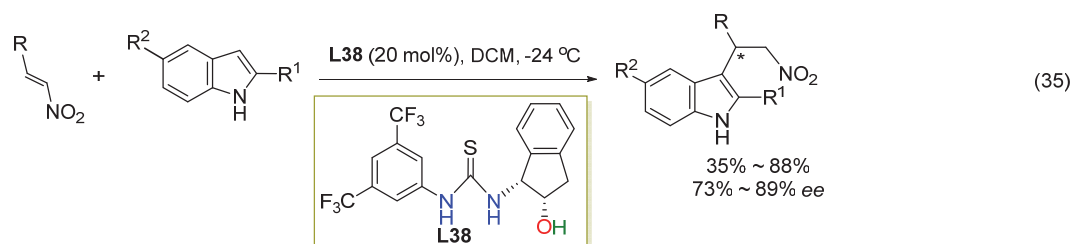
图 2 **L38** 催化 NH-吲哚与反式 β -硝基烯炔的傅-克反应过渡态

Figure 2 Transition state for the **L38**-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of NH-indole with *trans*- β -nitroalkene

2017 年, Kass 等^[68]报道了由吡啶阳离子替代 **L38** 中的吸电子基获得的手性硫脲催化剂 **L39**, 同样用于该反应的催化研究(Eq. 36). 通过考察吡啶的取代基效应对催化剂性能影响, 作者发现 3-(*N*-正辛基)吡啶基使 **L39** 呈现出最佳的催化活性及对映选择性, 并以最高 99% 产率及 95 : 5 *er* 获得手性目标产物; 当吲哚含吸电子基时, 催化活性显著降低(32%~35%). 然而, **L38** 在此催化条件下却难以实现这一反应, 究其原因, 作者认为: **L39** 中的吡啶阳离子较 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ 基团具有更强的吸电子效应, 使硫脲的酸性大大增加, 因而提高了硫脲的氢键供给能力以及过渡态的稳定性.

2.7 酰胺类化合物

近年来, 随着手性有机小分子在不对称催化合成中突飞猛进的发展, 手性酰胺也逐渐引起科学家的重视, 尤其是具有特殊结构的手性方酰胺, 在有机催化反应中表现出高催化活性和手性诱导而备受大家关注^[69], 这是继硫脲催化剂之后又一类优秀的氢键供体催化剂. 相较于硫脲, 方酰胺两个氢键的间距更宽, 与此同时, 方



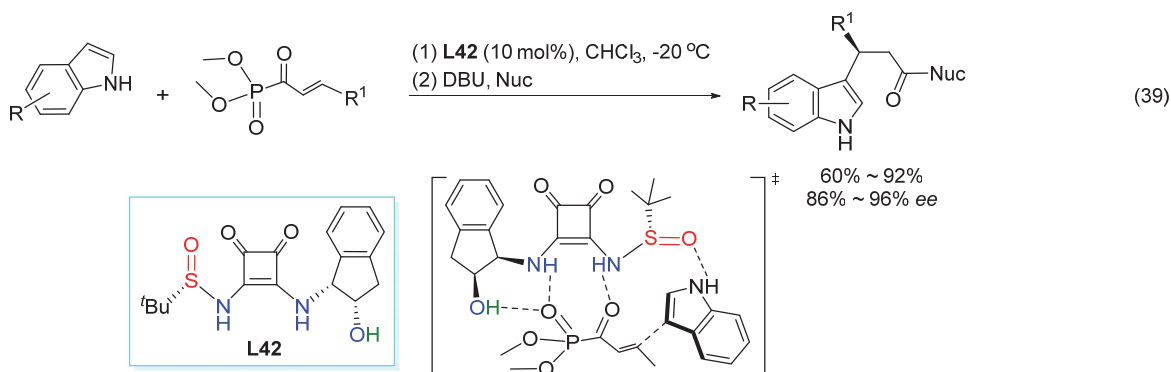
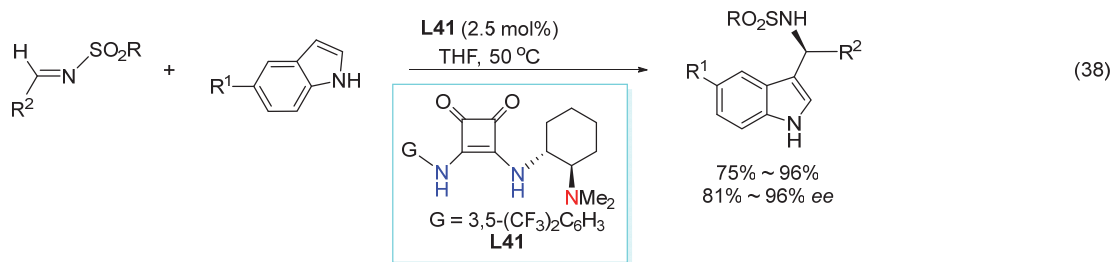
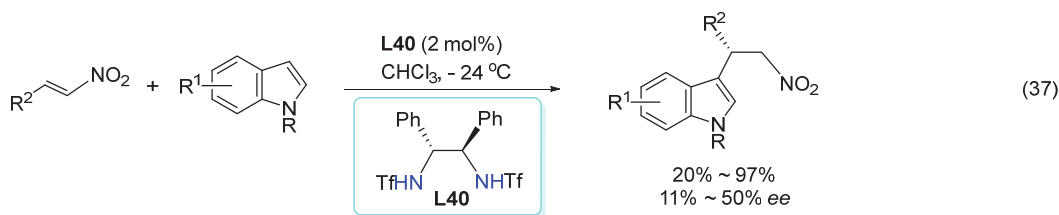
酰胺又是芳香型结构, 双羰基的吸电子效应使其具有更强的氢键供给能力, 因此, 催化反应时对氢键受体的活化能力上有着硫脲催化剂无可比拟的优势^[70].

2005 年, Jørgensen 课题组^[71]以(1*R*,2*R*)-*N,N'*-双三氟甲磺酰基-1,2-二苯基乙二胺(**L40**)为催化剂, 对反式 β -硝基烯烃与吲哚的不对称傅-克烷基化反应进行研究(Eq. 37). 实验发现, 2 mol% **L40** 使含有不同取代基的吲哚与脂肪族及芳香族硝基烯烃顺利完成反应, 且大多数产物的产率达中等及以上(20%~97%), 而对映选择性却不理想(11%~50% *ee*). 虽然 **L40** 是较好的双氢键供体, 但由于分子缺乏刚性, 在活化硝基烯烃过程中难以形成较为稳定的过渡态, 因此不能实现有效的手性诱导控制.

2010 年, 赵劲和 Rawal 课题组^[72]致力于探索新型手性方酰胺催化剂, 并将其用于 *N*-甲苯磺酰基亚胺与 *NH*-吲哚的不对称傅-克烷基化反应研究(Eq. 38). 首先, 作者用方酰胺替代 **L38** 中的硫脲单元, 并将所得手性分子用于催化吲哚与 *N*-甲苯磺酰基苯亚胺反应, 尽管产率高达 90%, 但缺乏立体选择性. 接着, 他们用方酰胺替代 Takemoto 手性催化剂^[64a]中的硫脲单元, 探索出了一

种新型(*R,R*)-环己二胺-方酰胺催化剂 **L41**. 结果显示, 2.5 mol% 的 **L41** 不仅能高效活化含不同取代基的 *N*-甲苯磺酰基苯亚胺, 并以优秀产率(85%~96%)及对映选择性(84%~96% *ee*)获得手性目标产物, 而且对脂肪族亲电试剂 *N*-甲苯磺酰基环己基亚胺也同样有效(75%产率, 81% *ee*).

在不对称有机催化反应中, β,γ -不饱和酰基磷酸酯不仅是酸、酯及酰胺的等价物, 而且是优秀的氢键受体^[70a,73]. 2017 年, 李鑫和 Houk 课题组^[74]用方酰胺和手性叔丁基亚砷基替代 **L38** 中的硫脲单元和 3,5-(CF_3)₂- C_6H_3 , 研发出了一种新型手性亚砷基方酰胺催化剂 **L42**, 成功用其催化了多种 β,γ -不饱和酰基磷酸二甲酯与 *NH*-吲哚的不对称傅-克烷基化反应, 并通过“一锅法”实现高效的亲核取代反应, 以最高 92% 产率及 96% *ee* 获得手性目标产物(Eq. 39). DFT 研究表明, 手性叔丁基亚砷的强吸电子效应使方酰胺酸性增强, 并提高与 β,γ -不饱和酰基磷酸酯的氢键稳定性; 与此同时, 它又是氢键受体, 通过 $\text{O}\cdots\text{H}-\text{N}$ 氢键活化了吲哚. 因此, 手性叔丁基亚砷是 **L42** 实现高催化活性和手性诱导的关键因素^[75].



3 总结与展望

近二十年以来, 由于手性金属配合物和有机小分子催化剂在不对称合成领域的飞速发展, 极大地推动了不对称傅-克反应在合成手性 C(3)-功能化吲哚中的应用, 并取得了巨大突破. 手性金属配合物催化剂主要有 BOX、冯氏配体及 BINOL 与 Lewis 酸配合物, 由于手性 BOX/Lewis 酸配合物能高效活化含强吸电子基的 α,β -不饱和羰基化合物, 因此应用最为广泛; 手性有机小分子催化剂主要是手性磷酸、金鸡纳碱、硫脲及方酰胺等, 其中手性磷酸和金鸡纳碱的应用最为广泛, 主要是针对含强吸电子基的亚胺、硝基烯烃以及不饱和醛、酮化合物的催化反应. 尽管如此, 这两类催化剂目前在进行吲哚 C(3)-位不对称傅-克烷基化反应时仍存在着较大局限性. 例如, 多数催化剂的催化效率和手性控制不理想, 底物的适用范围较窄, 尤其是当吲哚中含有强吸电子基或大体积基团时, 立体选择性往往较差.

毫无疑问, 开发高效、高立体选择性的新型手性催化剂, 特别是发展能提高转化率和对映选择性、拓宽底物范围并实现循环利用的组合型手性有机小分子催化剂是今后研究的重点, 同时也是一个重大的挑战.

References

- [1] (a) Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673.
(b) Roger, J.; Gottumukkala, A. L.; Doucet, H. *ChemCatChem* **2010**, *2*, 20.
(c) Chen, S. P.; Liao, Y. F.; Zhao, F.; Qi, H. R.; Liu, S. W.; Deng, G.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1618.
(d) Leitch, J. A.; Bhonoah, Y.; Frost, C. G. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5618.
(e) Chen, J.; Li, M.; Zhang, J. L.; Sun, W. B.; Jiang, Y. J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3033.
(f) Xu, P.; Duan, X. H. *New J. Chem.* **2021**, *45*, 19425.
- [2] (a) Liu, J.-F.; Jiang, Z.-Y.; Wang, R.-R.; Zheng, Y.-T.; Chen, J.-J.; Zhang, X.-M.; Ma, Y.-B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4127.
(b) Karadeolian, A.; Kerr, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1133.
(c) Zhang, X.; Mu, T.; Zhan, F.; Ma, L.; Liang, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6164.
(d) Wu, W.; Xiao, M.; Wang, J.; Li, Y.; Xie, Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1624.
- [3] (a) Furst, L.; Narayanam, J. M. R.; Stephensen, C. R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1.
(b) DeLorbe, J. E.; Jabri, S. Y.; Mennen, S. M.; Overman, L. E.; Zhang, F.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6549.
(c) Trost, B. M.; Xie, J.; Sieber, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.
(d) Song, J.; Guo, C.; Adele, A.; Yin, H.; Gong, L.-Z. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 3319.
- [4] (a) Angelini, E.; Balsamini, C.; Bartoccini, F.; Lucarini, S.; Piersanti, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5654.
(b) Gao, Y.-H.; Yang, L.; Zhou, W.; Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 114.
(c) Lai, Q. Y.; Liao, R. S.; Wu, S. Y.; Zhang, J. X.; Duan, X. H. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 4069.
(d) Yao, S.-J.; Ren, Z.-H.; Wang, Y.-Y.; Guan, Z.-H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4226.
- [5] (a) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
(b) Poulsen, T. B.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2903.
(c) Sheng, Y.-F.; Zhang, A.-J.; Zheng, X.-J.; You, S.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 605 (in Chinese).
(盛益飞, 张安将, 郑晓建, 游书力, 有机化学, **2008**, *28*, 605.)
(d) You, S.-L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190.
(e) He, Z. R.; Huang, Y. Y.; Francis, V. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 700 (in Chinese).
(何展荣, 黄毅勇, Verpoort Francis, 化学学报, **2013**, *71*, 700.)
- [6] (a) Chen, Y. C.; Xie, Z. F. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, *32*, 462 (in Chinese).
(陈永诚, 解正峰, 有机化学, **2012**, *32*, 462.)
(b) Beletskaya, I. P.; Averin, A. D. *Curr. Organocatal.* **2016**, *3*, 60.
- [7] (a) Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 728.
(b) Jørgensen, K. A.; Johannsen, M.; Yao, S.; Audrain, H.; Thorhauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605.
(c) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.
(d) Evans, D. A.; Downey, C. W.; Hubbs, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8706.
(e) Xu, X. F.; Hu, W.-H.; Doyle, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6392.
(f) Leighty, M. W.; Shen, B.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15233.
(g) Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S. S.; Liu, G. *Science* **2016**, *353*, 1014.
- [8] Zhuang, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.
- [9] Jensen, K. B.; Thorhauge, J.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 160.
- [10] Yin, B.; Wu, Y.; Ma, H.; Ma, X.; Fu, B.; Liu, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 2119 (in Chinese).
(殷伯翰, 吴燕华, 麻红利, 马晓东, 傅滨, 刘吉平, 有机化学, **2015**, *35*, 2119.)
- [11] (a) Zhou, J.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9030.
(b) Zhou, J.; Ye, M.-C.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1309.
- [12] Staleva, P.; Hernández, J. G.; Bolm, C. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 9202.
- [13] Jia, Y.; Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4739.
- [14] Jia, S.-J.; Du, D.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 980.
- [15] Li, N.-K.; Kong, L.-P.; Qi, Z.-H.; Yin, S.-J.; Zhang, J.-Q.; Wu, B.; Wang, X.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3100.
- [16] Trost, B. M.; Ito, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12003.
- [17] (a) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 889.
(b) Trost, B. M.; Terrell, L. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338.
(c) Trost, B. M.; Martínez-Sánchez, S. *Synlett* **2005**, 627.
(d) Trost, B. M.; Weiss, A. H.; Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8.
(e) Trost, B. M.; Hitce, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572.
- [18] Trost, B. M.; Müller, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438.
- [19] Wang, B.-L.; Li, N.-K.; Zhang, J.-X.; Liu, G.-G.; Liu, T.; Shen, Q.; Wang, X.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2614.
- [20] Hua, Y.-Z.; Chen, J.-W.; Yang, H.; Wang, M.-C. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1160.
- [21] (a) Li, Q. H.; Liu, X. H.; Wang, J.; Shen, K.; Feng, X. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4011.
(b) Zhang, X.; Chen, D. H.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *J. Org. Chem.*

- 2007, 72, 5227.
- (c) Qin, B.; Xiao, X.; Liu, X. H.; Huang, J. L.; Wen, Y. H.; Feng, X. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9323.
- (d) Li, X.; Liu, X. H.; Fu, Y. Z.; Wang, L. J.; Zhou, L.; Feng, X. M. *Chem.-Eur. J.* **2008**, 14, 4796.
- (e) Shang, D. J.; Xin, J. G.; Liu, Y. L.; Zhou, X.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 630.
- [22] Liu, Y. L.; Shang, D. J.; Zhou, X.; Zhu, Y.; Lin, L. L.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Org. Lett.* **2010**, 12, 180.
- [23] Hui, Y. H.; Chen, W. L.; Wang, W. T.; Jiang, J.; Cai, Y. F.; Lin, L. L.; Liu, X. H.; Feng, X. M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3174.
- [24] (a) Li, Y.; Li, Z.; Li, X.; Chang, H.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, 34, 693 (in Chinese).
(李英俊, 李志鹏, 李兴, 常宏宏, 魏文珑, 有机化学, **2014**, 34, 693.)
(b) Wang, L.; Li, T.; Perveen, S.; Zhang, S.; Wang, X.; Ouyang, Y.; Li, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202213943.
- [25] Lyle, M. P. A.; Draper, N. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2005**, 7, 901.
- [26] Grach, G.; Dinut, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Gil, R.; Prim, D. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 497.
- [27] Li, Y. S.; Dong, M. Q.; Gao, N. X.; Cao, G. R.; Teng, D. W. *Appl. Organomet. Chem.* **2022**, 36, e6635.
- [28] Liu, L.; Zhao, Q. Y.; Du, F. P.; Chen, H. L.; Qin, Z. H.; Fu, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1874.
- [29] Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 857.
- [30] Ishii, A.; Soloshonok, V. A.; Mikami, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1597.
- [31] Dong, H.-M.; Lu, H.-H.; Lu, L.-Q.; Chen, C.-B.; Xiao, W.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1597.
- [32] (a) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T. W.; Goodman, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6513.
(b) Yuan, Y.; Wang, X.; Li, X.; Ding, K. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 146.
- [33] Blay, G.; Fernández, I.; Pedro, J. R.; Vila, C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2601.
- [34] Tsubogo, T.; Kano, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem.-Asian J.* **2010**, 5, 1974.
- [35] List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395.
- [36] Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- [37] (a) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289.
(b) Pihko, P. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 2062.
(c) Bolm, C.; Rantanen, T.; Schiffrers, I.; Zani, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 1758.
(d) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999.
(e) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744.
(f) Gao, Y.-J.; Yang, L.-H.; Song, S.-J.; Ma, J.-J.; Tang, R.-X.; Bian, R.-H.; Liu, H.-Y.; Wu, Q.-H.; Wang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 8 (in Chinese).
(高勇军, 杨丽华, 宋双居, 马晶军, 唐然肖, 边瑞环, 刘海燕, 吴秋华, 王春, 有机化学, **2008**, 28, 8.)
(g) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2009**, 291, 395.
(h) Terada, M. *Synthesis* **2010**, 1929.
(i) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047.
(j) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 9277.
- [38] Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 589.
- [39] Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.
- [40] Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 292.
- [41] Kang, Q.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484.
- [42] Garcia-García, C.; Ortiz-Rojano, L.; Alvarez, S.; Alvarez, R.; Ribagorda, M.; Carreno, M. C. *Org. Lett.* **2016**, 18, 2224.
- [43] (a) Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4016.
(b) Takahashi, O.; Kohno, Y.; Nishio, M. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 6049.
- [44] Ma, J.; Kass, S. R. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11125.
- [45] Ibáñez, I.; Kaneko, M.; Kamei, Y.; Tsutsumi, R.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *ACS Catal.* **2019**, 9, 6903.
- [46] (a) Su, Y.; Shi, F. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 486 (in Chinese).
(苏亚军, 史福强, 有机化学, **2010**, 30, 486.)
(b) Liu, H.; Cun, L. F.; Mi, A. Q.; Jiang, Y. Z.; Gong, L. Z. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6023.
(c) Wu, H.; He, Y.-P.; Shi, F. *Synthesis* **2015**, 47, 1990.
- [47] Kashikura, W.; Itoh, J.; Mori, K.; Akiyama, T. *Chem.-Asian J.* **2010**, 5, 470.
- [48] Rueping, M.; Bootwicha, T.; Kambutong, S.; Sugiono, E. *Chem.-Asian J.* **2012**, 7, 1195.
- [49] Rueping, M.; Raja, S.; Núñez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 563.
- [50] Hatano, M.; Mochizuki, T.; Nishikawa, K.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2018**, 8, 349.
- [51] (a) Fu, Y.; Xie, J.-H.; Hu, A.-G.; Zhou, H.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *Chem. Commun.* **2002**, 480.
(b) Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 581.
(c) Chung, Y. K.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 2225.
(d) Ćoric, I.; Müller, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 17370.
(e) Xu, F.; Huang, D.; Han, C.; Shen, W.; Lin, X.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 8677.
(f) Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 1365.
(g) Zheng, J.; Cui, W.-J.; Zheng, C.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 5242.
(h) Li, S. Y.; Zhang, J.-W.; Li, X.-L.; Cheng, D.-J.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 16561.
- [52] Li, Y.-P.; Li, Z.-Q.; Zhou, B.-Y.; Li, M.-L.; Xue, X.-S.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *ACS Catal.* **2019**, 9, 6522.
- [53] Deng, X.-F.; Wang, Y.-W.; Zhang, S.-Q.; Li, L.; Li, G.-X.; Zhao, G.; Tang, Z. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2499.
- [54] Jacobsen, E. N.; Markd, I.; Mungall, W. S.; Schreider, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1968.
- [55] (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3726.
(b) Ting, A.; Goss, J. M.; McDougal, N. T.; Schaus, S. E. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 145.
- [56] Zhang, Y.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. M. *Prog. Chem.* **2018**, 30, 491 (in Chinese).
(张宇, 刘小华, 林丽丽, 冯小明, 化学进展, **2018**, 30, 491.)
- [57] Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3086.
- [58] Wang, Y.-Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8156.
- [59] Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaoli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1403.
- [60] Deng, J.; Zhang, S.; Ding, P.; Jiang, H.; Wang, W.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 833.
- [61] Li, J.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 2532.
- [62] Dündar, E.; Tanyeli, C. *Tetrahedron Lett.* **2021**, 73, 153.
- [63] Curran, D. P.; Kuo, L. H. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3259.
- [64] (a) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672.

- (b) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- (c) Hoashi, Y.; Okino, T.; Takemoto, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032.
- (d) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- [65] Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6734.
- [66] Marqués-López, E.; Alcaine, A.; Tejero, T.; Herrera, R. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3700.
- [67] Roca-López, D.; Marqués-López, E.; Alcaine, A.; Merino, P.; Herrera, R. P. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4503.
- [68] Fan, Y.; Kass, S. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13288.
- [69] (a) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- (b) Min, C.; Han, X.; Liao, Z. Q.; Wu, X. F.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2715.
- (c) Albrecht, L.; Dickmeiss, G.; Acosta, F. C.; Rodríguez-Esrich, C.; Davis, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2543.
- (d) Albrecht, L.; Acosta, F. C.; Fraile, A.; Albrecht, A.; Christensen, J.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9088.
- (e) Cornaggia, C.; Manoni, F.; Torrente, E.; Tallon, S.; Connon, S. *J. Org. Lett.* **2012**, *14*, 1850.
- [70] (a) Jiang, H.; Paixão, M. W.; Monge, D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2775.
- (b) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.
- (c) Grayson, M. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4396.
- [71] Zhuang, W.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566.
- [72] Qian, Y.; Ma, G. Y.; Lv, A. F.; Zhu, H.-L.; Zhao, J.; Rawal, V. H. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 3004.
- [73] Pei, C.-K.; Jiang, Y.; Wei, Y.; Shi, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11328.
- [74] Li, Y.; He, C. Q.; Gao, F.-X.; Li, Z.; Xue, X.-S.; Li, X.; Houk, K. N.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1926.
- [75] (a) Johnston, R. C.; Cheong, P. H. Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 5057.
- (b) Asari, A. H.; Lam, Y.; Tius, M. A.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13191.

(Zhao, C.)