

吲哚不对称氢化动态动力学拆分新策略

牛童 周永贵*

(中国科学院大连化学物理研究所 辽宁大连 116023)

A New Dynamic Kinetic Resolution Strategy for Asymmetric Hydrogenation of Indoles

Niu, Tong Zhou, Yonggui*

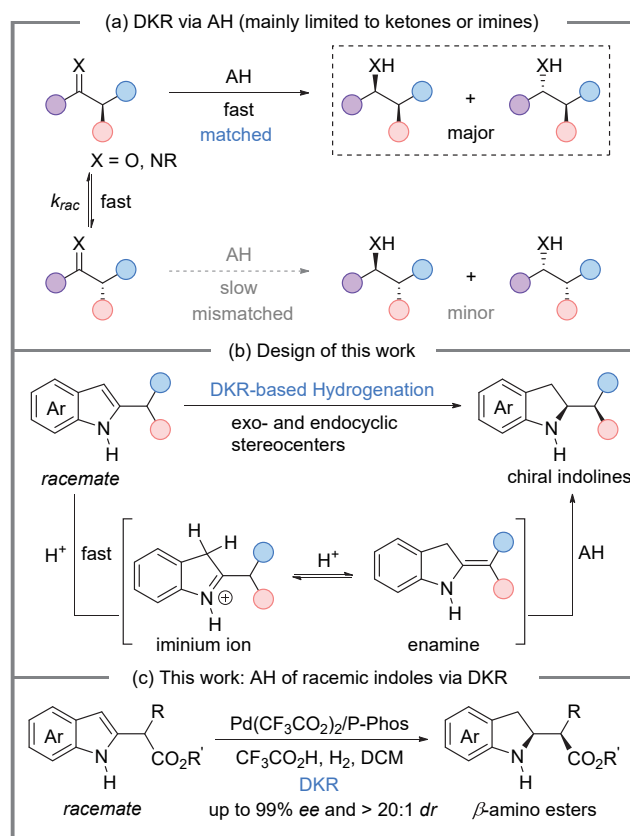
(Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian, Liaoning 116023)

动态动力学拆分(DKR)是一种将手性外消旋体转化为光学纯化合物的策略^[1],其优点在于能够克服传统动力学拆分最大理论产率 50%的限制(Scheme 1a)。目前基于 DKR 策略的不对称氢化^[2-4]主要受限于烯醇化的酮或活化亚胺,其他类型底物的研究则很少。因此,拓宽该策略用于构建更多类型的手性化合物十分必要。

作为药物中的优势骨架,手性氮杂环的构建一直是合成化学的热点。芳香杂环氢化是构建手性氮杂环直接高效的方法^[5-7]。其中,2/3-单取代和 2,3-二取代吲哚的不对称氢化受到了人们的关注。相较于氮上有保护基的吲哚,未保护吲哚高对映选择性氢化更具挑战性。经过努力,周永贵课题组^[8]发展了基于布朗斯特酸活化的钯催化吲哚不对称氢化策略,成功实现 2,3-二取代吲哚氢化反应的对映选择性和非对映选择性控制。但是目前报道的工作只能选择性构建具有环内手性中心的吲哚啉。

针对上述挑战,深圳理工大学/中国科学院深圳先进技术研究院殷勤课题组^[9]发展了一种基于 DKR 的吲哚不对称氢化新策略(Scheme 1b)。在吲哚的 C2 位引入易消旋化取代基如烷氧羰基后,通过基于 DKR 的不对称氢化,可得到同时具有环内和环外相邻手性中心的吲哚啉(Scheme 1c),此前,外消旋 2-取代吲哚的高效不对称氢化未见报道,并且这类吲哚的 DKR 新策略也未被建立和验证。

首先,作者在确定光学纯的吲哚-2-乙酸酯 **1a** 在三氟乙酸中可快速消旋化的基础上,以消旋的 **1a** 为模型底物,对酸、配体及溶剂等反应条件进行筛选和考察。通过条件优化,能以 89%的收率、94%的 *ee* 以及大于 20:1 的非对映选择性得到目标产物。



图式 1 研究背景及工作设计

Scheme 1 Research background and design of the work

基于上述条件优化,作者对底物适用范围进行考察,结果表明其底物适用范围广(Scheme 2)。在底物中引入不同取代基后均能够以优异的收率和立体选择性得到目标产物。另外,作者还顺利合成了 γ -氨基酯 **2j**。

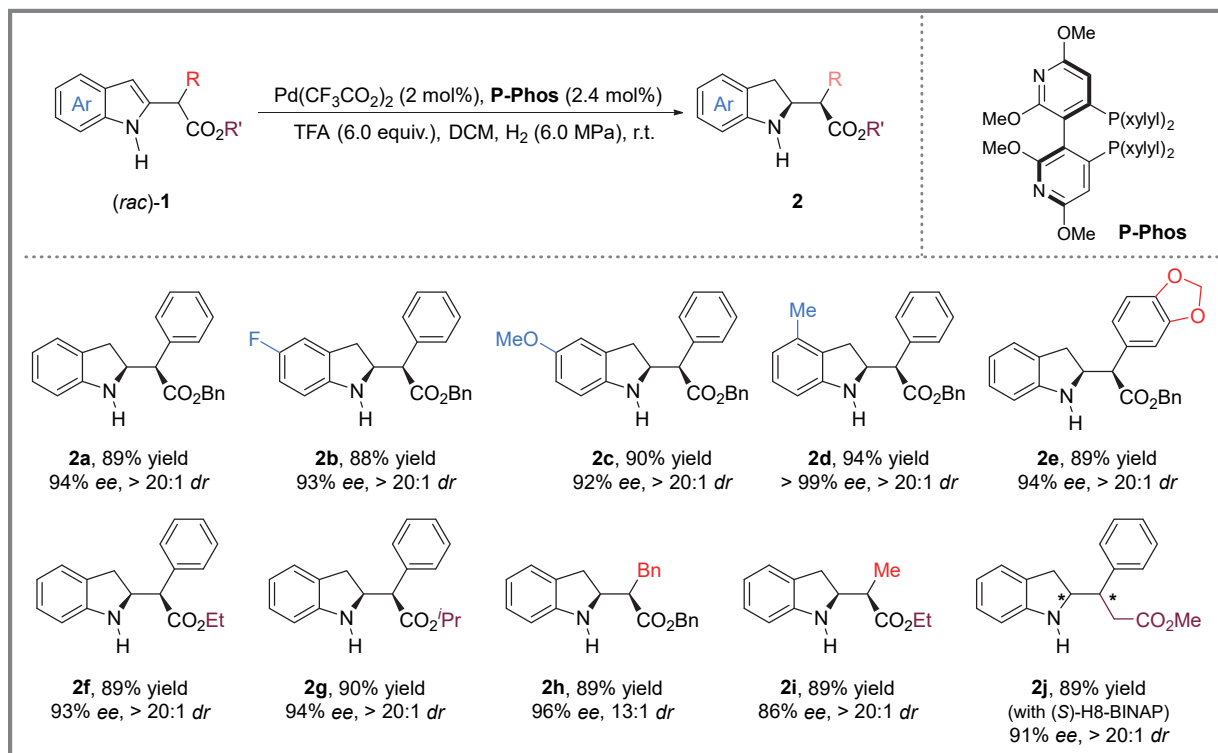
经过机理研究,作者推测反应的机理如 Scheme 3

* Corresponding author. E-mail: ygzhou@dicp.ac.cn. Published online April 16, 2024.

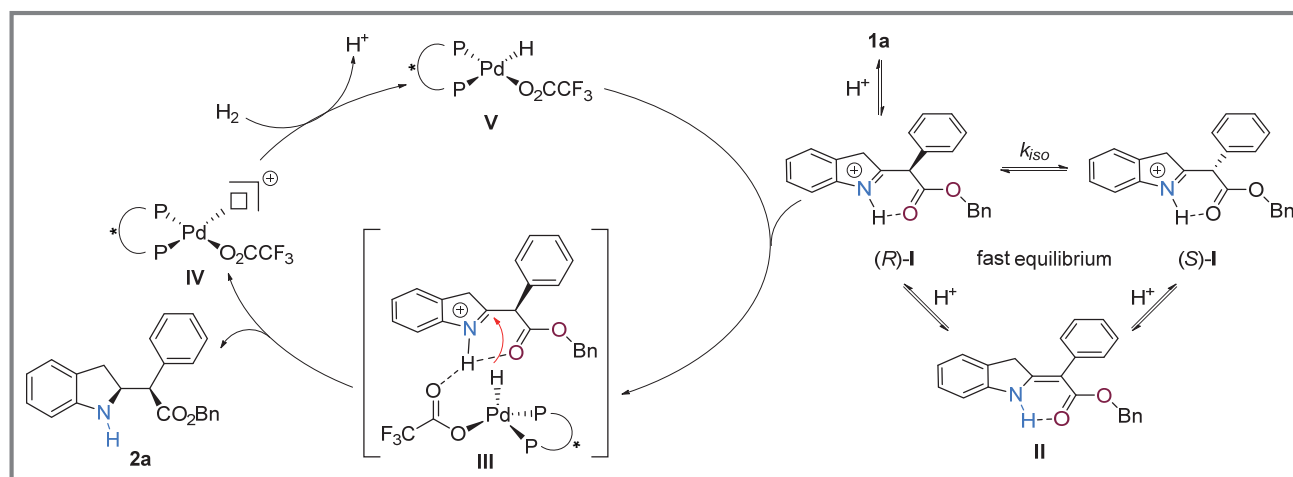
所示. 首先, 消旋的吲哚 **1a** 经历快速质子化, 产生一对异构体 *(R)*-**I** 和 *(S)*-**I**, 它们通过烯胺 **II** 迅速互变异构化. 在 Pd-H 物种 **V** 作用下, *(R)*-**I** 被选择性地还原为产物 **2a**. 此外, 作者推测亚胺离子和烷氧羰基之间存在氢键, 可以形成有利于非对映选择性识别的刚性六元环结构, 因

此能够得到具有高非对映选择性的产物.

综上所述, 该工作将 DKR 策略巧妙地应用于吲哚的不对称氢化, 合成一系列具有环内和环外相邻手性中心的吲哚啉化合物, 为药物研发提供了潜在的物质基础. 同时, 也为研究其他芳杂环的类似转化提供了思路.



图式 2 底物适用范围
Scheme 2 Scope of the substrates



图式 3 反应机理
Scheme 3 Reaction mechanism

References

- [1] Huerta, F. F.; Minidis, A. B. E.; Bäckvall, J. E. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, 30, 321.
- [2] Bin, H.-Y.; Cheng, L.; Wu, X.; Zhu, C.-L.; Yang, X.-H.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 7793.
- [3] Chen, M.-W.; Cai, X.-F.; Chen, Z.-P.; Shi, L.; Zhou, Y.-G. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12526.
- [4] Zhang, L.; Wang, Z.; Han, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 15565.

- [5] Lückemeier, L.; Pierau, M.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, 52, 4996.
- [6] Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2557.
- [7] Lu, S.-M.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *Chin. J. Org. Chem.* **2005**, 25, 634 (in Chinese).
- (卢胜梅, 韩秀文, 周永贵, 有机化学, **2005**, 25, 634.)
- [8] Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Li, W.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 8909.
- [9] Rong, N.; Zhou, A.; Liang, M.; Wang, S.-G.; Yin, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 5081.

(Cheng, F.)