

2-取代的 3*H*-吲哚-3-酮类化合物参与的 C2 位手性吲哚啉-3-酮类化合物的不对称合成研究进展

乔秀秀 李倩 赵世娜 魏瑞琪
马桃 何永辉* 赵晓静*
(云南民族大学民族医药学院 昆明 650504)

摘要 含有 2,2-二取代吲哚啉-3-酮类骨架的化合物在天然产物、手性药物等诸多领域有着广泛应用. 通过不对称催化高效构建 2,2-二取代吲哚啉-3-酮类化合物受到越来越广泛的关注. 综述了近些年国内外在以 2-取代的 3*H*-吲哚-3-酮类化合物为底物的不对称催化合成 2,2-二取代吲哚啉-3-酮类化合物方面取得的研究进展, 主要从不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应、Mannich 反应、*aza*-Diels-Alder 反应、*aza*-Henry 反应、*aza*-Morita-Baylis-Hillman 反应以及其他反应等方面进行讨论, 为今后不对称合成 C2 季碳中心吲哚啉-3-酮类化合物研究提供参考.

关键词 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮; 不对称催化; C2 季碳中心吲哚啉-3-酮

Research Progress in Asymmetric Synthesis of C2 Chiral Indolin-3-ones Involving 2-Substituted-3*H*-indol-3-ones

Qiao, Xiu-Xiu Li, Qian Zhao, Shi'na Wei, Ruiqi
Ma, Tao He, Yong-Hui* Zhao, Xiao-Jing*
(School of Ethnic Medicine, Yunnan Minzu University, Kunming 650504)

Abstract Compounds containing 2,2-disubstituted indoline-3-one skeletons are widely used in many fields such as natural products and chiral drugs. The efficient construction of 2,2-disubstituted indolin-3-ones by asymmetric catalysis has attracted more and more attention. The research progress in the asymmetric synthesis of 2,2-disubstituted indolin-3-ones using 2-substituted indolin-3-ones as substrates in recent years is reviewed, including asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reaction, Mannich reaction, *aza*-Diels-Alder reaction, *aza*-Henry reaction, *aza*-Morita-Baylis-Hillman reaction and other reactions. It provides a reference for the future asymmetric synthesis of C2 quaternary carbon center indolin-3-one compounds.

Keywords 2-aryl-3*H*-indol-3-ones; asymmetric catalysis; C2-quaternary indolin-3-ones

含有 C2 季碳中心吲哚啉-3-酮类骨架是许多天然生物碱中的重要结构单元^[1], 如在十字花科植物菘蓝的叶片中提取分离得到的 Isatisine A 及其衍生物 Isatisine A acetone (图 1)显示出中等的抗人类免疫缺陷病毒-1 (HIV-1)活性及一定的 C8166 人 T 细胞性白血病细胞毒性^[2]. 此外 C2 手性季碳吲哚啉-3-酮结构骨架同样广泛存在于具有生物活性的药物分子中, 如 Mitragynine pseudoinoxyl 是天然生物碱 Mitragynine 的氧化重排产物, 也是镇痛活性化合物 7-Hydroxymitragynine 在人体

血浆的代谢物, 它通过作用于 μ 阿片受体和 δ 阿片受体表现出较 mitragynine 和 7-HMG 更强的镇痛作用, 由于其有效改善了吗啡依赖性小鼠的戒断反应, 因而具有潜在的临床应用价值^[3].

不对称合成是指在反应过程中因受分子内或分子外的手性环境影响, 试剂向反应物某对称结构的两侧进攻, 进而在形成化学键时表现出差异化, 得到不等量的立体异构体的混合物, 具有光学活性. 不对称催化是用少量手性催化剂将大量潜手性底物转化为具有特定构

* Corresponding authors. E-mail: heyonghui@ymu.edu.cn; zhaoxj@ymu.edu.cn

Received October 16, 2024; revised November 26, 2026; published online December 5, 2024.

Project supported by the Yunnan Fundamental Research Projects (No. 202401AT070041) and the Scientific Research Fund of Education Department of Yunnan Province (Nos. 2024J0564, 2024Y456).

云南省基础研究计划(No. 202401AT070041)和云南省教育厅科学研究基金(Nos. 2024J0564, 2024Y456)资助项目.

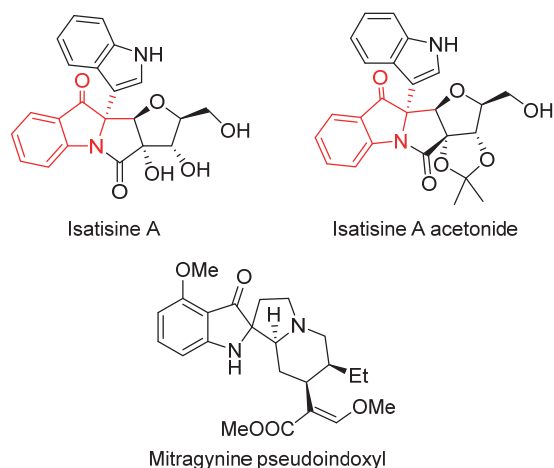


图1 含C2手性季碳吲哚啉-3-酮结构的天然产物分子
Figure 1 Natural product molecules containing C2 chiral quaternary carbon indoline-3-one structure

型的光学活性产物的反应过程,能够实现手性增值,是最有效的不对称合成途径之一.在药物合成和天然产物全合成中,不对称合成是手性结构创造的关键方法和手段,具有十分重要的地位.

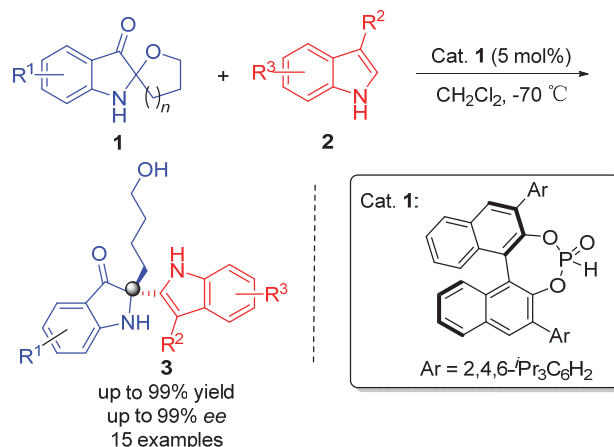
目前有多种策略包括通过2-取代吲哚的氧化及环化反应构筑2,2-二取代吲哚啉-3-酮类化合物,但在目前已报道的2,2-二取代吲哚啉-3-酮的不对称合成方法中,吲哚-3-酮类化合物的加成反应最为常见,由于其结构中的C=N与C=O键的相互作用较一般的C=N键更为活泼,更易接受亲核试剂的进攻,在C2位形成季碳中心,进而合成2,2-二取代吲哚啉-3-酮类化合物.由于含有C2季碳中心的2,2-二取代吲哚啉-3-酮类化合物是一类极其重要的生物活性骨架,且无相关综述报道该类手性化合物的合成,因此本文在前人研究报道的基础上,同时结合本课题组的工作,综述了以2-取代的3*H*-吲哚-3-酮类化合物为底物参与的不对称*aza*-Friedel-Crafts反应、不对称Mannich反应、不对称*aza*-Diels-Alder反应、不对称*aza*-Henry反应、不对称*aza*-Morita-Baylis-Hillman反应以及其他反应的研究新进展.

1 不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应

不对称Friedel-Crafts反应是芳香族化合物与醛、酮、活化烯烃及亚胺等反应构建C—C键最有效的方法之一,提供了合成手性芳基衍生物的直接途径,并可以生成不易形成的手性苄胺^[4].吲哚-3-酮类化合物的不对称*aza*-Friedel-Crafts反应是构建2,2-二取代吲哚啉-3-酮类化合物的常用合成方法,在近10年的发展,进攻吲哚-3-酮类化合物的亲核试剂已经不局限于吲哚和吡咯,萘酚和5-氨基吡唑等化合物也得到了报道.

2011年,游书力课题组^[5]以手性磷酸为催化剂,通

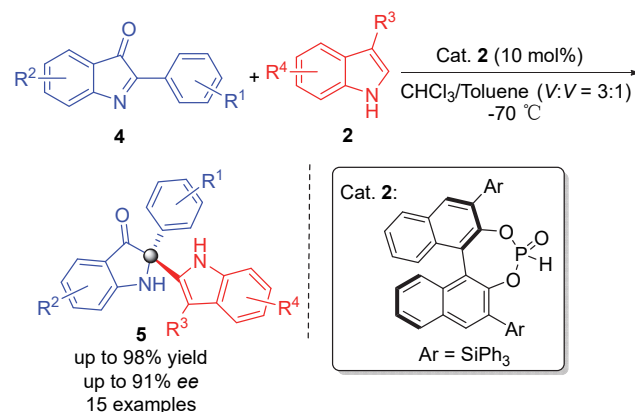
过螺环吲哚啉-3-酮在酸性环境下原位生成的3*H*-吲哚-3-酮类化合物与吲哚的*aza*-Friedel-Crafts烷基化反应(Scheme 1),构建了手性2,2-二取代吲哚啉-3-酮,表现出优异的产率和*ee*值.将产物的游离羟基衍生化得到的化合物结构存在于天然产物isatisine A中,为isatisine A及其衍生物的全合成提供了思路.



图式1 螺环吲哚啉-3-酮和吲哚的不对称*aza*-Friedel-Crafts反应

Scheme 1 Asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reaction of spiroindolin-3-ones with indoles

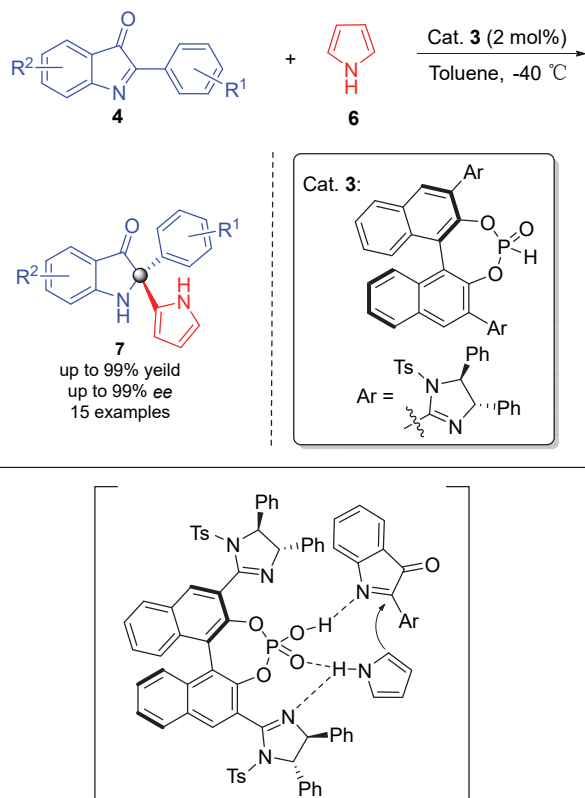
同年,Rueping课题组^[6]报道了新的对映选择性Brønsted酸催化的2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮与吲哚的不对称*aza*-Friedel-Crafts反应(Scheme 2).在温和的条件下,该有机催化反应首次合成了光学活性的吲哚啉酮衍生物,在温和的反应条件下,实现了高产率和优异的对映选择性(高达91% *ee*).然而当使用*N*-甲基吲哚作为底物时,产物的对映选择性显著降低,表明吲哚游离N—H与手性Brønsted酸催化剂的作用对于反应的立体选择性至关重要.



图式2 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮和吲哚的不对称*aza*-Friedel-Crafts反应

Scheme 2 Asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reaction of 2-aryl-3*H*-indole-3-ones and indoles

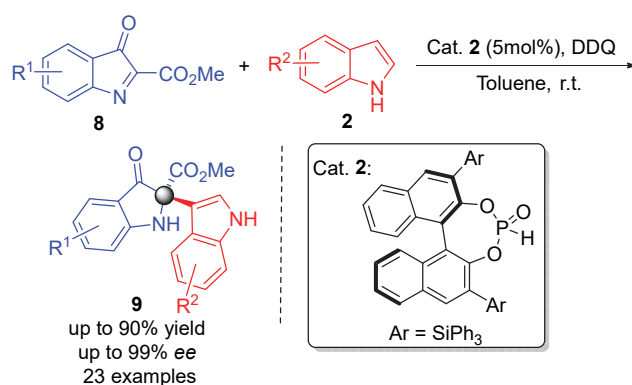
2016 年, Nakamura 课题组^[7]报道了 2-芳基-3H-吡啶-3-酮与吡咯的对映选择性 *aza*-Friedel-Crafts 反应, 并开发了具有手性咪唑啉基团的 1,1-双-2-萘酚(BINOL)衍生磷酸催化剂, 得到了具有良好的产率和对映选择性的产物. 这些手性催化剂可以通过柱层析法进行单步分离回收, 无需进一步纯化即可重复使用. 并且在实验研究的基础上, 提出了一种可能的过渡态来解释不对称诱导的起源, 作者认为催化剂可以通过氢键提高反应物的活性(Scheme 3).



图式 3 2-芳基-3H-吡啶-3-酮和吡咯的不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应

Scheme 3 Asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reaction of 2-aryl-3H-indol-3-ones with pyrroles

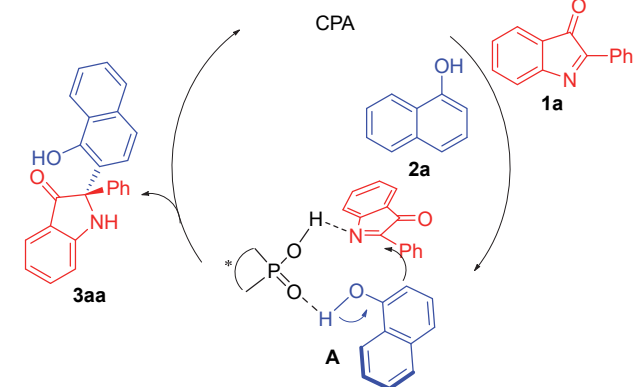
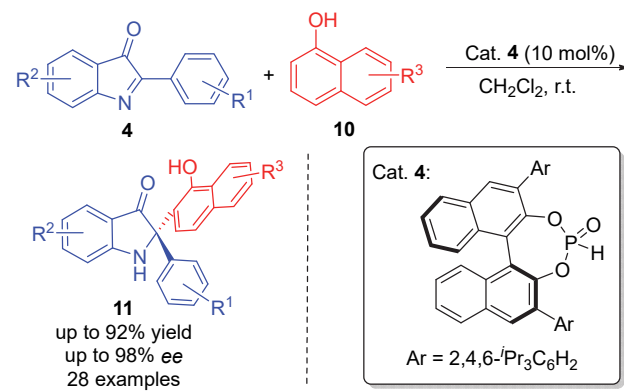
2018 年, Reddy 课题组^[8a]采用二氯二氟基苯醌(DDQ)和手性磷酸双作用下的吡啶-3-酮-2-羧酸酯和吡啶的 *aza*-Friedel-Crafts 反应(Scheme 4), 以良好的收率得到了手性吡啶-3-基-3-吡啶-2-羧酸酯衍生物, *ee* 值高达 99%. 随后采用吡啶-3-酮与吡啶酮的 Mannich 加成反应, 得到了具有相邻手性季碳中心的异二聚体, 并以该方法完成了天然产物(+)-trigonoliimine C 中间体的合成, 达到了 70%的产率和 91%的 *ee* 值. 值得一提的是, 何延红课题组^[8b-8c]利用绿色化学策略原位氧化 2-芳基吡啶, 从而合成了一系列手性 C2-季碳吡啶-3-酮类化合物.



图式 4 吡啶-3-酮-2-羧酸酯与吡啶的不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应

Scheme 4 Asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reaction of indole-3-one-2-carboxylate with indole

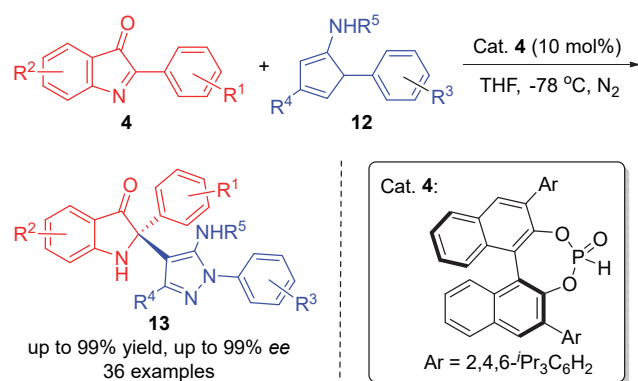
2023 年, 本课题组^[9]以手性磷酸为催化剂, 实现了萘酚和苯酚与 2-芳基-3H-吡啶-3-酮的不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应(Scheme 5), 该反应对吸电子基的耐受性较好, 实现了高产率(92%)和优异的对映选择性(98% *ee*)地得到了 C2 位具有季碳手性中心的吡啶-3-酮衍生物. 该报道指出较高的产率和对映选择性归因于手性磷酸提供的两个氢键和 π - π 相互作用.



图式 5 2-芳基-3H-吡啶-3-酮和萘酚的不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应

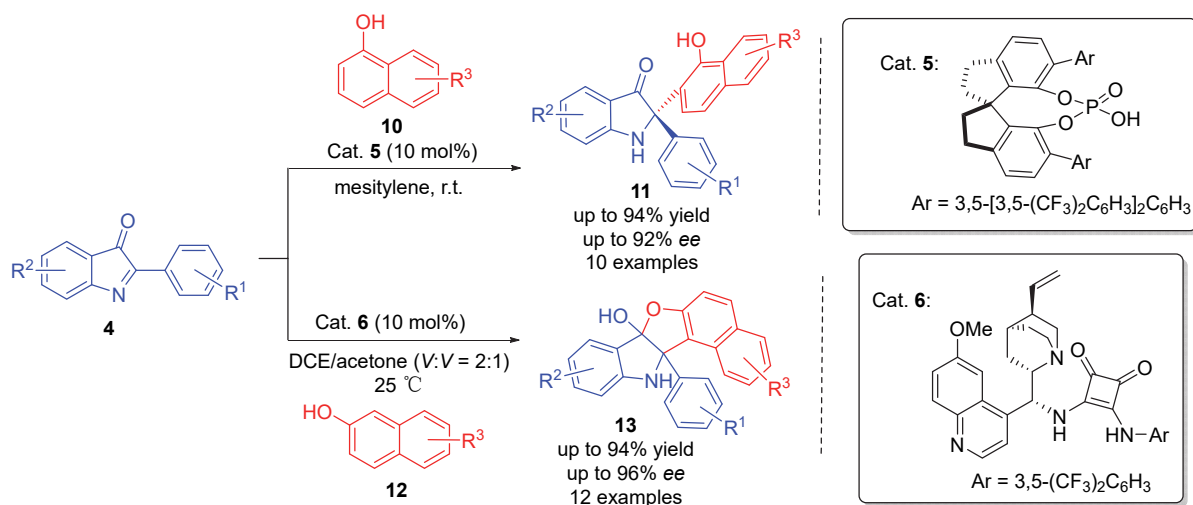
Scheme 5 Asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reaction of 2-aryl-3H-indol-3-ones with naphthols

同年, 本课题组^[10]同样以手性磷酸为催化剂, 以 5-氨基吡唑衍生物和 2-芳基-3*H*-吡啶-3-酮通过 *aza*-Friedel-Crafts 反应构筑了吡唑基 C2-季碳吡啶-3-酮, 对于 5-氨基吡唑具有的合成多功能性, 该反应实现了高区域选择性, 高达 99% 的产率和 99% 的 *ee* 值 (Scheme 6). 同时, 在反应的应用性上, 成功进行了克级规模的合成, 其产率和对映选择性并没有下降, 并且该反应在衍生化过程制备出一种硫脲催化剂, 证明了该反应的实用性.



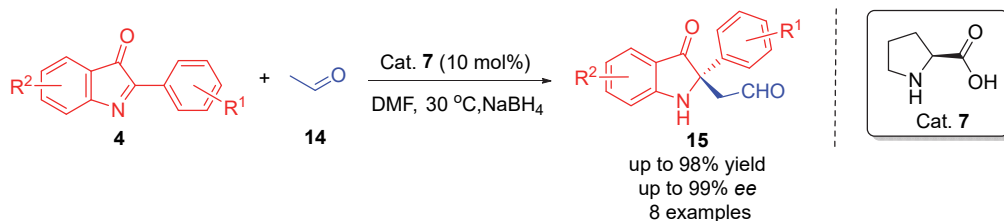
图式 6 2-芳基-3*H*-吡啶-3-酮和 5-氨基吡唑的不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应

Scheme 6 Asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reaction of 2-aryl-3*H*-indol-3-ones with 5-aminopyrazoles



图式 7 2-芳基-3*H*-吡啶-3-酮与 1-和 2-萘酚的不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应

Scheme 7 Asymmetric *aza*-Friedel-Crafts reactions of 2-aryl-3*H*-indol-3-ones with 1- and 2-naphthol



图式 8 *L*-脯氨酸催化的 3*H*-吡啶-3-酮和醛酮的不对称 Mannich 反应

Scheme 8 *L*-Proline-catalyzed asymmetric Mannich reaction of 3*H*-indole-3-ones with aldehydes and ketones

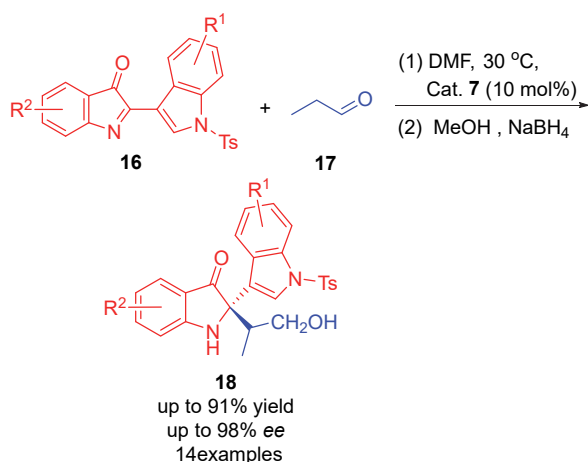
2023 年, 马军安课题组^[11]同样以 2-芳基-3*H*-吡啶-3-酮与 1-萘酚和 2-萘酚衍生物为底物, 通过螺环手性磷酸和含奎宁的方酰胺作为有机催化剂, 催化不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应, 以高产率和高对映选择性分别形成了两类结构不同的手性化合物, 2-(羟基萘基)-吡啶-3-酮和四氢呋喃吡啶酮 (Scheme 7).

2 不对称 mannich 反应

自从 1917 年卡尔-曼尼希发现 mannich 反应后, mannich 反应成为最经典构建 β -氨基酮或 β -氨基酯化合物的方法之一, 手性 β -胺片段结构是许多具有药物和生物活性的天然产物分子的重要结构片段^[12]. 在合适的手性催化剂作用下, 可以实现手性增值合成光学活性的 β -氨基羰基化合物, 从而缩短许多天然产物、药物中间体的合成步骤^[13].

2011 年, 谢志翔课题组^[14]使用 *L*-脯氨酸催化剂催化 3*H*-吡啶-3-酮化合物与醛或酮的不对称 Mannich 反应 (Scheme 8), 以较高的产率和中等至优异的对映选择性得到了一系列 2,2-吡啶-3-酮类化合物. 其中化合物 3*h* 通过一系列的衍生化得到了全合成 Hinckdentine A 生物碱的前体.

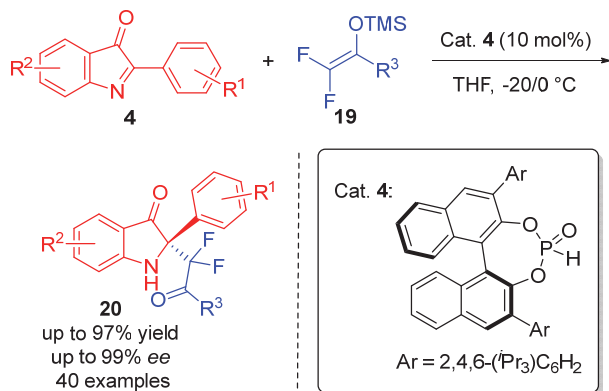
2012 年, Rueping 课题组^[15]报道了 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮与脂肪醛的不对称 Mannich 反应(Scheme 9), 该反应对于 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮底物适应性较好, 但是对于脂肪醛, 随着碳链的增长, 产率和 *ee* 值有所下降. 该方法的合成实用性体现在采用 2-(2-溴苯基)-3*H*-吲哚-3-酮与乙醛合成了具有挑战性的 hinckdentine A 中间体, 并且具有良好的对映选择性.



图式 9 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮和简单醛酮的不对称 Mannich 反应

Scheme 9 Asymmetric Mannich reaction of 2-aryl-3*H*-indol-3-ones with simple aldehydes and ketones

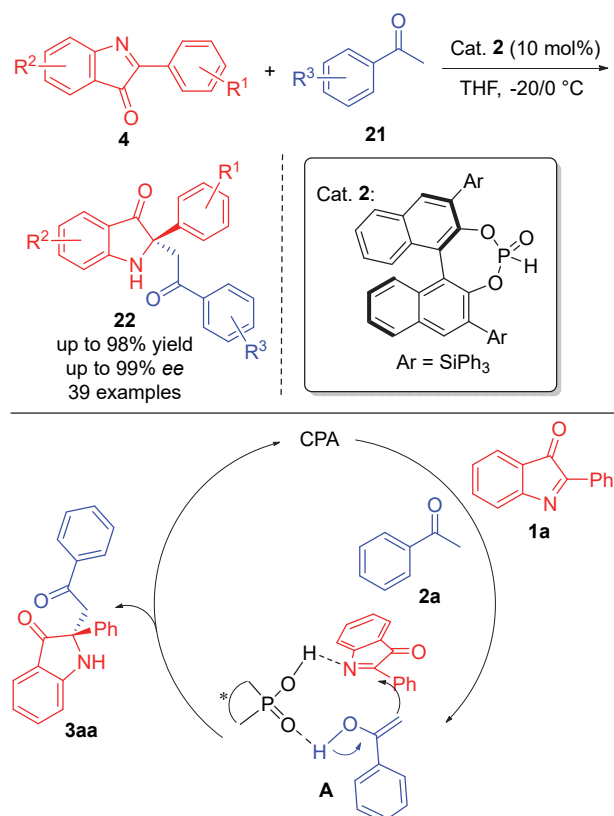
2017 年, 马军安课题组^[16]使用手性 Brønsted 酸催化的不对称 Mannich 反应(Scheme 10), 实现了 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物与二氟烯醇硅醚的反应, 以高达 97% 的收率和 98% 的 *ee* 值, 对映选择性地合成了一系列具有季碳手性中心的新型二氟烷基化吲哚-3-酮类化合物. 文章在机理部分指出, 高对映选择性可能是由于催化剂的 OH 键与 3*H*-吲哚-3-酮形成氢键作用, 产生的手性环境使 C=N 的 *Si* 面更易受到烯醇硅醚的进攻.



图式 10 手性磷酸催化构建二氟烷基化吲哚-3-酮

Scheme 10 Construction of difluoroalkylated indolin-3-ones by chiral phosphoric acid catalysis

2018 年, 马军安课题组^[17]再次报道了 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物与简单苯乙酮的不对称 Mannich 反应(Scheme 11), 该反应同样使用手性磷酸为催化剂, 达到了 98% 的产率和高达 99% 的 *ee* 值, 并且芳酮及脂肪酮在该反应体系均耐受. 该反应通过氢键相互作用同时活化环状 C-酰亚胺和烯醇化酮, 创造了一个手性环境, 其中形成的烯醇中间体优先进攻 C=N 基团的 *Si* 面, 从而控制反应的立体选择性.



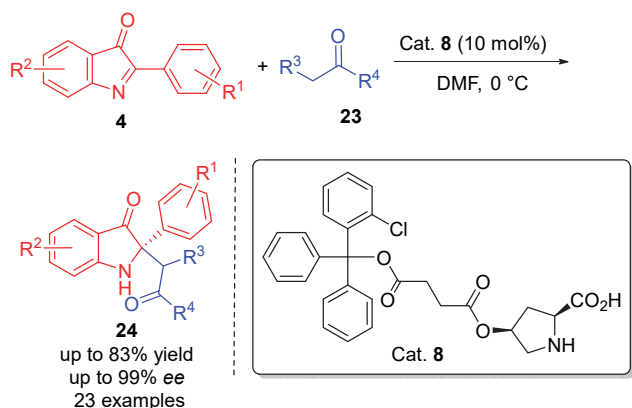
图式 11 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮和苯乙酮的不对称 Mannich 反应

Scheme 11 Asymmetric Mannich reaction of 2-aryl-3*H*-indol-3-ones with acetophenones

2022 年, 何彬课题组^[18]以 2-氯三苯甲基树脂固载 4-羟脯氨酸为原料, 开发了一种简单、新型的固载有机催化剂, 并将其用于 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物与醛、酮的不对称 Mannich 反应(Scheme 12). 以高达 83% 的收率、优异的非对映选择性(高达 20:1)和优异的对映选择性(高达 99% *ee*), 合成了一系列 C2-季碳吲哚-3-酮类化合物. 此外, 该催化剂可以通过简单的过滤回收, 重复使用于不对称 Mannich 反应, 而催化效率并没有明显的损失.

3 不对称 aza-Diels-Alder 反应

不对称 aza-Diels-Alder 反应是含有氮杂原子的底物

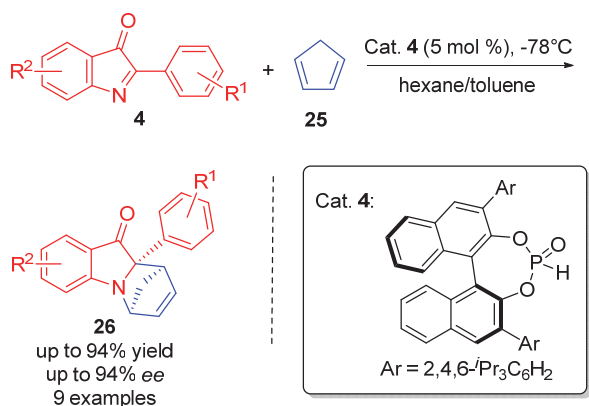


图式 12 新型催化剂催化的吲哚-3-酮类化合物与醛、酮的不对称 Mannich 反应

Scheme 12 Asymmetric Mannich reaction of indole-3-ones with aldehydes and ketones catalyzed by new catalysts

作为双烯体或亲双烯体发生环加成反应, 是用于构建含氮六元环, 如四氢喹啉和哌啶类等具有光学活性的天然产物或小分子骨架的一类高效且具有原子经济性的方法^[19]. 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物发生的不对称 *aza*-Diels-Alder 反应都是由手性小分子催化剂催化的, 这是由于其具有较高的催化效率和较低的催化剂负载量, 特别是手性磷酸催化可以通过氢键活化与底物中含氮部分或其他杂原子部分相互作用, 降低两个底物的 HOMO 轨道与 LUMO 轨道之间的能量差, 使反应更容易发生, 从而表现出较好的催化活性和立体选择性.

2012 年, Rueping 课题组^[20]首次报道了 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物与环戊二烯在手性 Brønsted 酸的催化下的不对称 *aza*-Diels-Alder 反应, 以高产率(94%)、优异的对映选择性(94% *ee*)和非对映选择性得到了相应的氮杂四环化合物(Scheme 13). 文章表明手性 BINOL 衍生的磷酸二酯是可以作为富电子二烯参与[4+2]环加成

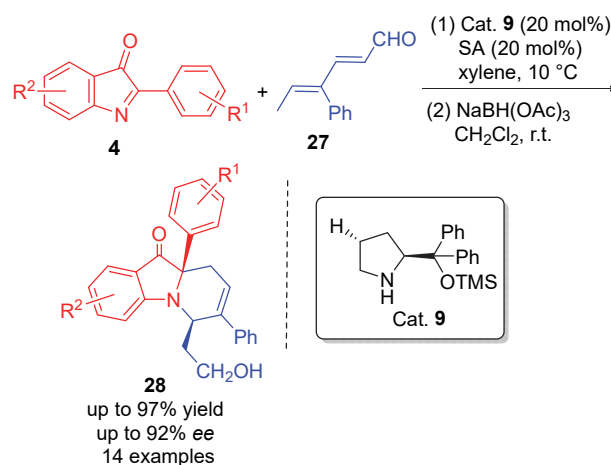


图式 13 Brønsted 酸催化 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮与环戊二烯的不对称 *aza*-Diels-Alder 反应

Scheme 13 Asymmetric *aza*-Diels-Alder reaction of 2-aryl-3*H*-indol-3-ones with cyclopentadiene catalyzed by Brønsted acid

反应的高效催化剂, 还展示了这些手性 Brønsted 酸在不对称 *aza*-Diels-Alder 反应中的高潜力.

2013 年, 陈应春课题组^[21]使用有机小分子催化剂手性仲胺和水杨酸协同催化 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物与 2,4-二烯醛的对映选择性的 *aza*-Diels-Alder 反应(Scheme 14), 在二氯甲烷中通过 NaBH(OAc)₃ 还原, 以高产率(高达 97%)、高对映选择性(高达 92% *ee*)和优异的非对映选择性(*exo/endo* > 19 : 1)得到相应的醇, 提供了一种有效的方法来获得具有四元手性中心的多功能三环多氢吡啶[1,2-*a*]-吲哚骨架. 并且在与氮杂环加成物的衍生化转化中观察到有趣的卡宾催化, 可以构建具有高分子复杂性的手性材料, 在合成化学和药物化学中有潜在应用.

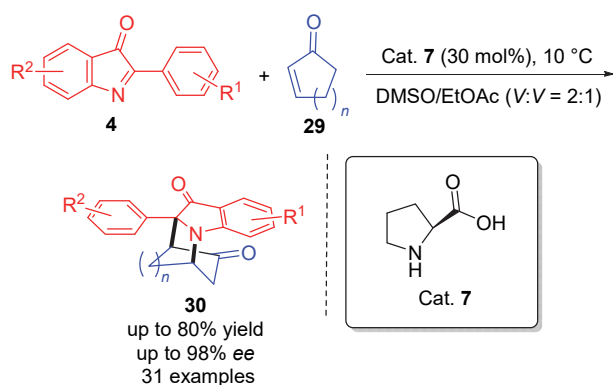


图式 14 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮与 2,4-二烯醛的不对称 *aza*-Diels-Alder 反应

Scheme 14 Asymmetric *aza*-Diels-Alder reaction of 2-aryl-3*H*-indol-3-ones with 2,4-dienals

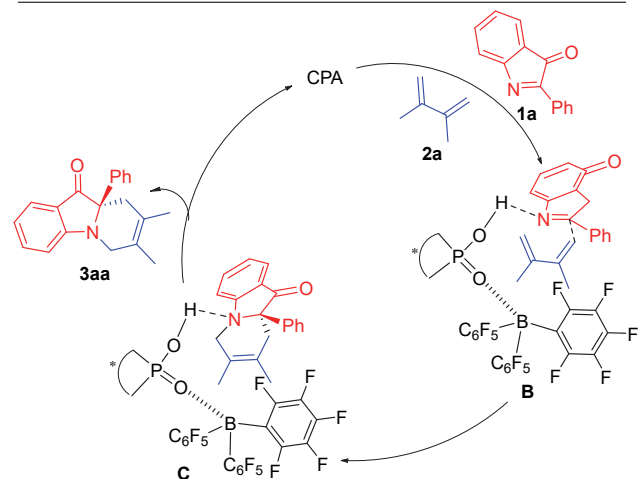
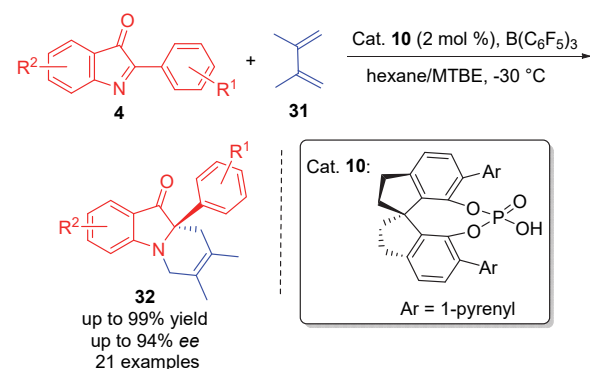
2021 年, Kumar 课题组^[22]通过有机小分子脯氨酸催化剂, 催化了 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物与环烯酮的不对称 *aza*-Diels-Alder 反应(Scheme 15), 在反应过程中, 脯氨酸催化剂与多种环烯酮生成 Barbas-联烯胺中间体, 再与 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物反应, 以良好产率(高达 80%)、高对映选择性(高达 99% *ee* 值)和优异的非对映选择性(>25 : 1 *dr* 值)合成了几种具有叔碳手性中心的吲哚-3-酮[2.2.2]、[2.2.1]和[3.2.1]骨架. 最后通过荧光猝灭“开关”模式表明所合成的化合物具有光物理活性和对 Pd²⁺ 和 Fe³⁺ 离子的选择性传感.

同年, 李鑫课题组^[23]报道了 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物与未活化二烯的高对映选择性不对称 *aza*-Diels-Alder 反应(Scheme 16), 通过密度泛函理论(DFT)计算表明 B(C₆F₅)₃/手性 Brønsted 酸催化体系可以显著增强 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮类化合物的亲电性, 从而与未活



图式 15 脯氨酸催化 2-芳基-3H-吲哚-3-酮与环烯酮的不对称 *aza*-Diels-Alder 反应

Scheme 15 Proline-catalyzed asymmetric *aza*-Diels-Alder reaction of 2-aryl-3H-indol-3-ones with cyclic ketenes



图式 16 2-芳基-3H-吲哚-3-酮类化合物与未活化二烯的对映选择性 *aza*-Diels-Alder 反应

Scheme 16 Enantioselective *aza*-Diels-Alder reaction of 2-aryl-3H-indol-3-ones with unactivated diene

化二烯以高产率(高达 99%)、高对映选择性(高达 96% *ee* 值)和优异的非对映选择性(>20:1 *dr* 值)构筑了一系列四氢吡啶衍生物。DFT 研究表明, 次级轨道相互作用 (secondary orbital interaction, SOI) 与非共价相互作用 (non-covalent interaction, NCI) 为控制反应过程立体选择

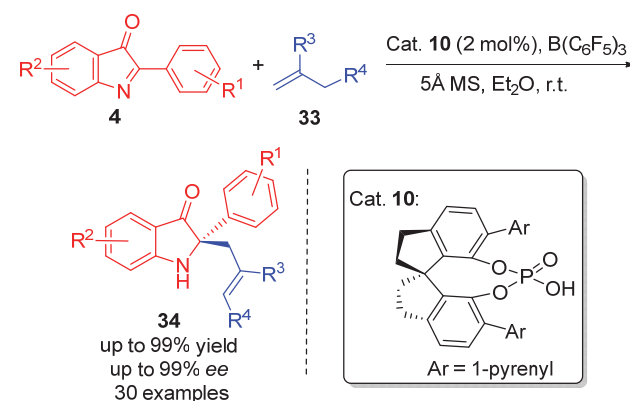
性的关键因素。此外, 通过 $B(C_6F_5)_3$ 中 F 原子产生的弱相互作用, 例如 $C-H\cdots F$ 氢键作用, 同样可能成为控制反应立体选择性的重要因素。

4 不对称烯基化和炔基化

4.1 Ene 反应

Ene 反应是带有烯丙基氢的烯烃和亲烯体之间发生的反应, 这是碳-碳键形成中最直接的、原子利用率最高的方法^[24]。而手性 Brønsted 酸可以有效地催化区域选择性的亚胺-ene 反应, 在目前的报道中, 醛亚胺-ene 反应得到了极大地发展, 而同样重要的酮亚胺-ene 反应因酮亚胺的活性低、空间位阻大等原因一直停滞不前。

2020 年, 李鑫团队^[25]报道了利用 $B(C_6F_5)_3$ 和手性 Brønsted 酸协同催化 2-芳基-3H-吲哚-3-酮和 α -甲基苯乙烯的对映选择性酮亚胺-ene 反应 (Scheme 17), 该反应以良好的收率(高达 99%)和优秀的对映选择性(高达 99% *ee* 值)得到一系列四取代手性吲哚啉-3-酮衍生物。作者通过计算化学表明 $B(C_6F_5)_3$ 在反应增强了手性磷酸催化剂的酸度、有助于稳定过渡态, 从而显著降低了活化自由能势垒。此外底物与催化剂之间能通过 $C-H\cdots F$ 氢键相互作用改变手性控制环境, 提高反应立体选择性。



图式 17 $B(C_6F_5)_3$ 和手性磷酸协同催化吲哚-3-酮和 α -甲基苯乙烯的不对称酮亚胺-ene 反应

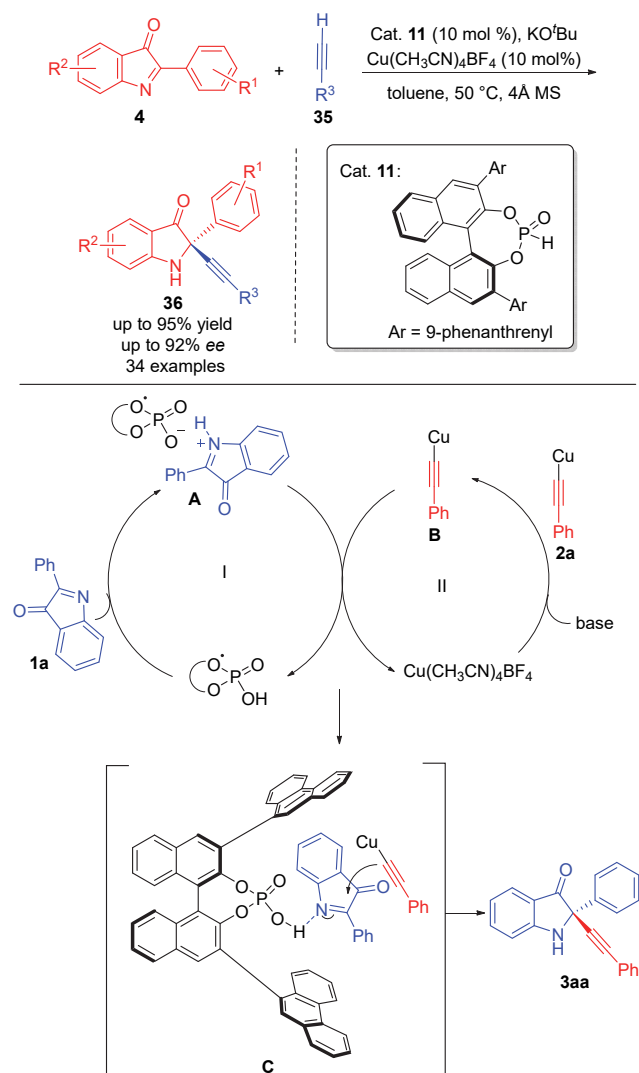
Scheme 17 $B(C_6F_5)_3$ and chiral phosphoric acid synergistically catalyzed the asymmetric ketimine-ene reaction of indole-3-ones and α -methylstyrenes

4.2 炔基化反应

具有季碳立体中心的手性丙炔胺骨架是不对称全合成众多生物活性药物和天然产物的重要中间体, 亚胺的催化不对称炔基化是合成具有光学活性炔丙胺的一种实用方法^[26]。相较于醛亚胺, 酮亚胺受制于活性及空间位阻的原因, 使得反应的立体选择性控制更难。2-芳基-3H-吲哚-3-酮的不对称炔基化也仅有一例被报道。

2023 年, 赵晓静课题组^[27]使用 $Cu(I)$ 与手性磷酸体

系催化 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮与末端炔的对映选择性炔基化, 以高达95%的产率和高达92%的*ee*值获得相应的C2 位季碳立体中心的炔基吲哚-3-酮(Scheme 18). 该反应过程涉及两个平行的催化循环过程, 末端炔在铜催化剂和碱的活化作用下形成关键中间体, 该中间体从酮亚胺的位阻较小的 *Re* 侧进攻, 形成炔基化产物.



图式 18 通过金属与 Brønsted 酸协同催化构筑 C2 位季碳立体中心的炔基吲哚-3-酮

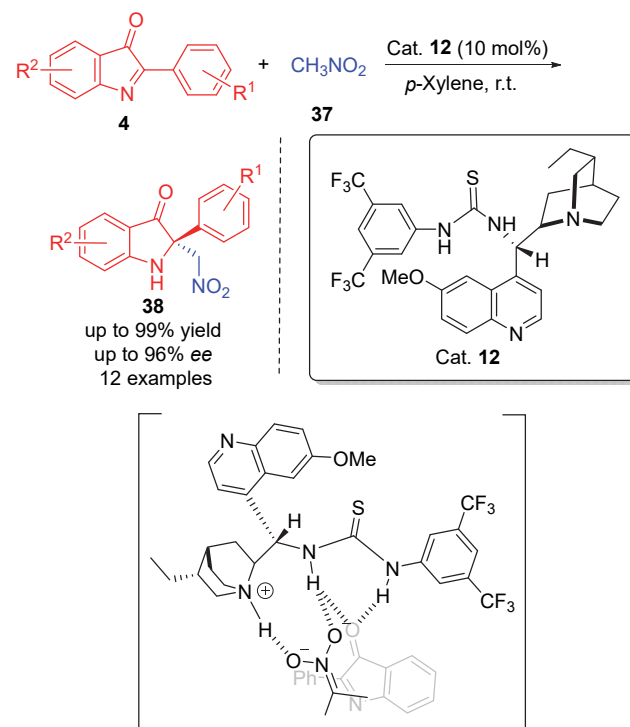
Scheme 18 Synergistic catalysis of metal and Brønsted acid to construct alkynylindolin-3-ones with quaternary carbon stereocenters at C2 position

5 不对称 *aza*-Henry 反应

不对称 *aza*-Henry 反应是碳氮键构成的重要方法之一, 其手性产物 β -硝基胺具有两个相邻的 C—N 键, 且两个氮原子处于不同的氧化态, 可以很容易地转化为多种重要的药物分子中间体^[28], 为不对称合成含有碳氮键的抗癌、抗病毒等手性药物分子提供有效的方法.

2012 年, Alemán 课题组^[29]报道了 2-芳基-3*H*-吲哚-

3-酮与硝基甲烷在以金鸡纳碱为骨架的手性硫脲催化剂催化下, 以高产率和高对映选择性地得到了一系列 2,2-二取代吲哚-3-酮. 在 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮作为亲电试剂时, 虽然 C=N 键具有低活性, 但是由于羰基的存在, 赋予了底物的双活化, 因此最大限度地提高了它们之间的相互作用, 从而实现了手性控制(Scheme 19).



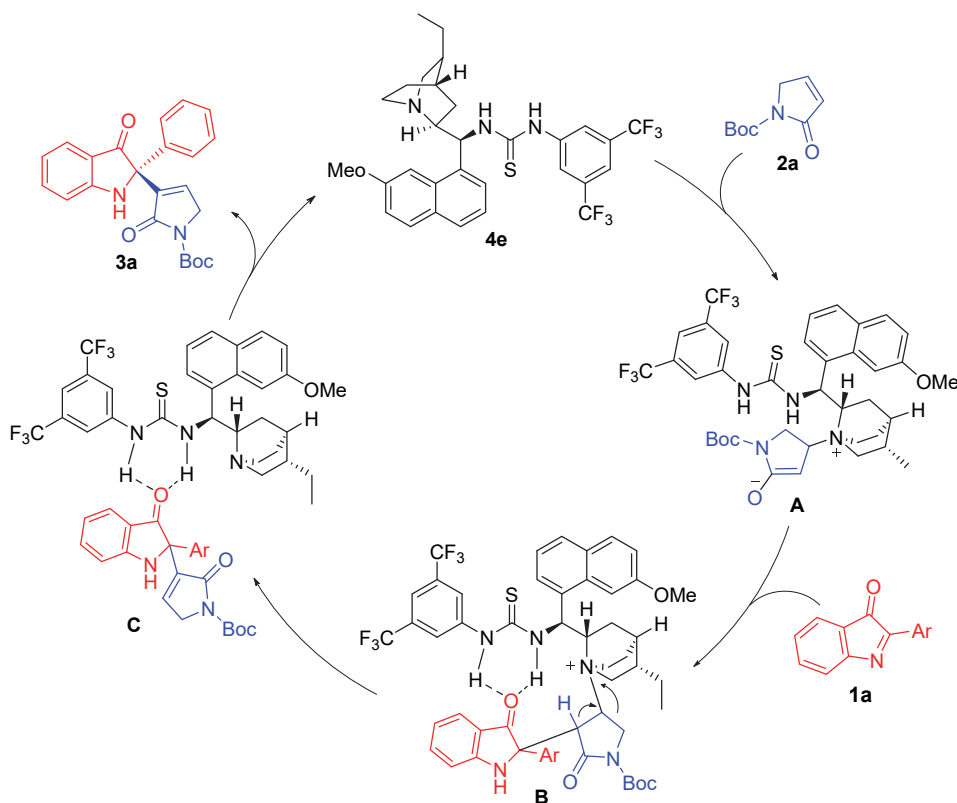
图式 19 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮和硝基烷的不对称氮杂 Henry 反应

Scheme 19 Asymmetric *aza*-Henry reaction of 2-aryl-3*H*-indolin-3-ones with nitroalkanes

6 不对称 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反应

Morita-Baylis-Hillman 反应(MBH 反应)是指缺电子的亲电碳如醛、酮或 α -酮酯与活性烯烃的 α -位置的碳-碳偶联过程, 是在有机合成中公认的最不可替代的碳-碳成键策略之一^[30]. 然而目前含有醛亚胺或酮亚胺参与的反应主要局限于在氮原子上带有吸电子基团(苯甲酰酯、磺酰和膦酰)的化合物, 这些基团有足够的活性来参与对映选择性 *aza*-MBH 反应. 可能是因为 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮的反应活性较低, 关于 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮对映选择性 *aza*-MBH 反应体系的探索较少.

2023 年, 本课题组^[31]报道了使用手性硫脲催化的 2-芳基-3*H*-吲哚-3-酮和 α,β -不饱和 γ -丁内酰胺的不对称 *aza*-MBH 反应(Scheme 20), 以较高的对映选择性和良好的产率得到了一系列 2-烯基-2-苯基-1,2-二氢-3*H*-吲哚-3-酮化合物. 在该反应过程中, 催化剂与底物之间的氢键作用是获得高对映选择性的关键.



Scheme 20 Chiral thiourea-catalyzed asymmetric *aza*-MBH reaction of 2-aryl-3*H*-indol-3-ones with α,β -unsaturated γ -butyrolactams

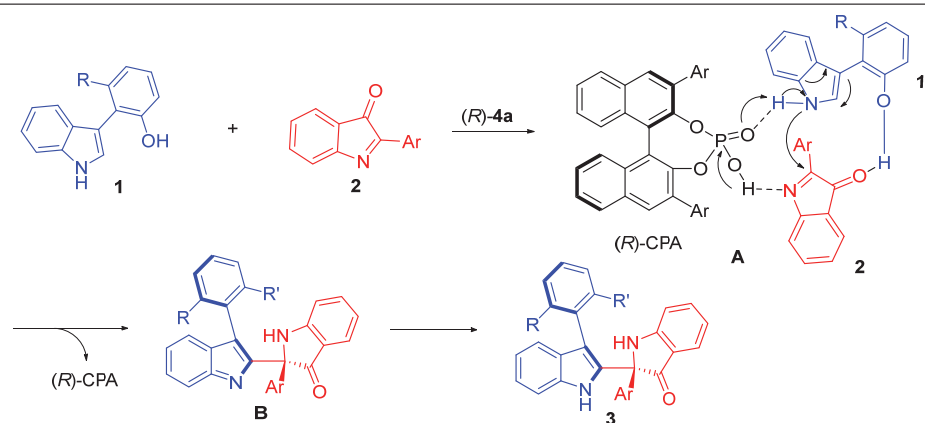
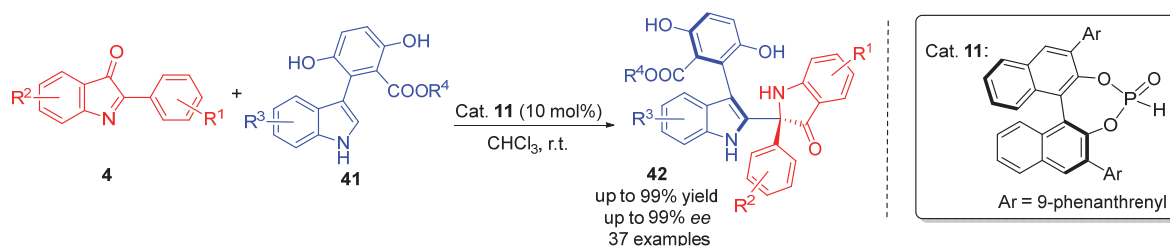
生成中间体, 该中间体互变异构化后生成产物,

7.2 [4+2]环化

2019年,杜鼎课题组^[34]采用1*H*-苯并三唑-1-基氧三吡咯烷基六氟磷酸盐(PyBOP)作为酰胺缩合试剂, Cs₂CO₃ 作为碱,与氮杂环卡宾(NHC)三组分催化 2-芳基-3*H*-咪唑-3-酮与含 γ -H 的 α,β -不饱和羧酸的[4+2]环化反应(Scheme 22),该反应涉及乙烯基烯醇盐中间体与酮亚胺的 ene-加成反应,以高产率及高对映选择性地得到了 C2 位具有季碳中心的手性三环咪唑啉-3-酮。同时,该反应对于烷基链较长的全反式维甲酸也有较好的耐受性,可以应用到药物分子的全合成中。

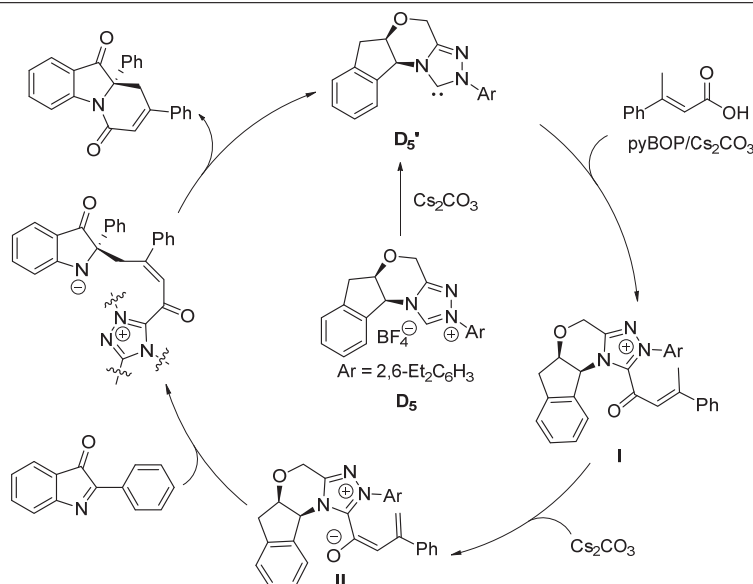
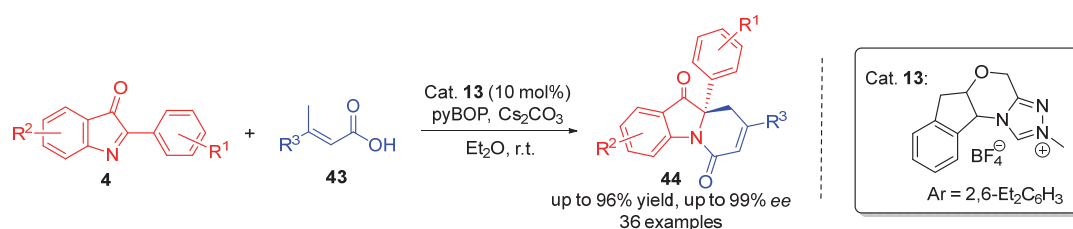
2020 年,付华课题组^[33]通过 2-芳基-3*H*-吡啶-3-酮与 3-芳基酰基-3*H*-吡啶在手性磷酸催化下建立了以高产率和高对应选择性地不对称合成一系列具有轴手性和中心手性的芳酰基吡啶-3-酮衍生物的方法(Scheme 21). 在作者提出的机理中, 催化剂与两个底物之间通过氢键作用构成三元复合物, 经质子转移释放催化剂并

1174



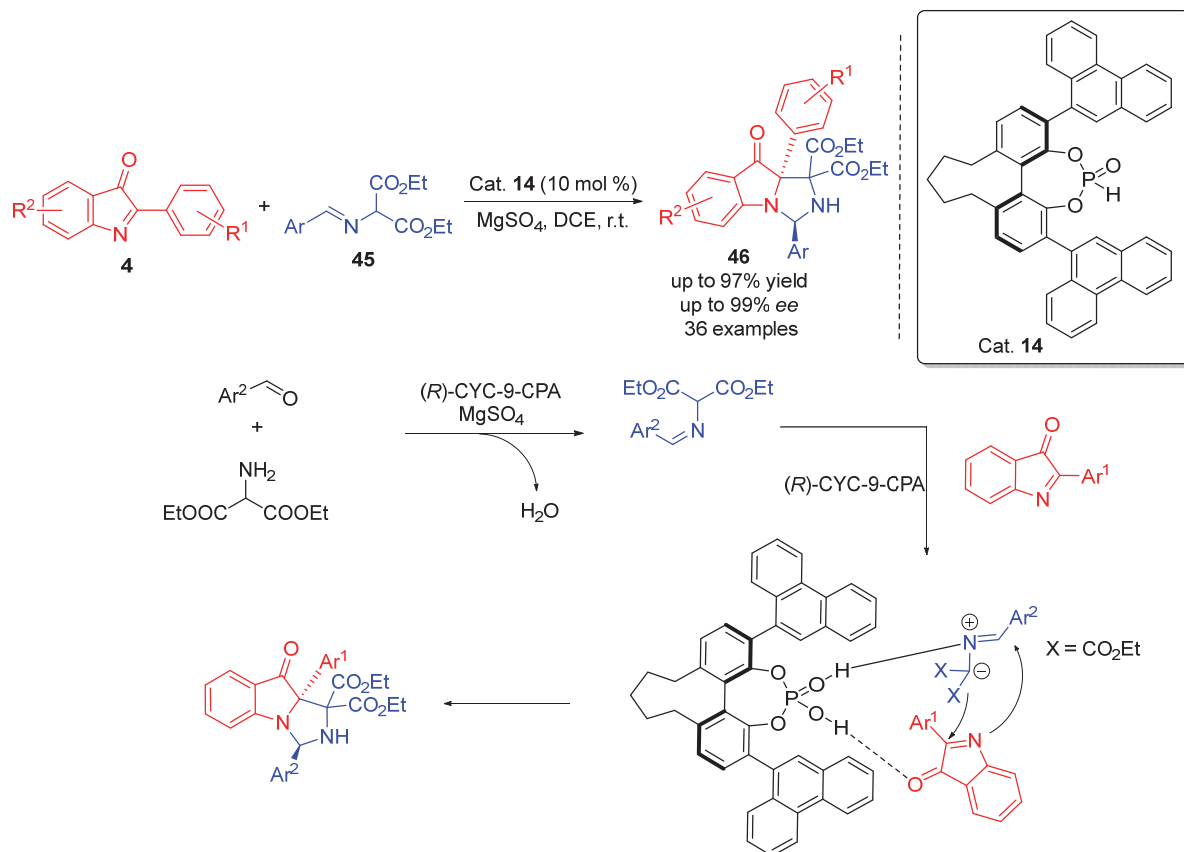
图式 21 具有轴手性和中心手性的 2,2-二取代吲哚啉-3-酮的合成

Scheme 21 Asymmetric synthesis of 2,2-disubstituted indolin-3-ones with axial and central chirality

图式 22 三组分催化 2-芳基-3H-吲哚-3-酮与含 γ -H 的 α,β -不饱和羧酸的不对称[4+2]环化反应Scheme 22 Asymmetric [4+2] annulation of 2-aryl-3H-indole-3-ones with α,β -unsaturated carboxylic acids catalyzed by a three-component catalyst

映选择性地催化了 2-芳基-3H-吲哚-3-酮与 2-(亚苄基氨基)丙二酸二乙酯的不对称串联加成反应(Scheme 23),

并以良好的收率和优异的 *ee* 值制备了一类新型的含氮杂环化合物。在文章机理部分, 作者指出 2-(亚苄基氨基)



图式 23 (R)-CYC-9-CPA 催化构筑 2,3-二氢-1*H*-咪唑-[1,5-*a*]吲哚啉-9(9*aH*)-酮化合物

Scheme 23 Enantioselective construction of 2,3-dihydro-1*H*-imidazo [1,5-*a*]indolin-9(9*aH*)-ones catalyzed by (R)-CYC-9-CPA

基)丙二酸二乙酯在反应过程中形成亚胺叶立德, 通过与手性磷酸的氢键作用, 更有利于对映选择性环化加成. 该新催化剂的催化活性高于其他催化剂的原因可能是作者新开发的催化剂在反应过程中具有合适的二面角.

8 总结与展望

本文系统性综述了近些年国内外以 2-取代-3*H*-咪唑-3-酮类化合物为底物不对称催化合成 2,2-二取代咪唑啉-3-酮类化合物方面取得的研究进展. 主要以 2-芳基-3*H*-咪唑-3-酮类化合物发生的各类碳碳键形成的反应进行讨论, 包括不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应、不对称 Mannich 反应、不对称 *aza*-Diels-Alder 反应、不对称 *aza*-Henry 反应、不对称 *aza*-Morita-Baylis-Hillman 反应以及其他反应. 上述反应在研究进展上极大程度上丰富了获得 2,2-二取代咪唑啉-3-酮类化合物的途径, 拓展了以上反应的应用范围, 为进一步探索 2,2-二取代咪唑啉-3-酮类化合物在合成、天然产物、农药和新材料等领域的应用打下良好基础. 尽管上述方法中关于咪唑-3-酮类化合物的不对称 *aza*-Friedel-Crafts 反应、不对称 Mannich 反应、不对称 *aza*-Diels-Alder 反应发展已经很

成熟, 但是对于不对称 *aza*-Henry 反应、不对称 *aza*-MBH 反应等的应用实例较少, 因此探究更多相关反应合成 2,2-二取代咪唑啉-3-酮类化合物是值得关注的方向. 同时, 在已有的催化体系中, 存在部分催化体系催化剂用量大、催化剂合成繁琐和底物适应性窄等问题, 因此发展新的活化策略和廉价的催化体系也更具挑战性和研究意义. 相信在未来通过采用各类策略合成手性 2,2-二取代咪唑啉-3-酮类化合物依然是化学家们关注的热点.

References

- [1] Dhote, P. S.; Patel, P.; Vanka, K.; Ramana, C. V. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 7970.
- [2] Liu, J.-F.; Jiang, Z.-Y.; Wang, R.-R.; Zheng, Y.-T.; Chen, J.-J.; Zhang, X.-M.; Ma, Y.-B.; Isatisine, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4127.
- [3] Váradi, A.; Marrone, G. F.; Palmer, T. C.; Narayan, A.; Szabó, M. R.; Le Rouzic, V.; Grinnell, S. G.; Subrath, J. J.; Warner, E.; Kalra, S.; Hunkele, A.; Pagirsky, J.; Eans, S. O.; Medina, J. M.; Xu, J.; Pan, Y.-X.; Borics, A.; Pasternak, G. W.; McLaughlin, J. P.; Majumdar, S. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 8381.
- [4] (a) Wang, S.-G.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2194.
(b) You, S.-L.; Cai, Q.; Zeng, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190.
(c) Zhou, D.; Huang, Z.; Yu, X.; Wang, Y.; Li, J.; Wang, W.; Xie, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5554.
(d) Ling, J.; Lam, S. K.; Lo, B.; Lam, S.; Wong, W.-T.; Sun, J.; Chen, G.; Chiu, P. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 457.
(e) Svestka, D.; Otevre, J.; Bobal, P. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*,

- 2174.
- [5] Yin, Q.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1344.
- [6] Rueping, M.; Raja, S.; Núñez, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 563.
- [7] Nakamura, S.; Matsuda, N.; Ohara, M. *Chem.-Eur. J.* **2016**, 22, 9478.
- [8] (a)Yarlagadda, S.; Sridhar, B.; Subba Reddy, B. V. *Chem. Asian J.* **2018**, 13, 1327.
(b) Dong, C.-L.; Ding, X.; Huang, L.-Q.; He, Y.-H.; Guan, Z. *Org. Lett.* **2020**, 22, 1076.
(c) Lu, F.-Y.; Chen, Y.-J.; Chen, Y.; Ding, X.; Guan, Z.; He, Y.-H. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 623.
- [9] Ma, T.; He, Y.; Qiao, X.-X.; Zou, C.-P.; Wu, X.-X.; Li, G.; Zhao, X.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21, 489.
- [10] Qiao, X.-X.; He, Y.; Ma, T.; Zou, C.-P.; Wu, X.-X.; Li, G.; Zhao, X.-J. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202203914.
- [11] Zheng, J.; Rong, M.-Y.; Feng, F.-F.; Zhang, F.-G.; Cheung, C. W.; Ma, J.-A. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300204.
- [12] Merad, J.; Lalli, C.; Bernadat, G.; Maury, J.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 3925.
- [13] (a) Reddy, K. N.; Rao, M. V. K.; Sridhar, B.; Subba Reddy, B. V. *Chem. Asian J.* **2019**, 14, 2958.
(b) Wu, H.-C.; Wang, C.; Chen, Y.-H.; Liu, Y.-K. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 1762.
(c) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047.
(d) Zhu, Y.; Li, Y.; Meng, Q.; Li, X. *Org. Chem. Front.* **2016**, 3, 709.
(e) Ting, A.; Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 5797.
(f) Córdova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102.
(g) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336.
- [14] Li, L.; Han, M.; Xiao, M.; Xie, Z. *Synlett* **2011**, 2011, 1727.
- [15] Rueping, M.; Rasappan, R.; Raja, S. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 2296.
- [16] Li, J.-S.; Liu, Y.-J.; Zhang, G.-W.; Ma, J.-A. *Org. Lett.*, **2017**, 19, 6364.
- [17] Li, J.-S.; Liu, Y.-J.; Li, S.; Ma, J.-A. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 9151.
- [18] An, J.-X.; Yang, F.-F.; Wang, P.; Gu, Z.-C.; Li, Y.; Chen, L.; Zhao, Y.-L.; He, B. *RSC Adv.* **2022**, 12, 7040.
- [19] (a) Masson, G.; Lalli, C.; Benohoud, M.; Dagousset, G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 902.
(b) Eschenbrenner-Lux, V.; Kumar, K.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 11146.
(c) Cao, M.-H.; Green, N. J.; Xu, S.-Z. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 3105.
(d) Hatanaka, Y.; Nantaku, S.; Nishimura, Y.; Otsuka, T.; Sekikaw, T. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8996.
(e) Wang, C.; Li, Y.; Wu, Y.; Wang, Q.; Shi, W.; Yuan, C.; Zhou, L.; Xiao, Y.; Guo, H. *Org. Lett.* **2018**, 20, 2880.
(f) Tomifuji, R.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Chem.-Eur. J.* **2019**, 25, 8987.
(g) Weilbeer, C.; Sickert, M.; Naumov, S.; Schneider, C. *Chem.-Eur. J.* **2017**, 23, 513.
- [20] Rueping, M.; Raja, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1819.
- [21] Liu, J.-X.; Zhou, Q.-Q.; Deng, J.-G.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 8175.
- [22] Yadav, J.; Dolas, A. J.; Iype, E.; Rangan, K.; Ohshita, J.; Kumar, D.; Kumar, I. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 17213.
- [23] Zhao, Q.; Li, Y.; Zhang, Q.-X.; Cheng, J.-P.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 17608.
- [24] (a) Liu, X.; Zheng, K.; Feng, X. *Synthesis* **2014**, 46, 2241.
(b) Hack, D.; Blümel, M.; Chauhan, P.; Philipps, A. R.; Enders, D. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6059.
(c) Saha, P.; Saikia, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 2820.
(d) Bakhtiari, A.; Safaei-Ghomi, J. *Synlett* **2019**, 30, 1738.
- [25] Zhang, Q.-X.; Li, Y.; Wang, J.; Yang, C.; Liu, C.-J.; Li, X.; Cheng, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 4550.
- [26] (a) Blay, G.; Brines, A.; Monleón, A.; Pedro, J. R. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 2440.
(b) Zhang, F.-G.; Ma, H.; Nie, J.; Zheng, Y.; Gao, Q.; Ma, J.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1422.
(c) Liu, T.-L.; Zhang, H.-X.; Zheng, Y.; Yao, Q.; Ma, J.-A. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 12234.
(d) De Munck, L.; Monleón, A.; Vila, C.; Pedro, J. R. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1582.
- [27] Wu, X.-X.; Ma, T.; Qiao, X.-X.; Zou, C.-P.; Li, G.; He, Y.; Zhao, X.-J. *Chem. Asian J.* **2023**, 18, e202300526.
- [28] (a) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1185.
(b) Otocka, S.; Kwiatkowska, M.; Madalińska, L.; Kiełbasiński, P. *Chem. Rev.* **2017**, 117, 4147.
(c) Ping, X.-N.; Wei, P.-S.; Zhu, X.-Q.; Xie, J.-W. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2205.
(d) Devannah, V.; Sharma, R.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 8436.
(e) Bär, A.; Bär, S. I.; Schobert, R. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 7565.
- [29] Parra, A.; Alfaro, R.; Marzo, L.; Moreno-Carrasco, A.; García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9759.
- [30] Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 6659.
- [31] Wu, X.-X.; He, Y.; Qiao, X.-X.; Ma, T.; Zou, C.-P.; Li, G.; Zhao, X.-J. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 6599.
- [32] (a) Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 4805.
(b) Da, B.-C.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Tan, B. *Chin. J. Chem.* **2021**, 39, 1787.
(c) Wang, Y. B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 534.
(d) Kitagawa, O. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54, 719.
- [33] Yuan, X.; Wu, X.; Peng, F.; Yang, H.; Zhu, C.; Fu, H. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12648.
- [34] Fang, S.; Jin, S.; Ma, R.; Lu, T.; Du, D. *Org. Lett.* **2019**, 21, 5211.
- [35] Yuan, X.; Wu, X.; Zhang, P.; Peng, F.; Liu, C.; Yang, H.; Zhu, C.; Fu, H. *Org. Lett.* **2019**, 21, 2498.

(Cheng, F.)