

## 吡咯-环丙烷的分子内开环反应<sup>\*</sup>

郑龙<sup>a</sup> 王丽佳<sup>\*,a,b,c</sup> 唐勇<sup>\*,a</sup>

<sup>(a)</sup> 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院大学 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

<sup>(b)</sup> 华东师范大学 化学与分子工程学院 上海分子治疗与新药创制工程中心 上海 200062)

<sup>(c)</sup> 华东师范大学 化学与分子工程学院 上海分子智造前沿科学中心 上海 200062)

**摘要** 本工作使用  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$  作为金属 Lewis 酸催化剂, 实现了吡咯-环丙烷分子内的亲核开环反应, 克服了脂肪族取代的环丙烷活性低、不易实现开环反应的难题. 利用该方法可以简单高效地构建吡咯并[1,2-*a*]-吡咯骨架结构的化合物. 该反应条件温和, 底物普适性广, 最终以 15 个反应实例, 高达 96% 收率得到一系列吡咯并[1,2-*a*]-吡咯化合物.

**关键词**  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$ ; 环丙烷; 亲核开环; 分子内反应; 吡咯并[1,2-*a*]-吡咯

## Intramolecular Ring-opening of Indole-cyclopropanes<sup>\*</sup>

Zheng, Long<sup>a</sup> Wang, Lijia<sup>\*,a,b,c</sup> Tang, Yong<sup>\*,a</sup>

<sup>(a)</sup> State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, CAS, University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

<sup>(b)</sup> Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062, China

<sup>(c)</sup> Shanghai Frontiers Science Center of Molecule Intelligent Syntheses, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062, China

**Abstract** Donor-acceptor cyclopropanes as efficient three-carbon synthetic building blocks were widely employed in the synthesis of many natural products and complex drug molecules. However, the ring-opening of aliphatic substituted cyclopropanes, owing to their poor reactivity, usually suffers from the harsh reaction conditions such as strong Lewis acid, large amount of catalyst, high reaction temperature and so on. In this paper,  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$  was found as a powerful Lewis acid to catalyze the intramolecular nucleophilic ring-opening reaction of donor-acceptor cyclopropane with indole. This reaction could be used to construct the pyrrolo[1,2-*a*]-indole framework structure in a facile way. This method could be conducted in mild reaction conditions with a broad substrate scope (15 examples), leading to the target products in up to 96% yield. The general procedure is as following: To a dry Schlenk tube in a glove box, was placed  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$  (0.1 equiv.), 4 Å molecular sieve (50 mg) and a stir bar. The tube was capped and brought out of the glovebox. After connected to argon via a typical Schlenk line system, a solution of **1** (1.0 equiv.) in PhCl (1 mL) was added dropwise until the reaction was completed (monitored by thin-layer chromatography).  $\text{Et}_3\text{N}$  was added to quench the reaction and the reaction mixture was filtered through a thin layer of silica gel and eluted with  $\text{EtOAc}$  (100 mL). After removal of the volatiles under reduced pressure, the residue was purified by flash chromatography over silica gel to afford the product. When indole substrate contains electron-withdrawing substituents, the reaction temperature needs to be increased to 100 °C to obtain the target product.

**Keywords**  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$ ; cyclopropane; nucleophilic ring-opening; intramolecular reaction; pyrrolo[1,2-*a*]-indole

## 1 引言

吡咯并[1,2-*a*]-吡咯骨架结构广泛地存在于许多具有重要生理活性的天然产物中(Figure 1)<sup>[1]</sup>. 例如, 天然产物 Mitomycin C 具有很强的抗肿瘤活性<sup>[1f]</sup>, Yuremarine 是重要的神经调节剂<sup>[1g]</sup>, Flinderole C 具有抗疟疾作用<sup>[1c,1e]</sup>, Isoborreverine 具有抗微生物活性<sup>[1d]</sup>. 由于这些天然产物在自然界中含量很少, 如何高效地人工合成

该类骨架结构引起了化学家的关注. 目前人们已经发展了一些构建该类骨架的合成方法: 例如, 王锐课题组<sup>[2]</sup>发展了手性脯氨酸催化的 C-2 位吡咯甲醛类化合物与  $\alpha,\beta$ -不饱和醛的串联 aza-Michael/aldol 反应; France 课题组<sup>[3]</sup>实现了  $\text{In}(\text{OTf})_3$  催化的 *N*-酰基吡咯类化合物的分子内傅克反应; Kerr 课题组<sup>[4]</sup>发展了  $\text{Yb}(\text{OTf})_3$  和  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  催化的吡咯啉类底物对环丙烷的亲核开环反应, 随后他们利用醋酸锰氧化关环策略分步构建了该类骨架; 杨丹

<sup>\*</sup> Dedicated to the 10th anniversary of the Youth Innovation Promotion Association, CAS.

<sup>\*</sup> E-mail: ljwang@chem.ecnu.edu.cn; tangy@sioc.ac.cn

Received January 1, 2022; published February 11, 2022.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 91956103, 21772224).

<sup>\*</sup> 庆祝中国科学院青年创新促进会十年华诞.

项目受国家自然科学基金(Nos. 91956103, 21772224)资助.

课题组<sup>[5a]</sup>报道了  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  催化烯烃分子内的氧化胺芳基化反应, 实现了吡咯并[1,2-*a*]吲哚骨架的构建; 刘国生课题组<sup>[5b]</sup>发展了  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  和手性喹啉-咪唑催化的不对称分子内氧化胺芳基化反应, 该反应具有优秀的官能团兼容性和良好的底物普适性, 最终能够以高达 98% 收率和 99% *ee* 得到吡咯并[1,2-*a*]吲哚骨架结构的化合物。

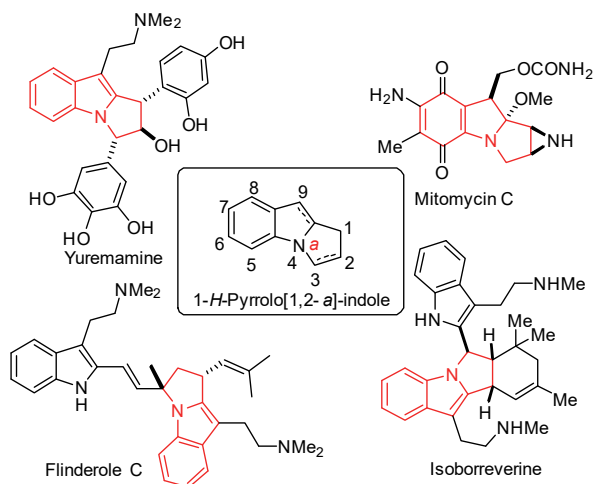


图 1 含有吡咯并[1,2-*a*]吲哚骨架结构的天然产物  
Figure 1 Natural products containing pyrrolo[1,2-*a*]indole backbone

环丙烷作为一类重要的有机反应中间体, 被广泛应用于天然产物全合成以及复杂药物分子的合成中<sup>[6]</sup>. 推-拉电子环丙烷作为高效的“三碳”合成砌块, 在有机合成中备受人们的关注. 利用过渡金属催化或者 Lewis 酸催化, 使其能够与多种亲核试剂、亲电试剂发生开环反应以及和不饱和化合物发生环加成反应, 进而为构建含有五元碳环和五元杂环的化合物提供较为简便的方法<sup>[7]</sup>. 对于脂肪族取代的偕二酯基环丙烷, 由于活性低, 开环难度大, 导致这类推-拉电子环丙烷参与的反应不多, 并且往往存在着催化剂的用量大、高温、高压、使用强酸等苛刻条件的问题<sup>[8]</sup>. 一般来说, 分子内的成环反应克服了熵减的过程, 往往较容易进行, 但是针对脂肪族取代环丙烷的分子内开环反应目前研究比较少. 其中, 王忠文课题组<sup>[9]</sup>针对偕二酯基环丙烷与醛、酮、亚胺的分子内开环/环化反应发展了非常高效的方法, 并成功应用于多个复杂天然产物的全合成中. 近年来, 我们<sup>[10-11]</sup>通过对推-拉电子环丙烷的开环反应的研究, 积累了一些研究经验, 发展了一些高效构建多取代杂环化合物的方法. 已报道的吲哚对偕二酯基环丙烷的开环反应主要集中在分子间的反应, 一般认为是经历了吲哚 3-位亲核进攻开环的历程<sup>[12]</sup>. 当反应位点发生在吲哚 2-位时, 情况与 Pictet-Spengler 反应类似, 可能是吲哚 3-位进攻后, 再发生烷基迁移的结果(Figure 2)<sup>[12c,13]</sup>. 其中, 烷基取代的偕二酯基环丙烷开环反应往往涉及到高温、高压等苛刻的反应条件, 并且产率均不理想<sup>[12a-12c]</sup>. 在

2014 年, 我们<sup>[14]</sup>报道了温和条件下吲哚 3-位对烷基取代双酯基环丙烷的分子内开环/环化反应, 成功构建了四环吲哚咪唑类化合物, 并通过改变酯基, 实现了反应的立体选择性调控. 最近, 我们针对吡咯并[1,2-*a*]吲哚骨架结构特征, 设计合成了吲哚片段与烷基取代的环丙烷相连接的底物, 在  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$  的催化作用下, 实现了吲哚 2-位对烷基取代环丙烷的分子内的亲核开环反应, 简便、高效地合成了一系列含有吡咯并[1,2-*a*]吲哚骨架结构的化合物。

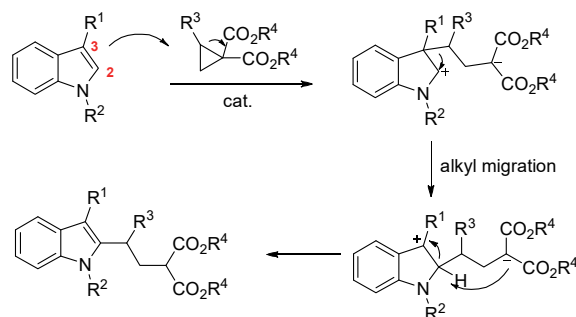


图 2 吲哚的亲核进攻反应  
Figure 2 The nucleophilic attack of indole

## 2 结果与讨论

### 2.1 反应条件的优化

首先, 我们选用含有吲哚片段的环丙烷 **1a** 作为反应底物, 以二氯甲烷(DCM)作为反应溶剂, 研究不同种类金属 Lewis 酸催化剂对反应的影响. 我们尝试了铜(II)、锌(II)、铁(III)、镧(III)、镱(III)、镱(III)、镱(III)、铟(III)等十余种金属盐, 发现金属 Lewis 酸的酸性增强, 有利于开环反应的发生, 其中铟(III)盐的效果最好(Table 1, Entries 1~11). 当使用  $\text{In}(\text{OTf})_3$  为催化剂时, 反应最终能够以 66% 收率得到环丙烷开环产物(Entry 8). 接着我们研究了不同配阴离子对反应的影响, 发现当使用  $\text{In}(\text{NTf}_2)_3$  作为催化剂时, 反应最终能够以 80% 的分离收率得到目标产物(Entry 11). 在此基础之上我们进一步研究了溶剂对反应的影响, 发现当使用四氢呋喃(THF)作为反应溶剂时, 该反应几乎不能发生(Entry 12). 当使用芳烃类溶剂时, 反应活性明显提高, 其中当使用氯苯( $\text{PhCl}$ )作为溶剂时, 该反应经过 7 h, 最终能够以 90% 的分离收率得到吡咯并[1,2-*a*]吲哚骨架结构的目标产物 **2a** (Entry 14).

### 2.2 底物普适性的研究

在确定了最优的反应条件之后我们对吲哚取代的环丙烷底物进行拓展. 发现当吲哚的 C-4、C-5、C-6、C-7 位含有供电子的取代基如 -Me、-OMe 时, 在室温下反应都能够顺利地进行, 最终能够以理想的收率 (86%~94%) 得到目标产物(**2a**~**2h**, Figure 3); 当吲哚的 C-4、C-5、C-6、C-7 位含有卤原子取代基如 -Cl、-Br



学, 可以简单高效地实现吲哚并五元碳环、六元碳环和七元碳环骨架化合物的构建, 为合成结构多样性的吲哚杂环化合物提供了一个新方法。

## References

- [1] (a) Magnus, P.; Gallagher, T.; Brown, P.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2105. (b) Gataullin, R. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 321. (c) Dethe, D. H.; Erande, R. D.; Ranjan, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2864. (d) Vallakati, R.; May, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6936. (e) Zeldin, R. M.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1706. (f) Cheng, S.; Seo, J.; Huang, B. T.; Napolitano, T. *Int. J. Oncol.* **2016**, *49*, 1815. (g) Ghosh, A.; Bainbridge, D. T.; Stanley, L. M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7945. (h) Zhan, L.; Hu, W.; Wang, M.; Huang, B.; Long, Y.-Q. *Acta Chim. Sinica* **2021**, *79*, 903 (in Chinese). (占林俊, 胡玮, 王梅, 黄斌, 龙亚秋, 化学学报, **2021**, *79*, 903). (i) Zhou, B.; Liang, R.; Cao, Z.; Zhou, P.; Jia, Y. *Acta Chim. Sinica* **2021**, *79*, 176 (in Chinese). (周波, 梁仁校, 曹中艳, 周平海, 贾义霞, 化学学报, **2021**, *79*, 176).
- [2] Hong, L.; Sun, W. S.; Liu, C. X.; Wang, L.; Wang, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 440.
- [3] Patil, D. V.; Cavitt, M. A.; France, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5820.
- [4] Tejada, J. E. C.; Landschoot, B. K.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2142.
- [5] (a) Yip, K. T.; Yang, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2134. (b) Zhang, W.; Chen, P. H.; Liu, G. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5336.
- [6] For reviews and recent examples, see: (a) Wong, H. N. C.; Hon, M. Y.; Tse, C. W.; Yip, Y. C.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165. (b) Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151. (c) Carson, C. A.; Kerr, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3051. (d) Tang, P.; Qin, Y. *Synthesis* **2012**, *44*, 2969. (e) Wang, Z. W. *Synlett* **2012**, *23*, 2311. (f) Reissig, H. U.; Zimmer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5009. (g) Wang, Y.; Yu, Z.-X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2288. (h) Qiu, Y.; Lu, K.; Wei, B.; Qian, Z.; He, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 4066 (in Chinese). (仇裕鹤, 鲁康辉, 韦邦尺, 潜振凯, 贺峥杰, 有机化学, **2021**, *41*, 4066).
- [7] For reviews, see: (a) Yu, M.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 321. (b) Rubin, M.; Rubina, M.; Gevorgyan, V. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 3117. (c) Cavitt, M. A.; Phun, L. H.; France, S. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 804. (d) de Nanteuil, F.; De Simone, F.; Frei, R.; Benfatti, F.; Serrano, E.; Waser, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 10912. (e) Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504. (f) Grover, H. K.; Emmett, M. R.; Kerr, M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 655.
- [8] (a) Beal, R. B.; Dombroski, M. A.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4391. (b) Tanimori, S.; Niki, T.; He, M. Q.; Nakayama, M. *Heterocycles* **1994**, *38*, 1533. (c) Kotsuki, H.; Arimura, K.; Maruzawa, R.; Ohshima, R. *Synlett* **1999**, *5*, 650.
- [9] (a) Xing, S. Y.; Pan, W. Y.; Liu, C.; Ren, J.; Wang, Z. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3215. (b) Zhu, W. J.; Fang, J.; Liu, Y.; Ren, J.; Wang, Z. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2032.
- [10] For reviews, see: (a) Liao, S.; Sun, X. L.; Tang, Y. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2260. (b) Wang, L.; Tang, Y. *Isr. J. Chem.* **2016**, *56*, 463. (c) Wang, L.; Zhou, J.; Tang, Y. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1123.
- [11] For recent examples, see: (a) Liu, H.-K.; Wang, S. R.; Song, X.-Y.; Zhao, L.-P.; Wang, L.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4345. (b) Zheng, Z.-B.; Cheng, W.-F.; Wang, L.; Zhu, J.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1629.
- [12] For selected examples of indoles with cyclopropanes, see: (a) Harrington, P.; Kerr, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5949. (b) Kerr, M. A.; Keddy, R. G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5671. (c) England, D. B.; Kuss, T. D. O.; Keddy, R. G.; Kerr, M. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4704. (d) Bajtos, B.; Yu, M.; Zhao, H.; Pagenkopf, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9631. (e) Wales, S. M.; Walker, M. M.; Johnson, J. S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2558. (f) Xiong, H.; Xu, H.; Liao, S.; Xie, Z.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7851. (g) Liu, Q. J.; Yan, W. G.; Wang, L.; Zhang, X. P.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4014. (h) Yan, W.-G.; Wang, P.; Wang, L.; Sun, X.-L.; Tang, Y. *Acta Chim. Sinica* **2017**, *75*, 783 (in Chinese). (严文广, 王盼, 王丽佳, 孙秀丽, 唐勇, 化学学报, **2017**, *75*, 783).
- [13] (a) Zheng, C.; Wu, Q.-F.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4357. (b) Zheng, C.; Xia, Z.-L.; You, S.-L. *Chem* **2018**, *4*, 1952.
- [14] Zhu, J.; Liang, Y.; Wang, L.; Zheng, Z. B.; Houk, K. N.; Tang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6900.

(Cheng, B.)