

芳基亚磺酸钠作为含硫砌块合成吡咯并[1,2-*a*]吲哚

李梦婷,王 丹,宁志涛,王璐瑶,杜正银

(西北师范大学 化学化工学院,甘肃 兰州 730070)

摘 要 使用芳基亚磺酸钠作为含硫结构单元,基于串联自由基磺酰化/环化/异构化反应,在 I₂ 促进下空气中与 *N*-炔丙基吲哚反应合成了一系列 2-磺酰化 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚衍生物。该方法可经一步反应同时构建一个 C-C 键和一个 C-S 键,而且所用原料容易获得,反应条件较温和,底物适用性广泛。

关键词 *N*-炔丙基吲哚;芳基亚磺酸钠;磺酰化/环化/异构化反应;9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚

中图分类号 O625

文献标识码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Synthesis of Pyrrolo[1,2-*a*]indoles with Sodium Arylsulfonates as Sulfur-containing Building Blocks

LI Mengting, WANG Dan, NING Zhitao, WANG Luyao, DU Zhengyin

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Northwest Normal University, Lanzhou 730070, China)

Abstract Synthesis of 2-sulfonylated 9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indole derivatives by tandem radical sulfonylation/cyclization/isomerization is described, which use sodium arylsulfonates as sulfur-containing building block to react with *N*-propargylindoles in the presence of I₂ under air atmosphere. The protocol has the advantages of readily available starting materials, mild reaction conditions, wide substrate scope and the ability to construct C-C bonds and C-S bonds simultaneously.

Key words *N*-propargylated indoles; Sodium benzenesulfonate; Sulfonylation/ cyclization/ isomerization reaction; Pyrrolo[1,2-*a*]indoles.

0 引言

吡咯并[1,2-*a*]吲哚是天然产物^[1,2],抗癌药^[3]和抗肿瘤药^[4]中常见的结构片段。在图1中列举了一些含有吡咯并[1,2-*a*]吲哚骨架的生物活性分子,例如 lisatisine A 具有抗病毒的作用,Flinderole C 作为一种抗疟药,Mitomycin C (MC)具有抗癌功效,化合物D具有抗肿瘤功效等。由于含有吡咯并[1,2-*a*]吲哚结构片段的化合物具有很好的药用价值,因此近年来吡咯并[1,2-*a*]吲哚衍生物的合成引起了化学家们的极大兴趣。

收稿日期:2021-02-03

基金项目:国家自然科学基金项目(21262028, 21762039)资助

通讯作者:杜正银,男,汉族,博士,教授,博士生导师,研究方向:有机合成方法学,E-mail:clinton_du@126.com。

据已有文献报道,通过 *N*-炔丙基吡啶的串联自由基环化/异构化反应能够合成了一系列吡咯并[1,2-*a*]吡啶衍生物,而自由基串联环化反应作为高效的构建杂环化合物的重要策略被广泛应用^[5]。在图 2 中可以看到,合成的化合物具有四种可能的结构 **F**、**G**、**H** 和 **I**,这主要取决于合成化合物的反应条件。唐果课题组^[6]和朱成建课题组^[7]以二苯基磷氧化物为自由基试剂,使用 *N*-炔丙基吡啶和二苯基磷氧化物在不同的反应条件下,利用过渡金属催化合成了 2-磷酰基-9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶 **F**。前不久,Reddy 课题组报道了 *N*-炔丙基吡啶与以碳为中心的酰基自由基试剂反应,合成了单酰基和双酰基吡咯并[1,2-*a*]吡啶 **F**^[8]。这些转化足以证明 *N*-炔丙基吡啶可作为良好的自由基受体。

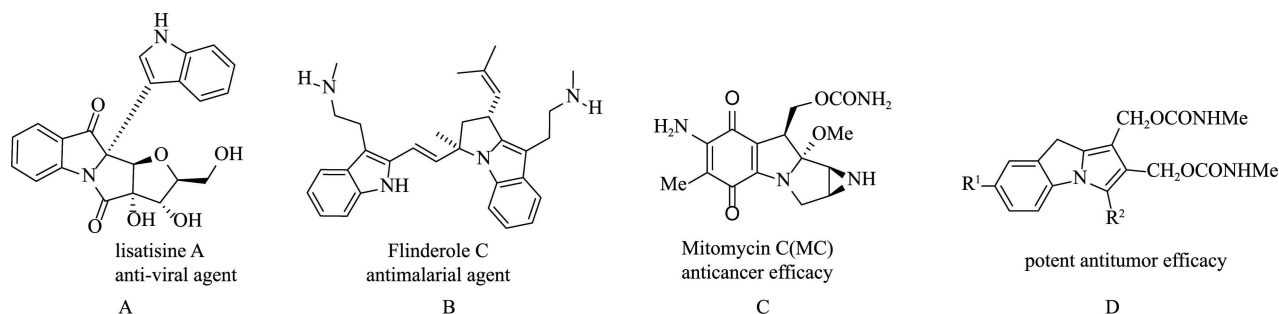


图 1 具有生物活性的吡咯并[1,2-*a*]吡啶衍生物

在自然界中普遍存在许多含硫的有机化合物^[9]。在有机分子中引入含硫基团可以大大增强其生物活性^[10]。目前已经有研究小组引入了含硫基团以促进 *N*-炔丙基吡啶的串联自由基环化/异构化反应。张鹏波课题组报告了 *N*-炔丙基吡啶与磺酰氯在光催化剂 *fac*-Ir(bpy)₃ 的催化下,以 CH₂Cl₂ 为溶剂,加入 2.0 当量 Na₂CO₃ 反应 12 h,可以有效的合成 2-磺酰化 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶衍生物 **F**^[11]。此外芳基磺酰肼也可作为含硫基团与 *N*-炔丙基吡啶反应,以获得不同的吡咯并[1,2-*a*]吡啶衍生物。唐果课题组已经报道使用 NaI 为催化剂和 TBHP 氧化条件下可生成 2-磺酰化 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶衍生物 **F**^[12],而成江课题组使用 CuSO₄ 和 K₂S₂O₈ 时反应生成了 2-硫代 3*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶衍生物 **G**^[13]。同样梁永民课题组分别使用 CuCl₂-TBHP 和 Cu(NO₃)₂-TBHP 反应体系制备了 2-磺酰化 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶-9-酮 **H**^[14] 和 2-磺酰化 3*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶-3-酮 **I**^[15]。2019 年,王磊课题组开发了一种使用芳基亚磺酸作为磺酰化试剂合成 2-磺酰化 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶 **F** 的方法^[16]。但是,该反应必须在 N₂ 气氛中进行,并且需要 2.0 当量的 AgOAc 作为氧化剂。DABCO·(SO₂)₂^[17] 和 K₂S₂O₅^[18] 作为二氧化硫的方便来源,与四氟硼酸芳基重氮盐、*N*-炔丙基吡啶三组分反应原位形成芳基磺酰基来制备 2-磺酰化 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶 **F**。近年来,使用苯亚磺酸钠作为新型的含硫结构单元构建 S-C 键已成为研究的热点^[19-21]。因苯亚磺酸钠在空气中稳定,价格便宜且易于获得,因此引起了化学家广泛的重视。于是可以利用磺酰化试剂芳基亚磺酸钠在无过渡金属 I₂ 促进的温和反应条件下与 *N*-炔丙基吡啶发生串联自由基环化反应,以实现 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶衍生物的合成。

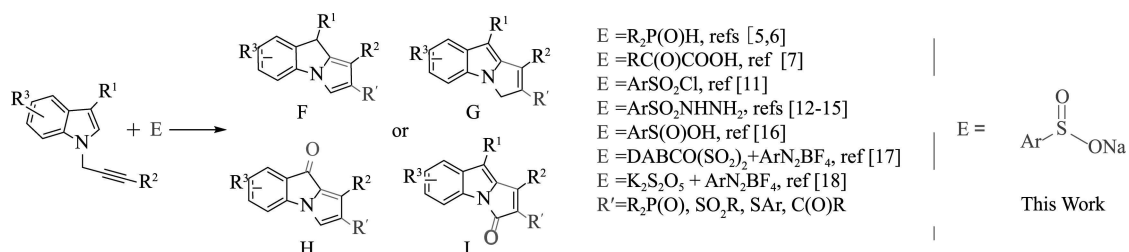


图 2 *N*-炔丙基吡啶的串联自由基环化/异构化反应

1 实验部分

1.1 试剂与表征

实验中所用的石油醚和乙酸乙酯为工业品,使用前需进行蒸馏纯化,其他所有试剂均为市售分析纯。核磁共振氢谱(¹H NMR): 400 MHz 核磁共振仪或 600 MHz 核磁共振仪。核磁共振碳谱(¹³C NMR): 150 MHz 核磁共振仪。CDCl₃ 为溶剂,TMS 作为内标。化学位移(δ)以 ppm 给出,偶合常数(*J*)以赫兹(Hz)给

出。熔点是在 X-4 型显微熔点测定仪上测定,熔点未校正。ZAB-HS 双聚焦高分辨质谱仪测定高分辨质谱。

1.2 实验步骤

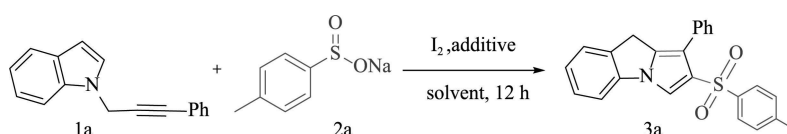
向 20 mL 反应管中依次加入 **1** (0.15 mmol), **2** (0.45 mmol), I₂ (0.15 mmol) 和六氟异丙醇 (2 mL)。旋紧反应管盖子,将反应混合物在油浴中于 120 °C 搅拌 12 h。反应液减压蒸馏去除溶剂后,通过硅胶柱层析分离反应体系,石油醚和乙酸乙酯作为洗脱剂,得到所需产物。产物大多数为已知化合物,有一种新的化合物,得到的目标产物经核磁 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 进行表征,与文献表征结果一致,具有代表性的化合物的表征数据如下: 2-((4-(Tert-butyl)phenyl)sulfonyl)-1-phenyl-9H-pyrrolo[1,2-*a*]indole. Pale yellow solid; mp 101-102 °C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 8H), 7.27-7.25 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.24 (s, 9H); ¹³C NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 156.0, 139.6, 139.5, 135.2, 134.0, 132.5, 129.8, 128.0, 127.9, 127.2, 127.2, 127.0, 126.1, 125.4, 125.2, 117.5, 115.3, 110.8, 34.9, 31.0, 29.1. ESI-HRMS: [M+Na]⁺ C₂₇H₂₅O₂NNaS, calcd, 450.1498; found, 450.1493.

2 实验结果与讨论

2.1 实验条件探究与优化

在此使用 1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吲哚和 4-甲基苯亚磺酸钠作为模板反应,对反应中底物的物料比、I₂ 的用量、碱、氧化剂、溶剂和温度进行了筛选,结果如表 1 所示。最初,我们选用 1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吲哚 (**1a**, 1.0 equiv) 和 4-甲基苯亚磺酸钠 (**2a**, 3.0 equiv) 进行反应。当加入 1.0 当量 I₂ 作为催化剂,乙醇作为溶剂时,在 80 °C 氩气气氛下反应进行 12 h 后,得到了所需产物 2-甲基苯基-9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚 **3a**,产率为 48% (entry 1)。为了提高产物产率,我们试图增加 **2a** 和 I₂ 的量。实验结果表明使用 2.0 当量的 I₂ 会导致 **3a** 收率降低至 15%,探究其原因是由于形成了复杂的反应混合物 (entry 2)。当增加 **2a** 为 4.0 当量

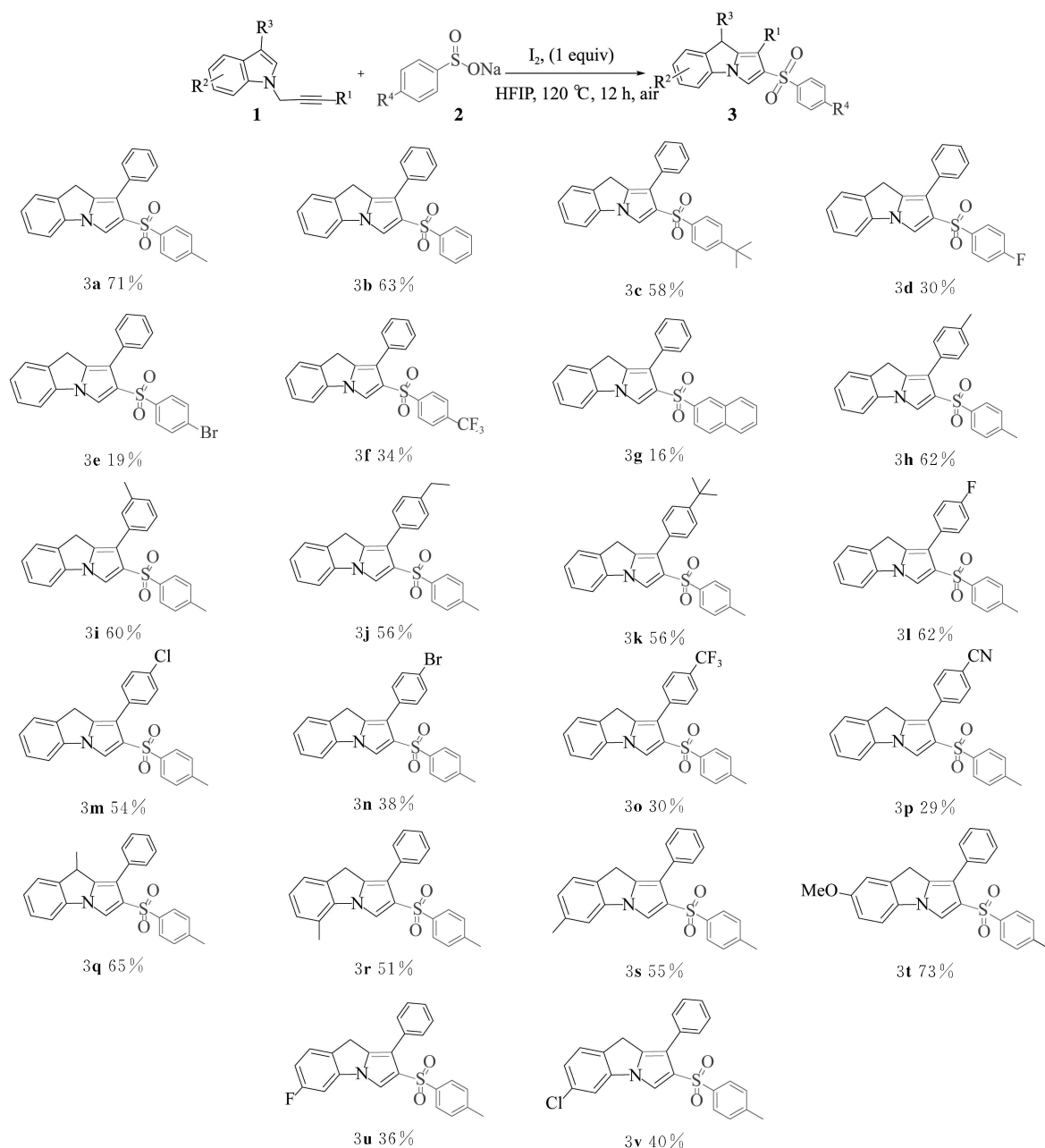
表 1 优化反应条件^a



Entry	Mole ratio of 1a : 2a	I ₂ (equiv)	Solvent	T/°C	Yield/%
1	1.0/3.0	1.0	EtOH	80	48
2	1.0/3.0	2.0	EtOH	80	15
3	1.0/4.0	1.0	EtOH	80	46
4	1.0/3.0	-	EtOH	80	0
5 ^b	1.0/3.0	1.0	EtOH	80	53
6 ^c	1.0/3.0	1.0	EtOH	80	5
7 ^d	1.0/3.0	1.0	EtOH	80	12
8 ^e	1.0/3.0	1.0	EtOH	80	23
9	1.0/3.0	1.0	THF	80	0
10	1.0/3.0	1.0	1,4-dioxane	80	0
11	1.0/3.0	1.0	DMSO	80	60
12	1.0/3.0	1.0	MeNO ₂	80	32
13	1.0/3.0	1.0	DCE	80	39
14	1.0/3.0	1.0	toluene	80	23
15	1.0/3.0	1.0	HFIP	80	66
16 ^f	1.0/3.0	1.0	HFIP	reflux	trace
17	1.0/3.0	1.0	HFIP	120	70
18 ^f	1.0/3.0	1.0	HFIP	120	71

注:a: Reaction conditions: **1a** (0.15 mmol), **2a** (3.0 equiv), I₂ (1.0 equiv based on **1a** except otherwise indicated), solvent (2 mL) in Ar atmosphere at indicated temperature for 12 h in a sealed pressure tube. Yield is isolated yield; b: 15 h; c: 2.0 equiv of Na₂CO₃ was added; d: 2.0 equiv of Cs₂CO₃ was added; e: 1.0 equiv of TBHP was added additionally; f: Under air atmosphere.

时生成**3a**的产率为46%,产率并没有明显的变化(entry 3)。在没有添加 I_2 作为催化剂的情况下,反应没有发生,由此可见, I_2 的存在对该反应至关重要(entry 4)。当反应时间从12 h延长至15 h时,产物产率增加至53%(entry 5)。接下来我们研究了碱和氧化剂对产物产率的影响。结果表明,加入 Na_2CO_3 和 Cs_2CO_3 导致反应体系比较复杂,获得**3a**的收率分别为5%和12%(entries 6 and 7)。在反应中同时加入1.0当量的叔丁基过氧化氢(TBHP)和1.0当量的 I_2 时获得了23%的收率(entry 8)。随后我们对不同溶剂(如乙醇、四氢呋喃、1,4-二恶烷、二甲基亚砜、硝基甲烷、1,2-二氯乙烷、甲苯和六氟异丙醇(HFIP))进行了筛选(entries 1, 9-15)。发现六氟异丙醇对该反应最有利,以66%的产率获得了**3a**。之后我们就以六氟异丙醇为反应溶剂,进一步探究了反应温度,发现在 $59\text{ }^\circ\text{C}$ 的回流条件下获得了痕量的目标产物,而当在密封的反应管中 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 氩气气氛下进行反应时,获得了**3a**的产率为70%(entries 16 and 17)。该反应也能够在空气气氛于 $120\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下进行,得到71%的**3a**(entry 18)。根据上述实验结果,我们选择的最优条件是在1.0当量 I_2 促进下,*N*-炔丙基吡啶与芳基亚磺酸钠物料比为1:3,六氟异丙醇为溶剂, $120\text{ }^\circ\text{C}$ 反应12 h,得到9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吡啶产率最高。



注:a: Reaction conditions: **1** (0.15 mmol), **2** (3.0 equiv), I_2 (1.0 equiv), HFIP (2 mL) in air at $120\text{ }^\circ\text{C}$ for 12 h in a sealed pressure tube.

图3 *N*-丙炔基吡啶和芳基亚磺酸钠的底物拓展*

2.2 实验底物适用范围的拓展

通过上述我们得到的最佳反应条件,我们对底物的适用范围进行研究。结果如图3所示。用各种芳基亚磺酸钠2与1-(3-苯基丙-2-炔-1-基)-1*H*-吡啶1a化合物进行底物的拓展。发现给电子基芳基亚磺酸钠和4-叔丁基苯亚磺酸钠在该反应中均能顺利进行,得到相应的产物3a,3b和3c,产率分别为71%,63%和58%。各种含有吸电子基团的芳基亚磺酸钠,例如4-F,4-Br和4-CF₃,也可以19%-34%的产率转化为相应的2-磺酰化9*H*-吡咯并[1,2-a]吡啶(3d-f)。2-萘基亚磺酸钠在该磺酰化/环化反应中也是能够进行的,尽管得到目标产物3g收率较低为16%。其次,还研究了连接在底物1碳碳三键上不同取代基R¹对反应的影响。当R¹是给电子基团4-甲基,3-甲基,4-乙基和4-叔丁基时,底物1与2a的反应能够顺利进行得到相应的产物3h-k,产率约为60%。在此条件下,芳环上的卤素原子氟,氯和溴也具有良好的官能团耐受性,以38%-62%的产率得到了预期的产物3l-n。此外,4-CF₃和4-CN作为强吸电子基团可能因为电子效应导致反应性不太好,分别以30%和29%的产率得到相应的产物3o和3p。最后,我们研究了吡啶骨架中苯环上不同位置的各种取代基。令我们高兴的是,在吡啶环上包含3-甲基,7-甲基,6-甲基和5-甲氧基的底物表现良好,以51%-73%的收率获得了目标产物3q-3t。卤素原子(例如6-F和6-Cl)取代的吡啶也能顺利进行该反应,并以中等收率得到所需的产物3u-3v。由此看出,取代基的电子效应对产物的产率具有明显的影响。

2.3 反应机理探讨

为了验证碘促进的*N*-炔丙基吡啶与芳基亚磺酸钠的串联自由基环化反应的机理,在标准反应条件下我们进行了一些加入自由基捕获剂的对照实验(图4)。结果表明,当4.0当量的2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO)被添加时,没有发现任何目标产物,说明该反应被完全抑制。当添加4.0当量的2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(BHT)和1,1-二苯基乙烯时,反应被部分抑制,分别仅获得33%和42%的3a。值得注意的是,

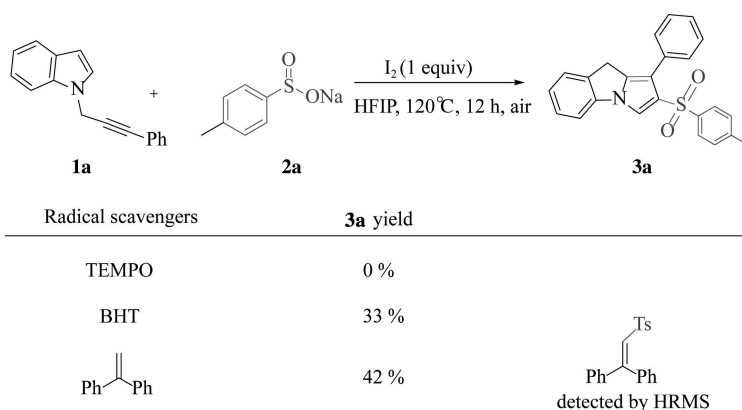


图4 对照实验

当添加1,1-二苯基乙烯时,通过ESI-HRMS分析检测到了1,2-二苯基-2-甲苯基乙烯的捕获产物([M+H]⁺C₂₁H₁₉O₂S,计算值为335.11003,检测值为335.11001)。这些结果表明该转化可能涉及串联自由基过程,并且在反应过程中形成了磺酰基自由基(图4)。

由已报道文献[7]和上述对照实验结果可知,该反应可能为自由基反应(图5)。首先,当对甲基苯亚磺酸钠被I₂氧化时,就会形成对甲基苯磺酰基自由基。然后对甲基苯磺酰基自由基进攻1a的碳碳三键,形成了自由基中间体I。中间体I经过自身分子内环化形成自由基中间体II。然后,自由基中间体II被I₂氧化,发生电子转移形成阳离子中间体III。最后,阳离子中间体III去质子化生成中间体化合物IV,中间体化合物IV将进一步异构化为所需产物3a。

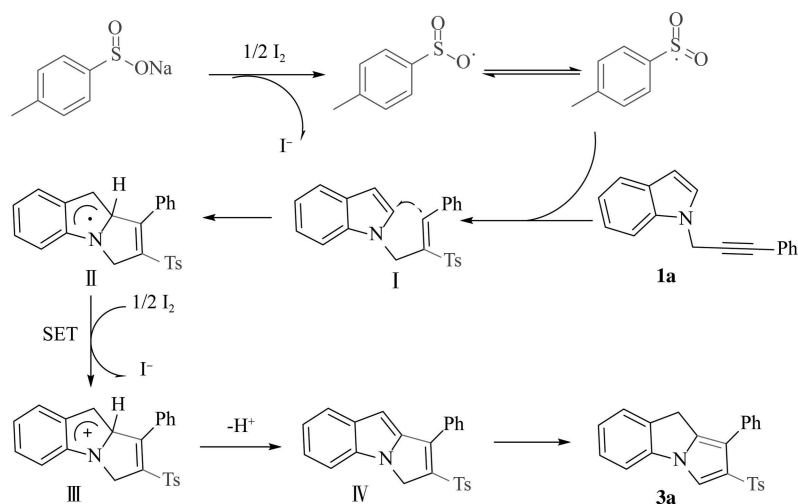


图5 可能的反应机理

3 结论

总之,我们已经开发了一种由*N*-炔丙基吡啶和芳基亚磺酸钠为反应底物,通过串联自由基磺酰化/环

化/异构化反应的方法来合成 2-磺酰化 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚。我们在温和的反应条件下以中等至良好的产率获得了所需的产物。简单的操作,良好的官能团耐受性和容易获得的原料使该方案成为获得 9*H*-吡咯并[1,2-*a*]吲哚的有效合成方法。

参 考 文 献

- [1] LIU J F, JIANG Z Y, WANG R R, et al. A novel alkaloid with an unprecedented skeleton from leaves of *Isatis indigotica*[J]. *Organic Letters*, 2007, 9(21): 4127-4129.
- [2] FERNANDEZ L S, BUCHANAN M S, CARROLL A R, et al. Antimalarial bis-indole alkaloids from *flindersia* species[J]. *Organic Letters*, 2009, 11(2): 329-332.
- [3] TOMASZ M, PALOM Y. The mitomycin bioreductive antitumor agents; Cross-linking and alkylation of DNA as the molecular basis of their activity[J]. *Pharmacology Therapeutics*, 1997, 76(1-3): 73-87.
- [4] KAKADIYA R, DONG H J, LEE P C, et al. Potent antitumor bifunctional DNA alkylating agents, synthesis and biological activities of 3*a*-aza-cyclopenta[*a*]indenes[J]. *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 2009, 17(15): 5614-5626.
- [5] 高凡, 吕琪妍, 於兵. 2-甲基芳炔化合物的自由基串联环化反应[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2020, 33(6): 66-75.
- [6] CHEN S, ZHANG P B, SHU W Y, et al. Cascade phosphinoylation /cyclization/isomerization process for the synthesis of 2-Phosphinoyl-9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indoles[J]. *Organic Letters*, 2016, 18(21): 5712-5715.
- [7] ZHANG H L, LI W P, ZHU C J. Copper-catalyzed cascade phosphorylation initiated radical cyclization; access to 2-phosphorylated pyrrolo[1,2-*a*]indole[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82(4): 2199-2204.
- [8] REDDY C R, KAJARE R C, PUNNA N. Silver-catalyzed acylative annulation of *N*-propargylated indoles with α -keto acids; access to acylated pyrrolo[1,2-*a*]indoles[J]. *Chemical Communications*, 2020, 56(23): 3445-3448.
- [9] 黄国保, 李秀英, 罗金荣, 等. 亚磺酸钠参与合成含硫化合物研究进展[J]. *有机化学*, 2019, 39(3): 617-624.
- [10] 李志朋, 李英俊, 李兴, 等. 芳基亚磺酸钠自偶联的研究进展[J]. *化学世界*, 2014, 55(5): 315-320.
- [11] ZHANG P B, SHI S S, GAO X, et al. Photoredox-catalyzed cascade annulation of *N*-propargylindoles with sulfonyl chlorides; access to 2-sulfonated 9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indoles[J]. *Organic Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(11): 2873-2876.
- [12] ZHANG P B, GAO Y Z, CHEN S, et al. Direct synthesis of 2-sulfonated 9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indoles via NaI-catalyzed cascade radical addition/cyclization/isomerization[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2017, 4(7): 1350-1353.
- [13] ZHU J W, SUN S, XIA M F, et al. Copper-catalyzed radical 1,2-cyclization of indoles with arylsulfonyl hydrazides; access to 2-thiolated 3*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indoles[J]. *Organic Chemistry Frontiers*, 2017, 4(11): 2153-2155.
- [14] ZHU X Y, LI M, HAN Y P, et al. Copper-catalyzed oxidative cyclization of alkynes with sulfonylhydrazides leading to 2-sulfonated 9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indol-9-ones[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82(16): 8761-8768.
- [15] ZHU X Y, HAN Y P, LI M, et al. Copper-catalyzed radical sulfonylation of *N*-propargylindoles with concomitant 1,2-aryl migration[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2018, 360(18): 3460-3465.
- [16] XIE X Y, LI P H, WANG L. Synthesis of 2-sulfonated-9*H*-pyrrolo[1,2-*a*]indoles via a Ag-promoted cascade sulfonation and cyclization[J]. *European Journal of Organic Chemistry*, 2019, 2019(1): 221-227.
- [17] CHEN H J, LIU M L, QIU G S, et al. A three-component reaction of aryldiazonium tetrafluoroborates, sulfur dioxide, and 1-(prop-2-yn-1-yl)indoles under catalyst-free conditions[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2019, 361(1): 146-150.
- [18] LIU Y, WANG Q L, CHEN Z, et al. Visible-light-induced cascade sulfonylation/cyclization of *N*-propargylindoles with aryldiazonium tetrafluoroborates via the insertion of sulfur dioxide[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(47): 10020-10029.
- [19] ANSARI M Y, KUMAR N, KUMAR A. Regioselective intermolecular sulfur-oxygen difunctionalization (Phenoxy-sulfonylation) of alkynes; one-pot construction of (*Z*)- β -phenoxy vinylsulfones[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(11): 3931-3936.
- [20] ZHU C, YUE H F, MAITY B, et al. A multicomponent synthesis of stereodefined olefins via nickel catalysis and single electron/triplet energy transfer[J]. *Nature Catalysis*, 2019(2): 678-687.
- [21] LIU Z H, YANG L, ZHANG K N, et al. Copper-catalyzed disulfonation of terminal alkynes with sodium arylsulfinate[J]. *Organic Letters*, 2020, 22(5): 2081-2086.