

支撑材料

Supporting Information

磺酰基吲哚及双吲哚甲烷的合成与应用研究进展

Progress on the synthesis and application of sulfonyl indoles and bisindolylmethanes

苑立霞^{1,2}

YUAN Lixia^{1,2}

(1. 聊城大学 生物制药研究院, 山东 聊城 252059; 2. 聊城大学 山东省蛋白与多肽类药物应用技术重点实验室, 山东 聊城 252059)

(1. Institute of BioPharmaceutical Research, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China; 2. Shandong key Laboratory of Applied Technology for protein and peptide Drugs, Liaocheng University, Liaocheng 252059, China)

1.2 磺酰基吲哚的应用

吲哚酰胺(ZH:-NR³R⁴, 图 2)和 3-吲哚甲醇(ZH:-OH, 图 2)是乙烯亚胺中间体 4 和吲哚鎓离子 5 的良好前体。然而, 仲胺的基团离去能力太差, 无法在温和条件下形成 4。吲哚酰胺的亲核取代反应总是经过高温或活化处理才能将叔胺转化为铵盐^[1]。此外, 3-吲哚甲醇需要在侧链引入芳基取代基或叔链烷醇才能形成吲哚鎓离子 5。相较之下, 磺酰基吲哚的芳烃磺酰基部分在酸性和碱性两种条件下都具备良好的基团离去能力。消除后, 磺酰基吲哚可以产生乙烯基 *N*-亚氨基, 进而可以与各种亲核体系反应。因此, 磺酰基吲哚被视为制备 3-烷基吲哚、3-吲哚酯、吲哚烷基膦酸酯、咪唑等的优良材料。

1.2.1 3-烷基和 3-芳基吲哚的合成。磺酰基吲哚 1 的首个应用是还原剂氢取代磺酰基^[2]。脱磺酰化可以在不同的条件下进行, 包括 Bu₃SnH、Na-Hg 汞齐和复合氢化物的自由基诱导。这些方法都可以有效的制备脱磺酰化合物 9(图 6), 但相对于其他反应物而言, LiAlH₄ 因毒性较低而更可取。

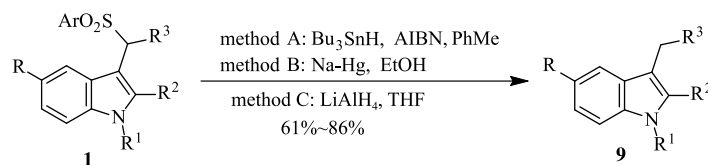


图 6 多条件下磺酰基吲哚的还原脱磺酰基化

Fig. 6 Reductive desulfonylation of sulfonyl indoles under various conditions

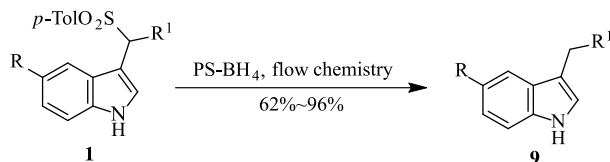


图 7 流动条件下还原磺酰基吲哚

Fig. 7 Reduction of various sulfonyl indoles under flow conditions

收稿日期: 2024-12-12

基金项目: 聊城大学博士科研启动基金(318052262)资助

通信作者: 苑立霞, 女, 汉族, 博士, 讲师, 研究方向: 药物分析, E-mail: yuan1072165059@163.com。

聚合物负载的硼氢化钠和流动化学更适用于磺酰基吲哚1的还原(图7),反应结束通过溶剂蒸发和柱层析即可得到良好产率的3-烷基吲哚9^[3]。该条件能够减少溶剂消耗和后处理操作,符合可持续性发展要求。

如图8所示,格氏试剂在-35℃温度下既可作为碱促进芳基亚磺酸的消除,也可作为亲核试剂有效形成3-烯丙基吲哚10。

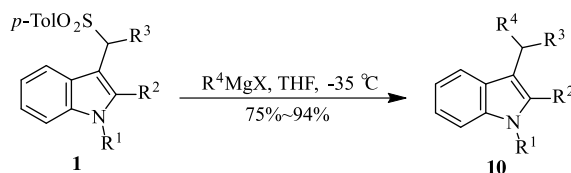


图8 磺酰基吲哚与格式试剂的反应

Fig. 8 Reaction of sulfonyl indoles with Grignard reagents

Cao 等人^[4]探究铑催化芳基硼酸与磺酰基吲哚的加成反应,最终能够以中等至优异的产率制备 C-3 仲烷基取代吲哚11(图9)。此外,该课题组尝试将此策略应用到不对称加成反应中并取得了较好的成果。

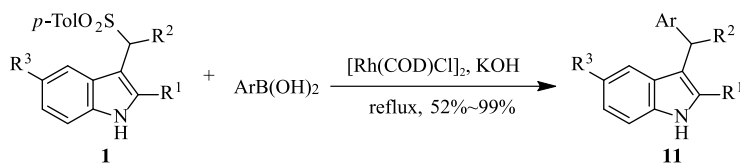


图9 铑催化芳基硼酸与磺酰基吲哚的不对称加成

Fig. 9 Rhodium-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to sulfonyl indoles

1.2.2 与 Reformatsky 试剂的反应和色氨酸的制备。Reformatsky 反应是 α -卤代酯和醛或酮在金属锌存在下形成 β -羟基酯的反应^[5],该反应的本质是 α -卤代酯与锌粉形成 Reformatsky 烯醇化物。其反应活性低于锂烯醇化物和格氏试剂,因此在 Reformatsky 反应中不会发生酯基的亲核加成。

金属锌和催化量碘的存在能够使磺酰基吲哚1与2-溴羰基化合物在四氢呋喃溶液中回流1h完全转化为相应的12。然而,相同条件下2位具有 $-\text{CO}_2\text{Et}$ 的3-磺酰基吲哚的反应性则较低。为了获得所需的二酯,需要加入另一种形式的活化锌,即锌铜组合(图10)^[6]。氢化钠能够使制得的1,6-双官能团化衍生物转化为具有潜在神经递质作用四环内酰胺化化合物的关键中间体 β -酮酯13^[7]。

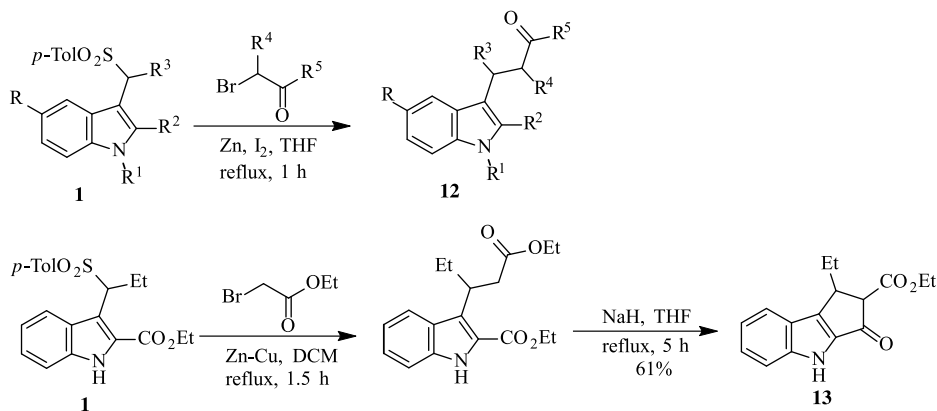
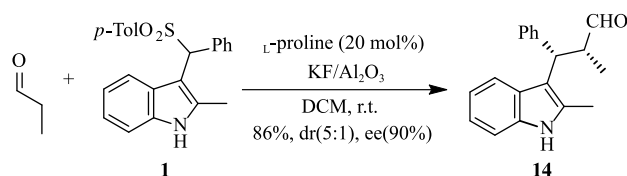


图10 磺酰基吲哚与2-溴羰基衍生物的 Reformatsky 反应

Fig. 10 Reformatsky reaction of sulfonyl indoles with 2-bromo carbonyl derivatives

1.2.3 与烯醇体系的反应。Shaikh 等^[8]通过测试对映选择性烯胺催化磺酰基吲哚1与醛的反应发现在所测试的碱中只有 KF 碱性氧化铝可以促进1形成亲电化合物。L-脯氨酸的存在能够很容易地获得3-吲哚衍生物14,这可以作为经典傅克反应的替代路线(图11)。

图 11 L -脯氨酸催化醛与磺酰基吲哚的对映选择性加成Fig. 11 Enantioselective addition of aldehydes to sulfonyl indoles catalyzed by L -proline

随后, Li 等人^[9]借助 N 杂环卡宾高效催化醛和磺酰基吲哚1 的分子间 Stetter 反应, 为相关的 3-吲哚衍生物合成提供一条便捷的途径。该反应利用市售催化剂并且在温和的反应条件进行, 最终以高产率获得 α -(3-吲哚基)酮衍生物15(图 12)。

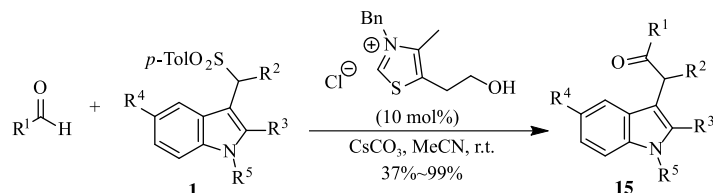


图 12 醛与磺酰基吲哚的对映选择性反应

Fig. 12 Enantioselective reaction of aldehydes with sulfonyl indoles

在路易斯酸存在下, 磺酰基吲哚1 能够产生乙烯亚胺离子, 进而可以与烯丙基化试剂16 反应生成吲哚衍生物17^[10]。在常见的路易斯酸中, $AlCl_3$ 在 $-40\text{ }^{\circ}C$ 时能够初步制得目标产物, 但升温或延长反应时间对提高产率无效。已知在金属上引入烷基取代基可以提高铝路易斯酸的强度, $-15\text{ }^{\circ}C$ 及两个当量 $AlEtCl_2$ 的使用成功改进反应步骤。该方法具有通用性, 与路易斯酸相容的甲硅烷基烯醇醚也能够以令人满意的产率制备官能团化吲哚衍生物18(图 13)。

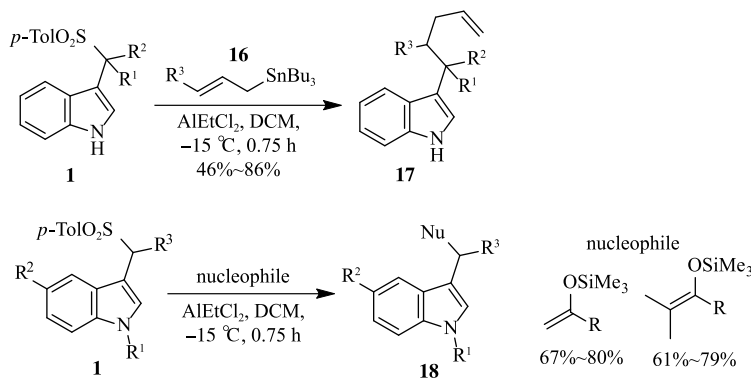


图 13 磺酰基吲哚与烯丙基试剂或甲硅烷基烯醇醚的反应

Fig. 13 Reaction of sulfonyl indoles with allylating reagents or silyl enol ethers

1.2.4 与丙二酸盐和相关衍生物的反应。活性亚甲基试剂可测试 KF 碱性氧化铝作为磺酰基吲哚1 亲核加成促进剂的有效性^[11]。非均相碱性促进剂(KF-碱性氧化铝, 二氯甲烷, 方法 B, 图 14)比 NaH(四氢呋喃, 方法 A, 图 14)的活性更高。目标产物 3-吲哚衍生物19 是合成吲哚类生物碱和氨基酸的关键中间体。

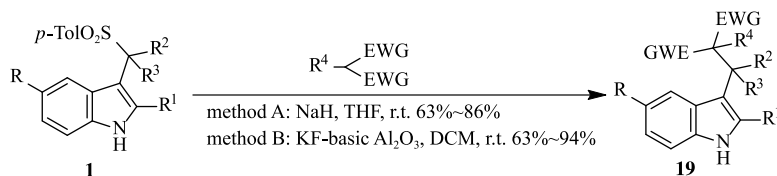


图 14 活性亚甲基化合物对磺酰基吲哚的碱促进加成

Fig. 14 Base-promoted additions of active methylene compounds to sulfonyl indoles

手性硫脲衍生物可以催化丙二腈和由芳基磺酰基吲哚1生成的乙烯亚胺中间体的高度对映选择性迈克尔加成,该路线简单且能够以高产率制备3-吲哚衍生物20^[12]。在类似的反应条件下(只有溶剂不同),将β-二酮添加到1中能够得到一系列具有光学活性的C3-烷基取代的吲哚衍生物21(图15)^[13]。所得到的21可以很容易地转化为含有吡唑骨架的3-仲烷基取代吲哚,α-位和4位的直接连接不影响对映选择性。

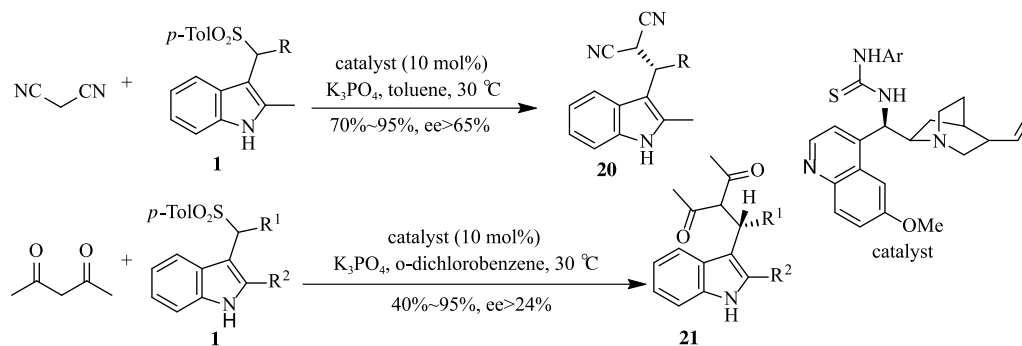


图15 丙二腈或β-二酮与磺酰基吲哚的对映选择性加成

Fig. 15 Enantioselective addition of malononitrile or β-diketones to sulfonyl indoles

1.2.5 与硝基烷烃的反应。碱可以将硝基烷烃转化为含羰基的亲核试剂、迈克尔受体和其他亲电子底物^[14]。此外,一旦将硝基引入分子骨架,它还可以进行还原、羰基化和消除等各种反应。如图16所示,在氢氧化钠或KF-碱性氧化铝存在下,硝基烷烃与磺酰基吲哚1反应可以制备硝基吲哚衍生物22^[15]。22中的硝基经过还原可以生成伯胺进而制备色胺、β-咔啉和其他生物活性化合物^[16]。

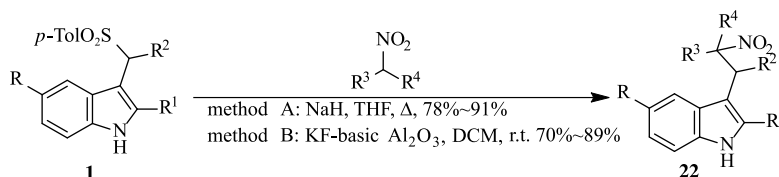


图16 硝基烷烃与磺酰基吲哚的加成反应

Fig. 16 Addition of nitroalkanes to sulfonyl indoles

咔唑是带有中心吡咯环的三环杂芳族化合物,具有相当广泛的实际应用。对称咔唑衍生物可以轻松制备,然而,不对称咔唑的合成仍面临挑战。Ballini 等人^[17]提出由磺酰基吲哚1和硝基缩醛制备咔唑24的有效方法。缩醛可以保护β-硝基酮中的羰基避免其在碱性条件下发生逆迈克尔反应^[18]。如图17所示,硝基缩醛与1在KF-碱性氧化铝存在下以良好的产率得到加合物23。而后经缩醛裂解、傅克反应以及芳构化反应得到不对称1,4-二取代咔唑24。考虑到24可由1经两步以中等产率轻松制备且每一步都在非均相条件下进行,这能够最大限度地减少后处理操作,只需分离即可获得目标产物。

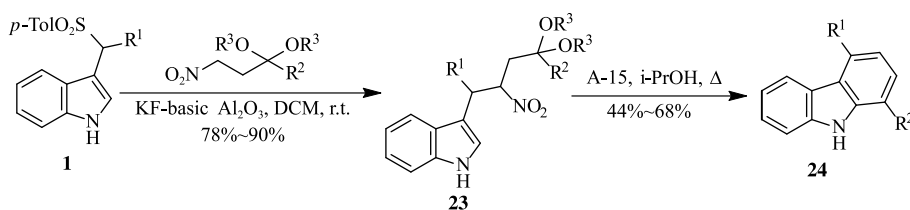


图17 磺酰基吲哚合成咔唑

Fig. 17 Synthesis of carbazoles from sulfonyl indoles

1.2.6 与异核试剂的反应。碱促亲电子化合物的氢膦酰化是引入膦酰基的可行性方法。在3号位带有烷基膦酰基的吲哚具有一定的药理活性,此外,它还是合成生物活性化合物的关键中间体。在杂核试剂亚磷酸二烷基酯或二苯基膦以及碱促试剂KF-碱性氧化铝的存在下,磺酰基吲哚1可以成功地转化为相应的吲哚烷基膦酸酯25(图18)^[19]。

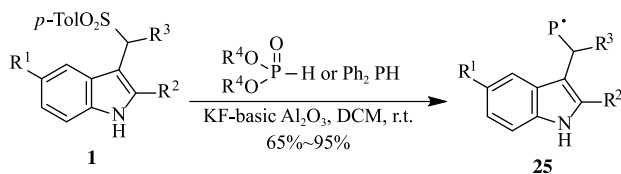
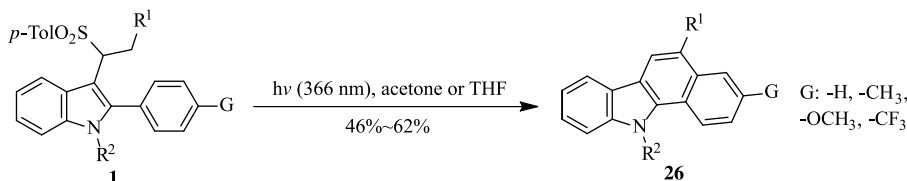


图 18 亚磷酸二烷基酯或二苯基膦与磺酰基吲哚的加成

Fig. 18 Addition of dialkyl phosphites or diphenylphosphine to sulfonamide indoles

1.2.7 光化学反应。Protti 及其同事^[20]发现由易制备的 2-芳基磺酰基吲哚 1 合成苯并[*a*]-咔唑 26 的光化学合成方法。该方法是结合光化学(初始 C-S 键均裂和 6 π e 电环化)与热步骤的一锅法反应,在极性非质子溶剂(丙酮或四氢呋喃)中辐照即可以令人满意的产率获得目标产物 26(图 19)。

图 19 光化学合成苯并[*a*]咔唑Fig. 19 Photochemical synthesis of benzo[*a*]carbazole

2.1 对称双吲哚甲烷的合成

对称双吲哚甲烷可以通过醛、酮、醇、胺、炔烃、烯烃和其他材料制备。

2.1.1 由醛或酮与吲哚合成。Fischer 于 1886 年首次成功制备双吲哚甲烷。合成双吲哚甲烷的标准方法是在酸催化剂存在下,吲哚与脂肪族或芳香族醛/酮反应形成吲哚鎓离子 5。然后 5 与第二分子吲哚反应生成双吲哚甲烷 8^[21]。

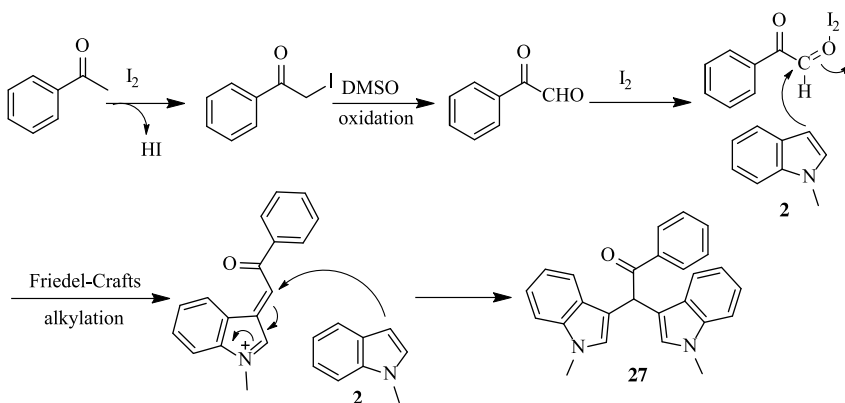


图 20 双吲哚甲烷的合成

Fig. 20 Synthetic routes for bisindolylmethanes

Zhu 等^[22]提出更为简单的吲哚 2 和芳基甲基酮 sp^3 C-H 双(杂)芳基化合成双吲哚甲烷 27 的图,该过程涉及碘化、Kornblum 氧化和傅克烷基化三种不同机制的反应(图 20)。值得注意的是,该反应在没有金属、碱或配体存在的条件下仍然反应良好。目前,氧化锆催化剂已经实现纳米催化双吲哚甲烷的可持续化制备^[23]。

2.1.2 由吲哚与烯烃或炔烃合成。吲哚与 π -键的反应为合成吲哚衍生物成功开辟一条新途径。Barluenga 课题组^[24]探究催化量金阳离子化合物存在下 3-丁炔-1-醇衍生物与 *N*-甲基吲哚 2 形成 28 的反应。当使用末端炔烃时,吲哚的双加成发生在三键的末端碳上。而内部炔烃则会发生游离羟基末端碳的双重加成反应(图 21)。

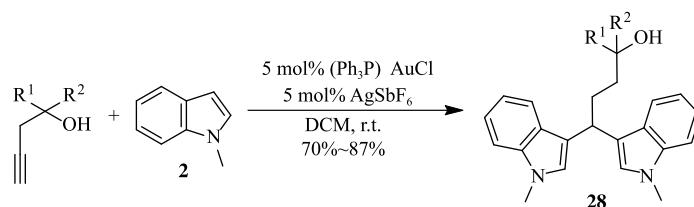


图 21 金(I)催化炔烃醇衍生物与吲哚的反应

Fig. 21 Gold(I)-catalyzed reaction of alkynol derivatives and indole

吲哚和 5-取代吲哚(5-溴或 5-甲氧基吲哚)在氯化铜存在下可与 3,4-二氢-2*H*-吡喃或 2,3-二氢呋喃反应,最终以 72~87%的产率获得 29(图 22)^[25]。

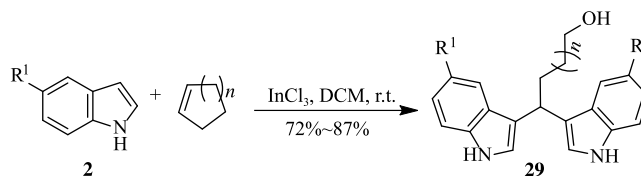
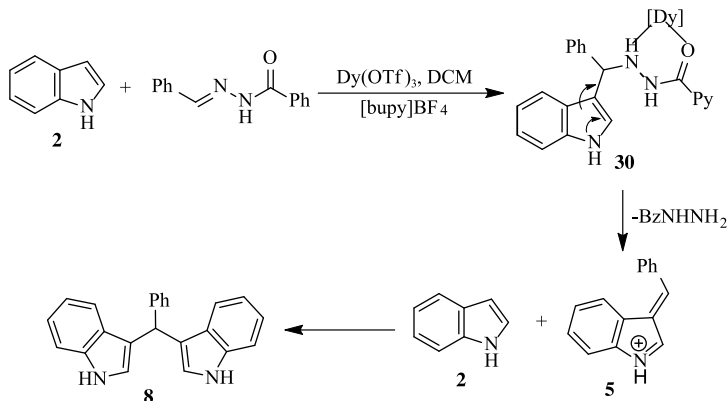


图 22 双吲哚甲烷的合成

Fig. 22 Synthesis of bisindolylmethanes

2.1.3 由酰胺或亚胺基与吲哚合成。东华理工大学合成化学重点实验室的吴丰田团队^[26]借助辉铜矿催化吲哚与 *N,N*-二甲基乙酰胺,最终实现对称双吲哚甲烷的高效绿色制备。在离子液体 1-丁基吡啶鎓四氟硼酸盐[bupy]BF₄ 和催化剂 Dy(OTf)₃ 的存在下,苯甲酰胺易与吲哚 2 反应生成 8。具体的反应机制为:吲哚-亚胺加合物 30 经过消除反应生成亚苄基-吲哚中间体 5,然后与第二分子吲哚反应生成 8(图 23)^[27]。

图 23 Dy(OTf)₃ 催化吲哚与亚胺在[bupy]BF₄ 中的反应Fig. 23 Dy(OTf)₃ catalyzed reactions of indole with imines in [bupy]BF₄

2.1.4 由带有其他官能团的吲哚合成。Guo 等人^[28]提出铁催化吲哚 2 和四氢呋喃 C-H 键氧化和 C-O 键断裂合成对称双吲哚甲烷的有效方案。反应的机制涉及四氢呋喃除氢生成自由基中间体,该中间体可以与 2 和铁(II)形成络合物 31。在发生自由基加成和与两个有机配体的氧化偶联反应后能够分离 32,32 则可以继续与 2 发生傅克烷基化反应最终形成相应的双吲哚甲烷 29(图 24)。值得注意的是,向产物 32 中添加带有不同取代基的吲哚会生成不对称双吲哚甲烷。

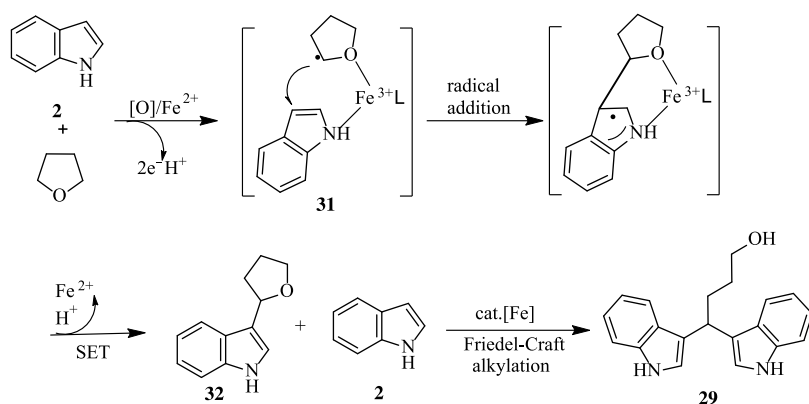


图 24 双吡啶甲烷的形成机制

Fig. 24 Mechanism for the formation of bisindolymethanes

2.1.5 其它方法。Terrasson 等人^[29]报道二氯乙烷(DCE)中新型 FeCl_3 - PdCl_2 组合催化苯胺 33 选择性转化为双吡啶甲烷 34 的反应(图 25)。该反应成功开发一锅环化/傅克烷基化和环化/1,4-迈克尔加成反应,为 34 的制备提供优良路线。

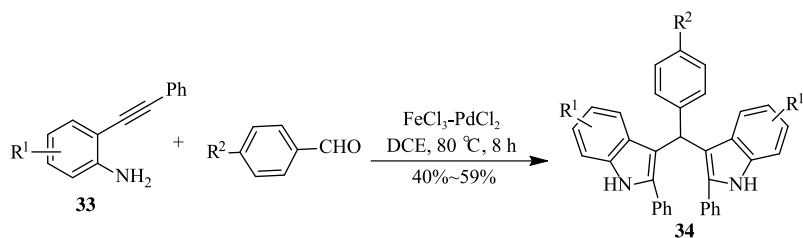


图 25 由苯胺合成双吡啶甲烷

Fig. 25 Synthesis of bisindolymethanes from aniline

Zanardi 等人^[30]通过 2-氨基苯基乙醇氧化环化形成吡啶,然后在 1,2,4-三甲基三唑鎓和铱-铑双核配合物催化作用下,与醇原位氧化得到的醛一锅烷基化制备 8(图 26)。

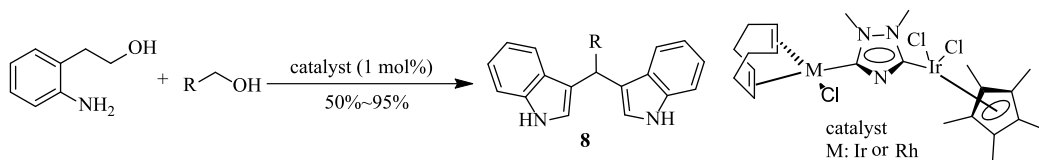


图 26 氨基醇转换为双吡啶甲烷

Fig. 26 Conversion of amino alcohol to bisindolymethanes

参考文献

- [1] MAITY P, SHACKLADY-MCATEE D M, YAP G P A, et al. Nickel-catalyzed cross couplings of benzylic ammonium salts and boronic acids; Stereospecific formation of diarylethanes via C-N bond activation[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(1): 280-285.
- [2] PADWA A, MULLEER C L, RODRIGUEZ A, et al. Alkylation reactions of 3-(phenylsulfonyl)methyl substituted cyclopentenones[J]. *Tetrahedron*, 1998, 54(33): 9651-9666.
- [3] CHIURCHIU E, PALMIERI A, PETRINI M. 3-Alkylated indoles by reduction of sulfonyl indoles under flow chemical conditions[J]. *Arkivoc*, 2019, 2019: 69-79.
- [4] CAO L L, YE Z S, JIANG G F, et al. Rhodium-catalyzed addition of boronic acids to vinylogous imines generated *in situ* from sulfonylindoles[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2011, 353(18): 3352-3356.
- [5] FURSTNER A. Recent advancements in the Reformatsky reaction[J]. *Synthesis*, 1989, 8: 571-590.
- [6] MECOZZI T, PETRINI M. Reaction of α -amidoalkylphenyl sulfones with Reformatsky reagents. A new entry to β -amino esters[J]. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41(15): 2709-2712.

- [7] MAERTENS F, BOGAERT A V, COMPERNOLLE F, et al. Intramolecular Ritter reactions of 2-(2-cyanoethyl) tetrahydrocyclopenta[*b*] indole and-carbazole derivatives[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2004, 2004(22): 4648-4656.
- [8] SHAIKH R R, MAZZANTI A, PETRINI M, et al. Proline-catalyzed asymmetric formal α -alkylation of aldehydes via vinylogous iminium ion intermediates generated from arylsulfonyl indoles[J]. Angewandte Chemie, 2008, 47(45): 8707-8710.
- [9] LI Y, SHI F Q, HE Q L, et al. *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed cross-coupling of aldehydes with arylsulfonyl indoles[J]. Organic Letters, 2009, 11(15): 3182-3185.
- [10] MARSILI L, PALMIERI A, PETRINI M. Reaction of carbon nucleophiles with alkylideneindazolium and alkylideneindolium ions generated from their 3-(1-arylsulfonylalkyl) indazole and indole precursors[J]. Organic & Biomolecular Chemistry, 2010, 8: 706-712.
- [11] BALLINI R, PALMIERI A, PETRINI M, et al. Reaction of 3-(1-arylsulfonylalkyl)-indoles with easily enolisable derivatives promoted by potassium fluoride on basic alumina[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2008, 350(1): 129-134.
- [12] JING L H, WEI J T, ZHOU L, et al. Highly enantioselective Michael addition of malononitrile to vinylogous imine intermediates generated in situ from arylsulfonyl indoles[J]. Chemistry-A European Journal, 2010, 16(36): 10955-10958.
- [13] ZUO Z L, ZHANG S L, WANG R M, et al. Enantioselective Michael addition of 1,3-diketones to arenesulfonylalkylindoles: A flexible gateway to optically active 3-*sec*-alkyl-substituted indoles containing a pyrazole skeleton[J]. Synthesis, 2013, 45(20): 2832-2842.
- [14] LUZZIO F A. The Henry reaction: recent examples[J]. Tetrahedron, 2001, 57(6): 915-945.
- [15] PALMIERI A, PETRINI M, TORREGIANI E. Synthesis of 3-(2-nitroalkyl) indoles by reaction of 3-(1-arylsulfonylalkyl) indoles with nitroalkanes[J]. Tetrahedron Letters, 2007, 48(32): 5653-5656.
- [16] LANCIANESI S, PALMIERI A, PETRINI M. Synthetic approaches to 3-(2-nitroalkyl) indoles and their use to access tryptamines and related bioactive compounds[J]. Chemical Reviews, 2014, 114(14): 7108-7149.
- [17] BALLINI R, GABRIELLI S, PALMIERI A, et al. A two-step synthesis of unsymmetrical 1,4-disubstituted carbazoles from sulfonylindoles under heterogeneous catalysis[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2010, 352(14-15): 2459-2462.
- [18] ROSINI G, BALLINI R, SORRENTI P. A new route to 1,4-diketones and its application to (*z*)-jasmane and dihydrojasmane synthesis[J]. Tetrahedron, 1983, 39(24): 4127-4132.
- [19] PETRINI M, SHAIKH R R. Synthesis of indolylalkylphosphonates and 3-(1-diphenylphosphinoalkyl) indoles by reaction of 3-(1-arylsulfonylalkyl) indoles with phosphorus derivatives[J]. Tetrahedron Letters, 2008, 49(39): 5645-5648.
- [20] PROTTI S, PALMIERI A, PETRINI M, et al. A photochemical route to benzo[*a*]carbazoles *via* domino elimination/electrocyclization of 2-aryl-3-(1-tosylalkyl)indoles[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2013, 355(4): 643-646.
- [21] BURR G O, GORTNER R A. The humin formed by the acid hydrolysis of proteins VIII. The condensation of indole derivatives with aldehydes¹[J]. Journal of the American Chemical Society, 1924, 46(5): 1224-1246.
- [22] ZHU Y P, LIU M C, JIA F C, et al. Metal-free sp^3 C-H bond Dual-(Het) arylation: I_2 -promoted domino process to construct 2,2-bis(indolyl)-1-arylethanones[J]. Organic Letters, 2012, 14(13): 3392-3395.
- [23] RATHI K, KUMAR S, BHUSHAN B, et al. Zirconium oxide nano-catalyzed bis(indolyl) methanes: A sustainable route to anticancer therapies[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2025, 120: 130132.
- [24] BARLUENGA J, FERNANDEZ A, RODRIGUEZ F, et al. Synthesis of bis(indolyl)alkanes by a site-selective gold-catalyzed addition of indoles to butynol derivatives[J]. Journal of Organometallic Chemistry, 2009, 694(4): 546-550.
- [25] YADAV J S, REDDY B V S, SATHEESH G, et al. Unprecedented $SnCl_4$ -catalyzed formation of *cis*-fused perhydrofuro[2,3-*b*]oxepines[J]. Tetrahedron Letters, 2003, 44(10): 2221-2224.
- [26] 吴丰田, 郭泽伟, 安文滢, 等. 辉铜矿催化合成双吡啶甲烷性能及反应机理[J]. 东华理工大学学报(自然科学版), 2024, 47: 279-285.
- [27] MI X L, LUO S Z, HE J Q, et al. $Dy(OTf)_3$ in ionic liquid: an efficient catalytic system for reactions of indole with aldehydes/ketones or imines[J]. Tetrahedron Letters, 2004, 45(23): 4567-4570.
- [28] GUO X W, PAN S G, LIU J H, et al. One-pot synthesis of symmetric and unsymmetric 1,1-bis-indolylmethanes via tandem iron-catalyzed C-H bond oxidation and C-O bond cleavage[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(22): 8848-8851.
- [29] TERRASSON V, MICHAUX J, GAUCHER A, et al. Iron-palladium association in the preparation of indoles and one-pot synthesis of bis(indolyl)methanes[J]. European Journal of Organic Chemistry, 2007, 2007(32): 5332-5335.
- [30] ZANARDI A, CORBERAN R, MATA J A, et al. Homo- and heterodinuclear complexes with triazolyl-diylidene. An easy approach to tandem catalysts[J]. Organometallics, 2008, 27(14): 3570-3576.

(责任编辑:刘庆松)