ACTA CHIMICA SINICA

Communication
DOI: 10.6023/A20110520

钯催化吡咯环内共轭双键的 Heck 反应

周波 梁仁校 曹中艳 周平海 贾义霞*

(浙江工业大学 化学工程学院 杭州 310014)

摘要 基于迁移插入策略,研究了钯催化吡咯环内共轭双键的分子内 Heck 反应. 在温和的反应条件下,以良好至优异的收率合成了一系列含有二氢吡咯及 2-吲哚酮结构的螺杂环化合物. 同时,以八氢联萘酚衍生的亚磷酰胺为手性配体,初步探索该对映选择性反应,获得中等水平的对映体过量值.

关键词 钯; Heck 反应; 吡咯; 吲哚酮; 对映选择性

Palladium-Catalyzed Heck Reaction of Endocyclic Conjugated C=C Bonds of Pyrroles

Bo Zhou Renxiao Liang Zhongyan Cao Pinghai Zhou Yixia Jia* (College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract 3,2'-Spiropyrrolidine-2-oxindole scaffold is found as a key unit in a number of pharmaceutical candidates and nature products. It is highly desirable to develop efficient synthetic strategies to access such a structural scaffold. Recently, dearomatization reactions have received considerable attention as an efficient and straightforward synthetic method to convert readily available aromatic compounds to three-dimensional organic molecules. Amongst them, the transition-metal-catalyzed dearomative functionalization of endocyclic C=C bonds of aromatic compounds initiated by dearomative migratory insertion has been extensively established. A number of dearomative Heck reactions, reductive Heck reactions, and domino Heck-anionic capture sequences have been developed. Nevertheless, the present studies are mainly focused on the dearomatization reactions of indoles and furans. In contrast, there are rare examples reported for the dearomatization of pyrroles. In this communication, we report a palladium-catalyzed intramolecular Heck reaction of the endocyclic conjugated C=C bonds of C2-tethered pyrroles through an initial migratory insertion to formal conjugate diene and subsequent hydride elimination. A range of 3,2'-spiropyrrolidine-2-oxindole derivatives are obtained in good to excellent yields, showing broad substrate scope. In addition, a preliminary study of enantioselective reaction implies that the target product could be obtained in moderate ee under the help of a H₈-BINOL-based chiral phosphoramidite ligand. A general procedure for this dearomative Heck reaction is depicted as the follows: to a dried Schlenk tube were added pyrrole substrate 1 (0.20 mmol), Pd(dba)₂ catalyst (5.8 mg, 0.010 mmol), and PPh₃ ligand (5.2 mg, 0.020 mmol) under N₂ atmosphere. 2.0 mL of MeCN solvent and 83 µL of Et₇N were then introduced through a syringe and the Schlenk tube was sealed using a Teflon cap. The resulting reaction mixture was stirred at 100 °C for 16 h. After the reaction was completed (monitored by TCL), the mixture was concentrated under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the product 2. **Keywords** palladium; Heck reaction; pyrrole; oxindole; enantioselectivity

1 引言

3,3'-螺-2-吲哚酮是一类重要的杂环骨架,广泛存在于天然产物及药物分子中^[1]. 其中, 3,2'-螺环吡咯啉-2-吲哚酮结构尤为引人关注^[1d,2],一些含该结构的活性分子已被发现具有较高的抗癌或抗菌活性(图 1)^[2]. 因此,发展高效构建3,2'-螺四氢吡咯骨架的合成方法具有重要意义.

过渡金属催化的烯烃官能化反应已得到深入研究.相比较,芳香化合物环内碳-碳双键的官能化反应由于需打破其芳香性而具有挑战性,然而,由于这类去芳构

化反应可实现由简单、易得的平面分子向三维立体环状分子的高效转化,因此得到了合成化学家的广泛关注^[3]. 近年来,基于迁移插入策略^[4],一系列非活化或低活性芳香化合物分子的环内双键的官能化反应得到了开发. 利用钯或镍催化的 Heck 反应、还原 Heck 反应、串联双官能化反应,实现了吲哚^[5]、苯并呋喃^[5p,5v]、呋喃^[5p,6]、异吲哚^[7]及萘^[8]等芳香化合物环内碳—碳双键的官能化反应^[9]. 相比吲哚,吡咯分子中由于缺少苯环的稳定作用,其去芳香性产物的稳定性较低. 因此,吡咯环内双键的官能化反应具有一定的难度,目前仅 Knochel^[10a]、You^[10b]及我们课题组^[5p]报道了吡咯环内共轭碳—碳双键

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. 21772175, 21702184, 22071217, 91956117). 项目受国家自然科学基金(Nos. 21772175, 21702184, 22071217, 91956117)资助.

176 http://sioc-journal.cn

 $\ensuremath{\mathbb{C}}$ 2021 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

Acta Chim. Sinica 2021, 79, 176—179

^{*} E-mail: yxjia@zjut.edu.cn

Received November 14, 2020; published December 14, 2020.

的 Heck 反应, 且主要集中于并环分子骨架的构建, 对螺环骨架的构建研究较少 (图 2a). 在此, 我们以 C2-位带有卤代芳烃侧链的吡咯为底物, 研究钯催化吡咯环内共轭双键的分子内 Heck 反应, 通过δ-氢消除, 以良好至优异的收率合成了一系列含有二氢吡咯及氧化吲哚结构的螺杂环化合物(图 2b). 值得说明的是, 这些结构是图 1 所示的代表性活性分子的核心骨架. 此外, 我们还对该反应的对映选择性控制进行了初步研究. 以八氢联萘酚衍生的亚磷酰胺为手性配体时获得了中等水平的ee 值. 下文将对反应研究进行具体讨论.

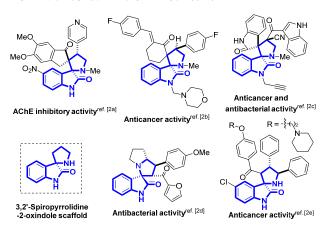


图 1 含 3,2'-螺环吡咯啉-2-吲哚酮结构的代表性活性分子 Figure 1 Representative bioactive molecules containing 3,2'-spiro-pyrrolidine-2-oxindole scaffold

a) Previous work: Heck reaction of pyrroles to construct fused-heterocycles

b) This work: Heck reaction of pyrroles to construct spiro-heterocycles

图 2 钯催化的吡咯环内共轭双键的 Heck 反应

Figure 2 Palladium-catalyzed Heck reaction of the endocyclic conjugated C=C bonds of pyrroles

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

以吡咯衍生物 1a 为模型底物, 我们对反应条件进

行探索. 发现在以摩尔分数 5%的 Pd(dba)2 为催化剂, 摩 尔分数 10%的 PPh; 为配体, 3.0 equiv. K2CO; 为碱, DMF 为溶剂, 100 ℃下反应 16 h, 能以 63%的分离收率获得 目标产物 2a (表 1, entry 1). 随后, 对溶剂效应进行了考 察, 发现在甲苯、THF 和 MeCN 中, 产物收率都有较大 的提升(entries $2\sim4$). 其中, 在 MeCN 中反应收率可达 92% (entry 4). 而以氯仿为溶剂时, 没有观察到反应的 发生(entry 5). 进一步, 我们对配体进行了筛选. 富电性 PCy3·HBF4或缺电性P(O"Bu)3等配体的反应收率与PPh3 相当(entries 6 and 7), 而双膦配体 dppe 及消旋 BINAP 对反应有明显抑制作用, 目标产物仅获得 17%~20%的 收率(entries 8 and 9). 随后, 我们以 PPh, 为配体, 对碱 进行了筛选. 一系列无机碱, 如 Na₂CO₃, Cs₂CO₃, KF, K_3PO_4 , CH_3CO_2Na 等, 均能有效地促进反应的发生, 而 其中 Cs₂CO₃ 和 KF 为碱时产物收率有所降低(entries 10~14). 此外, 有机碱 DBU 降低产物收率至 76%, 而 以 Et₃N 为碱时反应以 97%的收率获得目标产物 2a (entries 15 and 16). 当以 Pd(OAc)₂ 为催化剂时, 反应结果 与 Pd(dba)₂ 相当(entry 17). 最后, 当将反应温度降低至 80 ℃时, 反应在 16 h 内仅获得 51%的收率 (entry 18). 基于上述结果确定的反应条件为: 摩尔分数 5%的 Pd(dba), 为催化剂, 摩尔分数 10%的 PPh, 为配体, 3.0 equiv. Et₃N 为碱, MeCN 为溶剂, 反应温度为 100 ℃.

表 1 吡咯环内共轭双键的 Heck 反应条件优化 ^a **Table 1** Opimization of the Heck reaction of pyrroles

Entry	Solvent	Ligand	Base	Yield/%
1	DMF	PPh ₃	K ₂ CO ₃	63
2	toluene	PPh_3	K_2CO_3	88
3	THF	PPh_3	K_2CO_3	90
4	MeCN	PPh_3	K_2CO_3	92
5	CHCl ₃	PPh_3	K_2CO_3	n.r.
6	MeCN	PCy ₃ ·HBF ₄	K_2CO_3	90
7	MeCN	$P(O^nBu)_3$	K_2CO_3	89
8^b	MeCN	dppe	K_2CO_3	17
9^b	MeCN	BINAP	K_2CO_3	20
10	MeCN	PPh_3	Na_2CO_3	93
11	MeCN	PPh_3	Cs_2CO_3	85
12	MeCN	PPh_3	KF	80
13	MeCN	PPh_3	K_3PO_4	93
14	MeCN	PPh_3	CH ₃ CO ₂ Na	92
15	MeCN	PPh_3	DBU	76
16	MeCN	PPh_3	Et_3N	97
17^{c}	MeCN	PPh_3	Et_3N	95
18^d	MeCN	PPh ₃	Et_3N	51

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), Pd(dba)₂ (0.01 mmol), ligand (0.02 mmol), base (0.6 mmol), solvent (2.0 mL), at 100 °C, 16 h, isolated yield; ^b ligand (0.012 mmol); ^c 0.01 mmol Pd(OAc)₂ instead of Pd(dba); ^d At 80 °C. dba: (1*E*,4*E*)-1,5-diphenylpenta-1,4-dien-3-one, dppe: 1,2-bis (diphenylphosphanyl)ethane, BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphanyl)- 1,1'-binaphthalene, DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene.

Acta Chim. Sinica 2021, 79, 176—179

© 2021 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

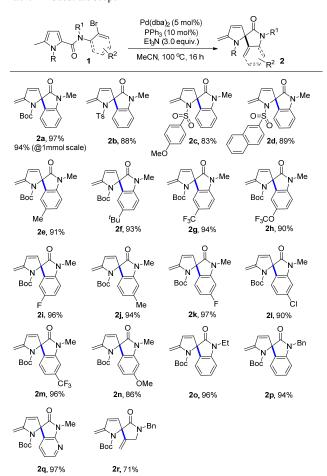
http://sioc-journal.cn

2.2 底物拓展

在上述建立的反应条件下, 我们对底物普适性进行 了研究(表 2). 首先对吡咯氮原子的保护基进行了考察, 发现除 Boc 保护基外, 磺酰基保护的底物也能很好地反 应, 并以良好的收率 $83\% \sim 89\%$ 获得产物 $2b\sim 2d$. 随后, 以 Boc 为保护基,考察了溴代芳烃的苯环的取代基效 应. 不同烷基取代的底物的反应收率均在 90%以上(如 产物 2e, 2f, 2j). 同时, 带吸电性的氟(1i, 1k), 氯(11)以及 三氟甲基(1g, 1m)等取代基的底物均能以优异的收率获 得相应的产物. 尽管相比较 5-甲氧基取代底物的反应情 况稍差, 但也能以86%的良好收率获得产物2n, 值得一 提的是, 含有吡啶结构单元的底物能在反应中良好地兼 容, 并以 97%的收率获得产物 2q. 最后, 我们还考察了 酰胺氮原子上的取代基效应. 乙基(10)和苄基取代的底 物(1p)均能以优异的收率获得相应的产物 2o 和 2p. 值 得一提的是, 烯基溴底物 1r 也能以 71%的收率获得目 标产物 2r. 为考察反应的实用性, 我们尝试了 1 mmol 量 的标准反应, 在较优条件下可以 94%的收率获得产物 2a.

表2 底物考察"

Table 2 Substrate scope



^a Reaction conditions: 1 (0.2 mmol), Pd(dba)₂ (0.01 mmol), PPh₃ (0.02 mmol), Et₃N (0.6 mmol), MeCN (2.0 mL), at 100 °C, 16 h; isolated yield.

2.3 对映选择性反应

基于课题组之前的工作^[50],我们以手性亚磷酰胺 **L1** 为配体,对反应的对映选择性控制进行了尝试. 如图 3 所示,以 **1b** 为底物,摩尔分数 5%的 Pd(dba)₂ 为催化剂,摩尔分数 10%的 **L1** 为配体,3.0 equiv. CH_3CO_2Na 为碱,在乙腈溶剂中 100 °C下反应 16 h后,反应以 90%的 收率,58%的 ee 值获得目标产物 **2b**.

2.4 可能的反应机理

最后,如图 4 所示我们提出了如下的可能的反应机理:零价钯与底物 1a 发生氧化加成生成芳基钯物种 A. 随后,芳基钯物种对吡咯环内碳-碳双键发生迁移插入反应生成中间体 B, B 经由烯丙基钯中间体 C 异构为烷基钯中间体 D, D 随后发生 β -H 消除获得目标产物 2a. 随后在碱的作用下,零价钯催化剂经还原消除后再生,从而完成催化循环过程.

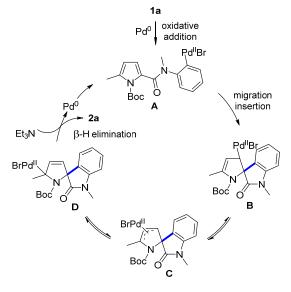


图 4 可能的反应机理
Figure 4 Proposed reaction mechanism

3 结论

以 Pd(dba)₂ 为催化剂, PPh₃ 为配体, 在较为温和的 反应条件下发展了吡咯环内共轭双键的 Heck 反应. 利用该方法, 以良好到优异的收率获得一系列具有二氢吡

© 2021 Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences

Acta Chim. Sinica 2021, 79, 176—179

化 学 学 报 研究通讯

咯和 2-吲哚酮结构的螺环化合物. 此外, 以手性亚磷酰胺 **L1** 为配体初步探索了该对映选择性反应, 获得 58%的 *ee* 值. 该反应为构建 3,2'-螺吡咯啉-2-吲哚酮骨架的分子提供了新的方法.

4 实验部分

催化反应的通用操作步骤如下:在 Schlenk 管中依次加入底物 1 (0.2 mmol),Pd(dba)₂ (0.01 mmol),PPh₃ (0.02 mmol). 氦气置换 3 次后,用注射器加入 2 mL 新蒸馏的 MeCN 与 83 μ L Et₃N,于 100 $\mathbb C$ 下反应 16 h. 反应结束后,旋去溶剂,残留物通过柱层析分离得到目标产物 2 [淋洗液: V(乙酸乙酯): V(石油醚, 60 $\mathbb C$)0 $\mathbb C$)=1:5].

References

- (a) Marti, C.; Carreira, E. M. Eur. J. Org. Chem. 2003, 2003, 2209.
 (b) Trost, B. M.; Brennan, M. K. Synthesis 2009, 2009, 3003.
 (c) Hong, L.; Wang, R. Adv. Synth. Catal. 2013, 355, 1023.
 (d) Saraswat, P.; Jeyabalan, G.; Hassan, M. Z.; Rahman, M. U.; Nyola, N. K. Synth. Commun. 2016, 46, 1643.
 (e) Xu, P.-W.; Yu, J.-S.; Chen, C.; Cao, Z.-Y.; Zhou, F.; Zhou, J. ACS Catal. 2019, 9, 1820.
- [2] (a) Ali, M. A.; Ismail, R.; Choon, T. S.; Yoon, Y. K.; Wei, A. C.; Pandian, S.; Kumar, R. S.; Osman, H.; Manogaran, E. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 7064. (b) George, R. F.; Ismail, N. S.M.; Stawinski, J.; Girgis, A. S. Eur. J. Med. Chem. 2013, 68, 339. (c) Arun, Y.; Bhaskar, G.; Balachandran, C.; Ignacimuthu, S.; Perumal, P.T. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 23, 1839. (d) Wu, G.; Ouyang, L.; Liu, J.; Zeng, S.; Huang, W.; Han, B.; Wu, F.; He, G.; Xiang, M. Mol. Diversity 2013, 17, 271. (e) Kumar, A.; Gupta, G.; Bishnoi, A. K.; Saxena, R.; Saini, K. S.; Konwar, R.; Kumar, S.; Dwivedi, A. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23, 839. (f) Kathirvelan, D.; Haribabu, J.; Reddy, B. S. R.; Balachandran, C.; Duraipandiyan, V. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015, 25, 389.
- [3] (a) Pape, A. R.; Kaliappan, K. P.; Ku□ndig, E. P. Chem. Rev. 2000, 100, 2917. (b) López Ortiz, F.; Iglesias, M. J.; Fernández, I.; Andújar Sánchez, C. M.; Gómez, G. R. Chem. Rev. 2007, 107, 1580. (c) Roche, S. P.; Porco, J. A. Jr. Angew. Chem., Int. Ed. 2011, 50, 4068. (d) Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. Angew. Chem., Int. Ed. 2012, 51, 12662. (e) Zhuo, C.-X.; Zheng, C.; You, S.-L. Acc. Chem. Res. 2014, 47, 2558. (f) Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. Chem. Soc. Rev. 2016, 45, 1570. (g) Zheng, C.; You, S.-L. Chem. 2016, 1, 830. (h) Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. Acta Chim. Sinica 2017, 75, 419 (in Chinese). (吴文挺, 张立明, 游书力, 化学学报, 2017, 75, 419.) (i) Wertjes, W. C.; Southgate, E. H.; Sarlah, D. Chem. Soc. Rev. 2018, 47, 7996. (j) Zhu, M.; Zhang, X.; You, S.-L. Chem. J. Chin. Univ. 2020, 41, 1407 (in Chinese). (朱敏, 张霄, 游书力, 高等学校化学学报, 2020, 41, 1407.)

- [4] Zeidan, N.; Lautens, M. Synthesis 2019, 51, 4137.
- [5] (a) Zhao, L.; Li, Z.; Chang, L.; Xu, J.; Yao, H.; Wu, X. Org. Lett. 2012, 14, 2066. (b) Shen, C.; Liu, R.-R.; Fan, R.-J.; Li, Y.-L.; Xu, T.-F.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 4936. (c) Petrone, D. A.; Yen, A.; Zeidan, N.; Lautens, M. Org. Lett. 2015, 17, 4838. (d) Petrone, D. A.; Kondo, M.; Zeidan, N.; Lautens, M. Chem. Eur. J. 2016, 22, 5684. (e) Chen, S.; Wu, X.-X.; Wang, J.; Hao, X.-H.; Xia, Y.; Shen, Y.; Jing, H.; Liang, Y.-M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4016. (f) Liu, R.-R.; Xu, T.-F.; Wang, Y.-G.; Xiang, B.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13664. (g) Gao, S.; Yang, C.; Huang, Y.; Zhao, L.; Wu, X.; Yao, H.; Lin, A. Org. Biomol. Chem. **2016**, *14*, 840. (h) Douki, K.; Ono, H.; Taniguchi, T.; Shimokawa, J.; Kitamura, M.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14578. (i) Wang, Y.; Liu, R.; Gao, J.; Jia, Y. Chin. J. Org. Chem. 2017, 37, 691 (in Chinese). (王永刚, 刘人荣, 高建荣, 贾义霞, 有机化学, **2017**, *37*, 691.) (j) Qin, X.; Lee, M. W. Y.; Zhou, J. S. *Angew. Chem.*, Int. Ed. 2017, 56, 12723. (k) Liu, R.-R.; Wang, Y.-G.; Li, Y.-L. Huang, B.-B.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. Angew. Chem., Int. Ed. 2017, 56, 7475. (l) Xu, X.; Liu, J.; Lu, L.; Wang, F.; Yin, B. Chem. Commun. 2017, 53, 7796. (m) Liu, R.-R.; Xu, Y.; Liang, R.-X.; Xiang, B.; Xie, H.-J.; Gao, J.-R.; Jia, Y.-X. Org. Biomol. Chem. 2017, 15, 2711. (n) Liang, R.-X.; Yang, R.-Z.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. Org. Chem. Front. 2018, 5, 1840. (o) Zeidan, N.; Beisel, T.; Ross, R.; Lautens, M. Org. Lett. 2018, 20, 7332. (p) Li, X.; Zhou, B.; Yang, R.-Z.; Yang, F.-M.; Liang, R.-X.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X. J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 13945. (q) Wang, H.; Wu, X.-F. Org. Lett. 2019, 21, 5264. (r) Liang, R.-X.; Wang, K.; Wu, Q.; Sheng, W.-J.; Jia, Y.-X. Organometallics 2019, 38, 3927. (s) Shen, C.; Zeidan, N.; Wu, Q.; Breuers, C. B. J.; Liu, R.-R.; Jia, Y.-X.; Lautens, M. Chem. Sci. 2019, 10, 3118. (t) Marchese, A. D.; Lind, F.; Mahon, Á. E.; Yoon, H.; Lautens, M. Angew. Chem., Int. Ed. 2019, 58, 5095. (u) Huang, L.; Cai, Y.; Zhang, H.-J.; Zheng, C.; Dai, L.-X.; You, S.-L. CCS Chem. 2019, 1, 106. (v) Zhang, Z.; Zhang, B.-S.; Li, K.-L.; An, Y.; Liu, C.; Gou, X.-Y.; Liang, Y.-M. J. Org. Chem. 2020, 85, 7817. (w) Yang, P.; Xu, R.-Q.; Zheng, C.; You, S.-L. Chin. J. Chem. 2020, 38, 235. (x) Yang, P. Chin. J. Chem. 2020, 38, 525. (y) Zhu, M.; Huang, X.-L.; Xu, H.; Zhang, X.; Zheng, C.; You, S.-L. CCS Chem. 2020, 2,
- [6] (a) Liu, J.; Peng, H.; Lu, L.; Xu, X.; Jiang, H.; Yin, B. Org. Lett. 2016, 18, 6440. (b) Liu, J.; Xu, X.; Li, J.; Liu, B.; Jiang, H.; Yin, B. Chem. Commun. 2016, 52, 9550. (c) Liu, J.; Peng, H.; Yang, Y.; Jiang, H.; Yin, B. J. Org. Chem. 2016, 81, 9695.
- [7] Yao, T.; Zhang, F.; Zhang, J.; Liu, L. Org. Lett. 2020, 22, 5063.
- [8] (a) Zuo, Z.; Wang, H.; Diao, Y.; Ge, Y.; Liu, J.; Luan, X. ACS Catal. 2018, 8, 11029. (b) Liao, X.; Wang, D.; Huang, Y.; Yang, Y.; You, J. Org. Lett. 2019, 21, 1152. (c) Yang, P.; Zheng, C.; Nie, Y.-H.; You, S.-L. Chem. Sci. 2020, 11, 6830. (d) Zhou, B.; Wang, H.; Cao, Z.-Y.; Zhu, J.-W.; Liang, R.-X.; Hong, X.; Jia, Y.-X. Nat. Commun. 2020, 11, 4380. (e) Chen, M.; Wang, X.; Ren, Z.-H.; Guan, Z.-H. CCS Chem. doi.org/10.31635/ccschem.020.202000596.
- [9] Huang, J.; Fu, R.; Jing. L.; Qin, D.; Huang, K.; Wang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 456 (in Chinese). (黄锦, 付荣辉, 敬林海,秦大斌, 黄昆, 汪伟, **有机化学**, **2019**, *39*, 456.)"
- [10] (a) Ren, H.; Li, Z.; Knochel, P. Chem. Asian J. 2007, 2, 416. (b) Yang, P.; You, S.-L. Org. Lett. 2018, 20, 7684.

(Yang, X.)