

氢溴酸催化的三吲哚啉合成

史 琤, 陈春琳, 周 琴, 钟海灵, 常 羽
(昆明学院 化学科学与技术系, 云南 昆明 650214)

摘要:采用氢溴酸催化的三吲哚啉合成反应. 在室温和 3 mol% HBr 的催化条件下, 吲哚可以快速地与靛红反应生成具有重要生物活性的三吲哚啉衍生物. 该反应催化剂用量低、条件温和、经济高效且底物普适性好, 操作简单.

关键词:氢溴酸; 三吲哚啉; 吲哚官能团化; 溴效应; 靛红

中图分类号: O621.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-5639(2016)03-0062-04

DOI: 10.14091/j.cnki.kmxyxb.2016.03.013

HBr-Catalyzed Synthesis of Trisindolines

SHI Cheng, CHEN Chun-lin, ZHOU Qin, ZHONG Hai-ling, CHANG Yu

(Department of Chemical Science and Technology, Kunming University, Yunnan Kunming 650214, China)

Abstract: HBr-Catalyzed Synthesis of Trisindolines used under the catalysis of only 3 mol% of HBr at room temperature, indoles reacted rapidly with isatins to form biologically important trisindolines. This reaction features low catalyst loading, mild conditions, high efficiency but low cost, wide substrate scope and easy operation.

Key words: hydrobromic acid; trisindolines; indole functionalization; bromine effect; isatins

被誉为“指环王”(“The Lord of the Rings” of aromatic compounds)的吲哚杂环一直令化学家着迷^[1]. 在吲哚衍生物的大家族中, 三吲哚啉是一类经常从海洋细菌^[2-4]以及一种陆生植物中^[5]分离出来的天然产物, 据报道具有潜在的抗癌^[2,6-8]、抗菌、抗惊厥^[4,9]和杀精活性^[10]. 一般三吲哚啉是在一些过渡金属盐的催化下通过吲哚与靛红的反应合成^[7,9,11-15], 也有报道分子碘^[6,10]可以作为该反应的催化剂. 另外, 超分子的磺化 β -环糊精在 100 °C^[16]、蒙脱土 KSF 在回流的乙醇中^[17], 大量的硅胶负载硫酸^[18]或大量的明矾^[19]、以及醋酸^[20]或某些离子液体作为溶剂^[21]也可以促进该反应. 产物经常难以柱层析, 因为在很多洗脱剂中溶解性都不好. 最近, 分子溴也被发现可以作为 Lewis 酸催化三吲哚啉的合成, 该方法仅需 3 mol% 的催化剂、室温即可反应且产物分离简单^[22]. 但单质溴具有高蒸汽压和腐蚀性, 不受欢迎. 由于上述反应中的局限和缺点,

因此发展温和、高效、经济的催化手段就显得十分必要.

近年来, HBr 在一些碳-碳偶联反应中反常的催化活性吸引了王芒和刘群等^[23-24]人的注意, 他们认为这些活性是由抗衡离子 Br^- 的性质决定的. 由于三吲哚啉的重要性以及对溴效应的研究兴趣, 因此, 本文报道一个温和及高效的 HBr 催化的三吲哚啉合成. 该反应只需 3 mol% 的酸作催化剂, 且底物适用范围广, 反应结束后通过简单过滤、洗涤便能得到纯净产物.

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

所有化学试剂均购自基丽化学技术(上海)有限公司, 所有试剂均为分析纯. ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 测试于 25 °C 在 Bruker Avance II-400 型核磁共振仪上进行, TMS 作为内标. 高分辨质谱(HRMS)在 Bruker MicroTOF II Focus 型质谱仪(电喷雾电离, ESI)上获得.

收稿日期: 2016-03-22

作者简介: 史琤(1963—), 女, 云南楚雄人, 实验师, 主要从事化学研究.

薄层色谱(TLC)使用 GF254 硅胶板进行,购自安徽良臣硅源材料有限公司. 化合物熔点未校正.

1.2 实验步骤

以表 1 中化合物 **3b** 的合成为例:在装有磁力搅拌子的 25 mL 圆底烧瓶中,依次加入 1*H*-吲哚 (117 mg, 1.0 mmol)、5-氟靛红 (83 mg, 0.5 mmol)、CH₃CN (4.0 mL)、和 HBr (4.4 μL, 0.03 mmol) 的 CH₃CN (1.0 mL) 溶液. 反应混合物在室温搅拌 8 h. TLC 监测 1*H*-吲哚消耗完之后,用饱和 NaHCO₃ 溶液 (0.5 mL) 和水 (20.0 mL) 淬灭反应,并继续搅拌 10 min. 得到的沉淀经过滤、水 (20.0 mL) 洗和石油醚-乙酸乙酯混合溶剂 (3/1, V/V, 20.0 mL) 洗,自然晾干得到微粉色固体 **3b** (175 mg, 92% 产率): 5'-fluoro-1*H*,1''*H*-[3,3':3'',3''-terindol]-2'-(1'*H*)-one, 浅粉色固体: mp > 300 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 6.81 (dt, *J* = 0.9, 7.5 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.96-7.10 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 10.63 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 11.01 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 179.1, 158.3 (d, ¹*J*_(C-F) = 235.7 Hz), 138.0 (d, ⁴*J*_(C-F) = 1.7 Hz), 137.4, 136.8 (d, ³*J*_(C-F) = 7.6 Hz), 126.0, 124.9, 121.5, 121.0, 118.8, 114.7 (d, ²*J*_(C-F) = 23.0 Hz), 114.1, 112.9 (d, ²*J*_(C-F) = 24.1 Hz), 112.1, 110.8 (d, ³*J*_(C-F) = 8.0 Hz), 53.5; HRMS (ESI-TOF) 理论值 C₂₄H₁₇FN₃O⁺ ([*M* + *H*]⁺) 382.135 0. 真实值

382.135 6.

2 结果与讨论

根据如下反应方程式和表 1 所示,贫电子(条目 2,3 和 5)和富电子的靛红 2 (条目 4) 都能高效地与吲哚反应并以极高的产率生成三吲哚啉 **3b-e**, 而且就反应时间来看,供电子基团取代的靛红更有利于反应. 另一方面,吲哚分子中吡咯环的取代模式对反应活性影响非常大. 例如,2-位烷基取代的吲哚和靛红的反应 15 min 就结束,并以 92% 的产率得到产物 **3f** (条目 6). 而吲哚-2-羧酸乙酯在室温不反应,升温到 82 °C 反应 24 h 后,才以中等产率得到对应产物 **3g** (条目 7). 取代基在吲哚苯环的 C(5)-C(7) 位时,一系列富电子和贫电子的吲哚 **1** 都能很好地与各种靛红 **2** 反应,并以极高的产率得到对应的三吲哚啉 **3h-n,p-v** (条目 8-14,16-22),但 5-硝基吲哚和 5-氯靛红的反应除外. 这个反应中两个吸电子基团使得产物 **3o** 即使在延长反应时间很久之后仍只有 71% 的产率(条目 15). 芳基 C-Br (条目 5, 11-13) 和 C-Cl 键 (条目 3,9,12,15,17-19,21) 都能很好地被兼容,这将为进一步设计合成更复杂的天然分子提供便利. 从 N-甲基吲哚和靛红出发的反应,2.5 h 可以以 90% 的产率得到目标产物 **3w** (条目 23),相反,若吲哚氮原子被吸电子基团保护,比如苯磺酰基和特戊酰基,即使加热到回流温度反应也不发生.

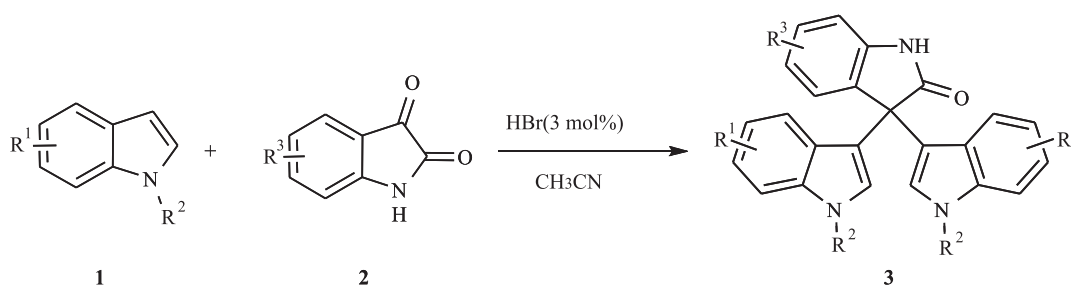
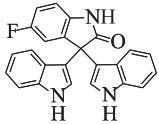
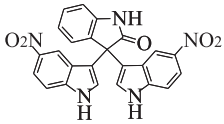
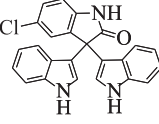
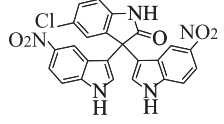
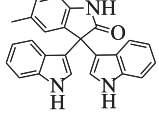
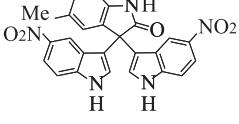
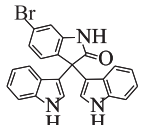
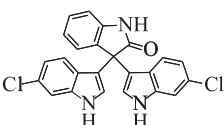
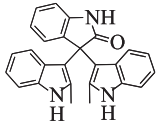
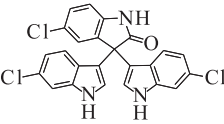
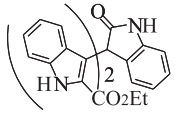
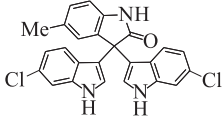
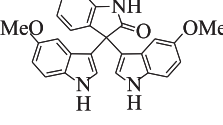
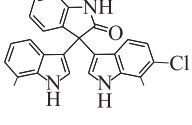
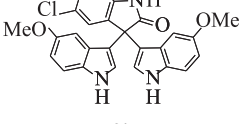
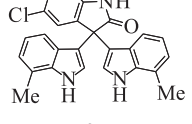
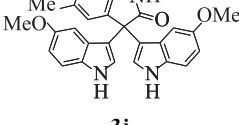
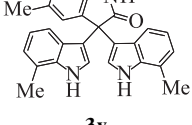
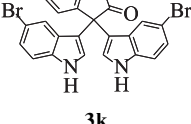
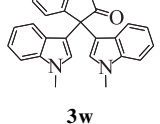


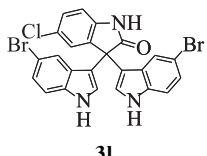
表 1 三吲哚啉合成^a

条目	产物	<i>t</i> /h	产率 ^b /%	条目	产物	<i>t</i> /h	产率 ^b /%
1		5	94	13		4	92
	3a				3m		

续表 1

条目	产物	<i>t</i> /h	产率 ^b /%	条目	产物	<i>t</i> /h	产率 ^b /%
2	 3b	8	92	14	 3n	24	93
3	 3c	7	93	15	 3o	24	71 (23) ^d
4	 3d	4	92	16	 3p	15	93
5	 3e	7	93	17	 3q	5	92
6	 3f	0.25	92	18	 3r	7	93
7 ^c	 3g	24	61 (21) ^d	19	 3s	4	91
8	 3h	3.5	92	20	 3t	1	94
9	 3i	6	92	21	 3u	1	90
10	 3j	3	94	22	 3v	1	90
11	 3k	5	93	23	 3w	2.5	90

续表 1

条目	产物	t/h	产率 ^b /%	条目	产物	t/h	产率 ^b /%
12	 31	7	93				

注:^a 反应条件:1 (1.0 mmol), 2 (0.5 mmol), HBr (0.03 mmol), CH₃CN (5.0 mL);^b 分离产率;^c 反应在回流温度进行;^d 底物 1 回收。

3 结论

综上所述,我们发展了一个 HBr 催化的从吲哚和靛红出发合成三吲哚啉的反应. 该反应催化剂用量低,且反应效率高、条件温和,底物适用范围广且操作简单. 本研究可为溴效应的探索提供参考依据.

[参考文献]

- [1] BANDINI M, EICHHOLZER A. Catalytic functionalization of indoles in a new dimension[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48 (51): 9608 – 9644.
- [2] CAI S, LI D, ZHU T, et al. Two new indole alkaloids from the marine-derived bacterium *Aeromonas* sp. CB101 [J]. *Helv Chim Acta*, 2010, 93 (4): 791 – 795.
- [3] VELURI R, OKA I, WAGNER-DOBLER I, et al. New indole alkaloids from the North sea bacterium *Vibrio parahaemolyticus* Bio249¹ [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66 (11): 1520 – 1523.
- [4] KOBAYASHI M, AOKI S, GATO K, et al. Marine natural products. XXXIV. Trisindoline, a new antibiotic indole trimer, produced by a bacterium of *Vibrio* sp. separated from the marine sponge *Hyrtios altum* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42 (12): 2449 – 2451.
- [5] FATIMA I, AHMAD I, ANIS I, et al. Isatinones A and B, new antifungal oxindole alkaloids from *Isatis costata* [J]. *Molecules*, 2007, 12 (2): 155 – 162.
- [6] REDDY B V S, RAJESWARI N, SARANGAPANI M, et al. Iodine-catalyzed condensation of isatin with indoles: a facile synthesis of di (indolyl) indolin-2-ones and evaluation of their cytotoxicity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22 (7): 2460 – 2463.
- [7] KAMAL A, SRIKANTH Y V V, KHAN M N A, et al. Synthesis of 3, 3-diindolyl oxyindoles efficiently catalysed by FeCl₃ and their in vitro evaluation for anticancer activity [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20 (17): 5229 – 5231.
- [8] YOO M, CHOI S, CHOI K Y, et al. Trisindoline synthesis and anticancer activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 376 (1): 96 – 99.
- [9] PRAVEEN C, AYYANAR A, PERUMAL P T. Practical synthesis, anticonvulsant, and antimicrobial activity of *N*-allyl and *N*-propargyl di (indolyl) indolin-2-ones [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21 (13): 4072 – 4077.
- [10] PAIRA P, HAZRA A, KUMAR S, et al. Efficient synthesis of 3, 3-diheteroaromatic oxindole analogues and their in vitro evaluation for spermicidal potential [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19 (16): 4786 – 4789.
- [11] PRAVEEN C, NARENDIRAN S, DHEENKUMAR P, et al. Zn(OTf)₂-catalysed indolylolation and pyrrolylation of isatins: Efficient synthesis and biochemical assay of 3, 3-di (heteroaryl) oxindoles [J]. *J Chem Sci*, 2013, 125 (6): 1543 – 1553.
- [12] JAFARPOUR M, REZAEIFARD A, GORZIN G. Enhanced catalytic activity of Zr (IV) complex with simple tetradentate Schiff base ligand in the clean synthesis of indole derivatives [J]. *Inorg Chem Commun*, 2011, 14 (11): 1732 – 1736.
- [13] JAFARPOUR M, REZAEIFARD A, GAZKAR S, et al. Catalytic activity of a zirconium (IV) Schiff base complex in facile and highly efficient synthesis of indole derivatives [J]. *Transit Metal Chem*, 2011, 36 (7): 685 – 690.
- [14] WANG S, JI S. Facile synthesis of 3, 3-di (heteroaryl) indolin-2-one derivatives catalyzed by ceric ammonium nitrate (CAN) under ultrasound irradiation [J]. *Tetrahedron*, 2006, 62 (7): 1527 – 1535.
- [15] YADAV J S, SUBBAREDDY B V, GAYATHRI K U, et al. Bismuth (III) triflate catalyzed condensation of isatin with indoles and pyrroles: A facile synthesis of 3, 3-diindolyl- and 3, 3-dipyrrolyl oxindoles [J]. *Synthesis*, 2006, 24: 4121 – 4123.
- [16] TAYADE Y A, PATIL D R, WAGH Y B, et al. An efficient synthesis of 3-indolyl-3-hydroxy oxindoles and 3, 3-di (indolyl) indolin-2-ones catalyzed by sulfonated β -CD as a supramolecular catalyst in water [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56 (5): 666 – 673.

(下转第 86 页)

此外,本研究还发现,叶片淀粉、总碳、氮和氨基酸的含量对荔枝品种株高产生显著影响,其中淀粉与株高呈显著负相关,总碳和氮含量与株高呈极显著负相关,氨基酸含量与株高呈显著正相关. 氨基酸、磷和锌的含量对叶面积产生显著影响,其中氨基酸和磷含量与叶面积呈极显著正相关,锌含量与叶面积呈显著正相关.

[参考文献]

- [1] CHRIS A, MARK E. Understanding how rootstocks dwarf fruit trees[J]. *Compact Fruit Tree*, 34(2):46-49.
 - [2] TONY W. Dwarfing rootstocks: past, present and future [C]//International Dwarf Fruit Tree Association Annual Conference, Kelowna, British Columbia, Canada, 2002: 67-72.
 - [3] 陈静, 陈培珠. 苹果枝条解剖结构与生长势的关系[J]. *中国农学通报*, 1998, 14(3):46-47.
 - [4] TWOROSKI T, MILLER S. Rootstock effect on growth of apple scions with different growth habits [J]. *Sci Hort*, 2007, 111:335-343.
 - [5] 陈长兰, 贾敬贤, 侯潇, 等. 梨树矮化中间砧嫁接树的解剖及酶活性测定[J]. *中国农学通报*, 2000, 16(3):20-21.
 - [6] MICHAEL S W. Sweet cherry orchard management and dwarfing rootstocks in Germany [J]. *Compact Fruit Tree*, 2001, 34(1):20-22.
 - [7] 王宏伟. 甜樱桃矮化砧木矮化机理研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2004.
 - [8] 赵大中, 罗先实, 鲁俊良, 等. 柑桔砧木矮化预选指标的解剖学研究[J]. *果树科学*, 1995, 12(4):219-223.
 - [9] MUHAMMAD S, DODD P B, LUBNA S. Anatomical studies of stems, roots and leaves of selected citrus rootstock varieties in relation to their vigour [J]. *J Hort and Forestry*, 2010, 2(4):87-94.
 - [10] 张永福, 卢博彬, 潘丽佳, 等. 荔枝矮化品种的相关机制研究[J]. *果树学报*, 2011, 28(4):624-629.
 - [11] JONES O P. Endogenous growth regulators rootstock/scion interactions in apple and cherry trees[J]. *Acta Hort*, 1986, 179:177-184.
 - [12] 张永福, 韩丽, 刘佳妮, 等. 葡萄木质部解剖结构与树体营养及生长势的关系[J]. *东北农业大学学报*, 2015, 46(1):34-40.
 - [13] 张志良, 瞿伟菁, 李小芳. 植物生理学实验指导[M]. 北京: 高等教育出版社, 2009.
 - [14] 徐昌杰, 陈文峻, 陈昆松, 等. 淀粉含量测定的一种简便方法: 碘显色法[J]. *生物技术*, 1998, 8(2):41-43.
 - [15] WERTHEIM S J. Useful differences in growth vigor between subclones of the apple rootstock M9[J]. *Acta Hort*, 1997, 451:121-128.
 - [16] ROM C R, ROM R C, AUTIO W R, et al. Foliar nutrient content of Starkspur Supretne Delicious on 9 clonal apple rootstocks[J]. *Fruit Varieties J*, 1991, 45:252-263.
-
- (上接第 65 页)
- [17] NIKPASSAND M, MAMAGHANI M, TABATABAEIAN K, et al. An efficient and clean synthesis of symmetrical and unsymmetrical 3, 3-di (indolyl) indolin-2-ones using KSF [J]. *Synth Commun*, 2010, 40(23):3552-3560.
 - [18] AZIZIAN J, MOHAMMADI A A, KARIMI N, et al. Silica sulfuric acid a novel and heterogeneous catalyst for the synthesis of some new oxindole derivatives [J]. *Catal Commun*, 2006, 7(10):752-755.
 - [19] AZIZIAN J, MOHAMMADI A A, KARIMI A R, et al. KAl(SO₄)₂ · 12H₂O as a recyclable Lewis acid catalyst for synthesis of some new oxindoles in aqueous media [J]. *J Chem Res Synop*, 2004(6):424-426.
 - [20] BERGMAN J, EKLUND N. Synthesis and studies of tris-indolobenzenes and related compounds [J]. *Tetrahedron*, 1980, 36(10):1445-1450.
 - [21] RAD-MOGHADAM K, SHARIFI-KIASARAIE M, TAHERI-AMLASHI H. Synthesis of symmetrical and unsymmetrical 3, 3-di (indolyl) indolin-2-ones under controlled catalysis of ionic liquids [J]. *Tetrahedron*, 2010, 66(13):2316-2321.
 - [22] HUANG W, NANG L, LI X, et al. Bromine/*para*-toluenesulfonic acid-catalyzed synthesis of 3, 3-bis (indole-3-yl) indoline-2-(1H)-ones by condensing indoles with isatins [J]. *Chin J Chem*, 2015, 33(10):1167-1172.
 - [23] XU C, YUAN H, LIU Y, et al. Hydrobromic acid-catalyzed Friedel-Crafts type reactions of naphthols [J]. *RSC Adv*, 2014, 4(4):1559-1562.
 - [24] YUAN H, WANG M, LIU Y, et al. Unexpected hydrobromic acid-catalyzed C-C bond-forming reactions and facile synthesis of coumarins and benzofurans based on ketene dithioacetals [J]. *Chem Eur J*, 2010, 16(45):13450-13457.