

氢溴酸催化的双吲哚甲烷合成

刘光章,付绍光,袁云利,杨 涛,李艳妮*
(昆明学院 化学科学与技术系,云南 昆明 650214)

摘要:采用氢溴酸催化的双吲哚甲烷合成反应. 仅使用 2 mol% 的 HBr(40% 水溶液)作催化剂,吲哚与羰基化合物便以极高的效率缩合,并生成活性分子双吲哚甲烷. 该反应催化剂用量极低却多数在瞬间完成,且条件温和、经济高效、底物适用范围广.

关键词:氢溴酸;双吲哚甲烷;吲哚官能团化;溴效应

中图分类号:0621.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1674-5639(2017)03-0103-04

DOI:10.14091/j.cnki.kmxyxb.2017.03.024

HBr-Catalyzed Synthesis of Bis(indolyl) methanes

LIU Guangzhang, FU Shaoguang, YUAN Yunli, YANG Tao, LI Yanni*

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

Abstract: Applying the reaction of HBr-catalyzed synthesis of bis(indolyl) methanes, with the catalysis of only 2 mol% of HBr (40% aqueous), indoles reacted rapidly with carbonyl compounds to give bis(indolyl) methanes with extremely high efficiency. This reaction features low catalyst loading, quick accomplishing, mild conditions, low cost and wide substrate application scope.

Key words: hydrobromic acid; bis(indolyl) methanes; indole functionalization; bromine effect

双吲哚甲烷结构广泛存在于各种陆地和海洋生物体内^[1-3],并且具有多样的生物活性,如抗癌^[4]、抗利什曼虫^[5]、降血脂^[6]等.因此,双吲哚甲烷衍生物在医药领域有着广泛的应用.多种酸,如 I₂^[7-8], CuBr₂^[9]和几个溴的替代试剂^[10-13]等,可以催化吲哚和羰基化合物反应生成双吲哚甲烷^[14].然而,这些方法多数都需要高催化剂用量和长反应时间.最近,分子溴也被发现可以作为 Lewis 酸来催化双吲哚甲烷的合成.该方法仅需 2 mol% 的催化剂,而反应大多在 1 min 内完成^[15].但单质溴具有高蒸汽压和腐蚀性,不受欢迎.因此,开发条件温和、经济高效的双吲哚甲烷合成新方法仍然十分必要.

本文报道氢溴酸(40%水溶液)催化的从吲哚和羰基化合物出发合成双吲哚甲烷的反应,该反应多数在瞬间完成,催化剂相对绿色且用量极低.这并不是氢溴酸第 1 次给人们带来的惊喜,

不久前王芒等人^[16-17]发现,氢溴酸在一些碳—碳偶联反应中具有反常的高催化能力,他们认为这由抗衡离子 B_r⁻ 的性质决定.本工作和王芒等人的发现将为充分理解氢溴酸神奇的溴效应提供更多线索.

1 实验部分

1.1 试剂和仪器

所有试剂均为分析纯,购买自基丽化学技术(上海)有限公司;柱层析溶剂为工业级,购买自昆明福海达有限公司;化合物结构通过¹H NMR 和¹³C NMR 测试确定,于 25 °C 在 Bruker Avance II-400 型核磁共振仪(德国)上进行;高分辨质谱(LC-HRMS)表征在 Bruker MicroTOF II Focus 型质谱仪(ESI-TOF,德国)上获得;薄层色谱(TLC)在 GF254 玻璃硅胶板上进行,购自安徽良臣硅源材料有限公司,熔点未校正.

收稿日期:2017-03-27

基金项目:昆明学院化学化工类大学生科研项目(HKX1705).

作者简介:刘光章(1995—),男,云南文山人,2015 级化学 1 班学生,主要从事有机合成研究.

* 通讯作者:李艳妮(1980—),女,山西长治人,讲师,博士,主要从事理论计算和有机合成研究,E-mail:suliyn@163.com.

1.2 实验步骤

以化合物 **3a** 的合成作为例: 在 25 mL 的圆底烧瓶中, 加入磁力搅拌子、吲哚 (117 mg, 1.0 mmol)、乙腈 (4.0 mL) 和苯甲醛 (0.056 mL, 0.55 mmol), 接着加入 HBr (40% 水溶液, 0.003 0 mL) 的乙腈 (1.0 mL) 溶液。装上冷凝管后, 反应混合液使用磁力搅拌器在 50 °C 硅油浴中搅拌 1 min。TLC 显示吲哚消耗完全后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 然后将混合液冷却至室温, 保持搅拌下倒入 30 mL 水中, 再用 CH₂Cl₂ 萃取 3 次。合并的有机相用无水硫酸镁干燥。蒸除溶剂后, 使用中性氧化铝 (200-300 目, 30 cm 柱高) 进行柱层析 (石油醚—乙酸乙酯, 100/1, V/V (体积分数)) 得到粉色固体 **3a** (158 mg, 98% 产率)。

代表性化合物表征: **3i**, 1, 1'-(3, 3'-(phenylmethylene) bis(1*H*-indole-3, 1-diyl)) bis(2, 2-dimethylpropan-1-one), 无色油状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.28 (s, 18H), 5.73 (s, 1H), 7.12-7.17 (m, 4H), 7.31-7.35 (m, 9H), 8.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 176.8, 140.9, 137.5, 128.6, 128.5, 128.4, 127.1, 125.4, 125.0, 123.3, 123.2, 119.5, 117.3, 40.9, 39.9, 28.4; HRMS (ESI-TOF) Calcd for C₃₃H₃₅N₂O₂⁺ ([M + H]⁺) 491.2693. Found 491.2691.

2 结果与讨论

在 2 mol% 的 HBr 催化下和乙腈溶剂中, 使用各种吲哚 **1** 和羰基化合物 **2** 开展了一系列反应 (表 1)。结果表明, 无论是被苯基 (序号 2)、供电子基团 (序号 3 和 5) 或者吸电子基团 (序号 4, 6 和 7) 取代, 且取代基无论是在吡咯环上还是在苯环上, 吲哚 **1** 都可以顺利地 与苯甲醛反应, 并且以非常高到几乎定量的产率生成对应的双吲哚甲烷 **3b-g**, 其中吸电子取代基的存在会使反应时间延长 (序号 4, 6 和 7)。

N-甲基吲哚的反应也能在 1 min 内完成, 并以 92% 的产率生成目标产物 **3h** (序号 8)。而当吲哚的氮原子被特戊酰基保护时, 反应变得极为迟缓 (序号 9)。然后, 对其他的羰基化合物 **2** 的使用范围和取代基效应进行了测试。吲哚 **1** 与贫电子芳香醛的反应能够立即完成, 产率接近定量 (序号 10 ~ 13), 而使用富电子的芳香 (序号 14 和 15) 或 2-呋喃甲醛 (序号 16) 作为亲电试剂不仅会使反应时间变长, 也会使产率下降。多聚甲醛的反应在 16 h 后以 90% 的产率生成双吲哚甲烷 **3q** (序号 17)。值得注意的是, 亲电体 **2** 甚至可以是酮, 包括丙酮 (序号 18), 环己酮 (序号 19), 和苯乙酮 (序号 20), 相关产物 **3r-t** 能够得到中等到较好的产率。

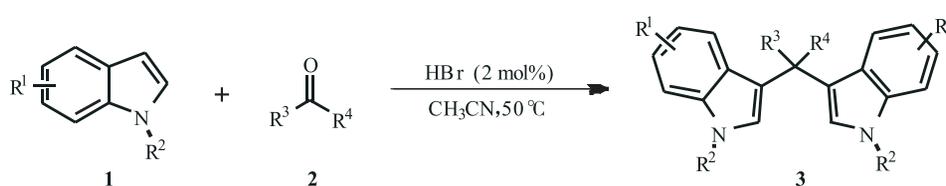
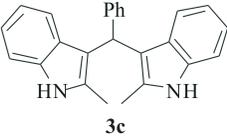
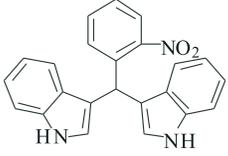
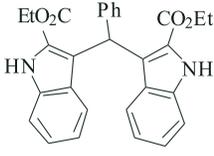
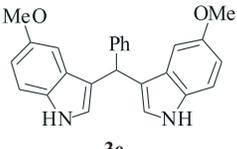
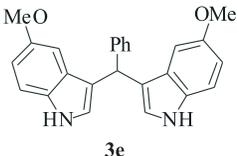
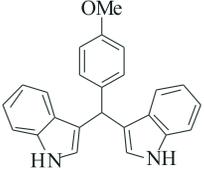
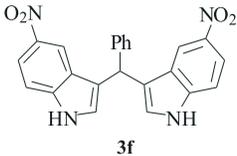
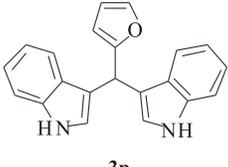
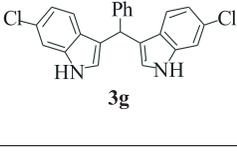
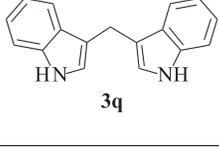
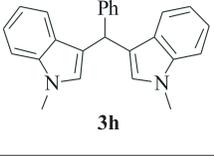
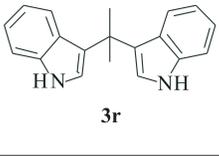
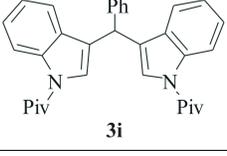
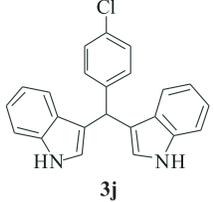
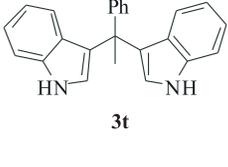


表 1 双吲哚甲烷合成^a

序号	产物	<i>t</i> /min	产率 ^b /%	序号	产物	<i>t</i> /min	产率 ^b /%
1		1	98	11		1	94
2		5	94	12		1	98

续表 1

序号	产物	<i>t</i> /min	产率 ^b /%	序号	产物	<i>t</i> /min	产率 ^b /%
3	 3c	1	95	13	 3m	1	93
4	 3d	120	96	14	 3e	10	78
5	 3e	1	93	15	 3o	30	60
6	 3f	10	97	16	 3p	10	83
7	 3g	5	93	17	 3q	960	90
8	 3h	1	92	18	 3r	1 440	78
9	 3i	1 440	73	19	 3s	720	83
10	 3j	1	97	20	 3t	1 440	62

注:1)^a 反应条件:1(1.00 mmol),2(0.55 mmol),HBr(0.02 mmol),CH₃CN(5 mL),50 °C;2)^b 分离产率。

3 结论

综上所述,开发了1个HBr催化的从吲哚与羰基化合物出发合成双吲哚甲烷衍生物的反应.该反应所需催化剂用量极低、条件温和、而反应效率极高,并具有很宽的底物适用范围.该工作将为进一步理解溴效应提供更多线索.

[参考文献]

- [1] GARBE T R, KOBAYASHI M, SHIMIZU N, et al. Indolyl carboxylic acids by condensation of indoles with α -keto acids[J]. *Jnat Prod*, 2000, 63(5): 596 – 598.
- [2] BIFULCO G, BRUNO I, RICCIO R, et al. Further brominated bis- and tris-indole alkaloids from the deep-water new caledonian marine sponge *orina* Sp. [J]. *Jnat Prod*, 1995, 58(8): 1254 – 1260.
- [3] BELL R, CARMELI S, SAR N. Vibriindole A, a metabolite of the marine bacterium, *Vibrio parahaemolyticus*, isolated from the toxic mucus of the boxfish *Ostracion cubicus* [J]. *Jnat Prod*, 1994, 57(11): 1587 – 1590.
- [4] KAMAL A, SRIKANTH Y V V, RAMAIAH M J, et al. Synthesis, anticancer activity and apoptosis inducing ability of bisindole linked pyrrolo[2,1-c][1,4] benzodiazepine conjugates[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(1): 571 – 578.
- [5] BHARATE S B, BHARATE J B, KHAN S I, et al. Discovery of 3, 3'-diindolylmethanes as potent antileishmanial agents [J]. *Eur J Med Chem*, 2013, 63: 435 – 443.
- [6] SASHIDHARA K V, KUMAR A, KUMAR M. Synthesis and antihyperlipidemic activity of novel coumarin bisindole derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(22): 6504 – 6507.
- [7] JI S, WANG S, ZHANG Y, et al. Facile synthesis of bis(indolyl) methanes using catalytic amount of iodine at room temperature under solvent-free conditions [J]. *Cheminform*, 2004, 60(9): 2051 – 2055.
- [8] BANDGAR B P, SHAIKH K A. Molecular iodine-catalyzed efficient and highly rapid synthesis of bis(indolyl) methanes under mild conditions [J]. *Tetrahedron Lett*, 2003, 44(9): 1959 – 1961.
- [9] MO L, MA Z, ZHANG Z. CuBr₂-catalyzed synthesis of bis(indolyl) methanes [J]. *Synth Commun*, 2005, 35(15): 1997 – 2004.
- [10] KOSHIMA H, MATSUSAKA W. N-bromosuccinimide catalyzed condensations of indoles with carbonyl compounds under solvent-free conditions [J]. *Jheterocyclic Chem*, 2002, 39(5): 1089 – 1091.
- [11] KUNDU S K, ISLAM S, HAJRA A. Tetrabutylammonium tribromide as efficient catalyst in the synthesis of bis(indolyl) methanes [J]. *Russ J Org Chem*, 2010, 46(1): 126 – 128.
- [12] LIN X, CUI S, WANG Y. Mild and efficient synthesis of bis-indolylmethanes catalyzed by tetrabutylammonium tribromide [J]. *Synth Commun*, 2006, 36(21): 3153 – 3160.
- [13] BANDGAR B P, BETTIGERI S V, JOSHI N S, et al. Hexamethylenetetraamine-bromine catalyzed rapid and efficient synthesis of bis(indolyl) methanes [J]. *Monatsh Chem*, 2004, 135(10): 1265 – 1273.
- [14] 宫海伟, 解正峰. 合成双吲哚甲烷类衍生物的研究进展 [J]. *有机化学*, 2012, 32(7): 1195 – 1207.
- [15] LIANG D, HUANG W, YUAN L, et al. An underrated cheap Lewis acid; Molecular bromine as a robust catalyst for bis(indolyl) methanes synthesis [J]. *Catal Commun*, 2014, 55: 11 – 14.
- [16] XU C, YUAN H, LIU Y, et al. Hydrobromic acid-catalyzed Friedel-Crafts type reactions of naphthols [J]. *Rsc Advances*, 2014, 4(4): 1559 – 1562.
- [17] 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.