合成化学，2023，**31**(10)，779－784
Chin. J. Syn. Chem. 2023，**31**(10)，779－784

·快递论文·

碱调节的磺酰基吲哚的膦氢化反应

贾云清[1,2]，王浩宇[1]，葛真真[1*]，周鸣强[1]，赵建强[1]，袁伟成[1*]
（1. 中国科学院 成都有机化学研究所 手性药物国家工程研究中心，四川 成都　610041；
2. 中国科学院大学，北京　100049）

摘要： 含磷吲哚衍生物是一类重要的有机磷化合物，不仅广泛存在于医药制剂中，而且作为配体和中间体广泛存在于材料学和有机合成中。利用膦亲核试剂对磺酰吲哚原位生成的插烯亚胺中间体进行迈克尔加成，能够以较高收率得到一系列3-膦取代吲哚化合物。以磺酰基吲哚和二苯基氧磷为原料，在无机碱碳酸铯作用下发生迈克尔加成反应，合成了11个结构新颖的3-(1-磷酰基)甲基吲哚类化合物**3a**～**3k**，产率为72%～98%，并对这些化合物进行^{1}H NMR、^{13}C NMR、^{31}P NMR、熔点和HR-MS(ESI-TOF)表征。

关　键　词： 含膦吲哚衍生物；磺酰基吲哚；插烯亚胺中间体；二苯基氧磷；迈克尔加成；膦氢化

中图分类号： O621.3　　**文献标志码：** A　　**DOI：** 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.22145

Base-mediated Hydrophosphinylation of Sulfonyl Indoles

JIA Yunqing[1,2]，WANG Haoyu[1]，GE Zhenzhen[1*]，
ZHOU Mingqiang[1]，ZHAO Jianqiang[1]，YUAN Weicheng[1*]
(1. National Engineering Research Center of Chiral Drugs, Chengdu Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Chengdu 610041, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Phosphoindole derivatives are an important class of organophosphorus compounds, which not only widely exist in pharmaceutical preparations, but also widely exist as ligands and intermediates in materials science and organic synthesis. A series of 3-phosphine substituted indole compounds can be obtained in high yield by Michael addition of intercalated imine intermediates generated *in situ* using phosphine nucleophiles. In this paper, we reported the Michael addition of diphenylphosphine oxide to vinylogous imine intermediates *in situ* generated from sulfonyl indoles with Cs_2CO_3 as the base. Eleven structurally diverse 3-(1-diphenylphosphoryl-arylmethyl) indoles **3a**～**3k** were obtained with high yields ranging from 72% to 98%. These compounds were characterized by ^{1}H NMR, ^{13}C NMR, ^{31}P NMR, melting point and HR-MS(ESI-TOF).

Keywords: indolyl-based phosphine; sulfoyl indole; vinylogous imine intermediate; diphenylphosphine oxide; michael additon; hydrophosphination

吲哚及其衍生物作为一种重要的结构单元，广泛存在于许多天然生物碱和药物中。因此，有机化学家已经开发了各种各样的方法来合成结构多样的吲哚衍生物[1-4]。其中，含磷的吲哚类化

收稿日期： 2022-10-09；**修订日期：** 2022-11-15。

基金项目： 国家自然科学基金资助项目(22171029，21901024，21871252，21801024，21801026)。

第一作者简介： 贾云清(1997－)，女，汉族，四川成都人，博士研究生，主要从事有机合成研究，E-mail：jiayunqing18@mails.ucas.ac.cn。

通信联系人： 葛真真，博士，副研究员，E-mail：40190225@qq.com；袁伟成，博士，研究员，E-mail：yuanwc@cioc.ac.cn。

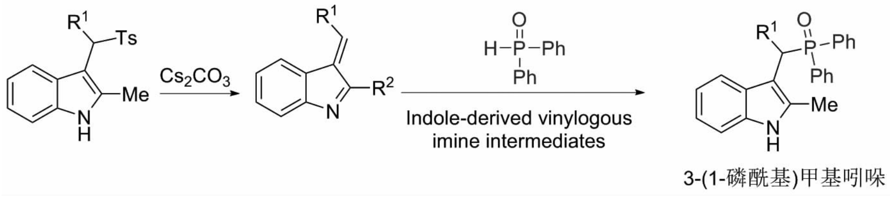

图 1 3-(1-磷酰基)甲基吲哚的合成路线

Figure 1 Synthesis route of 3-(1-phosphoryl) methylindole

合物由于在医药、农药和材料等领域独特的应用价值,也引起了广泛关注[5-7]。然而,通过文献调研,发现合成 3-(1-磷酰基)甲基吲哚的方法较少[8]。基于此,发展新颖、实用的方法构建结构多样化的 3-(1-磷酰基)甲基吲哚具有重要意义,从而促进磷化学的发展。

磺酰基吲哚,在碱的作用下可以原位生成高活性的吲哚插烯亚胺中间体(Indole-derived vinylogous imine intermediates),进而和各种亲核试剂反应,从而构建各种取代的吲哚类衍生物。但目前大部分文献均只报道运用碳作为亲核试剂和磺酰基吲哚反应[9-14],而利用杂原子作为亲核试剂和磺酰基吲哚的反应非常少。2016 年,李灿课题组[15]报道了利用硫作为亲核试剂,通过硫氢化反应合成含硫的吲哚类衍生物。此外,磷作为一类很好的亲核试剂,已经被广泛运用于各种类型的磷氢化反应,构建含 C—P 的化合物[16-18]。

本文以 3-磺酰基吲哚(**1a**)和二苯基氧膦(**2**)为起始原料,首先 **1a** 在碳酸铯的作用下,原位生成吲哚插烯亚胺中间体(Indole-derived vinylogous imine intermediates),进而和 **2** 发生磷杂-Michael 加成反应,合成 3-(1-磷酰基)甲基吲哚(图 1)。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

BüchiB-545 型熔点仪;Bruker-300 MHz 型和 Bruker-400 MHz 型核磁共振仪($CDCl_3$ 和 DMSO-d_6 为溶剂,TMS 为内标);Bruker Q-TOF 型和 Agilent 6545 LC/Q-TOF 型高分辨质谱仪。

实验所用试剂均为分析纯。

1.2 化合物 **3a** ~ **3k** 的合成

以合成 **3a** 为例:在反应试管中依次加入 3-磺酰基吲哚(**1a**, 0.20 mmol, 75.03 mg)、Cs_2CO_3(1 eq, 65.16mg)和二苯基氧膦(**2**, 0.24 mmol, 48.49 mg),再加入 1,2-二氯乙烷(DCE, 2 mL),于 50 ℃下搅拌 3 h(TCL 监测反应),反应完成后,硅胶柱层析(展开剂:聚乙烯∶乙酸乙酯∶二氯甲烷 = 2.5∶1.0∶1.0, $V∶V∶V$)分离得到目标产物 **3a** 41.27 mg,收率 98%。

3a:白色固体,收率 98%, m. p. 140.7 ~ 141.1 ℃; ^{1}H NMR(300.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74(s, 1H), 8.35 ~ 8.27(m, 1H), 8.01 ~ 7.91(m, 2H), 7.78 ~ 7.68(m, 2H), 7.60 ~ 7.53(m, 2H), 7.42(d, J = 6.8 Hz, 3H), 7.35 ~ 7.25(m, 3H), 7.16 ~ 7.00(m, 4H), 6.94 ~ 6.86(m, 2H), 5.47(d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.42(s, 3H); ^{13}C NMR(75.0 MHz, $CDCl_3$) δ: 137.4(d, J = 2.8 Hz), 135.2, 133.6(d, J = 7.9 Hz), 133.3(d, J = 94.5 Hz), 133.1(d, J = 99.7 Hz), 131.5(d, J = 8.3 Hz), 131.4, 131.3(d, J = 2.3 Hz), 131.1(d, J = 8.8 Hz), 130.1(d, J = 6.8 Hz), 128.5(d, J = 11.2 Hz), 128.4, 128.3, 128.0(d, J = 11.5 Hz), 126.6, 120.9, 119.7, 119.3, 110.2, 107.3(d, J = 5.1 Hz), 45.0(d, J = 69.8 Hz), 12.8; ^{31}P NMR(243.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 27.16; HR-MS(ESI-TOF) calcd for $C_{28}H_{24}NONaP$ {[M + Na]$^+$} 444.1488, found 444.1493。

3b:白色固体,收率 98%, m. p. 155.8 ~ 156.3 ℃; ^{1}H NMR(600.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.80(s, 1H), 8.26(d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 ~ 7.92(m, 2H), 7.73(dd, J = 10.0 Hz, 8.0 Hz, 2H), 7.53(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 ~ 7.43(m, 3H), 7.37 ~ 7.32(m, 3H), 7.31 ~ 7.28(m, 2H), 7.12(d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.91(p, J = 6.9 Hz, 2H), 5.49(d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.41(s, 3H); ^{13}C NMR(151.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 138.1(d, J = 1.3 Hz), 135.1, 133.9, 133.6(d, J = 83.4 Hz), 133.5(d, J = 98.1 Hz), 131.9(d, J = 6.6 Hz), 131.4, 131.3, 131.2(d, J = 8.6 Hz), 130.9, 130.4(d, J = 8.6

Hz），128.9（d，J＝12.7 Hz），128.5（d，J＝10.9 Hz），128.2（d，J＝11.2 Hz），127.6，120.1，119.6，118.4，110.2，106.3（d，J＝4.3 Hz），42.8（d，J＝69.3 Hz），12.1；^{31}P NMR（243.0 MHz，DMSO-d_6）δ：29.98；HR-MS（ESI-TOF）calcd for $\mathrm{C_{28}H_{24}NOPBr}$ ｛［M＋H］$^+$｝500.0780，found 500.0779。

3c：棕色固体，收率 77%，m.p. 126.7～127.4 ℃；^{1}H NMR（300.0 MHz，DMSO-d_6）δ：10.83（s，1H），8.32～8.18（m，2H），7.91（m，2H），7.79～7.71（m，2H），7.47～7.41（m，3H），7.38～7.26（m，3H），7.16～7.02（m，3H），6.99（d，J＝9.1 Hz，1H），6.96～6.87（m，2H），5.63（d，J＝11.7 Hz，1H），2.37（s，3H）；^{13}C NMR（75.0 MHz，$\mathrm{CDCl_3}$）δ：160.2（d，J＝244.4 Hz），160.1（d，J＝244.4 Hz），135.1，133.0（d，J＝96.4 Hz），133.5（d，$J_{C\text{-}P}$＝1.7 Hz），132.8（d，J＝93.9 Hz），132.2（d，$J_{C\text{-}P}$＝1.6 Hz），131.6（d，$J_{C\text{-}P}$＝2.5 Hz），131.4，131.3，131.1（d，$J_{C\text{-}P}$＝8.9 Hz），128.6，128.4，128.1（d，$J_{C\text{-}P}$＝11.6 Hz），124.9（d，$J_{C\text{-}P}$＝15.2 Hz），124.3（d，$J_{C\text{-}F}$＝2.8 Hz），121.1，120.4，119.6，115.0（d，$J_{C\text{-}F}$＝23.2 Hz），110.1，106.42（d，$J_{C\text{-}P}$＝4.7 Hz），36.34（d，$J_{C\text{-}P}$＝71.9 Hz），12.6；^{31}P NMR（162.0 MHz，$\mathrm{CDCl_3}$）δ：31.99；HR-MS（ESI-TOF）calcd for $\mathrm{C_{28}H_{24}FNOP}$｛［M＋H］$^+$｝440.1574，found 440.1579。

3d：白色固体，收率 82%，m.p. 133.2～133.7 ℃；^{1}H NMR（300.0 MHz，DMSO-d_6）δ：10.81（s，1H），8.47（d，J＝7.2 Hz，1H），8.09～7.89（m，1H），7.78（dd，J＝9.8 Hz，7.7 Hz，2H），7.67～7.54（m，2H），7.51～7.36（m，4H），7.36～7.18（m，4H），7.13（d，J＝7.3 Hz，2H），6.96～6.75（m，2H），5.56（d，J＝11.2 Hz，1H），2.22（s，3H）；^{13}C NMR（101.0 MHz，DMSO-d_6）δ：135.5，135.0，133.9（d，J＝94.8 Hz），133.8（d，J＝102.2 Hz），133.2（d，J＝5.6 Hz），132.5，132.3，132.1（d，J＝5.3 Hz），131.5（d，J＝11.4 Hz），130.8（d，J＝9.1 Hz），130.7，129.4，128.5（d，J＝11.0 Hz），128.4，128.2（d，J＝11.3 Hz），127.6（d，J＝3.3 Hz），126.7，120.4，119.9，118.3，110.2，104.0（d，J＝5.0 Hz），40.4（d，J＝71.1 Hz），12.1；^{31}P NMR（243 MHz，DMSO-d_6）δ：31.05；HR-MS（ESI-TOF）calcd For $\mathrm{C_{28}H_{24}NOPCl}$｛［M＋H］$^+$｝456.1284，found 456.1281。

3e：白色固体，收率 84%，m.p. 99.3～99.6 ℃；^{1}H NMR（300.0 MHz，DMSO-d_6）δ：10.83（s，1H），8.40～8.18（m，1H），8.05～7.91（m，2H），7.80～7.67（m，2H），7.60（s，1H），7.54（d，J＝7.0 Hz，1H），7.46（s，3H），7.36～7.23（m，3H），7.21～7.06（m，3H），6.98～6.84（m，2H），5.52（d，J＝11.8 Hz，1H），2.43（s，3H）；^{13}C NMR（75.0 MHz，DMSO-d_6）δ：140.9（d，J＝1.7 Hz），135.1，134.1（d，J＝6.2 Hz），133.5（d，J＝96.5 Hz），133.3（d，J＝98.4 Hz），132.5，131.4（d，J＝9.6 Hz），131.2（d，J＝8.7 Hz），130.5（d，J＝8.7 Hz），129.8，129.5（d，J＝6.8 Hz），128.6，128.4，128.2，128.1，127.6（d，J＝3.8 Hz），126.4，120.5，120.2，118.5，110.3，106.2（d，J＝4.5 Hz），43.1（d，J＝69.1 Hz），12.2；^{31}P NMR（243.0 MHz，DMSO-d_6）δ：30.23；HR-MS（ESI-TOF）calcd for $\mathrm{C_{28}H_{24}NOPCl}$ ｛［M＋H］$^+$｝456.1284，found 456.1273。

3f：棕色固体，收率 86%，m.p. 100.1～100.3 ℃；^{1}H NMR（300.0 MHz，DMSO-d_6）δ：10.84（s，1H），8.33～8.24（m，1H），8.04～7.94（m，2H），7.81～7.71（m，6H），7.47～7.39（m，3H），7.38～7.27（m，3H），7.16～7.11（m，1H），6.97～6.87（m，2H），5.61（d，J＝11.6 Hz，1H），3.74（s，3H），2.44（s，3H）；^{13}C NMR（75 MHz，DMSO-d_6）δ：166.0，144.2（d，J＝1.7 Hz），135.1，133.5（d，J＝82.7 Hz），133.4（d，J＝108.4 Hz），131.3（d，J＝7.1 Hz），131.2（d，J＝8.8 Hz），130.5（d，J＝8.7 Hz），130.1（d，J＝6.6 Hz），128.9，128.5，128.3（d，J＝7.2 Hz），128.1，127.7（d，J＝3.8 Hz），127.6，120.5，120.1，118.4，110.2，106.0（d，J＝4.8 Hz），52.0，43.6（d，J＝69.2 Hz），12.2；^{31}P NMR（243.0 MHz，DMSO-d_6）δ：30.73；HR-MS（ESI-TOF）calcd for $\mathrm{C_{30}H_{26}NNaO_3P}$｛［M＋Na］$^+$｝502.1543，found 502.1545。

3g：白色固体，收率 90%，m.p. 225.6～226.1 ℃；^{1}H NMR（300.0 MHz，DMSO-d_6）δ：10.89（s，1H），8.48（s，1H），8.04（d，J＝7.3

Hz, 1H), 7.88 ~ 7.76(m, 2H), 7.70 ~ 7.60(m, 2H), 7.51 ~ 7.43(m, 3H), 7.39(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.35 ~ 7.28(m, 3H), 7.25 ~ 7.11(m, 2H), 6.98 ~ 6.85(m, 2H), 5.54(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.26(s, 3H); ^{13}C NMR(75.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 137.6, 135.1, 134.7(d, *J* = 8.4 Hz), 133.2, 132.8, 131.9(d, *J* = 2.0 Hz), 131.8, 131.7, 131.5, 131.4, 131.1, 130.8(d, *J* = 2.9 Hz), 130.7, 130.6, 128.7(d, *J* = 11.0 Hz), 128.3, 128.2, 127.4(d, *J* = 2.8 Hz), 120.1(d, *J* = 12.7 Hz), 118.6, 110.5, 103.6(d, *J* = 4.8 Hz), 40.4(d, *J* = 69.7 Hz), 12.2; ^{31}P NMR(243.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 30.23; HR-MS(ESI-TOF) calcd for $C_{28}H_{23}NOPCl_2$ {[M + H]$^+$}490.0894, found 490.0888。

3h: 黄色固体, 收率 86%, m.p. 148.9 ~ 149.1 ℃; ^{1}H NMR(300.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.68(s, 1H), 8.26 ~ 8.19(m, 1H), 8.15(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 ~ 7.68(m, 2H), 7.66 ~ 7.57(m, 2H), 7.45 ~ 7.35(m, 3H), 7.35 ~ 7.26(m, 3H), 7.12 ~ 7.01(m, 2H), 6.92 ~ 6.86(m, 2H), 6.84 ~ 6.75(m, 2H), 5.75(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.63(s, 3H), 2.33(s, 3H); ^{13}C NMR(101.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 156.0(d, *J* = 7.5 Hz), 135.1, 133.9(d, *J* = 9.5 Hz), 133.8(d, *J* = 93.8 Hz), 133.7(d, *J* = 97.5 Hz), 131.3, 130.9(d, *J* = 5.1 Hz), 130.7(d, *J* = 8.6 Hz), 130.5(d, *J* = 8.6 Hz), 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 127.8, 126.3, 120.8, 120.7, 120.0(d, *J* = 5.6 Hz), 118.3, 110.7, 110.2, 106.1(d, *J* = 4.1 Hz), 55.5, 35.2(d, *J* = 72.3 Hz), 11.9; ^{31}P NMR(162.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 30.99; HR-MS(ESI-TOF) calcd for $C_{29}H_{27}NO_2P$ {[M + H]$^+$}452.1779, found 452.1765。

3i: 黄色固体, 收率 80%, m.p. 149.4 ~ 150.2 ℃; ^{1}H NMR(300.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.76(s, 1H), 8.39 ~ 8.25(m, 1H), 8.11(s, 1H), 8.06 ~ 7.95(m, 2H), 7.81 ~ 7.70(m, 3H), 7.70 ~ 7.64(m, 3H), 7.43 ~ 7.36(m, 5H), 7.36 ~ 7.28(m, 3H), 7.15 ~ 7.05(m, 1H), 6.95 ~ 6.81(m, 2H), 5.66(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.44(s, 3H); ^{13}C NMR(101.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 136.3(d, *J* = 2.2 Hz), 135.0, 133.9(d, *J* = 93.1 Hz), 133.9(d, *J* = 8.8 Hz), 133.8(d, *J* = 97.7 Hz), 132.6, 131.5, 131.3, 131.2, 131.1, 130.5(d, *J* = 8.6 Hz), 128.5, 128.4, 128.3, 128.1(d, *J* = 11.2 Hz), 127.9(d, *J* = 7.4 Hz), 127.8(d, *J* = 4.1 Hz), 127.5, 127.4, 126.1, 125.7, 120.6, 120.0, 118.3, 110.1, 106.7(d, *J* = 4.5 Hz), 43.3(d, *J* = 70.3 Hz), 12.2; ^{31}P NMR(162.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 30.11; HR-MS(ESI-TOF) calcd for $C_{32}H_{27}NOP$ {[M + H]$^+$}472.1830, found 472.1824。

3j: 黄色固体, 收率 86%, m.p. 129.2 ~ 130.0 ℃; ^{1}H NMR(300.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.76(s, 1H), 8.38 ~ 8.22(m, 1H), 8.05 ~ 7.95(m, 2H), 7.77 ~ 7.69(m, 2H), 7.48(d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.45 ~ 7.39(m, 3H), 7.33 ~ 7.24(m, 3H), 7.15 ~ 7.09(m, 1H), 6.97 ~ 6.88(m, 4H), 5.45(d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 2.12(s, 3H); ^{13}C NMR(75.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 135.5(d, *J* = 3.1 Hz), 135.3, 134.4(d, *J* = 108.2 Hz), 134.0(d, *J* = 92.5 Hz), 133.6, 133.3, 131.2(d, *J* = 8.9 Hz), 130.5(d, *J* = 8.6 Hz), 129.7(d, *J* = 6.8 Hz), 128.6, 128.5(d, *J* = 11.1 Hz), 128.1(d, *J* = 11.1 Hz), 127.8(d, *J* = 3.8 Hz), 120.7, 120.0, 118.3, 110.2, 107.1(d, *J* = 4.3 Hz), 42.9(d, *J* = 70.2 Hz), 20.6, 12.2; ^{31}P NMR(243.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 30.22; HR-MS(ESI-TOF) calcd for $C_{29}H_{27}NOP$ {[M + H]$^+$}436.1825, found 436.1828。

3k: 白色固体, 收率 72%, m.p. 110.2 ~ 110.5 ℃; ^{1}H NMR(300.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74(s, 1H), 8.37 ~ 8.25(m, 1H), 8.08 ~ 7.90(m, 2H), 7.80 ~ 7.67(m, 2H), 7.56 ~ 7.40(m, 5H), 7.37 ~ 7.21(m, 3H), 7.15 ~ 7.08(m, 1H), 6.95 ~ 6.87(m, 2H), 6.71(d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.43(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.42(s, 3H); ^{13}C NMR(75.0 MHz, DMSO-d_6) δ: 157.6, 135.1, 134.1(d, *J* = 93.3 Hz), 134.0(d, *J* = 91.2 Hz), 133.4, 133.5, 131.2(d, *J* = 8.7 Hz), 130.8(d, *J* = 6.7 Hz), 130.5, 130.4, 128.4(d, *J* = 11.1 Hz), 128.1(d, *J* = 11.2 Hz), 127.8(d, *J* = 4.0 Hz), 120.7, 120.0, 118.3, 113.4, 110.1, 107.3(d, *J* = 4.1 Hz), 54.9, 42.4(d, *J* = 70.6 Hz), 12.2;

^{31}P NMR(243.0 MHz, $CDCl_3$) δ: 31.81; HR-MS (ESI-TOF) calcd for $C_{29}H_{27}NO_2P$ {[M + H]$^+$} 452.1779, found 452.1774。

2　结果与讨论

2.1　反应条件优化

首先以 **1a** 和 **2** 的反应为模板反应,对反应条件进行筛选,结果如表 1 所示。以二氯甲烷为反应溶剂,考察碱对反应结果的影响,结果表明,不加碱反应无法进行,无机碱催化效果远高于有机碱,其中碳酸铯的催化效果最佳,使用等当量的碳酸铯,室温反应 3 h 就能以 84% 收率得到目标产物,因此选择碳酸铯为反应的最佳碱。接着继续筛选反应溶剂,结果表明,极性溶剂和苯类溶剂均使反应收率降低,DCE 则能将反应收率提升至 90%,所以选择 DCE 作为反应的最佳溶剂。此外,研究发现,改变反应的温度对反应结果影响不大,在 50 ℃时反应能以 98% 的收率得到目标产物,所以最终确定反应最佳温度为 50 ℃。综上可得该反应的最佳条件为:以 **1a**(0.20 mmol)和 **2**(0.24 mmol)为原料,碳酸铯(0.20 mmol)为碱,以 DCE(2 mL)为反应溶剂,在 50 ℃下进行反应。

表 1　反应条件的优化[a]

Table 1　Optimization of reaction conditions

Entry	base	solvent	T/℃	Yield/%[b]
1	—	DCM	rt	NR.
2	K_2CO_3	DCM	rt	75
3	Cs_2CO_3	DCM	rt	84
4	DMAP	DCM	rt	51
5	DIPA	DCM	rt	31
6	Cs_2CO_3	DCE	rt	90
7	Cs_2CO_3	THF	rt	80
8	Cs_2CO_3	CH_3CN	rt	22
9	Cs_2CO_3	toluene	rt	48
10	Cs_2CO_3	DCE	40	90
11	Cs_2CO_3	DCE	50	98
12	Cs_2CO_3	DCE	60	95

[a] 反应条件:**1a**(0.20 mmol), **2**(0.24 mmol), base(0.20 eq), solvent(2 mL); [b] 收率为分离收率。

2.2　底物扩展

在确定了最优的反应条件后,对底物的适用性进行了考察,结果如表 2 所示。首先考察磺酸吲哚 **1** 的普适性,改变吲哚环上的取代基,当5-位连有吸电子-Br 时,反应收率能得到保持(**3b**, 98%)。改变苯环上不同位置的取代基(R^2)对反应收率影响较明显(**3c** ~ **3k**)。当苯环上连有吸电子基时,反应收率略有降低(**3c** ~ **3g**, 77% ~ 90%)。当苯环上连供电子取代时,均能以良好的收率得到目标产物(**3h** ~ **3k**)。

表 2　3-磺酸吲哚底物扩展

Table 2　Substrates scope of 3-sulfonyl indoles

Entry	R^1	R^2	**3**	Yield/%
1	H	Ph	**3a**	98
2	5-Br	Ph	**3b**	98
3	H	2-FC_6H_4	**3c**	77
4	H	2-ClC_6H_4	**3d**	82
5	H	3-ClC_6H_4	**3e**	84
6	H	4-$COOMeC_6H_4$	**3f**	
7	H	2,5-$Cl_2C_6H_4$	**3g**	90
8	H	2-$OMeC_6H_4$	**3h**	86
9	H	2-Naphthyl	**3i**	80
10	H	4-MeC_6H_4	**3j**	86
11	H	4-OMe	**3k**	72

3　结论

本文在无机碱碳酸铯作用下,磺酰基吲哚能够原位生成高活性的吲哚亚胺中间体,进而与二苯基氧磷发生 Michael 加成反应,构建结构新颖的 3-(1-磷酰基)甲基吲哚类化合物,产物收率为 72% ~98%。该方法为研究含磷吲哚化合物提供了一种经济有效的方法,也可为后续筛选含膦化合物生物活性筛选提供候选化合物。

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]　KOCHANOWSKA-KARAMYAN A J, HAMANN M T. Marine indole alkaloids: Potential new drug leads for the control of depression and anxiety[J]. Chem Rev, 2010,**110**(8):4489 -4497.

[3] THOMAS B P, JØRGENSEN K A. Catalytic asymmetric friedel-crafts alkylation reactions-copper showed the way[J]. Chem Rev,2008,**108**(8):2903 -2915.

[4] LIONEL J, LAURENT D. Transition metal-catalysed, direct and site-selective N1-,C2- or C3-arylation of the Indole nucleus: 20 years of improvements[J]. Adv Synth Catal,2009,**351**(5):673 -714.

[5] ZHOU X J, GARNER R C, NICHOLSON S, *et al.* Microdose pharmacokinetics of IDX899 and IDX989, candidate HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors,following oral and intravenous administration in healthy male subjects[J]. J Clin Pharmacol,2009, **49**(12):1408 -1416.

[6] ALEXANDRE F R, AMADOR A, BOT S, *et al.* Synthesis and biological evaluation of aryl-phospho-indole as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors[J]. J Med Chem,2011,**54**(1):392 -395.

[7] WANG M, SO C M. Inverting conventional chemoselectivity in the Sonogashira coupling reaction of polyhalogenated aryl triflates with TMS-arylalkynes[J]. Org Lett,2022,**24**(2):681 -685.

[8] PAN J, ZHAO R, GUO J, *et al.* Three-component 3-(phosphoryl) methylindole synthesis from indoles, *H*-phosphine oxides and carbonyl compounds under metal-free conditions[J]. Green Chem,2019,**21**(4):792 -797.

[9] 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]. Angew Chem Int Ed,2008,**47**(45):8707 -8710.

[10] JING L, WEI J, ZHOU L, *et al.* Highly enantioselective michael addition of malononitrile to vinylogous imine intermediates generated *in situ* from arylsulfonyl indoles[J]. Chem Eur J,2010,**16**(36):10955 -10958.

[11] LIU Z S, LI W K, KANG T R, *et al.* Palladium-catalyzed asymmetric cycloadditions of vinylcyclopropanes and *in situ* formed unsaturated imines: Construction of structurally and optically enriched spiroindolenines[J]. Org. Lett,2015,**17**(1):150 -153.

[12] YUAN S P, ZHANG X Y, YUAN W C, *et al.* Catalytic asymmetric coupling of vinylogous species *via* deconjugated butenolide addition to vinylogous imines *in situ* generated from arylsulfonyl indoles[J]. Chem Commun,2021,**57**(40):4938 -4914.

[13] KOHEI M, TATSUYA F, ETSUKO T, *et al.* Highly enantioselective monofluoromethylation of C2-arylindoles using FBSM under chiral phase-transfer catalysis[J]. Org Lett,2013,**15**(13),3282 -3285.

[14] HUANG J Z, ZHANG C L, GONG L Z, *et al.* Organocatalytic highly enantioselective substitution of 3-(1-tosylalkyl) indoles with oxindoles enables the first total synthesis of (+)-trigolutes B[J]. Chem Eur J, 2015,**21**(23):8389 -8393.

[15] CHEN P, LU S, GUO W, *et al.* A highly enantioselective thiolation of sulfonyl indoles to access 3-sec-sulfur-substituted indoles in water[J]. Chem Commun,2016,**52**(1):96 -99.

[16] DIETER E, ALEXANDRE S D, MARIE I L, *et al.* The phospha-michael addition in organic synthesis [J]. Eur J Org Chem,2006,(1):29 -49.

[17] OLEG I K, VALERY P K, ANASTASY O K. Asymmetric catalysis as a method for the synthesis of chiral organophosphorus compounds [J]. Tetrahedron: Asymmetry,2014,**25**(12):865 -922.

[18] RULEV A Y. Recent advances in Michael addition of *H*-phosphonates[J]. RSC Adv,2014,**4**(49):26002 -26012.