

· 快递论文 ·

镍催化的吲哚 2-位二氟烷基化反应的研究

赖胤龙¹, 张琦¹, 张洁莹¹, 李健华¹, 严绍熙¹, 杜克斯^{2*}, 罗建民^{1*}

(1. 韶关学院 化学与土木工程学院, 广东 韶关 512005; 2. 华南理工大学 环境与能源学院, 广东 广州 510655)

摘要: 报道了一种用简单有效的镍催化吲哚化合物和卤代氟试剂, 实现吲哚 2-位 C—H 的二氟烷基化和全氟烷基化的反应。在该催化体系中, 不论是 *N*-取代吲哚衍生物, 还是 *N*-非取代的吲哚衍生物, 均可获得较高收率。初步的机理研究表明: 反应归属自由基途径。

关键词: 吲哚; 镍; 催化; 氟烷基化; *N*-取代; 合成; 机理; 自由基

中图分类号: O62

文献标志码: A

DOI: 10.15952/j.cnki.cjsc.1005-1511.21137

Nickel-catalyzed C(2)—H Difluoroalkylation of Indoles with Fluoroalkyl Halides

LAI Yin-long¹, ZHANG Qi¹, ZHANG Jie-ying¹, LI Jian-hua¹,
YAN Shao-xi¹, DU Ke-si^{2*}, LUO Jian-min^{1*}

(1. College of Chemistry and Civil Engineering, Shaoguan University, Shaoguan 512005, China;

2. School of Environment and Energy, South China University of Technology, Guangzhou 510640, China)

Abstract: An efficient and mild Ni-catalyzed C—H difluoromethylation and perfluoroalkylation of indoles with commonly available fluoroalkyl halides has been developed. This novel transformation has demonstrated both free indole derivatives and *N*-substituted indole derivatives could be used to obtain the desired products in good yields. Preliminary study suggests that radical pathway was involved in the catalytic cycle.

Keywords: indole; nickel; catalysis; fluoroalkylation; *N*-substitution; synthesis; mechanism; radical

吲哚结构是一类许多天然化合物和合成生物活性分子中重要的核心骨架。将不同基团引入吲哚骨架进行结构修饰可以合成一系列具有生物活性的吲哚衍生物^[1]。此外, 鉴于二氟官能团(CF₂)具有特殊化学和生理学性质, 在特定位置引入二氟官能团, 不仅可以保持原有的化合物的生物活性, 还能改善其溶解性、脂溶性、代谢稳定性、pK_a 及构象等性质^[2–3]。因此, 将二氟官能团

选择性地引入到吲哚化合物中是一种重要的合成方法, 已被公认为药物开发的有力策略。

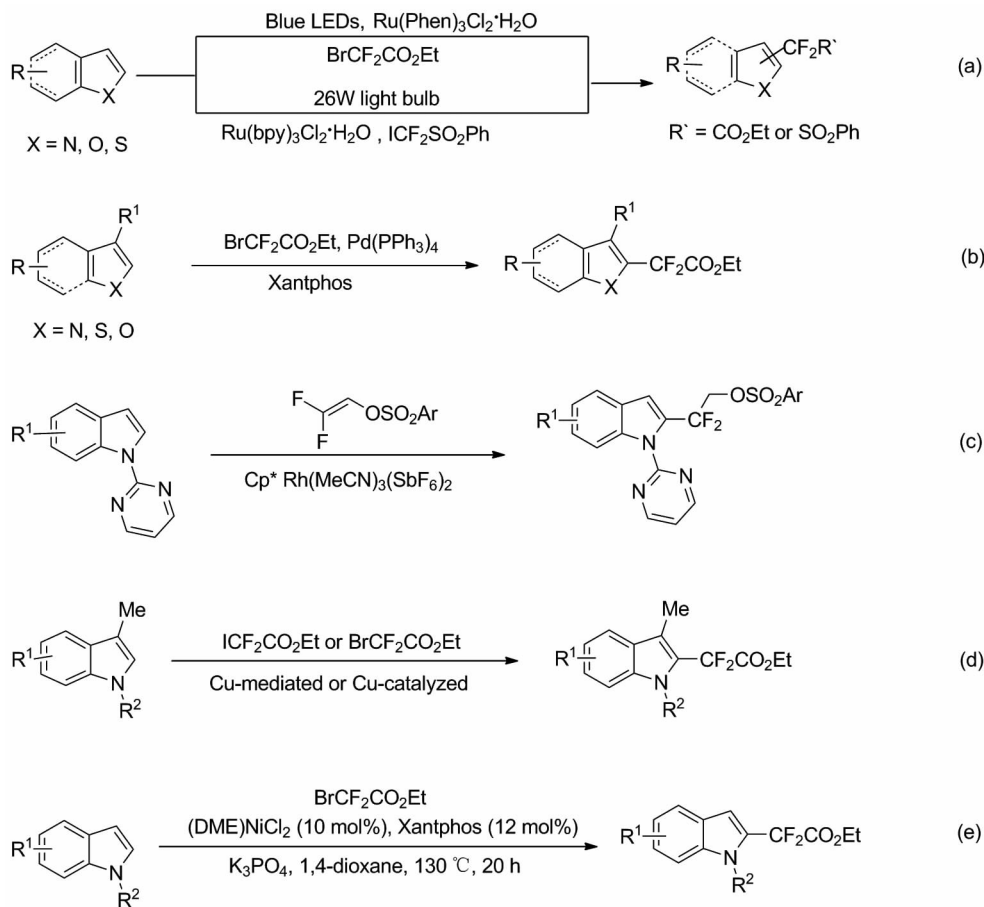
近年来, 利用过渡金属催化 C—H 键的氟烷基化反应已获得了较好的发展, 尤其是钌、铑、钯、铜、镍等过渡金属催化吲哚的区域选择性二氟烷基化反应^[4–12]。如 Qing 课题组和 Wang 课题组分别在光化学条件下, 以钌金属盐为催化剂, 得到了适中收率的 2-二氟甲基吲哚衍生物 (Scheme

收稿日期: 2021-04-26; 修订日期: 2021-05-25

基金项目: 广东省自然科学基金面上项目(2021A1515010185); 广东省科技创新战略专项项目(“大专项+任务清单”)(韶科[2020]44号); 广东省普通高校科研项目(2018KQNCX236); 韶关市科技计划项目(2018sn047)

第一作者简介: 赖胤龙(1988–), 男, 汉族, 江西赣州人, 博士, 主要从事有机合成研究。E-mail: chemlaiyinlong@163.com

通信联系人: 罗建民, 博士, 高级实验师, E-mail: xxyilm@163.com; 杜克斯, 博士后, E-mail: dukesi2008@163.com



Scheme 1

1a)^[4-5]。接着,Zhang 课题组以金属钯为催化剂实现了直接的 C—H-二氟甲基化反应,反应中双齿膦配体配体(Xantphos)起到了的关键作用(Scheme 1b)^[6]。随后,Huang 课题组和 Wang 课题组在高温加热条件下通过当量或催化量的铜盐完成了吲哚二氟化和全氟烷基化反应(Scheme 1c)^[7-8]。2017 年,Loh 课题组报道了一种铑催化具有 *N*-中心 2-嘧啶基作为引导基团的吲哚 2-位的 C—H 选择性二氟烷基化反应(Scheme 1d)^[9]。最近,Punji 课题组在高温加热的 (DME) NiCl₂/Xantphos 催化体系中,实现了 *N*-取代吲哚的区域选择性的二氟烷基化反应(Scheme 1e)^[10]。综上所述,构建 2-二氟烷基吲哚的报道相对较少。

因此,寻找一种更加温和条件下的廉价镍催化直接吲哚 2-位 C—H 键的二氟烷基化反应在有机氟化学合成上具有重要的意义。在本课题组前期研究成果基础上^[11-12],本文尝试采用便宜的 NiBr₂ 为催化剂,dppp 为配体,实现了吲哚 2-位 C—H 键的二氟烷基化反应。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Bruker 400 MHz 型核磁共振仪(CDCl₃ 为溶剂,TMS 为内标)。

所用试剂均为分析纯。

1.2 3a~3f 的合成(以 3a 为例)

在干燥的 Schlenk 管中加入 3-甲基吲哚 **1a** (0.3 mmol)、NiBr₂ (0.06 mmol)、dppp (0.06 mmol) 和 KOAc (0.45 mmol),然后抽换氮气 3 次,用注射器分别加入碘二氟乙酸乙酯 **2a** (0.3 mmol) 和溶剂 1,4-dioxane (2 mL),于 70 °C 反应至终点(TLC 跟踪)。用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取,合并有机相,依次用 15 mL 饱和食盐水洗涤,无水硫酸镁干燥,过滤,滤液旋蒸除去有机溶剂,残余物经硅胶柱层析纯化得化合物 **3a**。用类似的方法合成 **3b~3f**。

2-(3-甲基-1*H*-吲哚-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (**3a**)^[4]: 黄色液体,收率 83%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.47 (br s, 1H), 7.66 (d, *J* =

8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.22 ~ 7.19 (m, 1H), 4.37 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.48 ~ 3.47 (m, 3H), 1.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.68 (t, $J = 36.0$ Hz), 135.78, 128.71, 124.39, 123.55 (t, $J = 30.0$ Hz), 120.22, 119.93, 113.99 (t, $J = 4.0$ Hz), 111.66, 111.63 (t, $J = 250.0$ Hz), 63.65, 14.04, 8.60; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -102.01 (s, 2F)。

2-(1,3-二甲基-1*H*-吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (**3b**)^[6]: 黄色液体, 收率 86%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 ~ 7.37 (m, 2H), 7.23 ~ 7.19 (m, 1H), 4.37 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.51 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.81 (t, $J = 36.0$ Hz), 138.20, 127.75, 124.96 (t, $J = 29.0$ Hz), 124.16, 119.95, 119.78, 114.40 (t, $J = 4.0$ Hz), 112.57 (t, $J = 250.0$ Hz), 109.66, 63.51, 31.51 (t, $J = 4.3$ Hz), 14.00, 9.07 (t, $J = 3.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -98.60 (s, 2F)。

2-(1-苄基-3-甲基-1*H*-吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (**3c**)^[6]: 黄色固体, 收率 82%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 ~ 7.25 (m, 6H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.62 ~ 2.61 (m, 3H), 1.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 163.57 (t, $J = 36.0$ Hz), 138.04, 128.65, 128.06, 127.24, 125.84, 125.05 (t, $J = 29.0$ Hz), 124.48, 120.18, 120.04, 115.08 (t, $J = 4.0$ Hz), 112.54 (t, $J = 250.0$ Hz), 110.54, 63.47, 48.33 (t, $J = 4.0$ Hz), 13.86, 9.27 (t, $J = 3.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -98.32 (s, 2F)。

2-(1-乙酰基-3-甲基-1*H*-吡啶-2-基)-2,2-二氟乙酸乙酯 (**3d**)^[7]: 黄色固体, 收率 71%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.37 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.49 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H), 1.36 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 168.99, 163.00 (t, $J = 33.0$ Hz), 135.13,

131.22, 126.71, 126.66 (t, $J = 29.0$ Hz), 124.19 (t, $J = 3.0$ Hz), 123.49, 120.77, 113.97, 112.97 (t, $J = 250.0$ Hz), 62.77, 26.70, 14.07, 9.84 (t, $J = 6.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -96.40 (s, 2F)。

3-甲基-2-(全氟丁基)-1*H*-吡啶 (**3e**)^[7]: 白色固体, 收率 87%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.05 (br s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 ~ 7.28 (m, 2H), 7.18 ~ 7.14 (m, 1H), 2.39 (t, $J = 4.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.19, 128.58, 125.14, 120.58, 120.29, 119.66 (t, $J = 29.0$ Hz), 116.95 (t, $J = 4.0$ Hz), 111.72, 8.66 (t, $J = 1.0$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.47 ~ -81.53 (m, 3F), -109.27 ~ -109.34 (m, 2F), -123.46 ~ -123.54 (m, 2F), -126.41 ~ -126.53 (m, 2F)。

3-甲基-2-(全氟己基)-1*H*-吡啶 (**3f**)^[7]: 白色固体, 收率 84%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.16 (br s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.41 ~ 7.33 (m, 2H), 7.23 ~ 7.20 (m, 1H), 2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 136.29, 128.67, 125.16, 120.61, 120.32, 119.86 (t, $J = 28.0$ Hz), 117.02 (t, $J = 3.0$ Hz), 111.75, 8.57; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ : -81.27 ~ -81.33 (m, 3F), -109.04 ~ -109.12 (m, 2F), -122.30 ~ -122.37 (m, 2F), -122.56 ~ -122.67 (m, 2F), -123.16 ~ -123.26 (m, 2F), -126.53 ~ -126.64 (m, 2F)。

2 结果与讨论

2.1 反应条件优化

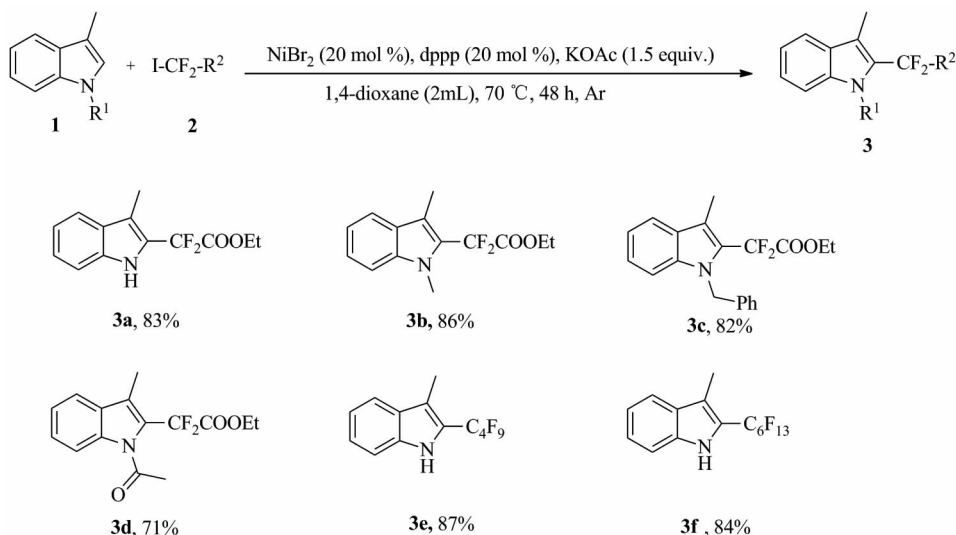
以 3-甲基吡啶 (**1a**) 和碘二氟乙酸乙酯 (**2a**) 为模版底物, 进行反应条件优化的研究 (表 1)。由表 1 可知, 当在反应温度 70 °C, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (0.06 mmol) 作催化剂, dppp (0.06 mmol) 作配体, KOAc (0.45 mmol) 作碱, 在 1,4-dioxane (2 mL) 溶剂中, 氩气条件下反应 48 h, 发现可获得 18% 的目标产物 **3a** (Entry 1)。接下来研究了不同的镍化合物的催化效率。结果表明, 当用 NiBr_2 作为催化剂时, 得到最高的收率 (Entries 2 ~ 5)。随后进行了配体的筛选, 发现 dppe 和 dppf 的作

表 1 反应条件的优化

Table 1 Optimization of the Reaction Conditions^a

Entry	Catalyst	Ligand	Base	Solvent	Yield ^b /%
1	Ni(OAc) ₂	dppp	KOAc	1,4-dioxane	18
2	NiCl ₂	dppp	KOAc	1,4-dioxane	59
3	NiBr ₂	dppp	KOAc	1,4-dioxane	88
4	NiSO ₄	dppp	KOAc	1,4-dioxane	55
5	(CHF ₃ O ₃ S) ₂ Ni	dppp	KOAc	1,4-dioxane	82
6	NiBr ₂	dppe	KOAc	1,4-dioxane	31
7	NiBr ₂	dppf	KOAc	1,4-dioxane	13
8	NiBr ₂	dppp	K ₃ PO ₄	1,4-dioxane	10
9	NiBr ₂	dppp	K ₂ CO ₃	1,4-dioxane	9
10	NiBr ₂	dppp	KHCO ₃	1,4-dioxane	68
11	NiBr ₂	dppp	KOAc	DMSO	27
12	NiBr ₂	dppp	KOAc	DMF	24
13	NiBr ₂	dppp	KOAc	CH ₃ CN	18
14	NiBr ₂	dppp	KOAc	THF	41
15	NiBr ₂	dppp	KOAc	1,4-dioxane	77 ^c
16	NiBr ₂	dppp	KOAc	1,4-dioxane	86 ^d
17	NiBr ₂	dppp	KOAc	1,4-dioxane	80 ^e
18	NiBr ₂	dppp	KOAc	1,4-dioxane	83 ^f

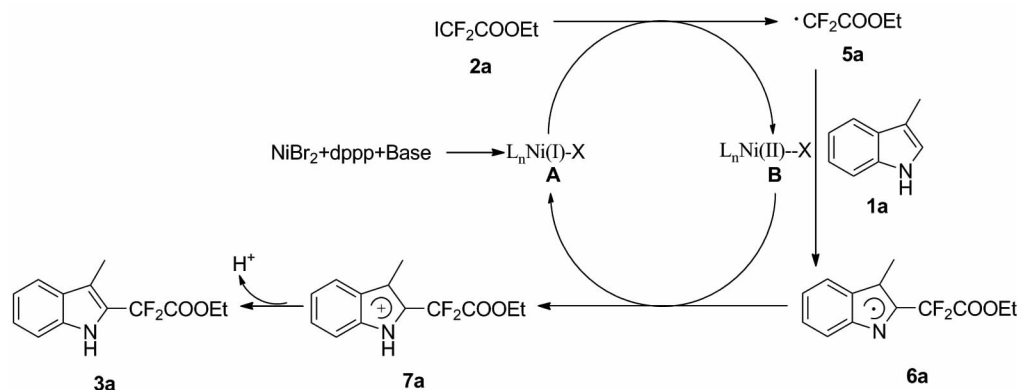
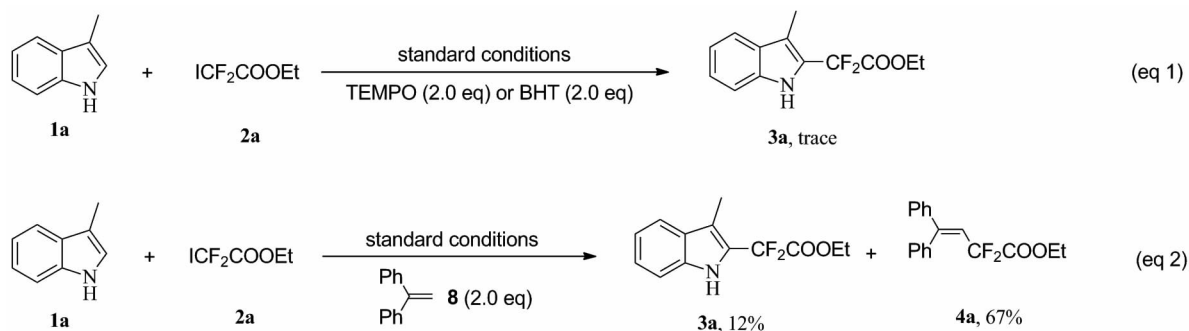
^a3-甲基吲哚 **1a** (0.3 mmol), 碘二氟乙酸乙酯 **2a** (1.5 eq.), 镍催化剂 (20 mol%), 配体 (20 mol%), 碱 (1.5 eq.), 溶剂 (2 mL), 反应温度 70 °C, 氩气保护反应 48 h; ^b¹H NMR 确定; ^c60 °C; ^d80 °C; ^e24 h; ^f72 h。



Scheme 2

用不如 dppp 有效 (Entries 6 ~ 7)。接着探讨不同的碱 (如 K₃PO₄、K₂CO₃ 和 KHCO₃) 对反应的影响, 结果显示 KOAc 的效果最优 (Entries 8 ~ 10)。在此基础上筛选了不同的反应溶剂, 如二甲基亚

砷 (DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMA)、乙腈 (CH₃CN) 和四氢呋喃 (THF), 结果表明采用 1,4-dioxane 作溶剂, 收率最高 (Entries 11 ~ 14)。在反应温度方面, 70 °C 的收率最高 (Entries 15 ~ 16)。



最后研究了不同时间对反应收率的影响(24 h 和 72 h),最终发现 48 h 的收率最理想(Entries 17 ~ 18)。

2.2 底物拓展

在最佳反应条件下,进行了底物适用性的研究,如图 Scheme 2 所示。实验结果发现当吡啶底物具有甲基和苄基等供电子基团时,反应可以得到较好的收率,如产物 **3b** 和 **3c**。而当吡啶底物具有羰基这样的吸电子基团时,收率略有下降,如产物 **3d**。烷基氟基团在药物合成中是一类重要的生物电子等排基团,因此,也对烷基氟试剂进行了考察。实验表明 3-甲基吡啶可以和全氟碘代烷反应,而且收率较高,如产物 **3e** 和 **3f**。

2.3 控制性实验

为了探究反应的机理,进行了控制性实验,如 Scheme 3 所示。首先在标准条件下,把自由基抑制剂 TEMPO(2.0 eq.) 或 BHT(2.0 eq.) 加入到反应体系中,发现该反应被完全抑制,只获得了 trace 的收率(eq 1)。这暗示了反应可能是一个自由基的过程;随后,采用自由基捕获剂(1,1-二苯乙烯)捕获 $\cdot\text{CF}_2\text{COOEt}$ 自由基,发现 $\cdot\text{CF}_2\text{COOEt}$

自由基被成功捕获,**4a** 收率 67% (eq 2)。

2.4 可能的反应机理

根据控制性实验和文献^[10,14-15]调研结果,分析了一种可能的反应的机理,结果见 Scheme 4:首先,溴化镍、dppp 和碱共同作用现场形成一价镍中间体 A,该中间体 A 随后与碘二氟乙酸乙酯 **2a** 反应生成 $\cdot\text{CF}_2\text{COOEt}$ 自由基 **5a** 和二价镍中间体 B,接着 $\cdot\text{CF}_2\text{COOEt}$ 自由基 **5a** 与 3-甲基吡啶反应生成吡啶自由基中间体 **6a**,然后二价镍中间体氧化生成吡啶正离子中间体 **7a**,最后吡啶正离子中间体 **7a** 脱去一个氢生成目标产物 **3a**。

3 结论

报道了一种用廉价镍催化的 *N*-取代或不取代吡啶 2-位的二氟烷基化和全氟烷基化反应。反应在温和的条件下具有高收率和良好底物适用性。机理研究表明,反应可能包含了一个自由基的途径。

参考文献

- [1] SCHLOSSER M. CF_3 -Bearing aromatic and heterocy-

- clic building blocks[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45** (33): 5432–5446.
- [2] KNUST H, ACHERMANN G, BALLARD T, *et al.* The discovery and unique pharmacological profile of RO4938581 and RO4882224 as potent and selective GABA_A $\alpha 5$ inverse agonists for the treatment of cognitive dysfunction Bioorg[J]. *Med Chem Lett*, 2009, **19** (20): 5940–5944.
- [3] PRAKASH G K S, GANESH S K, JONES J P, *et al.* Copper-mediated difluoromethylation of (hetero) aryl iodides and β -styryl halides with tributyl(difluoromethyl)stannane[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51** (48): 12090–12094.
- [4] LIN Q Y, CHU L L, QING F L. Direct introduction of ethoxycarbonyldifluoromethyl-group to heteroarenes with ethyl bromodifluoro-acetate *via* visible-light photocatalysis[J]. *Chin J Chem*, 2013, **31** (7): 885–891.
- [5] SU Y M, HOU Y, YIN F, *et al.* Visible light-mediated C—H difluoromethylation of electron-rich heteroarenes[J]. *Org Lett*, 2014, **16** (11): 2958–2961.
- [6] SHAO C D, SHI G F, ZHANG Y H, *et al.* Palladium-catalyzed C—H ethoxycarbonyldifluoromethylation of electron-rich heteroarenes[J]. *Org Lett*, 2015, **17** (11): 2652–2655.
- [7] HE R Y, ZENG H T, HUANG J Y. Direct fluoroalkylation of indoles with fluoroalkyl halides mediated by copper[J]. *Eur J Org Chem*, 2014, (20): 4258–4263.
- [8] WANG X Y, ZHAO S, LIU J, *et al.* Copper-catalyzed C—H difluoroalkylations and perfluoroalkylations of alkenes and (hetero) arenes[J]. *Org Lett*, 2017, **19** (16): 4187–4190.
- [9] ZHU C, SONG S J, ZHOU L, *et al.* Nonconventional difluoroalkylation of C (sp^2)—H bonds through hydroarylation[J]. *Chem Commun*, 2017, **53** (68): 9482–9485.
- [10] SONI V, SHARMA D, PUNJI B. Nickel-catalyzed regioselective C(2)—H difluoroalkylation of indoles with difluoroalkyl bromides[J]. *Chem Asian J*, 2018, **13** (17): 2516–2521.
- [11] LAI Y L, LIN D Z, HUANG J Y. Copper-catalyzed decarboxylative difluoroalkylation and perfluoroalkylation of α, β -unsaturated carboxylic acids[J]. *J Org Chem*, 2017, **82** (1): 597–605.
- [12] LIAO J H, OUYANG L, LAI Y L, *et al.* Photoredox-catalyzed oxy-/amino fluoroalkylative cyclization of alkenes[J]. *J Org Chem*, 2020, **85** (8): 5590–5597.
- [13] LI G, WANG T, FEI F, *et al.* Nickel-catalyzed decarboxylative difluoroalkylation of α, β -unsaturated carboxylic acids[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, **55** (10): 3491–3495.
- [14] ACKERMANN L, PUNJI B, SONG W F. User-friendly [(diglyme)NiBr₂]-catalyzed direct alkylations of heteroarenes with unactivated alkyl halides through C—H bond cleavages[J]. *Adv Synth Catal*, 2011, **353** (18): 3325–3329.
- [15] SCHLEY N D, FU G C. Nickel-catalyzed negishi arylations of propargylic bromides: A mechanistic investigation[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, **136** (47): 16588–16593.