

HMA Catalyzed Friedel-Crafts Reaction of Indole and 1-Vinylpyrrolidin-2-One at Ambient Temperature

Jianpeng Li, Shiqi Zhang, Tianming Gao, Yongfei Zhang, Yun Wang, Jialiang Xia, Bing Han, Yonghai Hui*

Key Laboratory of Clean Energy Materials Chemistry of Guangdong Higher Education Institute, College of Chemistry and Chemical Engineering, Lingnan Normal University, Zhanjiang Guangdong
Email: hyhai97@126.com

Received: Nov. 25th, 2019; accepted: Dec. 10th, 2019; published: Dec. 17th, 2019

Abstract

Heteropoly acid (HMA and HWA) catalyst was found to be a highly efficient catalyst for the rapid and convenient synthesis of Friedel-Crafts alkylations through indoles and 1-vinylpyrrolidin-2-one in water at room temperature, and the reaction proceeded smoothly with good results under the catalysis of HMA (up to 98% yield). All the corresponding products were characterized by NMR. The approach exhibits the advantages of simple operation and mild reaction conditions, which provides a convenient method for the formation of carbon-carbon bond in organic synthesis.

Keywords

Heteropoly Acid, Indole, Enamides, Friedel-Crafts Reaction

磷钼酸室温催化吲哚与1-乙烯基吡咯烷-2-酮的傅克反应研究

李建鹏, 张世奇, 高天明, 张永飞, 王 赟, 夏加亮, 韩 冰, 惠永海*

岭南师范学院化学化工学院, 清洁能源材料化学广东普通高校重点实验室, 广东 湛江
Email: hyhai97@126.com

收稿日期: 2019年11月25日; 录用日期: 2019年12月10日; 发布日期: 2019年12月17日

*通讯作者。

文章引用: 李建鹏, 张世奇, 高天明, 张永飞, 王赟, 夏加亮, 韩冰, 惠永海. 磷钼酸室温催化吲哚与 1-乙烯基吡咯烷-2-酮的傅克反应研究[J]. 有机化学研究, 2019, 7(4): 103-108. DOI: [10.12677/jocr.2019.74014](https://doi.org/10.12677/jocr.2019.74014)

摘要

以杂多酸(磷钼酸和磷钨酸)为催化剂,在水相中对吲哚和1-乙烯基吡咯烷-2-酮进行了Friedel-Crafts反应的催化研究。经过条件筛选,发现在室温下磷钼酸能够更有利于使反应进行,产率可达98%。所有目标产物通过NMR进行了结构表征。该方法具有操作简单和反应条件温和等优点,为碳碳键的形成提供了便捷的方法。

关键词

杂多酸, 吲哚, 烯酰胺, 傅克反应

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

吲哚的烃基化傅克反应是构成碳-碳键的重要反应之一[1],构成的吲哚单元结构广泛存在于天然产物和药物分子中,并且许多吲哚衍生物具有重要的生物活性和药理活性。[2]烯酰胺也存在于药理活性试剂和天然产物中,目前被广泛用于药物分子结构设计中,如,脑血管病药物 Nefiracetam [3]和治疗癫痫药物 Levetiracetam [4]等。为了设计出较高活性的有机分子,研究者将吲哚单元和烯酰胺环引入到同一个化合物结构中,如, Nefiracetam [5]、Almotriptan [6]和 Melatonin [7]等药物分子均有两个特征片段。最近几年,人们发现碘[8]、路易斯酸[9] [10] [11] [12]和布朗斯特酸[13] [14] [15]等催化剂能够很好地催化吲哚与烯酰胺的反应。但在后续的研究中,寻找简单易得和原子经济型的催化剂依然是人们追求的目标。

杂多酸(HPA)是由杂原子(如 P、Si、Fe 和 Co 等)和多原子(如 Mo、W 和 V 等)按一定结构通过氧原子配位桥联的含氧多酸,是一种双功能绿色催化剂。本课题组前期报道过杂多酸催化 Friedel-Crafts 反应[16]、Mannich 反应[17]、迈克加成反应[18]和缩合反应[19]等,并取得了很好的结果。在这里,我们以杂多酸为催化剂,在水相室温条件下高效催化了吲哚与 1-乙烯基吡咯烷-2-酮的傅克反应,高效地合成了一系列吲哚烯酰胺类衍生物,最高产率可达 98% (图 1)。

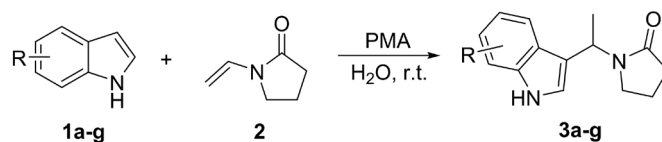


Figure 1. The Friedel-Crafts reaction of Indole and 1-Vinylpyrrolidin-2-one

图 1. 吲哚与 1-乙烯基吡咯烷-2-酮的傅克反应

2. 实验部分

2.1. 试剂与仪器

Varian inova-400 型核磁共振仪(TMS 为内标, CDCl_3 为溶剂, 单位为 ppm); RV10 型旋转蒸发仪; X-4

数字显示显微熔点测定仪; ZF-2 型三用紫外仪; 柱层析用硅胶(200~300 目, 青岛海洋化工厂); 所用试剂及溶剂均从 Adamas-Beta 试剂公司订售, 用前未经处理。

2.2. 目标化合物 3a-3m 的合成结构分析

目标化合物的合成(以 **1a** 的合成为例): 将吡啶(0.1 mmol, 11.7 mg)、1-乙烯基吡咯烷-2-酮(0.1 mmol, 11.1 mg)和磷酸(0.005 g)溶于水(0.5 mL)中, 室温搅拌 4 h, TLC 检测反应。反应完毕后, 柱层析(乙酸乙酯:石油醚 = 1:5 洗涤)分离纯化得目标产物。目标化合物的表征如下:

3a [8]: 1-(1-(1H-吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 白色固体, m.p.165~167°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.26 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.22~7.18 (m, 1H), 7.13~7.10 (m, 2H), 5.78 (dd, $J=20.0, 4.0$ Hz, 1H), 3.31~3.25 (m, 1H), 2.90~2.86 (m, 1H), 2.44~2.42 (m, 2H), 1.93~1.88 (m, 1H), 1.84~1.79 (m, 1H), 1.60 (d, $J=8.0$ Hz, 3H)。

3b [8]: 1-(1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 黄色油状物; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63~7.60 (m, 1H), 7.32~7.17 (m, 2H), 7.12~7.08 (m, 1H), 6.97 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 5.79~5.74 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29~3.21 (m, 1H), 2.92~2.86 (m, 1H), 2.45~2.40 (m, 2H), 1.93~1.70 (m, 2H), 1.58 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

3c [12]: 1-(1-(1-苄基-1H-吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 无色油状物, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34~7.30 (m, 1H), 7.31~7.27 (m, 2H), 7.26 (q, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.21~7.16 (m, 1H), 7.10 (tdd, $J=4.9, 3.8, 1.1$ Hz, 3H), 7.04 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 5.80 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.31~3.23 (m, 1H), 2.89 (td, $J=9.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.48~2.41 (m, 2H), 1.97~1.76 (m, 2H), 1.58 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

3d [8]: 1-(1-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 白色固体, m.p.175~176°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.11 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=7.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.30~7.26 (m, 1H), 7.16~7.02 (m, 2H), 5.75 (q, $J=7.3$ Hz, 1H), 3.59~3.50 (m, 1H), 3.18~3.07 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.43~2.31 (m, 2H), 1.98~1.78 (m, 2H), 1.72 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

3e [14]: 1-(1-(5-氯-1H-吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 白色固体, 158~159°C, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.28 (s, 1H), 7.30~7.27 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.94 (td, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.73~5.66 (m, 1H), 3.27 (dd, $J=8.4, 5.8$ Hz, 1H), 2.90~2.84 (m, 1H), 2.46 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.91 (dd, $J=7.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.86~1.79 (m, 1H), 1.58 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

3f [12]: 1-(1-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 白色固体, m.p.249~251°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 11.80 (s, 1H), 8.31 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.56 (q, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.31~3.26 (m, 1H), 2.71 (td, $J=8.9, 5.6$ Hz, 1H), 2.35~2.15 (m, 2H), 1.90~1.60 (m, 2H), 1.54 (d, $J=7.1$ Hz, 3H)。

3g [10]: 1-(1-(7-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基)吡咯烷-2-酮, 白色固体, m.p.167~169°C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.06 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=7.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06~7.00 (m, 2H), 5.76 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.30~3.22 (m, 1H), 2.90~2.81 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.47~2.42 (m, 2H), 1.96~1.87 (m, 2H), 1.79 (ddd, $J=13.0, 7.6, 5.1$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)。

3. 结果与讨论

3.1. 反应条件的优化

以吡啶和 1-乙烯基吡咯烷-2-酮的反应进行反应条件优化, 水作为溶剂, 室温条件下反应(表 1)。首先

进行催化剂种类筛选, 在无催化剂条件下, 反应无产物生成; 当使用杂多酸磷钨酸(PWA)和磷钼酸(PMA)为催化剂时, 反应能顺利进行, 其中磷钼酸催化效果较好, 反应能够得到 98%的产率。同时, 发现使用磷钨酸催化反应时, 反应 4 h 就能得到 98%产率的目标产物。最后考察了催化剂用量对反应产率的影响, 结果显示, 减少催化剂用量对反应产率影响较大(0.0025 g 磷钨酸催化反应, 产率下降到 76%); 当增加催化剂用量时, 反应产率保持不变。确定的最佳反应条件为: 吡啶(0.1 mmol)、1-乙炔基吡咯烷-2-酮(0.1 mmol)及 PMA (0.005 g)在水(0.5 mL)中室温反应 4 h。

Table 1. Different condition effect on the reaction

表 1. 不同反应条件的优化^a

Entry	Cat.	Solvent	t/h	Yield ^b /%
1	None	H ₂ O	6	-
2	PWA	H ₂ O	6	82
3	PMA	H ₂ O	6	98
4	PMA	H ₂ O	8	98
5	PMA	H ₂ O	4	98
6	PMA	H ₂ O	3	91
7	PMA	H ₂ O	2	84
8	PMA (0.0075 g)	H ₂ O	4	98
9	PMA (0.010 g)	H ₂ O	4	98
10	PMA (0.0025 g)	H ₂ O	4	76
11	PMA	H ₂ O	4	98 ^c

^a 反应条件: 吡啶(0.1 mmol), 1-乙炔基吡咯烷-2-酮(0.1 mmol), PMA (0.005 g)在水(0.5 mL)中室温反应。^b 柱层析产率。^c 1.0 mL 水。

3.2. 反应底物的扩展

在最优条件下研究了不同取代基吡啶与 1-乙炔基吡咯烷-2-酮的傅克反应(表 2)。在吡啶结构中的苯环上 R 取代基不论是供电子还是吸电子取代基, 反应都能顺利进行, 并得到很高的产率(Entries 1-7)。当 R 为供电子基时, 如-CH₃, 反应均能得到 90%以上的产率(Entries 4 和 7); 当 R 是吸电子取代基(如, -NO₂)时, 反应可以得到 76%的产率(Entry 6)。当吡啶 N 原子上的氢被烃基(如, -CH₃ 和 -CH₂Ph)取代后, 反应依然能够得到 96%以上的产率(Entries 2 和 3)。最后, 对反应放大量实验进行了研究, 所有反应底物均放大到克级, 反应产率可以保持 95% (entry8)。

Table 2. Friedel-Crafts reaction by PMA

表 2. 磷钼酸催化傅克反应^a

Entry	1	2	3	4	5	6	7	8 ^c
R	1-H	1-CH ₃	1-CH ₂ Ph	2-CH ₃	5-Cl	6-NO ₂	7-CH ₃	1-H
Product	3a	3b	3c	3d	3e	3f	3g	3a
Yield ^b /%	98	96	98	96	82	76	90	95

^a 反应条件: 吡啶(0.1 mmol), 1-乙炔基吡咯烷-2-酮(0.1 mmol), PMA (0.005 g)在水(0.5 mL)中室温反应。^b 柱层析产率。^c 反应规模扩大 100 倍。

3.3. 反应机理

吲哚与 1-乙烯基吡咯烷-2-酮的 Friedel-Crafts 反应可能机理如图 2 所示。根据文献[14]可以认为, 1-乙烯基吡咯烷-2-酮在磷钼酸存在下形成质子化亚胺离子中间体, 然后, 吲哚与此亚胺离子中间体进行亲核加成得到最终产物。

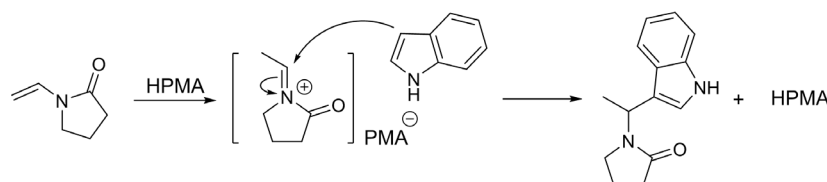


Figure 2. Proposed reaction mechanism for the reaction
图 2. 反应可能的机理

4. 结论

本文利用杂多酸(磷钼酸)作为催化剂, 水相中室温下能够有效地催化吲哚和 1-乙烯基吡咯烷-2-酮的 Friedel-Crafts 反应, 最高产率可达 98%。反应具有操作简单, 条件温和, 产物收率高等优点。

致 谢

岭南师范学院人才专项基金(No. ZL1908)。

参考文献

- [1] Enthaler, S. and Wu, X.F. (2015) Zinc Catalysis Applications in Organic Synthesis: Part 4. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Hoboken, 57-82. <https://doi.org/10.1002/9783527675944>
- [2] Shiri, M. (2012) Indoles in Multicomponent Processes (MCPs). *Chemical Reviews*, **112**, 3508-3549. <https://doi.org/10.1021/cr2003954>
- [3] Brogi, S., Campiani, G., Brindisi, M. and Butini, S. (2019) Allosteric Modulation of Ionotropic Glutamate Receptors: An Outlook on New Therapeutic Approaches to Treat Central Nervous System Disorders. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, **10**, 228-236. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.8b00450>
- [4] Stout, K.A., Dunn, A.R., Hoffman, C. and Miller, G.W. (2019) The Synaptic Vesicle Glycoprotein 2: Structure, Function, and Disease Relevance. *ACS Chemical Neuroscience*, **10**, 3927-3938. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.9b00351>
- [5] Buol, X., Robeyns, K., Tumanov, N., Wouters, J. and Leyssens, T. (2019) Identifying, Characterizing, and Understanding Nefiracetam in Its Solid State Forms: A Potential Antidementia Drug. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **108**, 3616-3622. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.07.010>
- [6] Kingsberg, S.A., McElroy, S.L. and Clayton, A.H. (2019) Evaluation of Flibanserin Safety: Comparison with Other Serotonergic Medications. *Sexual Medicine Reviews*, **7**, 380-392. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.12.003>
- [7] Bychkov, I., Kudryakova, N., Andreeva, A., Pojidaeva, E. and Kusnetsov, V. (2019) Melatonin Modifies the Expression of the Genes for Nuclear- and Plastid-Encoded Chloroplast Proteins in Detached Arabidopsis Leaves Exposed to Photooxidative Stress. *Plant Physiology and Biochemistry*, **144**, 404-412. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.10.013>
- [8] Jiang, R., Xu, H.Y., Xu, X.P., Chu, X.Q. and Ji, S.J. (2011) Direct Alkylation of Indoles and Amines by *tert*-Enamides: Facile Access to Pharmaceutically Active 2-Oxo-1-Pyrrolidine Analogues. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 5659-5669. <https://doi.org/10.1039/c1ob05546a>
- [9] Niu, T.M., Huang, L.H., Wu, T.X. and Zhang, Y.H. (2011) FeCl₃-Promoted Alkylation of Indoles by Enamides. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **9**, 273-277. <https://doi.org/10.1039/C0OB00709A>
- [10] Jiang, R., Wu, X.J., Zhu, X., Xu, X.P. and Ji, S.J. (2010) Ferric(III) Nitrate: An Efficient Catalyst for the Regioselective Friedel-Crafts Reactions of Indoles and *tert*-Enamides in Water. *European Journal of Organic Chemistry*, **31**, 5946-5950. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201000994>
- [11] Li, L.J., Jiang, Y.Y., Lam, C.M., Zeng, C.C., Hu, L.M. and Little, R.D. (2015) Aromatic C-H Bond Functionalization

- Induced by Electrochemically *in Situ* Generated tris(p-bromophenyl) Aminium Radical Cation: Cationic Chain Reactions of Electron-Rich Aromatics with Enamides. *The Journal of Organic Chemistry*, **80**, 11021-11030. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02222>
- [12] Huo, C.D., Kang, L.S., Xu, X.L., Jia, X.D., Wang, X.C., Xie, H.S. and Yuan, Y. (2014) Triarylaminium Salt Facilitated Friedel-Crafts Reaction of Indoles with Enamides and Vinyl Ethers. *Tetrahedron Letters*, **55**, 954-958. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.12.055>
- [13] Jia, Y.X., Zhong, J., Zhu, S.F., Zhang, C.M. and Zhou, Q.L. (2007) Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Friedel-Crafts Reaction of Indoles and α -aryl Enamides: Construction of Quaternary Carbon Atoms. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 5565-5567. <https://doi.org/10.1002/anie.200701067>
- [14] Zhang, Y., Jiang, J., Chu, X.Q., Jiang, R., Xu, X.P., Li, D.H. and Ji, S.J. (2012) Friedel-Crafts Alkylation of Indoles by *tert*-Enamides in Acetic Acid. *Synlett*, **23**, 751-754. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1290605>
- [15] Xu, H.Y., Zi, Y., Xu, X.P., Wang, S.Y. and Ji, S.J. (2013) TFA-Catalyzed C-N Bond Activation of Enamides with Indoles: Efficient Synthesis of 3,3-Bisindolylpropanoates and Other Bisindolylalkanes. *Tetrahedron*, **69**, 1600-1605. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.11.098>
- [16] Xing, L.Z., Yang, J.H., Xing, X.J., Hou, Y.D., Wu, Y. and Hui, Y.H. (2018) MCM-41-Accelerated PWA Catalysis of Friedel-Crafts Reaction of Indoles and Isatins. *Journal of Chemistry*, **2018**, Article ID: 2785067. <https://doi.org/10.1155/2018/2785067>
- [17] 惠永海, 石伟, 谢绍雷, 王长春, 解正峰. 水溶液中介孔分子筛 MCM-41 负载磷钨酸(PW)催化三组分 Mannich 反应研究[J]. 有机化学, 2014, 34(6): 1212-1217.
- [18] Fan, K., Hui, Y.H., Hu, X.M., Shi, W., Pang, H.X. and Xie, Z.F. (2015) PMoA/MCM-41 Catalyzed Aza-Michael Reaction: Special Effects of Mesoporous Nanoreactor on Chemical Equilibrium and Reaction Rate through Surface Energy Transformation. *New Journal of Chemistry*, **39**, 5916-5919. <https://doi.org/10.1039/C5NJ01507C>
- [19] 侯亚东, 董秀芝, 杨超, 惠永海, 解正峰. MCM-41 负载杂多酸水相中催化亚胺和丙二腈的加成-消去反应[J]. 有机化学, 2018, 38(7): 197-202.