

含吲哚骨架的磷酰亚甲基衍生物的构建新策略

付建平 徐长江 夏 俊 韩晓丹*

(江西省科学院应用化学研究所 南昌 330096)

摘 要 在碱催化作用下,成功实现了吲哚烯酰基化合物与二苯基氧磷 P—H 键的加成反应,并通过催化剂、反应溶剂、反应时间、催化剂用量等影响因素的筛选,探索了优化的反应条件。在优化条件下催化合成了一系列含吲哚骨架的磷酰亚甲基化合物,获得了较好的产率。该反应条件温和、产率高、反应迅速,为 C(sp³)—P 键的构筑提供了一种绿色高效的新方法。

关键词 吲哚 磷酰亚甲基 加成反应

A New Strategy for the Construction of Phosphoryl Methylene Derivatives Containing Indole Skeletons

Fu Jianping, Xu Changjiang, Xia Jun, Han Xiaodan*

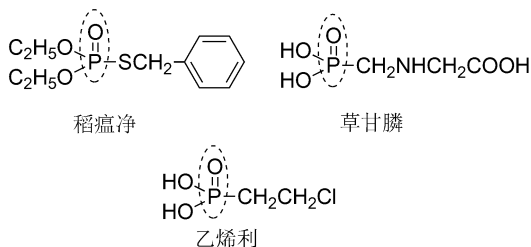
(Institute of Applied Chemistry, Jiangxi Academy of Sciences, Nanchang, 330096)

Abstract A series of phosphoryl methylene compounds containing indole skeleton were successfully obtained by addition reaction between indole enoyl compounds and diphenylphosphine oxide in the presence of base. Through the selection of catalyst, reaction solvent, temperature, catalyst dosage and other factors, the optimum reaction conditions were obtained. The method exhibits many advantages such as low temperature, high yield, rapid response and so on. A new green and effective method for the construction of C(sp³)-P bond is developed.

Keywords Indole, Phosphoryl methylene, Addition reaction

磷酰基团是一类具有抗菌、抗肿瘤、杀虫除草等药理活性的单元结构^[1,2],在抗疟疾药^[3]、钙拮抗剂、蛋白酶抑制剂^[4]、除草杀虫剂以及抗生素等药物中均存在此类结构。多年来磷酰基化合物作为生物活性物质被广泛应用于农药和医药领域,尤其在农药领域,其不但可以作为杀虫剂、杀菌剂,而且也可以作为除草剂和植物生长调节剂^[5]。含磷酰基的农药稻瘟净(图式 1)可阻止菌丝生长和孢子形成,用于防治稻瘟病,对水稻苗瘟、叶瘟均有较好的防治;草甘膦对多年生杂草及二年生禾本科杂草有非常好的防治效果;乙烯利可用于瓜果、棉花、烟叶的催熟。然而,当前多数农作物已对长期使用含单一磷酰基活性基团的农药产生了严重的抗性耐药性,导致上述有机磷农药的持效期短,速效性差,用量增加。

近年来,研究表明融合了多个杂环结构的化



图式 1 含磷酰结构的商品化农药

Scheme 1 Pesticides containing phosphonyl structure

合物往往表现出良好的药理活性,含多个活性基团药物的协同起效作用和优势引起了研究者的广泛关注。其中,吲哚环因其具有的抗高血压、抗增殖、抗病毒、抗肿瘤、镇痛、抗炎、抗菌等高效的药理活性而备受青睐^[6]。Hayashi 等^[7]发现吲哚-3-乙酸类化合物具有一定的除草性能。王雪莉等^[8]报道了双吲哚甲烷类化合物对植物病原菌,

* 联系人,韩晓丹 女,博士,副研究员,主要从事有机化学研究。E-mail:fjpxys@126.com

江西省重点研发计划项目(20202BBGL73083)资助

2022-07-29 收稿,2022-11-07 接受

如油菜菌核病菌和黄瓜灰霉病菌的抑制作用;元鑫鑫等^[9]合成的含氟香豆素吡啶类化合物对小麦、玉米和烟草病害中真菌病原体表现出了良好的防治效果。

鉴于膦酰基与吡啶环在构建农药中的重要地位,采用适当的化学合成手段将膦酰基和吡啶环结构拼接于一体,以实现活性基团的高效融合,提升其潜在的生物活性具有重要的现实意义。据相关文献调研,发现目前含吡啶环骨架的膦酰基衍生物的合成方法仍比较罕见。一般都是由碱^[10]、金属催化剂^[11]或者自由基引发剂^[12]催化 P—H 键加成生成,但是这些合成方法仍然有一些显著的缺陷,如催化剂昂贵、反应条件要求无水无氧、副产物较多等。因此,本文设计在金属碱催化作用下,通过吡啶烯酰基化合物与二苯基氧膦 P—H 键的加成反应,合成了系列具有多个活性中心、结构多样化的含吡啶骨架的膦酰亚甲基化合物,并通过¹H NMR、¹³C NMR、³¹P NMR、HRMS 等手段对化合物进行了结构确证。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

碳酸铯、2-吡啶甲醛类化合物、苯乙酮、二苯基氧膦、二氯甲烷、甲苯、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯乙烷(DCE)、乙腈、四氢呋喃、1,4-二氧六环、无水硫酸钠、石油醚、乙酸乙酯等均为市售分析纯级试剂,水为去离子水。100~200 目硅胶、GF254 硅胶板薄层色谱硅胶板(青岛海洋化工厂)。

Bruker AV-400 型核磁共振谱仪(瑞士 Bruker 公司)测定核磁共振氢谱(¹H NMR)和碳谱(¹³C NMR)。

1.2 实验方法

1.2.1 化合物 1a~1k 的合成与表征

在 25mL 的圆底烧瓶中加入 2mmol 苯乙酮,用 9mL 乙醇溶解,0℃ 条件下缓慢滴加 1mL 1mol/L NaOH 溶液,室温下搅拌反应 1h。然后加入 2mmol 2-吡啶甲醛,室温搅拌反应,直到大量黄色固体生成,过滤,用乙醇洗涤,减压蒸馏除去溶剂得吡啶烯酰基类化合物 1a~1k。

1.2.2 化合物 2a~2k 的合成

在 25mL 圆底烧瓶中加入化合物 1 (0.5mmol)和 202mg(1mmol)二苯基氧膦,用 1mL 二氯甲烷溶解,再加入 488.7mg(1.5mmol)碳酸

铯,室温下搅拌反应 2h。TLC 监测底物消失后,将反应液倒入水中,用二氯甲烷(3×10mL)萃取,合并萃取液,无水硫酸钠干燥,过滤,减压蒸馏除去溶剂得粗产物。粗产物用快速柱色谱纯化(淋洗剂:石油醚/乙酸乙酯=1:1),即得目标产物 2a~2k。

化合物 2a:白色固体,熔点 221.3~222.4℃,产率 92%;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.84~7.80 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.8Hz, 2H), 7.50~7.38 (m, 4H), 7.29 (m, 5H), 7.21 (s, 1H), 7.13 (td, *J* = 7.6、2.8Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 24、8.8Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 3.2Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.06 (ddd, *J* = 18.0、10.4、4.0Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 18.0、9.2、2.0Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.31 (s, 3H);¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ: 196.70, 135.83, 134.65, 133.45, 132.35, 131.93, 131.17, 129.02, 128.58, 128.21, 128.12, 127.72, 122.84, 119.95, 108.80, 101.61, 39.91, 34.89, 34.22, 31.46, 30.23, 29.13;³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ: 31.26; HRMS (ESI) *m/z*: C₃₁H₂₈NO₂P [M+H]⁺:理论值 477.1858;实测值 477.1860。

化合物 2b:白色固体,熔点 219.2~220.1℃,产率 93%;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.75~7.81 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.6Hz, 2H), 7.50~7.39 (m, 5H), 7.32~7.28 (m, 5H), 7.14 (td, *J* = 7.6、2.8Hz, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.79 (d, *J* = 8Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 18.0、10.8、4.0Hz, 1H), 3.46 (ddd, *J* = 18.0、9.2、1.6Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.35 (s, 3H);¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ: 195.67, 136.31, 132.92, 132.38, 131.28, 131.93, 130.70, 120.12, 129.89, 127.97, 127.53, 127.23, 127.11, 124.51, 120.09, 118.88, 108.09, 100.97, 38.94, 33.04, 28.66, 21.65, 20.84;³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ: 31.31; HRMS (ESI) *m/z*: C₃₁H₂₈NO₂P [M+H]⁺:理论值 477.1858,实测值 477.1859。

化合物 2c:白色固体,熔点 218.4~219.1℃,产率 91%;¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.85~7.81 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.64~7.59 (m, 3H), 7.42~7.38 (m, 4H), 7.30~7.26 (m, 3H), 7.15~7.13 (m, 2H), 6.80 (t, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.4Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 9.6Hz, 1H), 3.96 (ddd, *J* = 18.0、10.8、4.0Hz, 1H), 3.51

(s, 3H), 3.46 (dd, $J = 17.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.78, 136.21, 134.87, 133.48, 132.39, 131.90, 131.78, 131.20, 130.78, 129.02, 128.91, 128.60, 128.46, 128.26, 128.14, 124.51, 120.61, 119.41, 118.56, 102.98, 39.78, 34.01, 32.06, 31.45, 30.22, 29.70, 20.52; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : 31.51; HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 理论值 477.1858, 实测值 477.1861。

化合物 **2d**: 黄白色固体, 熔点 220.4 ~ 221.1 $^{\circ}\text{C}$, 产率 89%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.83 ~ 7.77 (m, 4H), 7.55 ~ 7.51 (m, 1H), 7.64 ~ 7.59 (m, 3H), 7.49 ~ 7.42 (m, 3H), 7.34 ~ 7.29 (m, 5H), 7.18 ~ 7.13 (m, 2H), 6.96 ~ 6.93 (m, $J = 7.6$ Hz, 3H), 6.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.98 (ddd, $J = 18.2, 11.2, 4.0$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 18.2, 9.2, 2$ Hz, 1H), 3.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.57, 136.61, 135.03, 134.73, 132.57, 131.44, 131.04, 130.73, 130.14, 128.04, 127.62, 127.30, 127.12, 125.36, 124.51, 120.733, 118.25, 106.73, 99.64, 38.92, 33.36, 32.66, 28.52; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : 30.93; HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{ClNO}_2\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 理论值 497.1311, 实测值 497.1313。

化合物 **2e**: 白色固体, 熔点 224.6 ~ 225.1 $^{\circ}\text{C}$, 产率 85%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.81 (t, 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 ~ 7.43 (m, 4H), 7.33 ~ 7.28 (m, 3H), 7.23 ~ 7.28 (m, 3H), 7.23 ~ 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.17 ~ 7.08 (m, 4H), 7.05 ~ 7.02 (m, 3H), 6.99 ~ 6.95 (m, 1H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 18.0, 10.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.41 (ddd, $J = 18.0, 9.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 199.38, 137.14, 135.94, 131.31, 130.90, 130.81, 130.65, 130.15, 127.93, 124.67, 120.22, 119.30, 118.37, 108.03, 101.24, 41.42, 33.57, 33.57, 32.86, 28.67, 28.07, 19.94; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : 30.98; HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 理论值 477.1858, 实测值 477.1860。

化合物 **2f**: 白色固体, 熔点 223.5 ~ 224.1 $^{\circ}\text{C}$, 产率 88%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.96 ~ 7.83 (m, 2H), 7.66 ~ 7.60 (m, 2H), 7.60 ~ 7.47 (m, 4H), 7.40 ~ 7.27 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 7.2$ Hz,

1H), 7.17 (td, $J = 7.8, 3.0$ Hz, 2H), 7.13 ~ 7.06 (m, 2H), 7.01 (ddd, $J = 7.8, 5.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.06 (ddd, $J = 18.0, 10.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.46 (ddd, $J = 18.0, 9.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.81, 138.46, 136.58, 134.70, 134.25, 132.37, 131.92, 131.72, 131.05, 129.01, 128.62, 128.21, 127.72, 125.29, 121.18, 120.30, 119.83, 109.07, 102.18, 40.01, 33.69, 29.07, 21.21; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : 31.46; HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 理论值 477.1858, 实测值 477.1862。

化合物 **2g**: 黄白色固体, 熔点 226.5 ~ 227.3 $^{\circ}\text{C}$, 产率 86%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (t, 8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.62 ~ 7.54 (m, 2H), 7.53 ~ 7.50 (m, 3H), 7.20 (td, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 2H), 7.14 ~ 7.09 (m, 2H), 7.06 ~ 7.02 (m, 4H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.58 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.00 (ddd, $J = 18.0, 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.47 (ddd, $J = 18.0, 9.2, 1.6$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 195.80, 136.92, 134.51, 132.45, 132.01, 131.73, 131.10, 130.85, 130.49, 129.61, 129.08, 128.78, 128.29, 127.64, 121.30, 119.45, 109.09, 102.13, 60.39, 53.43, 39.87, 34.15, 33.45, 29.08, 21.06, 14.22; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : 31.09; HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 理论值 541.0806, 实测值 541.0808。

化合物 **2h**: 黄白色固体, 熔点 215.6 ~ 216.4 $^{\circ}\text{C}$, 产率 84%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (t, 8.8 Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.57 ~ 7.51 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 ~ 7.28 (m, 5H), 7.23 ~ 7.19 (td, $J = 7.6, 2.8$ Hz, 2H), 7.15 ~ 7.09 (m, 2H), 7.06 ~ 7.02 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.61 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.82 (ddd, $J = 18.0, 10.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (ddd, $J = 18.0, 9.6, 1.6$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 196.56, 159.77, 137.51, 136.93, 134.66, 132.40, 131.96, 131.75, 131.12, 129.61, 129.05, 128.27, 127.69, 121.21, 120.83, 120.29, 119.38, 112.02, 109.08, 102.17, 55.45, 40.07, 34.19, 33.48, 29.71, 29.07; ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ : 31.22; HRMS (ESI) m/z : $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{P}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 理论值

493.1807, 实测值 493.1810。

化合物 **2i**: 黄白色固体, 熔点 210.8 ~ 211.4 °C, 产率 81%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (s, 3H), 7.98 (t, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.91 ~ 7.85 (m, 2H), 7.78 ~ 7.76 (m, 2H), 7.59 ~ 7.48 (m, 6H), 7.38 ~ 7.32 (m, 3H), 7.20 ~ 7.16 (td, *J* = 7.6/2.8Hz, 2H), 7.11 ~ 7.10 (m, 2H), 7.05 ~ 7.00 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.28 (ddd, *J* = 18.0/11.2/4.0Hz, 1H), 3.63 (ddd, *J* = 17.6/9.2/1.2Hz, 1H), 3.72 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ: 196.56, 136.95, 135.69, 134.70, 133.45, 132.46, 132.37, 129.13, 128.75, 128.46, 128.30, 127.71, 126.91, 123.48, 121.22, 120.34, 119.40, 109.10, 102.22, 39.95, 34.13, 33.42, 29.12; ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ: 31.52; HRMS (ESI) *m/z*: C₃₄H₂₈NO₂P [M+H]⁺; 理论值 513.1858, 实测值 513.1860。

化合物 **2j**: 黄白色固体, 熔点 212.6 ~ 213.4 °C, 产率 73%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.89 ~ 7.86 (m, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.54 ~ 7.45 (m, 4H), 7.37 ~ 7.27 (m, 4H), 7.19 (s, 1H), 7.15 ~ 7.11 (m, 2H), 7.05 ~ 7.02 (m, 2H), 6.98 ~ 6.94 (m, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.4Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 8.8Hz, 1H), 4.08 (ddd, *J* = 17.6/11.2/4.0Hz, 1H), 3.49 (ddd, *J* = 17.2/8.8/1.2Hz, 1H), 3.26 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ: 190.18, 141.56, 137.90, 136.95, 135.93, 131.45, 130.99, 130.73, 130.04, 128.46, 128.10, 127.28, 126.65, 125.10, 124.05, 121.84, 120.26, 119.32, 118.39, 108.08, 101.31, 52.39, 39.24, 33.10, 32.40, 28.68, 26.19, 21.67, 17.43; ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ: 31.15; HRMS (ESI) *m/z*: C₃₂H₂₆ClNO₂PS [M+H]⁺; 理论值 519.1422, 实测值 519.1425。

化合物 **2k**: 黄白色固体, 熔点 204.2 ~ 205.1 °C, 产率 74%; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.91 (t, 8.8Hz, 2H), 7.61 ~ 7.50 (m, 4H), 7.39 ~ 7.30 (m, 4H), 7.20 ~ 7.19 (m, 2H), 7.13 ~ 7.07 (m, 2H), 7.05 ~ 7.01 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.61 (t, *J* = 9.2Hz, 1H), 3.47 (ddd, *J* = 16.4/11.4/4.0Hz, 1H), 3.32 (d, 1H), 3.28 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ: 186.31, 136.90, 132.44, 132.02, 131.81, 131.39, 131.08, 129.06, 128.29,

124.88, 121.17, 120.39, 119.33, 116.99, 110.97, 109.03, 102.48, 53.43, 45.85, 38.61, 34.05, 33.35, 29.72, 29.03; ³¹P NMR (162MHz, CDCl₃) δ: 31.99; HRMS (ESI) *m/z*: C₂₈H₂₅N₂O₂P [M+H]⁺; 理论值 519.1422, 实测值 519.1425。

2 结果与讨论

2.1 催化剂的筛选

起始原料吡啶烯酰基类化合物 **1** 由 2-吡啶甲醛类化合物与苯乙酮类化合物经羟醛缩合脱水反应制备。实验以吡啶烯酰基化合物 **1a** 与二苯基氧磷的反应为模板进行反应条件的探索。

首先, 考察了几种碱对反应的影响, 结果列于表 1。反应在碱性环境中都能顺利进行, 不过产率上差别明显。当用 2 倍量的 Na₂CO₃、K₂CO₃、Cs₂CO₃、NaOH 作为催化剂, 室温下在二氯甲烷溶剂中反应时, 均以大于 80% 的产率获得目标产物 **2a** (表 1, 试验 1、3、4 和 8)。但当用 K₃PO₄、Na₃PO₄、Cu(OAc)₂ 等作为催化剂, 延长反应时间, 产率仍较低 (表 1, 试验 5~7)。在不加入任何催化剂的情况下, 温度由室温提高到 30°C, 无目标产物生成 (试验 9)。故实验中选择 Cs₂CO₃ 作为较优催化剂来进行下一步的研究。

表 1 催化剂对反应的影响

Tab. 1 The effect of catalyst on addition reaction

序号	催化剂 ^a	溶剂	<i>t</i> /h	<i>T</i> /°C	2a 产率/% ^b
1	Na ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	2.5	r. t.	81
2	NaHCO ₃	CH ₂ Cl ₂	2.5	r. t.	75
3	K ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	2.5	r. t.	85
4	Cs ₂ CO ₃	CH ₂ Cl ₂	2.5	r. t.	95
5	K ₃ PO ₄	CH ₂ Cl ₂	3.0	r. t.	72
6	Na ₃ PO ₄	CH ₂ Cl ₂	3.0	r. t.	48
7	Cu(OAc) ₂	CH ₂ Cl ₂	3.0	r. t.	20
8	NaOH	CH ₂ Cl ₂	2.5	r. t.	85
9	无催化剂	CH ₂ Cl ₂	2.0	30°C	nr

^a 0.5mmol 反应物 **1a**, 1mmol 二苯基氧磷, 催化剂的量为 2eq; ^b 柱层析分离产率。

2.2 反应条件的优化

为进一步优化上述反应的条件, 对溶剂、催化剂用量、反应时间 (含水量) 等条件进行了进一步探索。如表 2 所示, 当用 2 倍量碳酸铯作催化剂,

以甲苯、DMF、正己烷为溶剂时,反应需要在 50℃ 反应 2h,才能得到较高的产率(表 2, 试验 1、2、3)。以二氯甲烷为溶剂时,室温下反应 2h 就能够以 92% 的产率获得目标化合物 **2a**(试验 5)。因此选择二氯甲烷作反应溶剂进行接下来的研究。当反应时间延长至 2.5h 时,产率增加不明显(表 2, 试验 5)。催化剂用量大于 2 倍量时产率变化不大,低于 1.5 倍量时,产率下降明显。综上,优化反应条件为:以二氯甲烷为反应溶剂,催化剂用量为 2 倍量,反应时间 2h。

2.3 底物的拓展

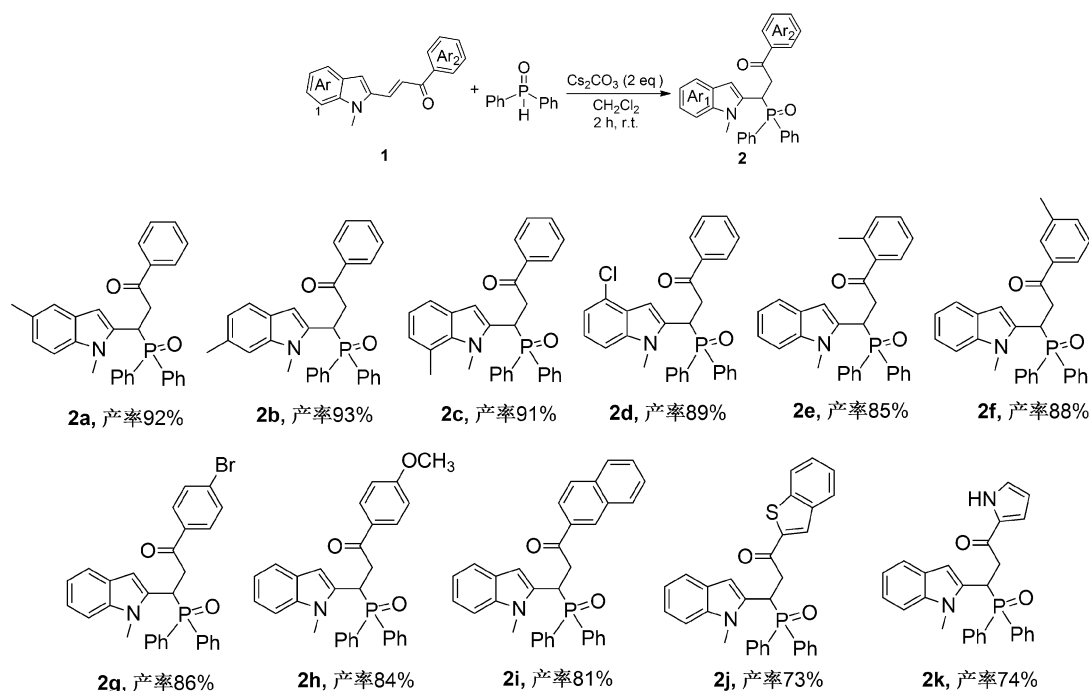
在确定了优化反应条件后,对反应的适用底物范围进行了考察。如图式 2 所示,底物 **1** 结构中的 Ar₁、Ar₂ 上无论是给电子(-CH₃、-OCH₃)还

表 2 反应条件的优化

Entry	催化剂量 ^a	溶剂	t/h	T/℃	2a 产率/% ^b
1	2.0eq	甲苯	2.0	50	84
2	2.0eq	DMF	2.0	50	82
3	2.0eq	正己烷	2.5	50	81
4	2.0eq	CH ₂ Cl ₂	1.5	r. t.	80
5	2.0eq	CH ₂ Cl ₂	2.0	r. t.	92
6	2.0eq	CH ₂ Cl ₂	2.5	r. t.	93
7	1.5eq	CH ₂ Cl ₂	2.0	r. t.	80
8	2.5eq	CH ₂ Cl ₂	2.0	r. t.	91

^a 0.5mmol 反应物 **1a**, 1mmol 二苯基氧磷, 催化剂为 Cs₂CO₃; ^b 柱层析分离产率。

是吸电子取代(-Cl、-Br)的芳香环都获得了令人满意的产率(**2a~2i**)。当 Ar₂ 为稠环芳烃和杂环芳烃时,同样以 73%~81% 的产率成功获得目标化合物 **2j、2k**。



图式 2 底物适应性研究

Scheme 2 Research on substrate adaptability

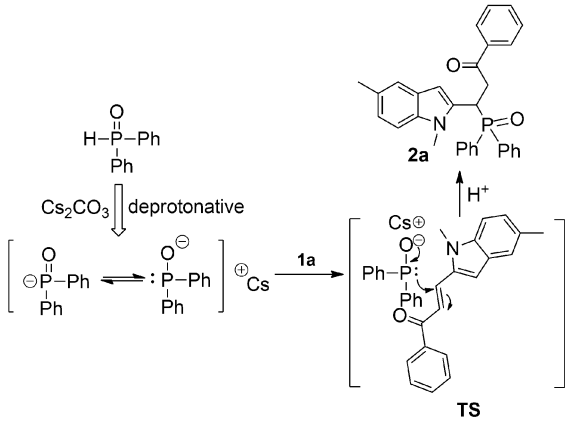
2.4 反应机理

根据之前研究基础,推测了该反应可能的机理,如图式 3 所示。二苯基氧磷在碱作用下失去质子,形成的季磷盐中心通过离子对相互作用稳定了氧化磷负离子。氧化磷负离子与吲哚烯酰基化合物发生亲核加成反应形成过渡态(TS),最后通过质子化得目标产物 **2a**。

3 结论

利用廉价金属盐催化吲哚烯酰基化合物与二

苯基氧磷 P—H 键加成反应,室温下成功合成了系列具有多个活性中心、结构多样化的含吲哚骨架的磷酰亚甲基化合物,为含吲哚骨架的磷酰亚甲基衍生物的构建提供了一种绿色高效的新方法,在有机合成中具有较好的应用前景。目前构建含 C—P 键的有机磷化合物的研究仍然存在一定困难,相关研究仍然较少,尤其是发展简单、高效、立体专一性的构建手性磷酰亚甲基化合物的反应,可为复杂磷配体及生物活性有机磷化合物的合成提供新途径。由于含磷化合物结构的多样



图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

性和特殊性,大部分该类反应的机理还有待进一步的深入研究。

参 考 文 献

[1] 施波超,方烨汶,张莉,等. 有机化学, 2016, 36(4): 673~686.

[2] 金传飞,贺军波,王储备,等. 有机化学, 2010, 30(1): 1~8.

[3] Haemers T, Wiesner J, Poecke S V, et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16: 1888~1891.

[4] Maryanoff B E. J. Med. Chem., 2004, 47: 769~787.

[5] Szymczyk K, Malczewska M. Chromatographia, 1998, 48: 156~157.

[6] 汤晟,孙鑫,陈铮. 中南药学, 2022, 20(1): 121~128.

[7] Hayashi K, Tan X, Zheng N, et al. PNAS, 2008, 105(14): 5632~5637.

[8] 王雪莉,刘飞,王奇志,等. 林业工程学报, 2017, 2(5): 70~75.

[9] 元鑫鑫. 基于香豆素的新型含氟吡啶类衍生物的合成与应用研究. 河南农业大学硕士学位论文, 2020.

[10] Greenberg S, Gibson G L, Stephan D W. Chem. Commun., 2009, 3: 304~306.

[11] Hao X Q, Huang J J, Wang T, et al. J. Org. Chem., 2014, 79(20): 9512~9530.

[12] Oparina L A, Gusarova N K, Vysotskaya O V, et al. Synthesis, 2014, 46(05): 653~659.