



2023「中技社科技獎學金」

2023 CTCI Foundation Science and Technology Scholarship

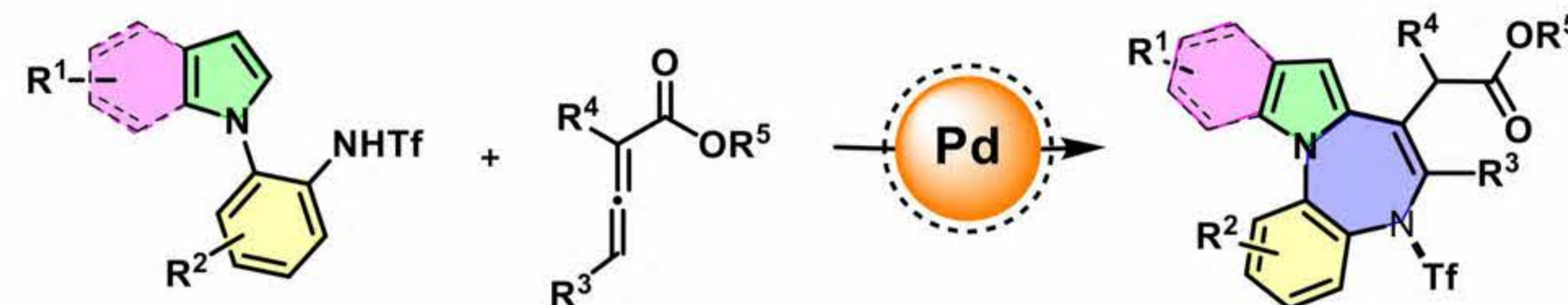
研究獎學金 Research Scholarship

Pd(II)-Catalyzed [5+2] Cyclization of *N*-Aryl Indoles and Allenes: A New Route to Indole-Fused Benzodiazepines 鈀(II) 催化 *N*-芳基吲哚和丙二烯的 [5+2] 環化：合成吲哚稠合苯二氮平類藥物的新路線

國立交通大學 應用化學系博士班三年級 邱偉榕
指導教授：孫仲銘教授



研究重點:

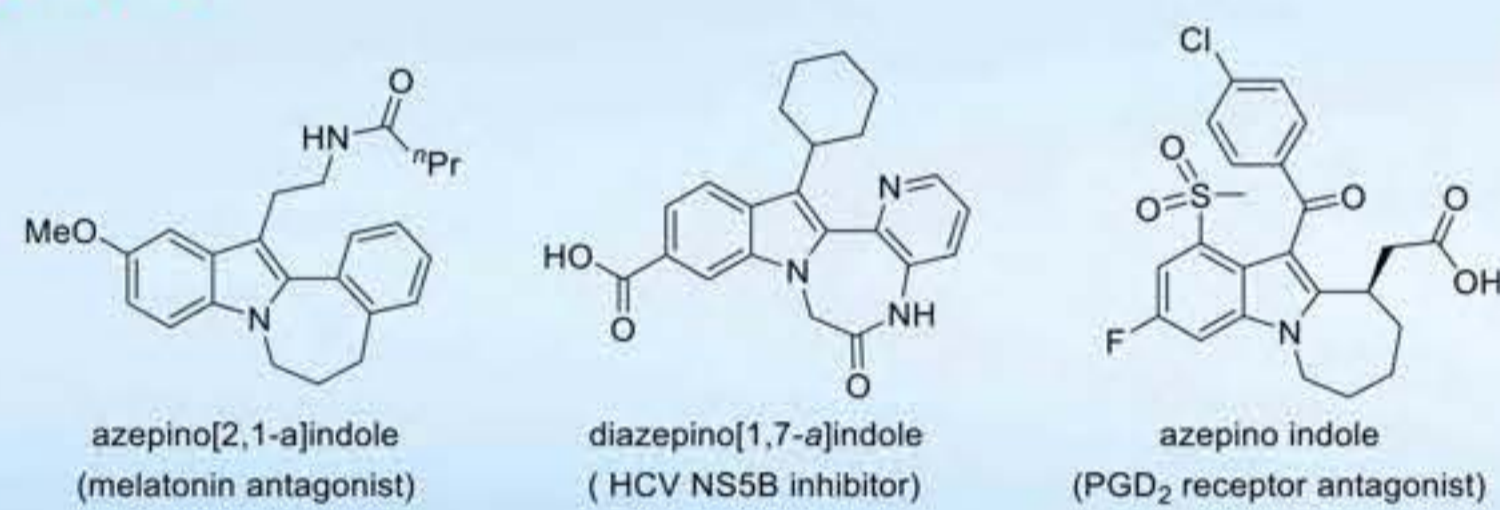


吲哚稠合雜環廣泛存在於天然產物和藥物中，特別是氮雜吲哚是一類重要的支架，具有廣譜的生物活性。例如氮平[2,1-a]吲哚顯示出針對 MT1 和 MT2 褪黑激素受體的拮抗劑效力，可用於治療失眠。二氮平[1,7-a]吲哚是非結構性 5B 的抑制劑 (NS5B) 聚合酶，負責丙型肝炎病毒的增殖。氮雜吲哚被確定為前列腺素 D2 受體拮抗劑，可用於治療菸鹼酸誘導的血管舒張。由此可知雜環分子在日常生活中扮演著關鍵的角色，其廣泛的應用包括藥物合成、腐蝕抑制和染料生產等。隨著雜環的多樣性和稠合結構的增加，使雜環變得更加複雜和多功能。因此，開發新型合成方法應對具有挑戰性的結構是至關重要的。伴隨金屬催化反應技術的日漸成熟，我們團隊致力開發新穎且高效的金屬催化合成策略，並專注於化學反應的位置選擇性，以實現更精確的分子設計。期許該研究成果有望為生活和科學研究帶來更多的創新和可能性。

研究成果:

我們團隊成功開發 Pd(II) 催化的 *N*-芳基吲哚與丙二烯酸酯進行 [5+2] 環化反應，以合成吲哚稠合苯二氮平類的藥物。當優化反應的過程中，使用 *N*-乙酰基化的缬氨酸氨基酸配體和甲苯/二甲基亞砜作為共溶劑，使該合成策略獲得極高產率的預期產物，且耦合反應的基質範圍進一步擴展到使用二取代丙二烯酸酯。透過一系列控制實驗的研究，我們提出了合理的反應機構。由反應機構中推測 *N*-乙酰基缬氨酸氨基酸配體促進了 C(sp²)-H 鍵的 C-H 活化，並且環化鈀化作用導致了六員鈀環的形成。隨後的異戊二烯酸酯的配位和遷移插入形成可能的八員環中間體。隨後的還原消除，再加上 1,3-[H] 轉移，形成了吲哚稠合苯二氮平類藥物。

研究動機

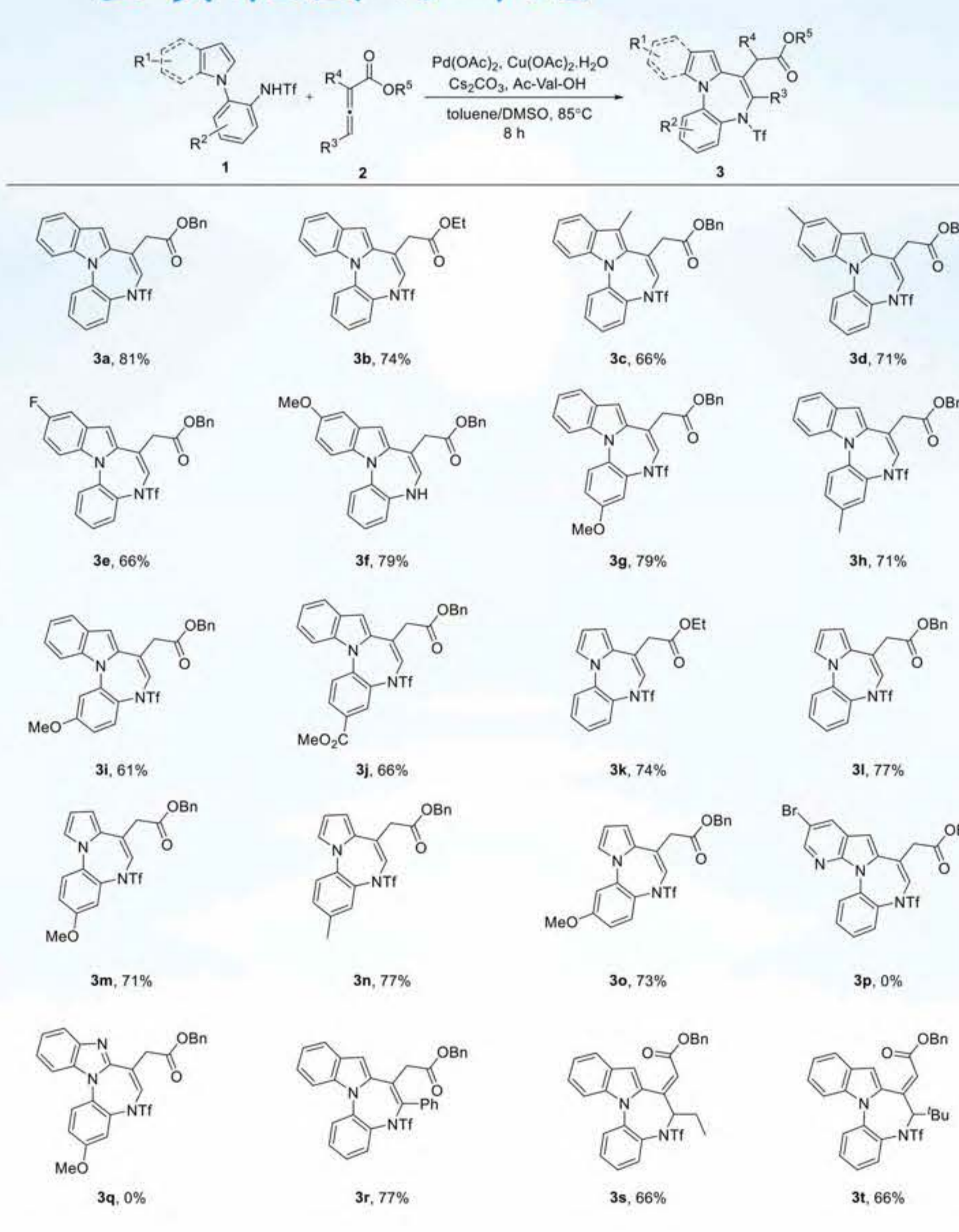


優化反應條件^a

entry	catalyst	oxidant	base	additive	Solvent	yield (%) ^a	
						3a	4a
1	[Cp* ₂ RhCl ₂] ₂	-	Et ₃ N	Zn(OAc) ₂	CH ₂ CN	0	90
2	[Cp* ₂ IrCl ₂] ₂	-	Et ₃ N	Zn(OAc) ₂	CH ₂ CN	0	90
3	Pd(OAc) ₂	-	Et ₃ N	Zn(OAc) ₂	CH ₂ CN	15	70
4	Pd(OAc) ₂	Ag ₂ CO ₃	Et ₃ N	-	CH ₂ CN	5	75
5	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Et ₃ N	-	CH ₂ CN	17	60
6	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Et ₃ N	-	CH ₂ CN	34	40
7	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	-	CH ₂ CN	20	44
8	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	-	CH ₂ CN	40	33
9	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	K ₂ CO ₃	-	CH ₂ CN	23	56
10	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Gly-OH	CH ₂ CN	48	28
11	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Boc-Val-OH	CH ₂ CN	36	31
12	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	CH ₂ CN	60	19
13 ^c	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	DMF	0	81
14 ^d	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	THF	24	58
15	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	Toluene	40	30
16	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	DMSO	0	0
17 ^e	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	Toluene/DMSO	66	11
18 ^f	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	Toluene/DMSO	72	5
19 ^g	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	Ac-Val-OH	Toluene/DMSO	81	0

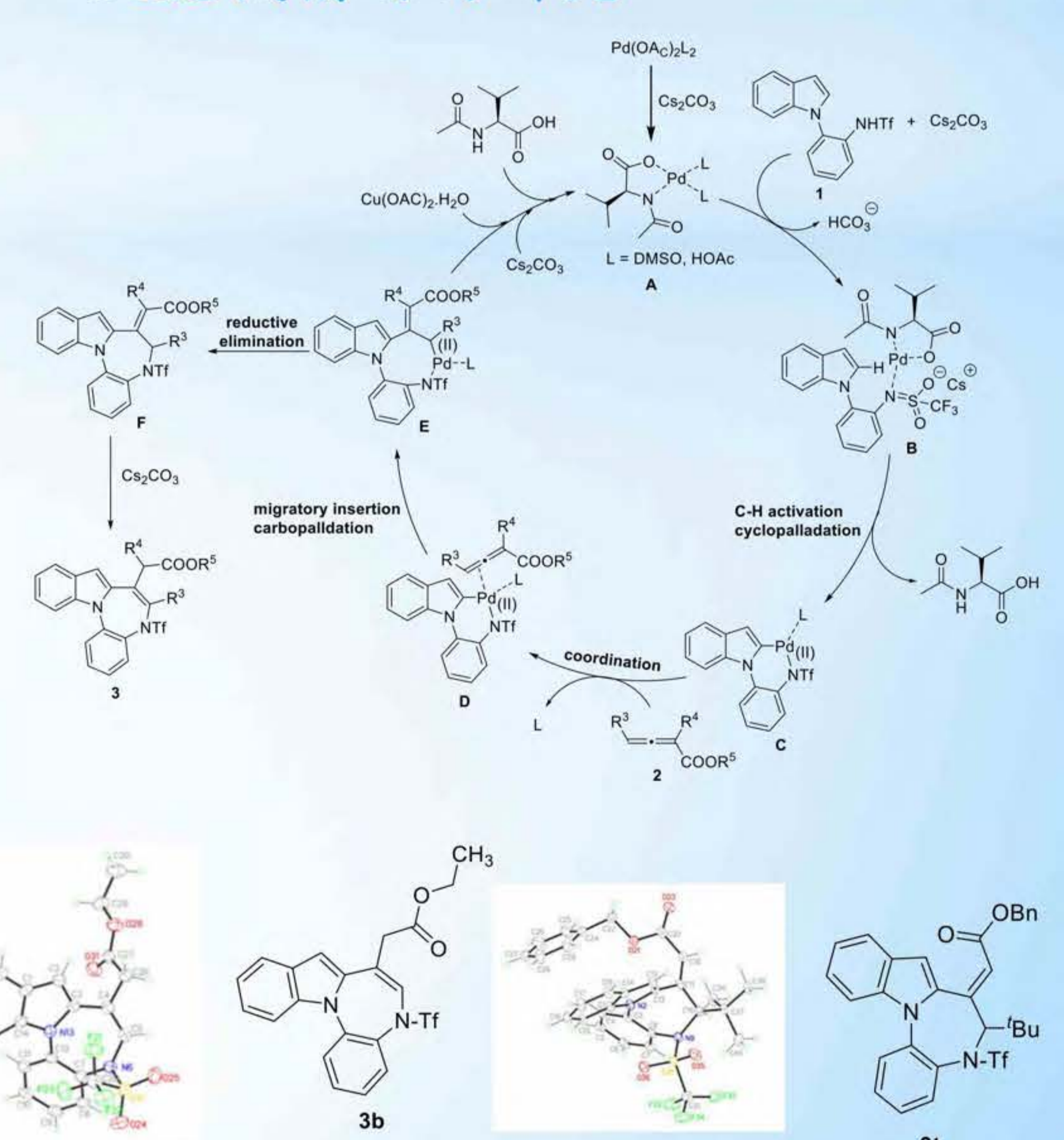
^aReaction conditions: **1a** (0.29 mmol, 1 equiv), **2a** (0.58 mmol, 2 equiv), catalyst (10 mol %), oxidant (0.29 mmol, 1 equiv), base (0.29 mmol, 1 equiv), additive (40 mol %), solvent (4 mL), 100 °C, 8 h. ^bIsolated yield. ^c120 °C. ^d70 °C. ^e85 °C. ^fOxidant and base (2 equiv).

基質範圍的研究^a



^aReaction conditions: **1** (0.29 mmol, 1 equiv), **2** (0.58 mmol, 2 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol%), Cu(OAc)₂·H₂O (0.29 mmol, 1 equiv), Cs₂CO₃ (0.29 mmol, 1 equiv), Ac-Val-OH (40 mol %), toluene/DMSO (4 mL), 85 °C, 8 h.

反應機構的研究^a



研究心得

感謝中技社提供的「科技研究獎學金」，獲得該獎項是我學術生涯中的重要榮譽及肯定。在此，特別感謝我的指導教授孫仲銘老師，給予我的指導對於我的研究至關重要。另外必須感謝一路上支持我的家人及朋友，他們的支持是我前進的動力。最後，獲得該項獎學金對我來說是一個承諾，促使我將更致力於科學研究，並將所學回饋社會。



財團法人中技社
CTCI FOUNDATION