

基于吡咯骨架的不对称傅克反应研究进展

安士云^{1,2}, 魏 钊^{1,2}, 张金龙¹, 蒋高喜^{1*}

(1. 中科院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000;

2. 中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 手性吡咯化合物是一类重要的五元含氮杂环化合物, 广泛存在于众多有生物活性的天然产物中. 利用不对称傅克反应合成手性吡咯化合物一直是有机合成的研究热点之一. 利用手性有机小分子和手性金属催化剂是实现不对称合成手性吡咯化合物最为常见的方法. 根据催化剂的分类, 我们就近十几年来基于吡咯结构单元的不对称傅克反应的研究进展进行简要阐述.

关键词: 不对称催化; 吡咯化合物; 傅克反应

中图分类号: O643.32

文献标志码: A

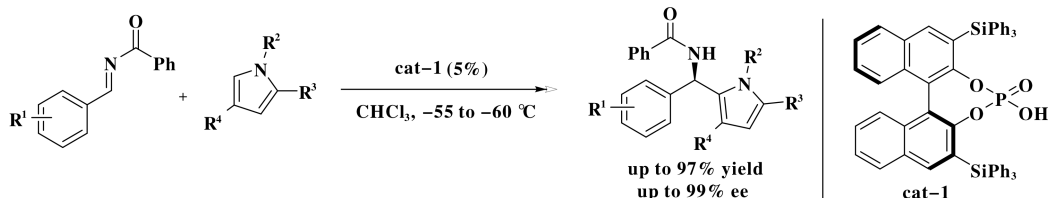
手性吡咯是一类重要的五元含氮杂环化合物. 众多有生物活性的天然产物中都含有手性吡咯的骨架^[1]. 基于吡咯富电子的特点, 利用不对称有机小分子和过渡金属催化实现其 2-位的不对称傅克反应是获得手性吡咯化合物最为常见的方法. 我们根据催化剂的分类对近十几年来该领域的研究进展作简要评述.

1 手性有机小分子催化剂

2007 年, Antilla 课题组^[2]发展了一种高效合成手性吡咯化合物的方法. 该方法利用手性膦酸为催

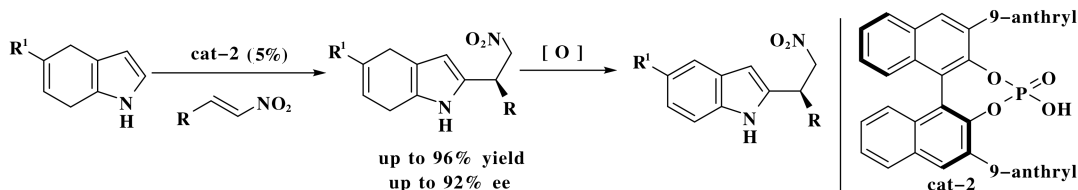
化剂催化 N 酰化的亚胺和取代吡咯的反应. 随着吡咯氮原子上取代基空间位阻的增大 *ee* 值会有显著的降低, 吡咯环上的取代基空间位阻的增大 *ee* 值会有显著的降低, 而亚胺的苯环上有供电子基时则有利于 *ee* 值的提高 (Scheme 1).

随后, You 课题组^[3]以手性膦酸实现了 α, β -烯炔硝基类化合物和 4,7-二氢吡咯的不对称傅克反应. 他们发现通过注射泵缓慢地加入硝基烯炔类化合物, 催化剂用量可以从 5% (摩尔分数) 降低至 0.5% (摩尔分数), 产物的 *ee* 值从 80% 提高至 92%, 产物的收率没有降低 (Scheme 2).



图式 1 N-酰化亚胺和取代吡咯的不对称傅克反应

Scheme 1 Enantioselective F-C reaction of pyrrole derivatives with N-acyl imines



图式 2 手性膦酸催化的 4,7-二氢吡咯类化合物和硝基烯炔类化合物的不对称傅克反应

Scheme 2 Asymmetric F-C reaction of 4,7-dihydroindoles with nitroolefins by chiral phosphoric acid

收稿日期: 2020-05-14; 修回日期: 2020-05-25.

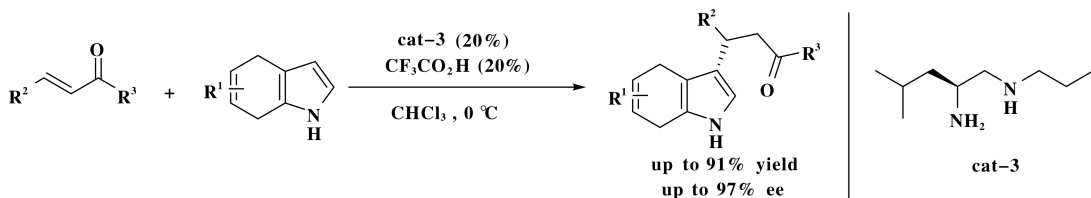
基金项目: 国家自然科学基金 (21602231), 江苏省自然科学基金 (BK20160396 and BK20191197) (The National Nature Science Foundation of China (21602231) and the National Nature Science Foundation of Jiangsu Province (BK20160396 and BK20191197)).

作者简介: 安士云, (1986-), 男, 博士研究生. E-mail: anzai0201@126.com (AN Shi-yun (1986-), male, master, e-mail: anzai0201@126.com).

* 通讯联系人, E-mail: gxjiang@licp.cas.cn.

同年, Wang 课题组^[4]利用手性二胺为催化剂用于 4,7-二氢吡啶类化合物和 α, β -不饱和酮类化

合物的不对称傅克烷基化反应, 获得高达 91% 的产率和 97% 的对映选择性 (Scheme 3).

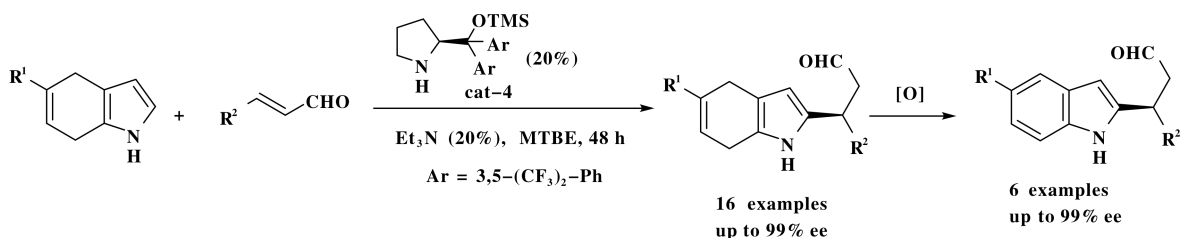


图式 3 手性伯-仲二胺催化的 4,7-二氢吡啶类化合物和 α, β -不饱和酮类化合物的不对称傅克烷基化反应

Scheme 3 Enantioselective F-C alkylation of 4,7-dihydroindoles with enones

随后该课题组以手性二芳基脯氨酸硅醚为催化剂用于 4,7-二氢吡啶和 α, β -不饱和醛的不对称傅克烷基化反应, 以高收率和高对映选择性合成了一

系列 2-取代的 4,7-二氢吡啶化合物. 烷基化产物可以被对苯醌氧化成 2-取代的吡啶化合物, 对映选择性没有变化 (Scheme 4)^[5].

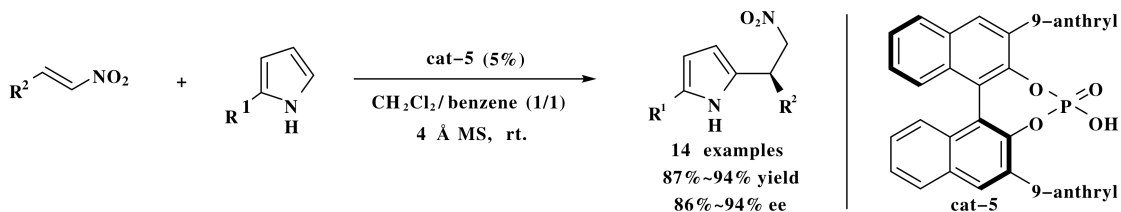


图式 4 手性二芳基脯氨酸硅醚催化的 4,7-二氢吡啶化合物和 α, β -不饱和醛的不对称傅克烷基化反应

Scheme 4 Asymmetric F-C alkylation of 4,7-dihydroindoles with α, β -unsaturated aldehydes

同年, You 课题组^[6]以手性磷酸为催化剂用于吡咯和硝基烯烃的不对称傅克烷基化反应. 该方法在温和的条件下以高收率 (87%~94%) 和高对映选择性 (86%~94%) 合成了一系列 2-取代或 2,5-二取

代的手性吡咯化合物. 作者发现吡咯氮原子上的活泼氢被取代时产物的 ee 值会急剧降低, 作者认为这是由于吡咯氮原子上的活泼氢被取代基取代后难以和催化剂形成氢键所致 (Scheme 5).



图式 5 手性磷酸催化的吡咯衍生物和硝基烯烃的不对称傅克烷基化反应

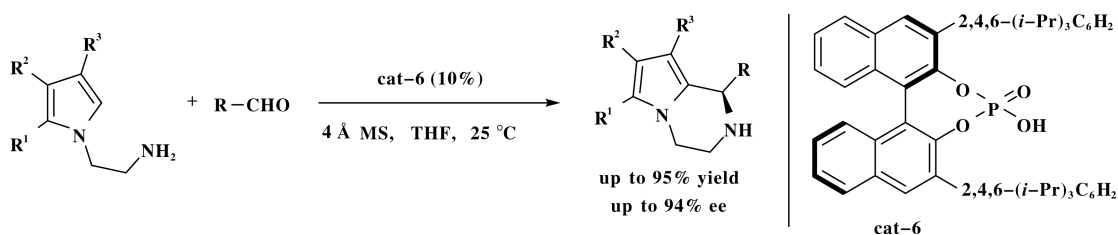
Scheme 5 Chiral phosphoric acids-catalyzed asymmetric F-C alkylation of pyrroles with nitroolefins

2011 年, Antilla 课题组^[7]同样以手性磷酸为催化剂催化 N-氨基吡咯类化合物和醛通过氮杂傅克反应合成了手性 1,2,3,4-四氢吡咯并 [1,2-a] 吡啶类化合物. 反应中用到的 N-氨基吡咯类化合物和醛都具有很好的普适性 (Scheme 6).

Ma 课题组^[8]在 2013 年, 将手性磷酸用于吡啶和吡咯等富电子芳烃和环状 N-酰化三氟甲基酮亚胺的氮杂傅克反应, 以最高收率 98% 和 99% ee 值得

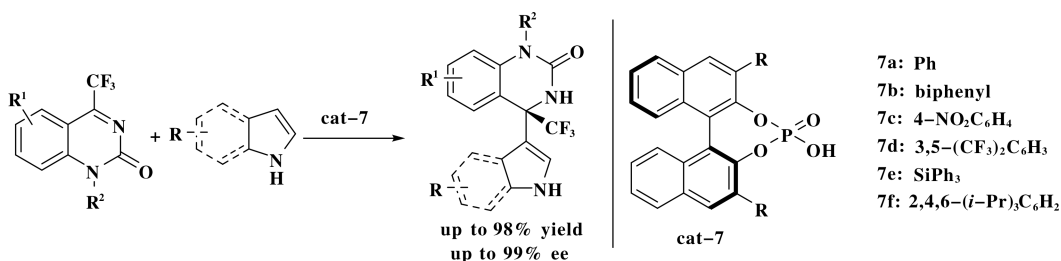
到了含有一个手性季碳中心的三氟甲基二氢喹啉类化合物 (Scheme 7).

随后, Zhang 课题组^[9]以一类新颖的手性酰亚胺磷酸为催化剂催化吡咯与亚胺/烯胺的氮杂傅克反应, 合成了一系列含有季碳、叔碳手性中心的芳基-(2-吡咯) 甲胺类化合物. 该反应具有高收率 (99%)、高 ee 值 (99%) 和催化剂用量低 (0.3% (摩尔分数)) 的优点 (Scheme 8).



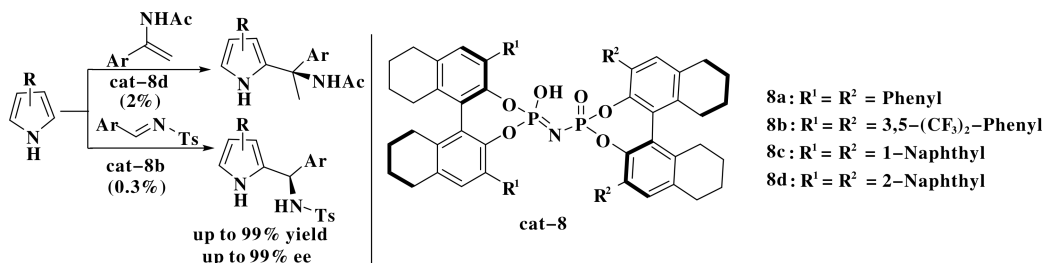
图式 6 N-氨基吡咯类化合物和醛类化合物分子内的不对称氮杂傅克反应

Scheme 6 Asymmetric intramolecular aza-F-C reaction of N-aminoethylpyrroles with aldehydes



图式 7 三氟甲基亚胺类化合物和吲哚类化合物的不对称傅克反应

Scheme 7 Catalytic enantioselective F-C reaction of indoles with trifluoromethylimines

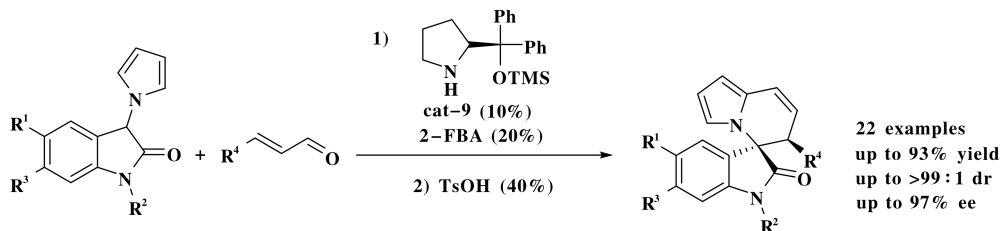


图式 8 手性酰亚胺磷酸催化的不对称氮杂傅克反应

Scheme 8 Chiral imidodiphosphoric acids catalyzed enantioselective aza-F-C reactions

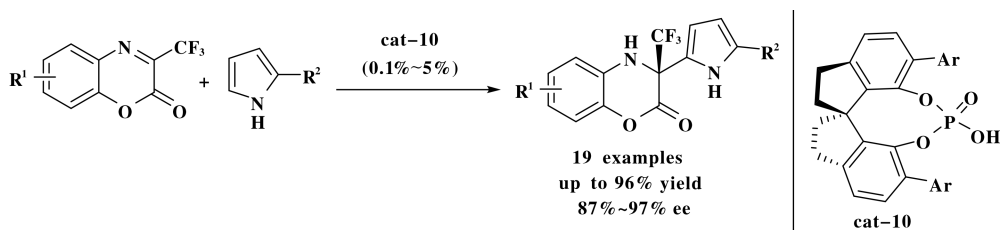
同年, Yuan 课题组^[10]以手性二苯基脯氨酸硅醚和 2-氟苯甲酸为催化剂催化 3-吡咯-吲哚酮和 α,β -不饱和醛的不对称 Michael/F-C 串联反应, 以高收率 (93%)、高 *dr* 值 (>99 : 1) 和高 *ee* 值

(97%) 得到了一系列含有螺环的吲哚酮类化合物。随后利用对甲苯磺酸脱水合成了骨架多样化地螺环 [5,6-二氢吡啶[1,2-a]吡咯-3,3'-吲哚酮类衍生物 (Scheme 9)。

图式 9 3-吡咯-吲哚酮类化合物和 α,β -不饱和醛的不对称 Michael/F-C 串联反应Scheme 9 Asymmetric Michael/F-C Reaction of 3-pyrrolyl-oxindoles and α,β -unsaturated aldehydes

2016 年, Lin 课题组^[11]以螺环手性膦酸为催化剂实现了含有三氟甲基的苯并恶嗪酮和吡咯的氮杂傅克反应, 合成了一系列含有三氟甲基和手性季碳中心的二氢苯并恶嗪酮类化合物。该反应条件温和、

催化剂用量低。理论计算表明底物和手性膦酸的三氢键模式是获得高收率和高 *ee* 值的关键, 同时反应中三氟甲基是形成三氢键的一个重要因素 (Scheme 10)。

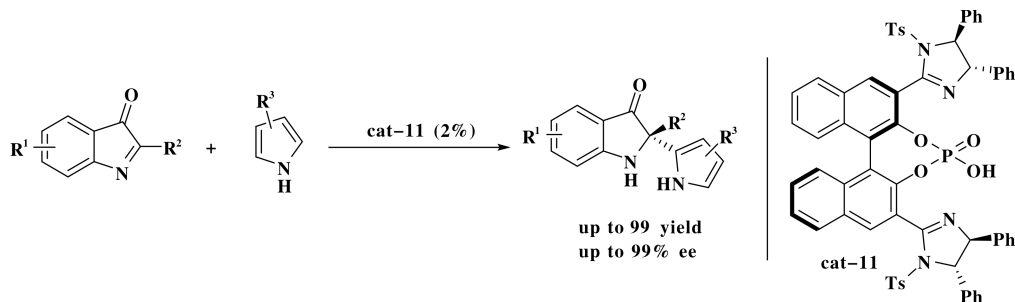


图式 10 手性磷酸催化的三氟甲基苯并恶嗪酮和吡咯化合物的不对称氮杂傅克反应

Scheme 10 Asymmetric aza-F-C reaction of trifluoromethyl benzoxazinones with pyrroles

同年, Ohara 课题组^[12]以一种含有咪唑啉基团的新型手性磷酸为催化剂催化环状酮亚胺和吡咯的氮杂傅克反应, 合成了一系列含有手性季碳中心的

吡啶-3-酮类化合物. 该反应催化剂用量低 (2% (摩尔分数)). 该反应还可以扩大至克级规模, 催化剂回收后依然保持优秀的催化活性 (Scheme 11).

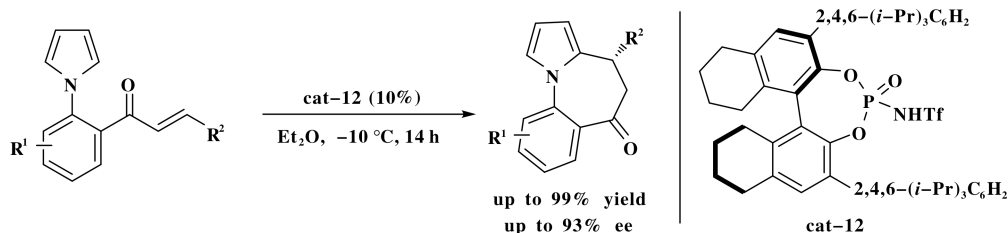
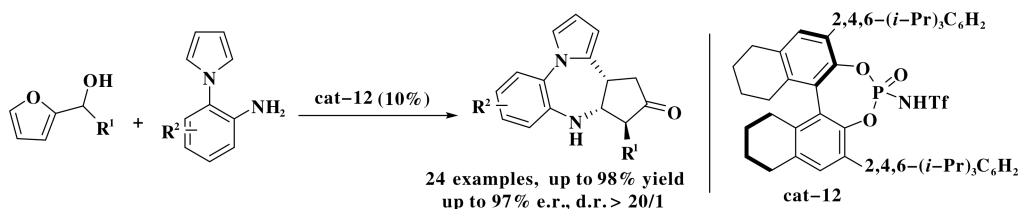


图式 11 2-取代 3H-吡啶-3-酮类化合物和吡咯类化合物的不对称氮杂傅克反应

Scheme 11 Enantioselective aza-F-C reaction of 2-substituted 3H-indol-3-one derivatives with pyrroles

最近, Jiang 课题组^[13]以手性膦酰胺作为催化剂用于吡咯衍生物和 α, β -不饱和酮的分子内环合反应, 在温和条件下以高收率 (99%) 和高对映选择性 (93% ee) 获得了一系列含有七元环和羰基的手性吡咯化合物 (Scheme 12).

该课题组^[14]同时实现了 2-呋喃甲醇衍生物和 (1H-吡咯-1-) 苯胺衍生物的不对称串联环化反应. 该方法高效地合成了一系列含有 3 个相连的手性中心的环戊[*f*]吡咯[1,2-*d*][1,4]-二氮杂酮衍生物 (Scheme 13).

图式 12 手性布朗斯特酸催化的吡咯衍生物和 α, β -不饱和酮的分子内环合反应Scheme 12 Brønsted acid-catalyzed asymmetric ring-close of pyrroles with α, β -unsaturated ketones

图式 13 手性布朗斯特酸催化的 2-呋喃甲醇衍生物和 (1H-吡咯-1-) 苯胺衍生物的不对称串联环化反应

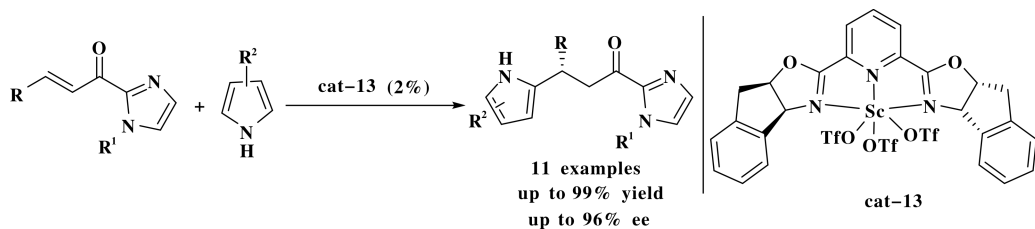
Scheme 13 Brønsted acid-catalyzed asymmetric cascade cyclization of 2-furylcarbinols with (1H-pyrrol-1-yl) anilines

2 不对称过渡金属催化剂

2006 年, Evans 课题组^[15]以手性双-(噁唑啉)吡啶-三氟甲磺酸铈配合物为催化剂用于 α,β -不饱和和 2-酰化咪唑类化合物和吡咯的不对称傅克反应. 利用该方法通过 3 步实现了生物碱 (+)-heliotridane

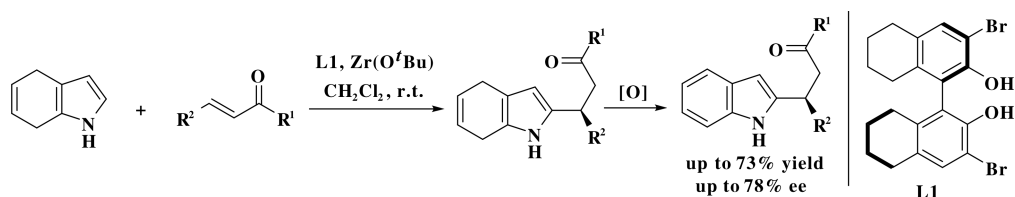
的不对称合成 (Scheme 14).

Vila 课题组^[16]在 2007 年, 将手性 Zr(IV)-BINOL 配合物作为催化剂用于 4,7-二氢吲哚和 α,β -不饱和羰基化合物的不对称傅克烷基化反应. 随后紧接着用对苯醌氧化, 合成了一系列 2-取代的吲哚类化合物, 产率和对映选择性中等 (Scheme 15).



图式 14 手性双-(噁唑啉)吡啶-铈(III)配合物催化 α,β -不饱和 2-酰化咪唑类化合物和吡咯的不对称加成反应

Scheme 14 Asymmetric additions of pyrroles to α,β -unsaturated 2-acyl imidazoles catalyzed by the bis(oxazolinyl)pyridine-scandium(III) triflate complex

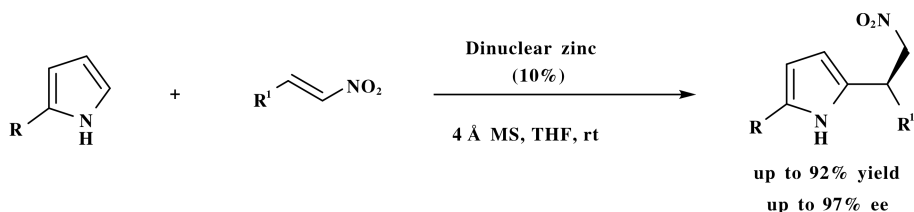


图式 15 Zr(IV)-BINOL 配合物催化的 4,7-二氢吲哚和 α,β -不饱和酮类化合物的不对称傅克烷基化反应

Scheme 15 Asymmetric F-C alkylation of 4,7-dihydroindole with enones catalyzed by zirconium(IV)-BINOL

随后, Trost 课题组^[17]以手性脯氨酸-酚双核锌配合物为催化剂用于氮原子上没有保护基的吡咯衍生物

和硝基烯烃的不对称傅克烷基化反应, 合成了一系列单取代和双取代的手性吡咯衍生物 (Scheme 16).

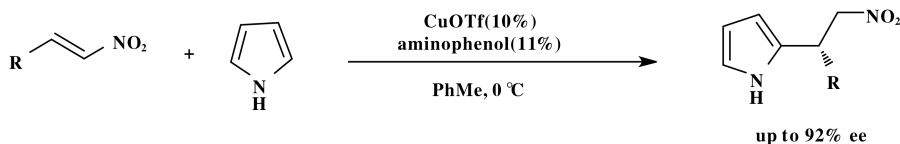


图式 16 双核锌催化的吡咯衍生物和硝基烯烃的不对称傅克烷基化反应

Scheme 16 Asymmetric F-C alkylation of pyrroles with nitroalkenes using a dinuclear zinc catalyst

2009 年, Arai 课题组^[18]以手性咪唑啉-氨基苯酚类配体和三氟甲磺酸亚铜为催化剂实现了 α,β -烯基硝基类化合物和吡咯的不对称傅克反应, 合成

了含有硝基的手性吡咯化合物. 实验结果表明配体苯酚环上引入硝基可以提高催化剂的活性和选择性 (Scheme 17).

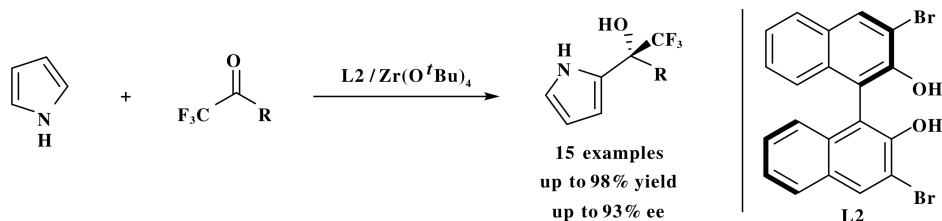


图式 17 手性咪唑啉-氨基苯酚类配体-三氟甲磺酸亚铜配合物催化的硝基烯基类化合物和吡咯的不对称傅克反应

Scheme 17 Asymmetric F-C reaction of pyrrole and nitroalkenes by imidazoline-aminophenol-CuOTf complex

同年, Vila 课题组^[19]以 Zr(IV)/BINOL 配合物为催化剂催化吡咯和 2,2,2-三氟苯乙酮的不对称傅

克烷基化反应, 合成了含有三氟甲基叔醇取代基的手性吡咯化合物 (Scheme 18).

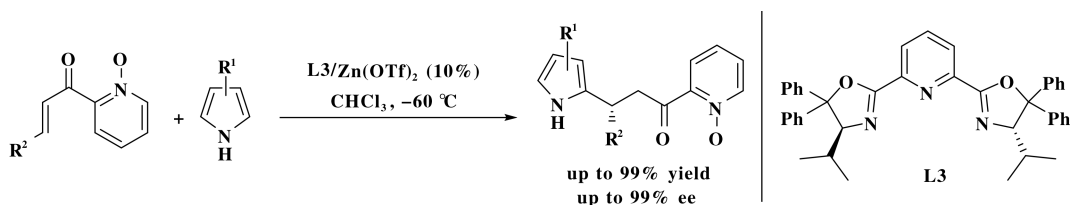


图式 18 Zr 催化的吡咯和三氟苯乙酮类底物的不对称傅克烷基化反应

Scheme 18 Enantioselective zirconium-catalyzed F-C alkylation of pyrrole with trifluoromethyl ketones

2010 年, Singh 课题组^[20]以手性噁唑啉-锌配合物为催化剂用于 2-烯酮取代的吡啶 N-氧化物和吡咯的不对称傅克反应. 该方法具有很广地底物适

用性和很高地对映选择性, 即使是三取代的吡咯, ee 值也可高达 99% (Scheme 19).

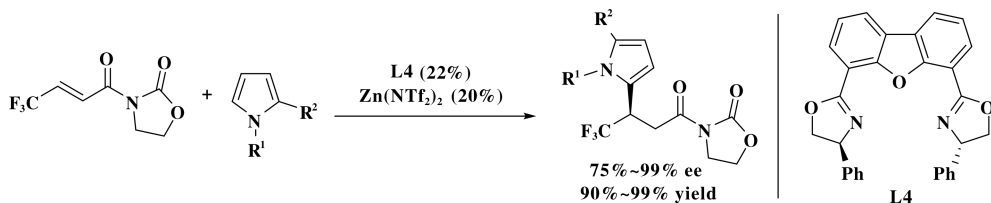


图式 19 2-烯酮取代的吡啶 N-氧化物和吡咯衍生物的不对称傅克反应

Scheme 19 Enantioselective F-C alkylation of pyrrole with 2-enoylpyridine N-oxides

几乎同时, Shibata 课题组^[21]以锌/手性噁唑啉为催化剂用于 β -三氟甲基丙烯酸酯和吡咯的不对称傅克反应. 该方法以高收率 (90%~99%) 和高对映

选择性 (75%~99% ee) 合成了一系列含有三氟甲基的手性吡咯化合物, 并可用于生物碱 Heliotridane 的三氟甲基化 (Scheme 20).



图式 20 β -三氟甲基丙烯酸酯衍生物和吡咯衍生物的不对称傅克反应

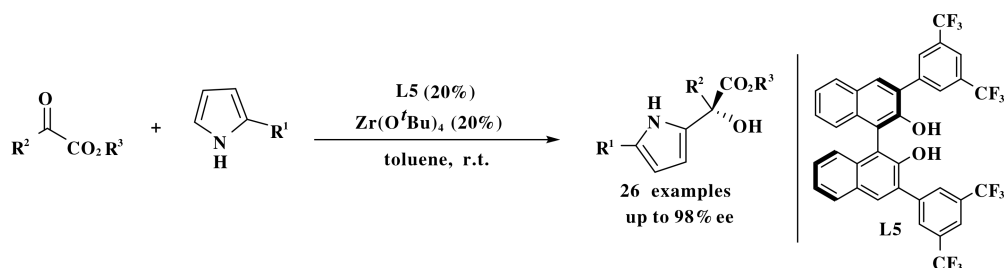
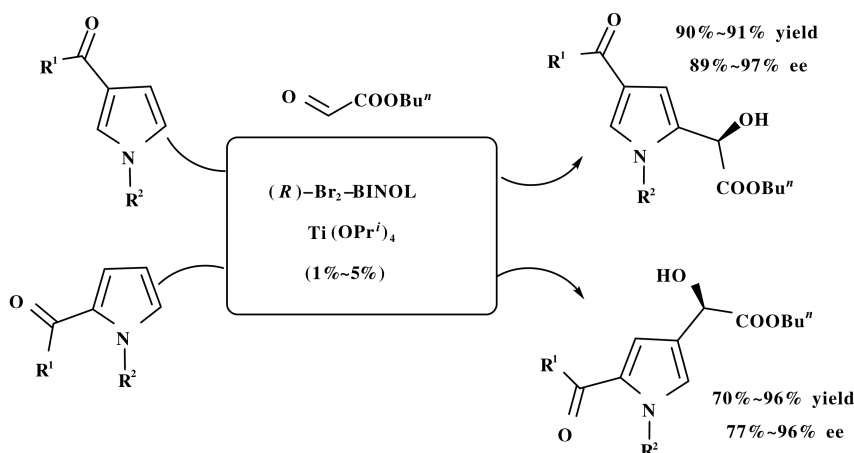
Scheme 20 Asymmetric F-C reaction of β -trifluoromethylated acrylates with pyrroles

Vila 课题组^[22]在 2011 年, 以 Zr(IV)/BINOL 催化吡咯和 α -酮羧酸酯的不对称傅克反应, 合成了一系列含有手性季碳中心的叔醇吡咯类化合物. 该反应可用于 4,7-二氢吡咯类化合物和 α -酮羧酸酯类化合物合成 2-取代的手性吡咯类化合物 (Scheme 21).

Jurczak 课题组^[23]在同一时间报道了以手性的 BINOL-Ti(IV) 配合物为催化剂催化吡咯和 α -醛羧

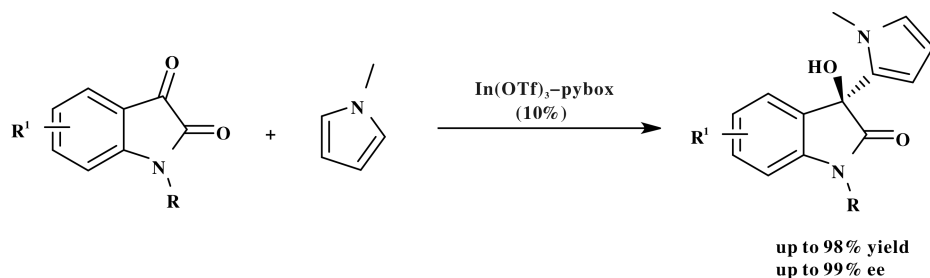
酸酯类化合物的不对称羟烷基化傅克反应, 以 70%~96% 的产率和 77%~97% 的 ee 合成了一系列含有手性醇的吡咯类化合物 (Scheme 22).

同年, Franz 课题组^[24]以 Indium(III)-pybox 配合物为催化剂催化吡咯类和靛红的不对称加成反应, 具有很好的区域选择性和对映选择性. 靛红 4 位有取代基因增大空间位阻而导致反应收率降低很多, 但对映选择性没有降低 (Scheme 23).

图式 21 Zr(IV)/BINOL 催化剂催化的吡咯类化合物和 α -酮羧酸酯类化合物的不对称傅克反应Scheme 21 Asymmetric F-C alkylation of pyrroles with α -ketoesters by zirconium-(IV)/BINOL

图式 22 手性 BINOL-Ti(IV) 配合物催化的酰化吡咯和乙醛羧酸酯的不对称傅克反应

Scheme 22 Enantioselective F-C reaction of acylpyrroles with glyoxylates catalyzed by BINOL-Ti(IV)



图式 23 Indium(III) 催化的吡咯类底物和靛红类底物的不对称加成反应

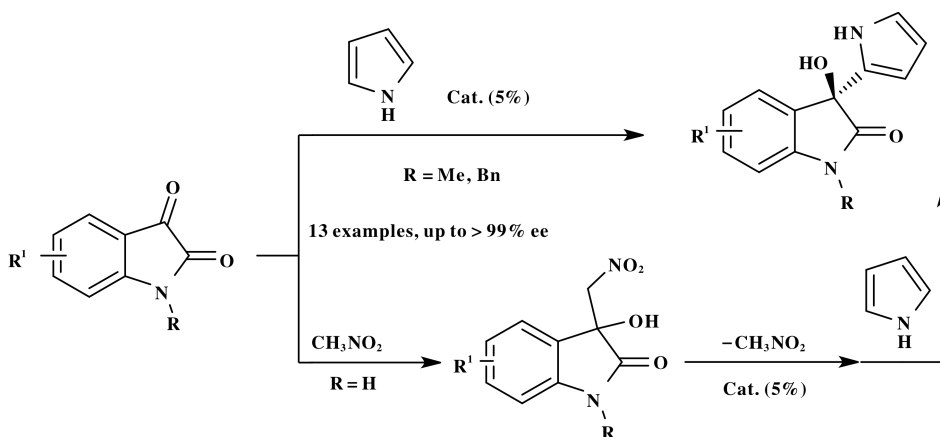
Scheme 23 Enantioselective and regioselective indium(III)-catalyzed addition of pyrroles to isatins

2014 年, Wang 课题组^[25]以手性席夫碱/铜配合物为催化剂催化吡咯和靛红的不对称傅克反应, 温和的条件下以高收率和高对映选择性合成 3-羟基-2-吡啶酮类化合物. 六氟异丙醇作为添加剂可以显著地提高对映选择性. 靛红 N 原子上没有保护基时, 反应的对映选择性会显著地降低, 作者通过缓慢释放底物的策略解决了这一问题(Scheme 24).

Chang 课题组^[26]在同一时间以一类新型的 N, O-锌双核的手性配合物为催化剂用于吡咯和 α , β -

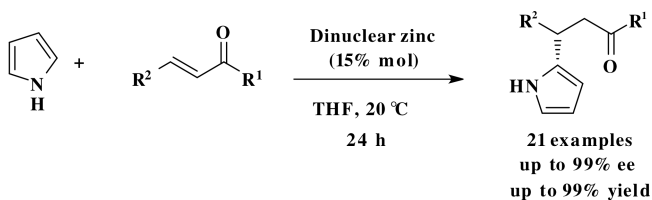
不饱和酮的不对称傅克烷基化反应. 在温和条件下能高收率(99%)和高对映选择性(99%ee)合成了 β -吡咯取代的二氢查耳酮衍生物(Scheme 25).

Wang 课题组^[27]在 2015 年, 以手性脯氨酸-酚铜络合物为催化剂用于吡咯和 β , γ -不饱和 α -酮羧酸酯的不对称傅克反应. 该方法以高收率和高对映选择性合成了一系列手性吡咯衍生物. 他们利用铜和金的双金属催化高收率和高对映选择性地合成了一系列含有七元环的手性吡咯衍生物(Scheme 26).



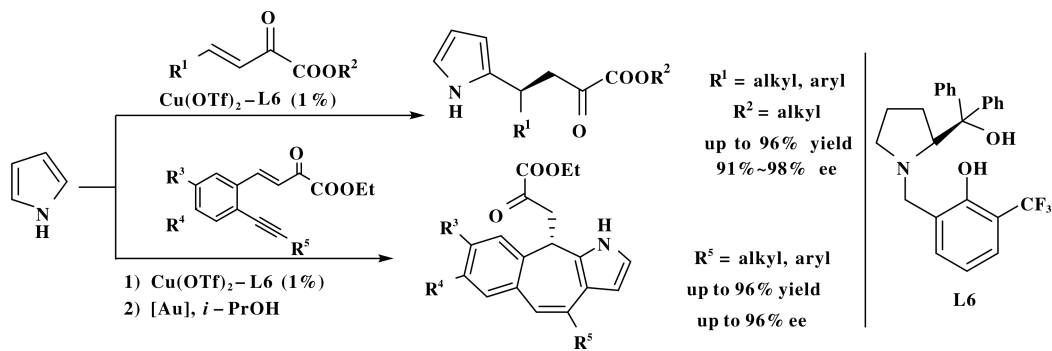
图式 24 Cu 催化的吡咯和靛红类底物的不对称傅克烷基化反应

Scheme 24 Copper-catalyzed enantioselective F-C alkylation of pyrrole with isatins



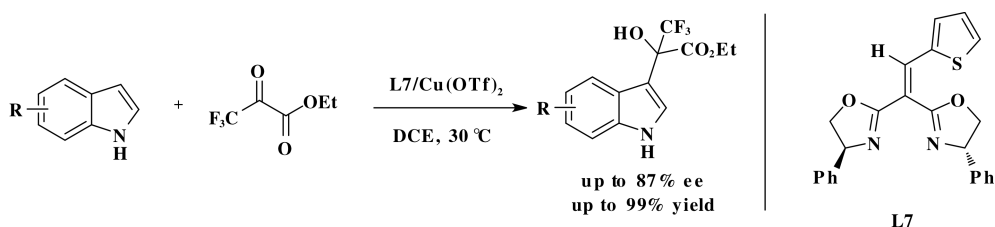
图式 25 双核锌催化的吡咯和查耳酮衍生物的不对称傅克烷基化反应

Scheme 25 Enantioselective F-C alkylation of pyrrole with chalcones catalyzed by a dinuclear zinc catalyst

图式 26 吡咯和 b,g -不饱和 α -酮羧酸酯的不对称傅克烷基化反应和串联环化反应Scheme 26 Asymmetric F-C alkylation and sequential annulation of pyrrole with β,γ -unsaturated α -ketoesters

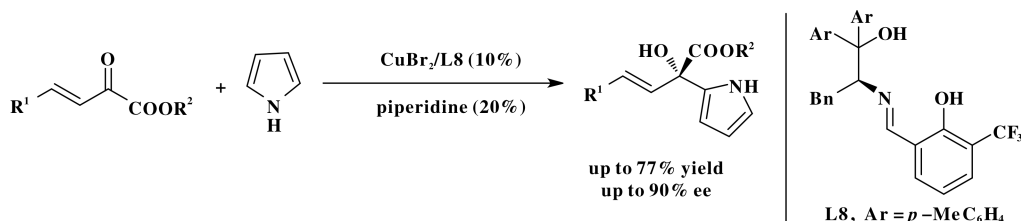
同年, Liu 课题组^[28]设计了一种新颖的芳甲叉双噁唑啉-铜配合物, 并将该配合物用于催化三氟甲基丙酮酸酯对吡咯的傅-克烷基化反应. 合成了一系列含三氟甲基季碳手性醇的吡咯类化合物. 反应的收率达到 99%, 对映选择性达 87% ee. 吡咯环上取代基对反应活性和对映选择性有显著的影响. 该反应提供了一种合成含手性三氟甲基季碳吡咯化合物的新方法 (Scheme 27).

随后, Wang 课题组^[29]首次实现了吡咯和 b,g -不饱和 α -酮羧酸酯的 1,2 加成. 该反应以手性席夫碱铜金属配合物为催化剂通过吡咯的不对称傅克烷基化反应合成了一系列含有手性季碳中心的 b,g -不饱和 α -羟基羧酸酯类化合物. 该反应具有良好的收率和对映选择性. 吡咯氮原子上的活泼氢被取代时反应不发生, 作者认为活泼氢被取代后吡咯和催化剂间形成不了氢键才导致反应不进行 (Scheme 28).



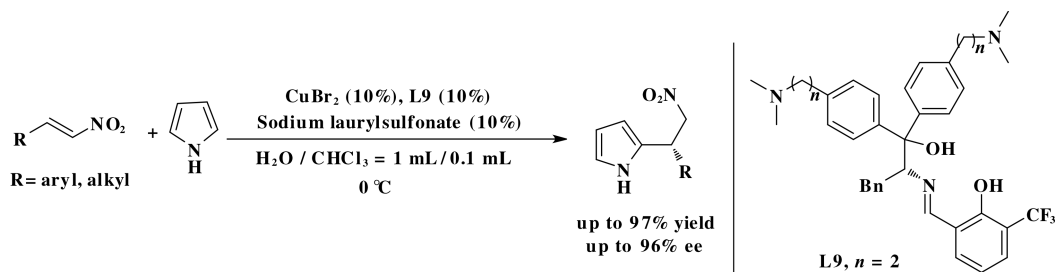
图式 27 三氟甲基丙酮酸酯与吲哚的傅-克烷基化反应研究

Scheme 27 Asymmetric catalytic F-C alkylation of indoles with trifluoromethyl pyruvate

图式 28 吡咯和 β,γ -不饱和 α -酮羧酸酯的不对称傅克烷基化反应Scheme 28 Asymmetric F-C alkylation of pyrrole and β,γ -unsaturated α -ketoesters

Wang 课题组^[30]在 2018 年,开发了一类来源于手性氨基酸含有三级胺的席夫碱配体.该类配体可以和 CuBr₂形成溶于水的配合物形成了一种新

的催化体系用于吡咯类化合物和硝基烯烃类化合物在水溶液中的不对称迈克尔加成.该反应还可以扩大至克级规模(Scheme 29).

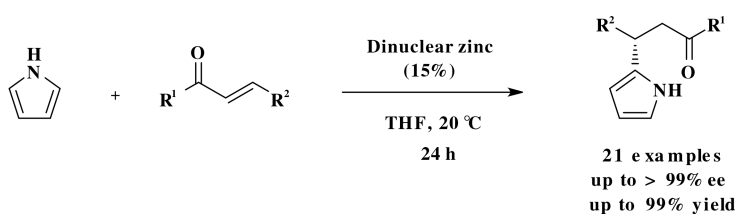


图式 29 在水溶液中可溶性催化剂催化的吡咯类化合物和硝基烯烃类化合物的不对称迈克尔加成

Scheme 29 Asymmetric Michael addition of pyrroles with nitroalkenes by a water-soluble catalyst

与此同时, Huang 课题组^[31]将分子内双核锌作为催化剂,用于取代查耳酮和未保护吡咯的不对称 F-C 烷基化反应的研究.该方法在温和的条件下以优秀的产率(up to 99%)和优秀的对映选择性(up

to 99% ee)合成了一系列 β -吡咯二氢查尔酮化合物,为该类手性化合物的研究提供了基础(Scheme 30).



图式 30 双锌催化剂催化的吡咯与查尔酮类化合物的不对称傅-克烷基化反应

Scheme 30 Asymmetric F-C alkylation of pyrrole with chalcones catalyzed by a dinuclear zinc catalyst

3 总结与展望

近年来, 由于吡咯及其衍生物所特有的生物活性, 利用不对称傅克反应合成其手性化合物的研究发展迅速, 其合成方法在不断的创新和改进. 选择合适的手性催化剂是不对称催化合成手性吡咯化合物中的一个挑战性任务. 我们相信随着有机合成化学家们的不断努力, 催化活性更高、环境更友好的手性催化剂将被不断发现, 并应用于这一反应中.

参考文献:

- [1] Sugimoto K, Toyoshima K, Tokuyama H, *et al.* Protecting-group-free total synthesis of (-)-Rhazinilam and (-)-Rhazinicine using a gold-catalyzed cascade cyclization[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2013, **52**(28): 7168–7171.
- [2] Li G L, Rowland G B, Antilla J C, *et al.* Organocatalytic enantioselective Friedel-Crafts reaction of pyrrole derivatives with imines [J]. *Org Lett*, 2007, **9**(20): 4065–4068.
- [3] Sheng Y F, Li G Q, You S L, *et al.* Asymmetric Friedel-Crafts reaction of 4,7-dihydroindoles with nitroolefins by chiral brønsted acids under low catalyst loading [J]. *Chem Eur J*, 2009, **15**(14): 3351–3354.
- [4] Hong L, Sun W S, Wang R, *et al.* Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of 4,7-dihydroindoles with enones catalyzed by primary-secondary diamines [J]. *Chem Eur J*, 2009, **15**(42): 11105–11108.
- [5] Hong L, Liu C X, Wang R, *et al.* Organocatalytic enantioselective Friedel-Crafts alkylation of 4,7-dihydroindoles with α,β -unsaturated aldehydes: An easy access to 2-substituted indoles [J]. *Org Lett*, 2009, **11**(10): 2177–2180.
- [6] Sheng Y F, Gu Q, You S L, *et al.* Chiral Brønsted acid-catalyzed asymmetric Friedel-Crafts alkylation of pyrroles with nitroolefins [J]. *J Org Chem*, 2009, **74**(17): 6899–6901.
- [7] He Y W, Lin M H, Antilla J C, *et al.* Direct synthesis of chiral 1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazines via a catalytic asymmetric intramolecular aza-Friedel-Crafts reaction [J]. *Org Lett*, 2011, **13**(17): 4490–4493.
- [8] Zhang K F, Nie J, Ma J A, *et al.* Chiral phosphoric acid-catalyzed asymmetric Aza-Friedel-Crafts reaction of indoles with cyclic *n*-Acylketimines: enantioselective synthesis of trifluoromethyldihydroquinazolines [J]. *Adv Synth Catal*, 2013, **355**(17): 3497–3502.
- [9] Wu K, Zhuo M H, Zhang S Q, *et al.* H₈-BINOL chiral imidodiphosphoric acid catalyzed highly enantioselective aza-Friedel-Crafts reactions of pyrroles and enamides/imines [J]. *Chem Commun*, 2015, **51**(38): 8054–8057.
- [10] You Y, Cui B D, Yuan W C, *et al.* Organocatalytic asymmetric Michael/Friedel-Crafts cascade reaction of 3-pyrrolyl-oxindoles and α,β -unsaturated aldehydes for the construction of chiral spiro[5,6-dihydropyrrolo[1,2-a]pyrrole-3,3'-oxindoles] [J]. *J Org Chem*, 2015, **80**(11): 5951–5957.
- [11] Lou H Q, Wang Y T, Lin X F, *et al.* Organocatalytic asymmetric synthesis of dihydrobenzoxazinones bearing trifluoromethylated quaternary stereocenters [J]. *J Org Chem*, 2016, **81**(5): 2019–2026.
- [12] Nakamura S, Matsuda N, Ohara M. Organocatalytic enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of cyclic ketimines with pyrroles using imidazolinephosphoric acid catalysts [J]. *Chem Eur J*, 2016, **22**(28): 9478–9482.
- [13] Wei Z, Zhang J L, Jiang G X, *et al.* Brønsted acid-catalyzed asymmetric ring-closing alkylation of inert *N*-substituted pyrroles with α,β -unsaturated ketones [J]. *Adv Synth Catal*, 2019, **361**(16): 3694–3697.
- [14] Wei Z, Zhang J L, Jiang G X, *et al.* Catalytic asymmetric cascade cyclization for constructing three contiguous stereocenters in pyrrolobenzodiazepine-based cyclopentanones [J]. *Org Lett*, 2019, **21**(8): 2790–2794.
- [15] Evans D A, Fandrick K R. Catalytic enantioselective pyrrole alkylations of α,β -unsaturated 2-acyl imidazoles [J]. *Org Lett*, 2006, **8**(11): 2249–2252.
- [16] Blay G, Fernandez I, Vila C, *et al.* Catalytic enantioselective Friedel-Crafts alkylation at the 2-position of indole with simple enones [J]. *Tetrahedron Letters*, 2007, **48**(38): 6731–6734.
- [17] Trost B M, Muller C. Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of pyrroles with nitroalkenes using a dinuclear zinc catalyst [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(8): 2438–2439.
- [18] Yokoyama N, Arai T. Asymmetric Friedel-Crafts reaction of *N*-heterocycles and nitroalkenes catalyzed by imidazoline-aminophenol-Cu complex [J]. *Chem Commun*, 2009, **22**: 3285–3287.
- [19] Blay G, Fernandez I, Vila C, *et al.* Enantioselective zirconium-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of pyrrole with trifluoromethyl ketones [J]. *Org Lett*, 2009, **11**(2): 441–444.
- [20] Singh P K, Singh V K. Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of pyrroles catalyzed by PYBOX-DIPH-Zn(II)

- complexes [J]. *Org Lett*, 2010, **12**(1): 80–83
- [21] Huang Y Y, Tokunaga E, Shibata N, *et al.* Enantioselective Friedel-Crafts reaction of *o*-trifluoromethylated acrylates with pyrroles and its application to the synthesis of trifluorinated heliotridane [J]. *Org Lett*, 2010, **12**(5): 1136–1138.
- [22] Blay G, Fernandez I, Vila C, *et al.* Enantioselective synthesis of tertiary alcohols through a zirconium-catalyzed Friedel-Crafts alkylation of pyrroles with *g*-ketoesters [J]. *J Org Chem*, 2011, **76**(15): 6286–6294.
- [23] Majer J, Kwiatkowski P, Jurczak J. Enantioselective Friedel-Crafts reaction of acylpyrroles with glyoxylates catalyzed by BINOL-Ti(IV) complexes [J]. *Org Lett*, 2011, **13**(22): 5944–5947.
- [24] Gutierrez E G, Wong C J, Franz A K, *et al.* Enantioselective and regioselective indium(III)-catalyzed addition of pyrroles to isatins [J]. *Org Lett*, 2011, **13**(21): 5754–5757.
- [25] Li C, Guo F F, Wang Z Y, *et al.* Copper-catalyzed enantioselective Friedel-Crafts alkylation of pyrrole with isatins [J]. *Org Lett*, 2014, **16**(12): 3192–3195.
- [26] Hua Y Z, Han X W, Chang J B, *et al.* Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of pyrrole with chalcones catalyzed by a dinuclear zinc catalyst [J]. *J Org Chem*, 2014, **79**(23): 11690–11699.
- [27] Hu Y B, Li Y N, Wang Z Y, *et al.* Copper catalyzed enantioselective alkylation of pyrrole with β, γ -unsaturated α -ketoesters: application to one-pot construction of the seven-membered ring by merging a gold catalysis [J]. *Org Lett*, 2015, **17**(16): 4018–4021.
- [28] Yin Bo-han(殷伯翰), Fu Bin(傅滨), Liu Ji-ping(刘吉平), *et al.* Studies on the asymmetric catalytic Friedel-Crafts alkylation of indoles with trifluoromethyl pyruvate catalyzed by heteroarylidenes-BOX-Cu complexes (芳甲叉双噁唑啉-铜络合物催化三氟甲基丙酮酸酯与吲哚的傅-克烷基化反应研究) [J]. *Chin J Org Chem*(有机化学), 2015, **35**(10): 2119–2124.
- [29] Sun J A, Hu Y B, Wang Z Y, *et al.* Copper-catalyzed chemoselective and enantioselective Friedel-Crafts 1,2-addition of pyrrole with β, γ -unsaturated α -ketoesters [J]. *J Org Chem*, 2017, **82**(10): 5102–5110.
- [30] Gui Y, Li Y N, Wang Z Y, *et al.* Enantioselective Michael addition of pyrroles with nitroalkenes in aqueous media catalyzed by a water-soluble catalyst [J]. *J Org Chem*, 2018, **83**(14): 7491–7499.
- [31] Hua Yuan-zhao(华远照), Han Xing-wang(韩兴旺), Huang Li-hua(黄利华), *et al.* Asymmetric Friedel-Crafts alkylation of pyrrole with chalcones catalyzed by a dinuclear zinc catalyst (双锌催化剂催化的吡咯与查尔酮类化合物的不对称傅-克烷基化反应) [J]. *Chin J Org Chem*(有机化学), 2018, **38**(1): 237–245.

Recent Progress in Asymmetric Catalytic Friedel-Crafts Reaction of Pyrroles

AN Shi-yun, WEI Zhao, ZHANG Jin-long, JIANG Gao-xi*

- (1. Chinese Academy of Sciences Lanzhou Institute of Chemical Physics, State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou 730000, China;
2. University of Chinese Academy of Science, Beijing 100049, China)

Abstract: Chiral pyrroles are always found in many biologically active natural products. In recent years, asymmetric catalytic Friedel-Crafts (F-C) reaction of pyrroles has become one of the research focuses. Asymmetric organo-catalysis and transition-metal catalysis are often used in asymmetric catalytic synthesis of chiral pyrroles. According to the classification of the catalyst, the research progress in the asymmetric catalytic F-C reaction of pyrroles is reviewed.

Key words: asymmetric catalysis; pyrroles; Friedel-Crafts reaction