

苯酚(醌)与烯烃的不对称[3+2]环化反应: 手性二氢苯并呋喃的合成进展

张崴 肖检* 王雅雯 彭羽*

(四川省天然药物仿生合成工程研究中心 西南交通大学生命科学与工程学院 成都 610031)

摘要 二氢苯并呋喃结构单元广泛存在于具有良好生物活性和药用价值的天然产物之中, 因而引起了有机合成化学家和药物化学家们的关注. 针对该结构单元所包含的 C2 和 C3 邻二立体中心的对映选择性构建, 也是目前有机合成方法学研究的挑战性问题之一. 在众多解决方案中, 以苯酚(醌)与烯烃为底物, 具体采用催化不对称和手性辅剂诱导的[3+2]环化两种方式, 可以构建具有光学活性的二氢苯并呋喃结构单元. 本综述将不同类型的手性催化剂和手性辅剂进行分类梳理, 介绍了近年来不对称[3+2]环化反应的发展, 并重点剖析其中涉及的立体选择性控制. 同时, 简要介绍了该关键方法在二氢苯并呋喃天然产物合成中的应用. 为了启发更加高效和普适性的新催化体系出现, 最后总结和展望了不对称[3+2]环化反应的发展趋势.

关键词 不对称[3+2]环化; 手性二氢苯并呋喃; 不对称催化; 手性辅剂; 邻二手性中心

Recent Advances on the Construction of Chiral Dihydrobenzofurans by Asymmetric [3+2] Cyclization Reactions of Phenols (Quinones) and Alkenes

Zhang, Lai Xiao, Jian* Wang, Yawen Peng, Yu*

(Sichuan Engineering Research Center for Biomimetic Synthesis of Natural Drugs, School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031)

Abstract Dihydrobenzofuran structural units are widely present in bioactive natural products, and therefore, this type of natural products have attracted extensive attention from synthetic organic chemists and pharmaceutical chemists. In recent years, enantioselective formation of this structural unit, especially its C2 and C3 vicinal chiral stereocenters, has always been one of challenging problems in the field of synthetic methodology. Among some methods, the construction of optically active dihydrobenzofuran structural units from [3+2] cyclizations of phenols (quinones) and olefins via asymmetric catalysis or induction by chiral auxiliaries developed rapidly. In this review, we summarized the recent progress of asymmetric [3+2] cyclization reactions with different types of chiral catalysts and auxiliaries, especially with emphasis on understanding the control of stereoselectivities in these methods. Meanwhile, the application in the total synthesis of dihydrobenzofurans enabled by asymmetric [3+2] cyclization reactions was briefly introduced. Finally, the future development trend of asymmetric [3+2] cyclization reactions was analyzed, in order to stimulate the emergence of highly efficient and general catalytic system.

Keywords asymmetric [3+2] cyclization; chiral dihydrobenzofuran; asymmetric catalysis; chiral auxiliary; vicinal stereocenters

1 引言

自然界广泛存在含有二氢苯并呋喃结构单元的天然产物, 且大多具有重要的生理和药理活性. 例如: 表现出良好镇痛活性和潜在药用价值^[1]的(-)-Concarpan (1), 以及具有控制植物细胞分裂活性^[2]的脱氢双松柏醇 (2)等(图 1). 这些活性天然产物对于生命科学的研究和新药研发起着重要的作用. 同时, 由于这类天然产物独特的化学结构, 尤其是该结构单元中 C2 和 C3 邻二手性立体中心, 其构筑一直是研究的热点和难点. 有机合成

化学家陆续报道了各具特色的方法, 例如: 过渡金属介导的不对称卡宾 C—H 插入反应、分子内不对称 Michael 加成反应、不对称氢化、不对称[4+1]环加成反应和不对称[3+2]环化反应等^[3](图 2).

由于苯酚(醌)与烯烃的不对称[3+2]环化反应的综述未见报道, 故本综述将主要介绍该方法在合成具有光学活性的二氢苯并呋喃中的应用. 具体分为手性辅剂诱导和催化不对称反应两大类, 并重点阐述这些方法的立体化学控制机理.

* E-mail: xiaojian@swjtu.edu.cn; pengyu@swjtu.edu.cn

Received April 14, 2022; published June 16, 2022.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21772078, 22071200), the Science and Technology Department of Sichuan Province (No. 2020JDR0021) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2682021ZTPY011).

国家自然科学基金(Nos. 21772078, 22071200)、四川省科技计划项目(No. 2020JDR0021)和中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(No. 2682021ZTPY011).

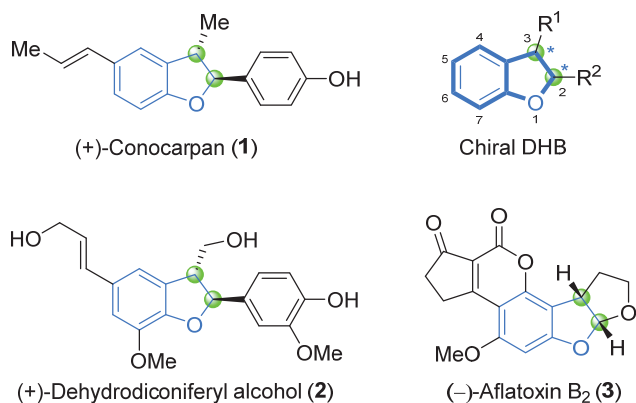


图1 一些含有手性二氢苯并呋喃结构单元的天然产物

Figure 1 Some natural products with chiral dihydrobenzofuran units

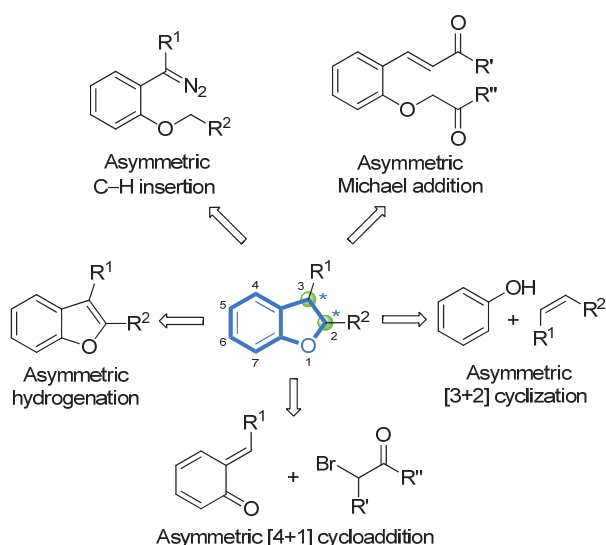


图2 手性二氢苯并呋喃结构单元的构建方法列举

Figure 2 Synthetic methods of chiral dihydrobenzofuran units

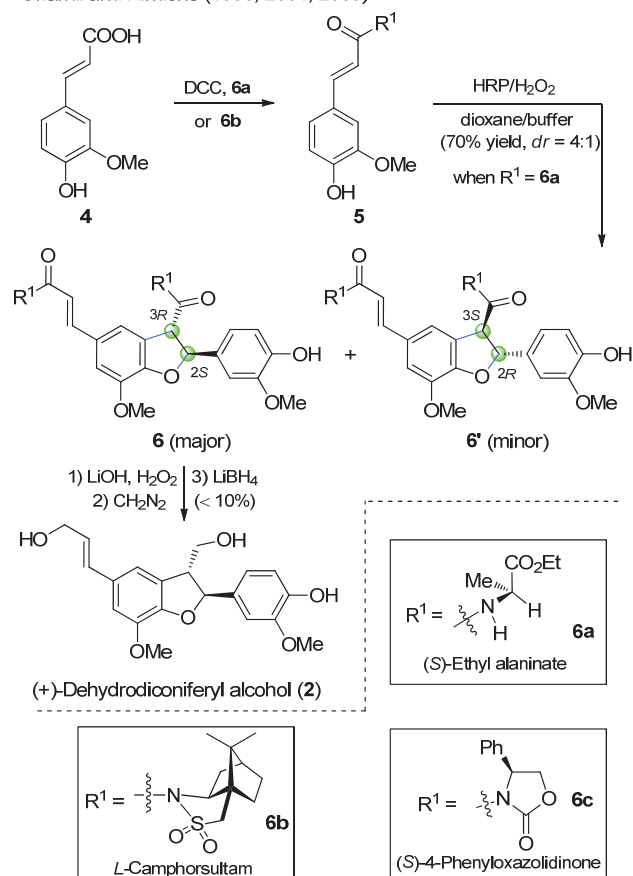
2 手性辅剂诱导的不对称[3+2]环化反应构建二氢苯并呋喃

由于手性辅剂便宜易得, 且具有可回收、循环利用多次等特点. 因此, 手性辅剂诱导的不对称[3+2]环化反应是早期构建手性二氢苯并呋喃结构单元的重要手段.

1998年, Orlandi 课题组^[4a]首次利用(*S*)-丙氨酸乙酯, 实现了手性二氢苯并呋喃结构单元的构筑, 并应用于右旋脱氢双松柏醇(2)的合成(图3). 在具体研究工作中, 该小组从阿魏酸4出发, 它与(*S*)-丙氨酸乙酯经酰胺缩合反应得到酰胺化合物5. 它在辣根过氧化物酶(HRP)催化下发生氧化偶联反应, 以70%的产率和4:1的非对映选择性得到反式不对称二聚产物6和6'; 最后经酰胺水解、酯化和还原共三步反应完成右旋脱氢双松柏醇(2)的合成. 接下来, 该课题组又分别以*L*-樟脑衍生的内磺酰胺和 Evans 手性噁唑啉酮为手性辅剂, 对上述关键

的不对称[3+2]环化反应进行了研究^[4b-4c]. 结果显示: 当使用*L*-樟脑衍生的内磺酰胺为手性辅剂时, 二聚产物的产率下降为40%, 但非对映选择性提升为9:1; 而使用 Evans 手性噁唑啉酮为手性辅剂时, 产率和非对映选择性均显著下降.

Orlandi and Rindone (1998, 2001, 2006)

图3 手性辅剂诱导的不对称[3+2]环化反应合成右旋脱氢双松柏醇
Figure 3 Asymmetric [3+2] cyclization reactions induced by chiral auxiliary for the synthesis of (+)-dehydridiconiferyl alcohol

在所得实验结果的基础上, 作者对该反应提出了机理假设(图4): 首先, 底物5在酶催化下失去一个电子和氢离子形成酚氧自由基单体. 两分子单体以中间体 π 络合物S1形式结合后, 快速构建碳碳单键得到*E*式构型的对亚甲基苯醌中间体*E*-S2和*Z*式中间体*Z*-S3; 在手性辅剂诱导下, 两中间体的C3位立体化学以*R*构型为主. 接着, 它们再发生芳构化后生成苯酚中间体*E*-S4和*Z*-S5. 最后, 经分子内oxy-Michael反应得到化合物6和6', 完成C2手性中心的构建. 以关键中间体*Z*-S5为例, 结合纽曼投影式和理论计算分析如下: 它在发生oxy-Michael反应构建C2手性立体中心时, 酚羟基将从*Si*面进攻醌亚甲基双键, 得到热力学稳定的反式构型产物*trans*-(3*R*,2*S*)-6和*trans*-(3*S*,2*R*)-6'; 若从*Re*面进攻, 则得到顺式产物*cis*-(3*R*,2*R*)-6-*epi*和*cis*-(3*S*,2*S*)-6'-*epi*.

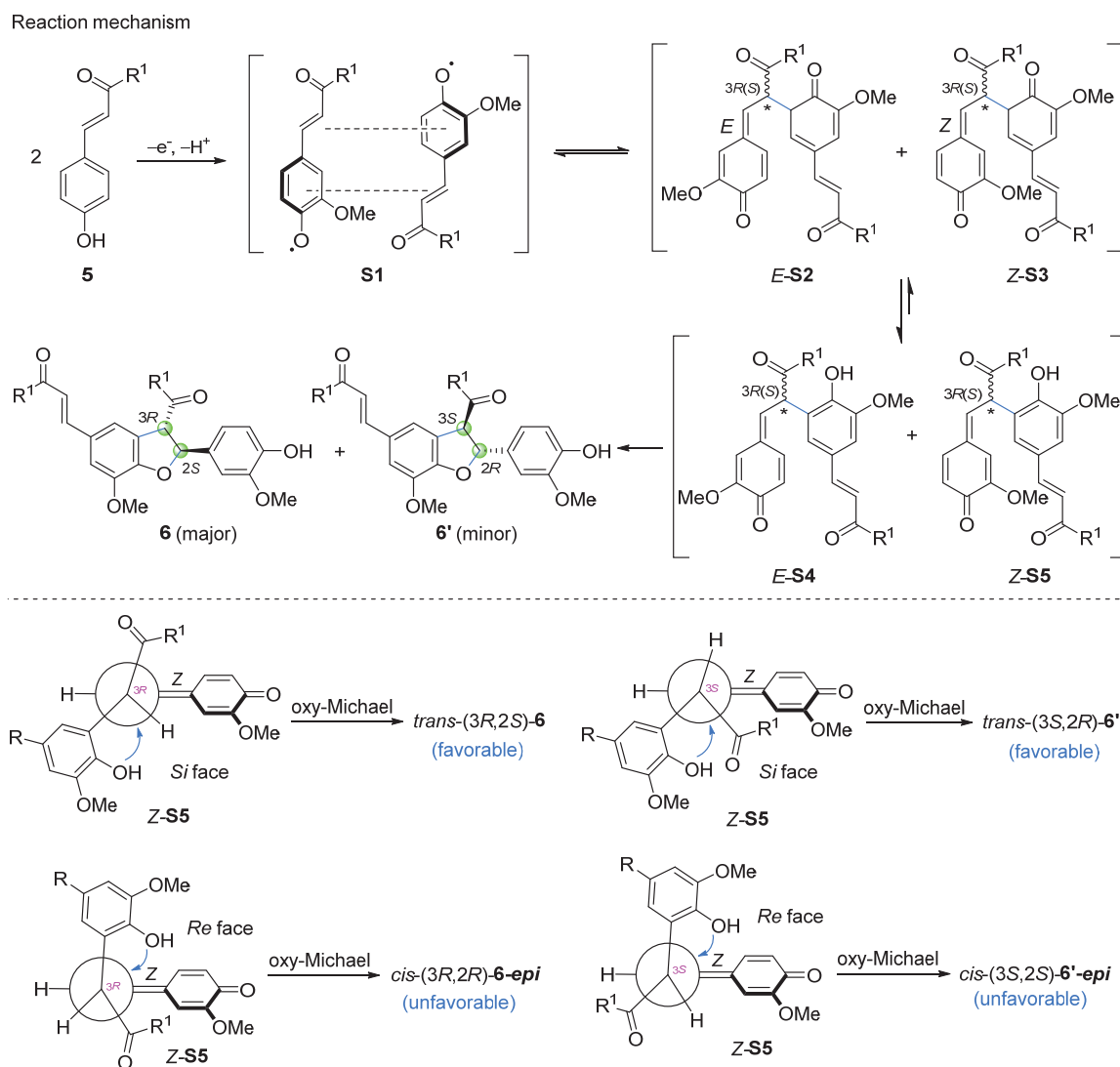
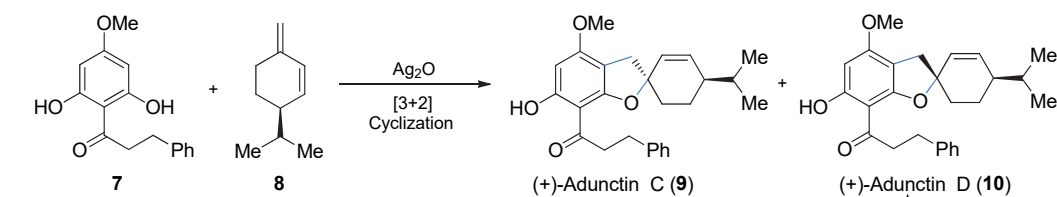


图4 手性辅剂诱导的不对称[3+2]环化反应的立体化学分析

Figure 4 Stereochemistry analysis of asymmetric [3+2] cyclization reactions induced by chiral auxiliary

(a) Peng (2021)



(b) Reaction mechanism

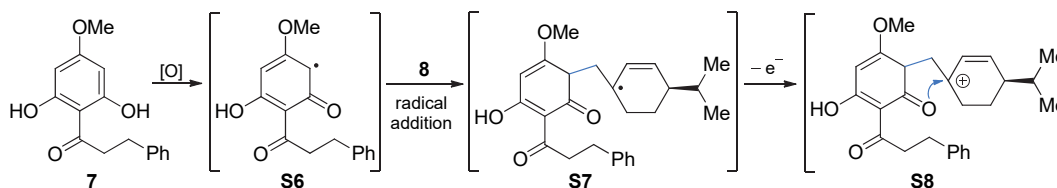


图5 手性源诱导的[3+2]环化反应合成(+)-Adunctins C和D

Figure 5 Total synthesis of (+)-Adunctins C and D via asymmetric [3+2] cyclization reactions induced by chiral pool

Adunctins C 和 D 是从树胡椒叶子中提取出来的二氢查耳酮类天然产物, 它的结构中包含二氢苯并呋喃结构单元和一个螺手性中心(图 5). 初步活性研究表明: 这两例天然产物对藤黄微球菌具有显著的抗菌活性^[9]. 2021 年, 我们课题组^[6]采用手性源法, 以分子间氧化 [3+2] 环化为关键反应, 完成了 (+)-Adunctins C 和 D (**9** 和 **10**) 的首次全合成. 在具体工作中, 我们以二酞化合物 **7** 和 (–)- β -水芹烯 **8** 为底物, 在 Ag_2O 氧化下, 成功构建了螺苯并呋喃三环体系; 从而完成目标分子的全合成, 并确定了这两个天然产物的绝对立体化学.

与此同时, 我们也提出可能的机理假设: 首先, 在 Ag_2O 作用下, 二酞化合物 **7** 氧化为自由基中间体 **S6**. 接着, 该自由基中间体与 (–)- β -水芹烯 **8** 发生区域选择性的自由基加成反应, 生成三级自由基中间体 **S7**; 后者进一步氧化生成碳正离子中间体 **S8**. 最后, 该中间体再发生 5-endo-trig 环化, 从而生成二氢苯并呋喃结构单元. 该假设对于此类具有螺苯并呋喃结构的天然产物的生源合成途径研究, 具有一定的指导作用.

3 催化不对称 [3+2] 环化反应构建二氢苯并呋喃

不对称催化为有机合成提供了重要手段. 近年来, 各具特色的有机小分子催化剂和过渡金属催化剂相继被报道. 接下来, 我们将对应用于不对称 [3+2] 环化反应的手性磷酸、手性脯氨酸硅醚和手性噁唑啉有机小分子催化剂和钨催化剂等分别进行评述.

3.1 手性磷酸催化构建二氢苯并呋喃

3.1.1 BINOL 衍生的有机磷酸催化剂在不对称 [3+2] 环化反应中的应用

由于具有来源广泛和反应条件温和等优点, 手性 BINOL 衍生的有机磷酸催化剂应用普遍. 这类手性磷酸在反应过程中一方面作为布朗斯特酸使亲电试剂质子化降低其最低未占有分子轨道(LUMO)能量, 从而“激活”底物, 使其与亲核试剂反应; 另一方面, 也可作为路易斯碱与特定基团(如 O、N 和 F 原子)形成氢键, 进一步诱导催化不对称反应的进行.

2014 年, 张晓梅课题组^[7a]用手性磷酸 **L1** 为催化剂, 以 2,3-二取代吲哚 **11** 和苯醌单亚胺 **12** 为底物进行了研究(图 6a). 在最优条件下, 吲哚芳环上的吸电子和供电子取代基均具有良好的兼容性; 相应反应能够以良好的收率(54%~98%)和优秀的对映选择性(最高达 99% ee)得到苯并呋喃并吲哚 **13**. 但是, 当以 3-苯基吲哚为底物时, 产物的对映选择性略有降低. 另外, 当亚胺邻位为甲基取代时, 该环化反应不发生. 推测可能由于甲基的引入, 降低了苯醌单亚胺的亲电活性, 从而使该环化反应难以发生.

2016 年, 该课题组^[7b]以手性磷酸 **L1** 的对映体为催化剂, 实现了环状烯胺 **14** 和苯醌单亚胺 **15** 的不对称 [3+2] 环化反应, 从而构建多环苯并呋喃 **16** (图 6b). 在最优条件下, 大多数底物能以良好的收率和优秀的对映选择性得到相应环化产物. 但是, 当亚胺邻位为甲基取代时, 该环化反应不发生的问题依然未能解决. 另外, 亲核试剂为苯醌或 1,4-萘醌时, 只能检测到痕量的环化产物生成, 大部分环状烯胺原料分解.

如图 6d 所示, 作者也对反应机理进行了推测: 首先, 双功能磷酸经分子间氢键作用活化烯胺和苯醌单亚胺. 受催化剂空间位阻控制, 烯胺将从苯醌单亚胺

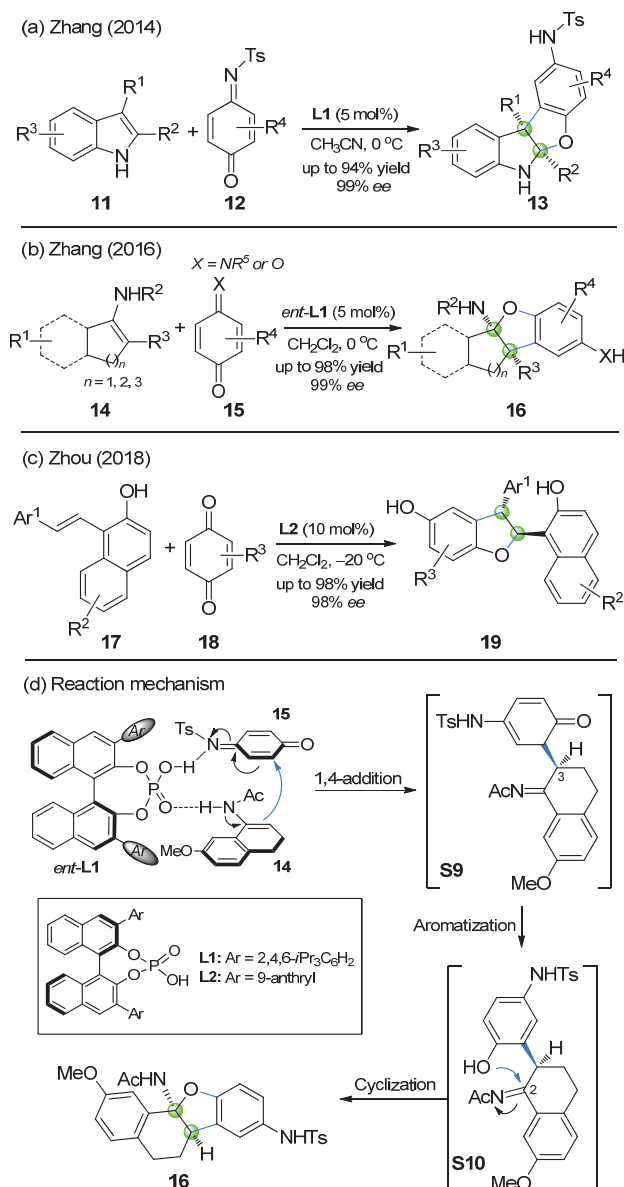


图 6 BINOL 衍生的手性磷酸催化不对称 [3+2] 环化反应
Figure 6 Asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by chiral BINOL-derived phosphoric acid

的平面下方进攻其 C3 位, 并构建 C3 手性中心后生成中间体 **S9**; 它快速芳构化后再发生环化反应构建 C2 手性立体中心, 最终得到多环苯并呋喃产物 **16**。

2018 年, 周岭课题组^[8]以 1-苯乙基萘酚 **17** 和苯醌 **18** 为研究底物, 3,3'-蒽取代基的大位阻手性联苯磷酸 **L2** 为催化剂(图 6c), 在最优条件下, 可高产率和高对映选择性(最高 98% 产率, $dr > 20:1$, 98% *ee*)地合成手性 2,3-二芳基苯并二氢呋喃 **19**。当进一步降低催化剂用量为 0.5 mol% 时, 虽产率略有下降, 但对映选择性基本不受影响。当以 1-苯乙基萘酚为底物时, 还可进行克级规模的反应, 所以具有一定应用价值。

2020 年, 王洪课题组^[9a]以手性磷酸 **L1** 为催化剂, 实现了 α -烯胺酮 **20** 和醌酯 **21** 的不对称[3+2]环化反应, 高对映选择性地获得三环二氢苯并呋喃 **22** (图 7a)。同年, 张晓梅课题组^[9b]用手性磷酸 **L3** 作为催化剂, 以 5-氨基异噻唑 **23** 和苯醌单亚胺 **24** 为研究底物, 成功得到手性 2-氨基二氢苯并呋喃 **25** (图 7b)。

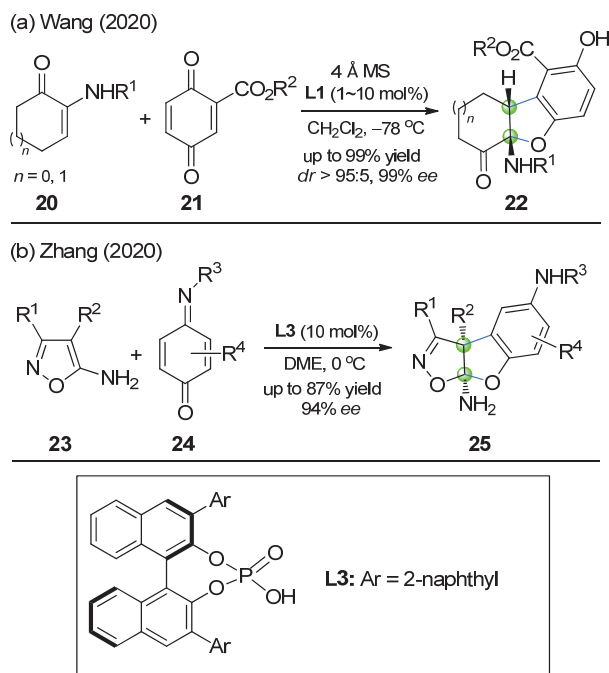


图 7 BINOL 衍生的手性磷酸催化合成 2-氨基二氢苯并呋喃
Figure 7 Asymmetric synthesis of 2-amino-2,3-dihydrobenzofuran catalyzed by chiral BINOL-derived phosphoric acid

2019 年, 吴钰周和钟芳锐课题组^[10]发展了 Mn(III) 和手性磷酸 **L1** 的仿生接力催化反应。在该研究工作中, 作者通过引入催化量的三价锰配合物, 模拟自然界中酚类氧化所必须依赖的 Fe、Cu 和 Mn 等金属辅酶因子是其亮点所在(图 8a)。他们以吲哚 **11** 和对氨基苯酚 **26** 为底物, 在最优条件下, 可高产率和高对映选择性地发生[3+2]环化反应, 从而合成手性二氢苯并呋喃并吲哚 **27** (最高 91% 产率, $dr > 20:1$, 99% *ee*)。进一步研究发

现, 当进行克级规模实验时, 手性磷酸催化剂的用量可降低至 0.05 mol%。另外, 通过控制实验证实: 三价锰配合物和过氧叔丁醇氧化苯酚 **26** 形成苯醌单亚胺 **28** 是整个接力反应的决速步骤, 与后续环化起立体控制作用的手性磷酸 **L1** 互不干扰(图 8b)。

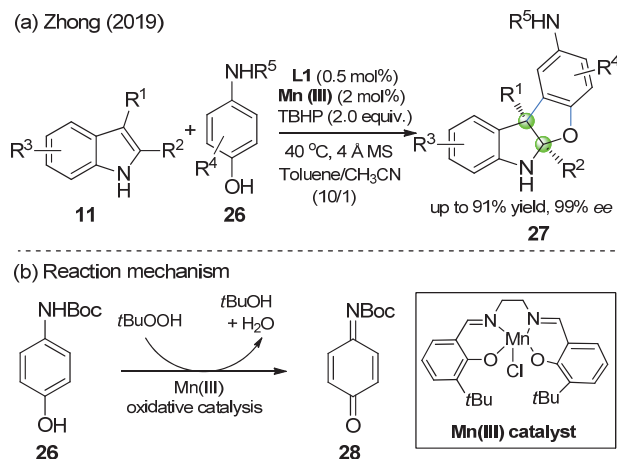


图 8 仿生接力催化苯酚和吲哚的不对称[3+2]环化反应
Figure 8 Asymmetric [3+2] cyclization reactions by biomimetic relay catalysis

3.1.2 手性螺环磷酸催化的不对称[3+2]环化反应

2016 年, 石枫课题组^[11a]以 3-乙基吲哚 **29** 和对苯醌单亚胺 **30** 为底物, 利用手性螺环磷酸 **L4** 为催化剂, 发生化学、非对映和对映选择性的[3+2]环化反应(最高 92% 产率, $dr > 19:1$, 92% *ee*), 实现了手性二氢苯并呋喃化合物 **31** 的合成(图 9a)。同时, 部分底物可进行克级规模的反应, 因而具有一定应用价值。该研究还克服了 3-乙基吲哚与苯醌单亚胺可能发生的[4+2]环加成副反应^[11b]。由于手性螺环磷酸催化构建二氢苯并呋喃的立体控制机理与 BINOL 衍生的有机磷酸的催化机理类似, 在此就不再详细介绍。

同年, Masson 课题组^[12]以绝对构型相反的螺环磷酸 **L5** 为催化剂, 实现了烯胺酯 **32** 和对苯二酚 **33** 的不对称[3+2]环化反应(图 9b), 成功构建多种 2-氨基-3-烷基-苯并二氢呋喃 **34** (最高 94% 产率, 98% *ee*)。同时, 通过氧化剂醋酸碘苯的加入, 将一些难以合成的苯醌底物变为易得的二酚后, 扩大了该[3+2]环化反应的适用范围。

3.2 手性脯氨酸硅醚催化构建二氢苯并呋喃

2007 年, Jørgensen 课题组^[13a]以二苯基脯氨酸硅醚 **L6** 为催化剂, 实现了醛羰基 α 位的立体选择性芳基化, 得到的酚醛可快速平衡为稳定的半缩醛类二氢苯并呋喃 **37** (最高 95% 产率, 98% *ee*)。同时, 该小组对其反应机理进行了推测: 首先, 醛 **36** 与手性辅剂生成亚胺阳离子中间体 **S11**, 后者快速转化成烯胺中间体 **S12**。接着,

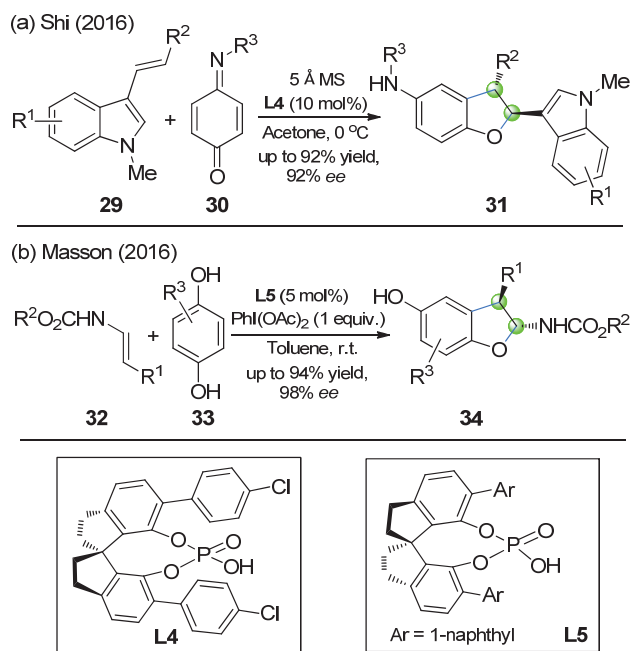


图9 螺环手性磷酸催化的不对称[3+2]环化反应

Figure 9 Asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by spiro-chiral phosphoric acid

烯胺再进攻苯醌 **35** 中不饱和双键的 *Si* 面从而构建 C3 手性中心, 生成中间体 **S13**; 该中间体再水解生成烯醇负离子中间体 **S14** 的同时, 离去的二苯基脯氨酸硅醚再次进入催化循环. 中间体 **S14** 再水解、恢复芳香性得到中间体 **S16**. 最后, 芳醛中间体 **S16** 再平衡为有利的半缩醛 **37**, 完成 C2 手性中心的建立(图 10).

2010 年, 该课题组^[13b]以对氨基苯酚 **38** 和醛 **36** 为研究底物, 采用电化学氧化结合有机催化方式, 完成胺基取代的半缩醛类二氢苯并呋喃 **39** 的合成(图 11a). 进一步研究发现, 第一步的氧化反应也可以用化学计量的醋酸碘苯为氧化剂来实现.

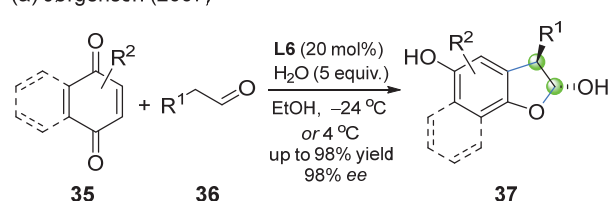
2015 年, Worgull 课题组^[14]以高效的生物催化剂漆酶作为氧化阶段的催化剂, 结合小分子催化剂 **L6**, 也实现了酚羟基取代的半缩醛类二氢苯并呋喃 **43** 的合成(最高 97% 产率, 96% *ee*). 并且部分底物可进行克级规模的反应, 所以具有一定应用价值(图 11b).

采用一锅法反应, 引入电化学氧化和酶催化氧化, 对于发展更加高效、简捷以及环境友好型新方法具有重要意义.

2011 年, Jørgensen 课题组^[15]以 α,β -不饱和醛 **44** 为底物, 在过氧化氢为氧化剂和二苯基脯氨酸硅醚 **L7** 为催化剂的条件下与不同取代基的苯酚(萘酚)**45** 发生一锅环化反应. 具体实验中, 通过对反应条件进行细微调控(苄胺的引入与否), 可高区域选择性和对映选择性地得到两种具有连续三个手性中心的二氢苯并呋喃化合物

46 和 **47**(图 12a). 同时, 作者也对反应机理进行了推测: 首先, 醛 **44** 先后与手性催化剂 **L7** 和过氧化氢发生反应生成手性环氧化物共同中间体 **S18**. 接着, 在 A 途径中, **S18** 与苄胺反应生成亚胺中间体 **S19**. 该中间体再与苯酚(萘酚)**45** 发生 Friedel-Crafts 反应得到 **S20**, 在该过程中富电子芳基从大取代基 R^1 的对面进攻亚胺, 从而构建了 C3 手性中心. 最后, 羟基进攻环氧, 环氧再开环得到化合物 **46**, 从而构建 C2 手性中心. 在 B 途径中, 经酸性条件下, 环氧化物中间体 **S17** 直接与芳基化合物发生 Friedel-Crafts 反应生成中间体 **S21**, 从而构建 C2 手性中心, 它的立体化学形成是由热力学控制的. 最后环氧环开环得到化合物 **47**(图 12b).

(a) Jørgensen (2007)



(b) Reaction mechanism

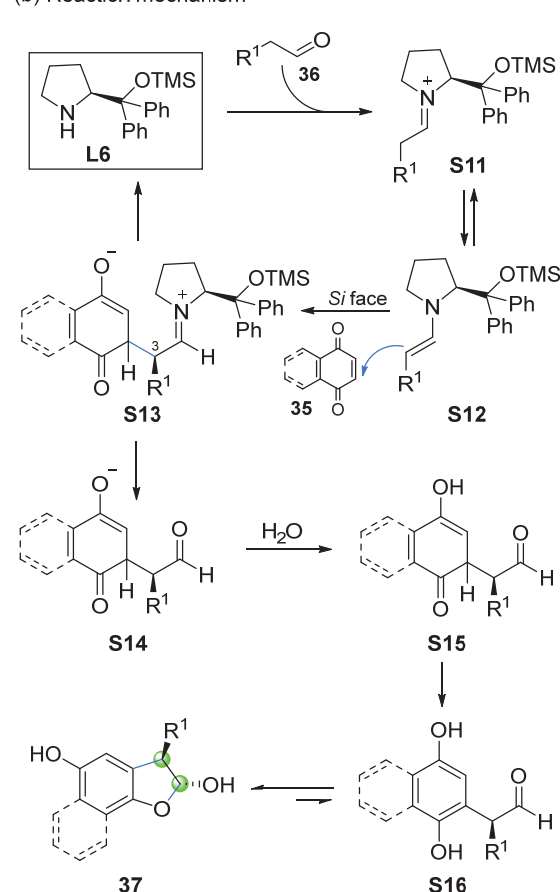


图10 手性二苯基脯氨酸三甲基硅醚催化的不对称[3+2]环化反应

Figure 10 Asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by chiral diphenylprolinol trimethylsilyl ether

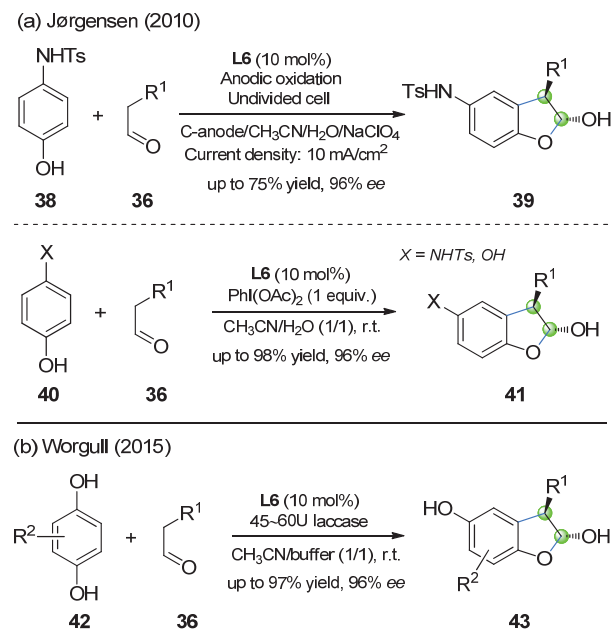


图 11 手性脯氨酸醇醚与酶或电化学共同催化的不对称[3+2]环化反应

Figure 11 Asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by chiral diphenylprolinol silyl ether and enzyme or electrochemistry

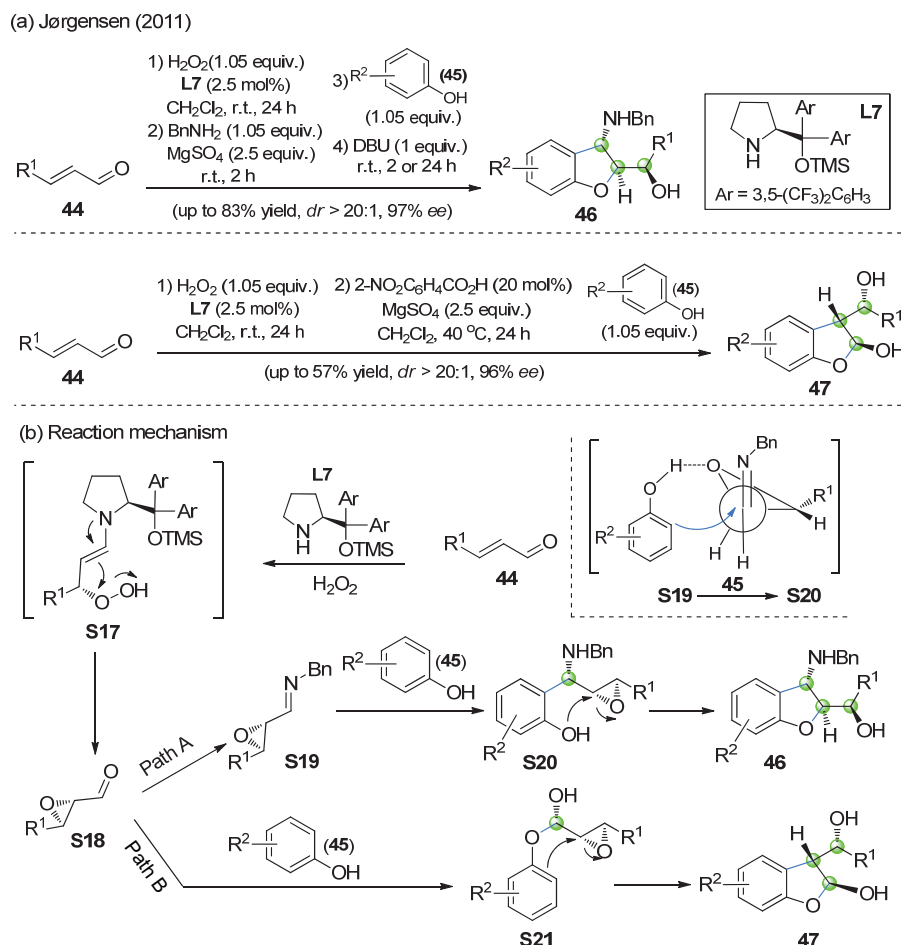


图 12 手性脯氨酸醇醚催化的多样性不对称[3+2]环化反应

Figure 12 Stereodivergent asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by chiral diarylprolinol trimethylsilyl ether

3.3 手性噁唑啉及螺环吡咯烷(SPDO)形成的配合物催化构建二氢苯并呋喃

2018 年,唐勇课题组^[16]用手性噁唑啉配体和双三氟甲磺酸铜(II)形成的配合物为催化剂,实现了苯醌 **48** 和呋喃衍生物 **49** 的[3+2]环化反应,成功构建具有光学活性的苯并呋喃并呋喃类化合物 **50**(最高 99%产率, 99% ee). 同时,当进行克级规模反应时,催化剂用量可降低至 0.5 mol%. 虽然产率略有降低,但对映选择性基本不变(图 13a).

2021 年,涂永强课题组^[17a]利用铜盐和手性螺环吡咯烷(SPDO, **L8** 或 **L9**)形成的配合物催化,实现了醌酯 **51** 和苯乙烯类化合物 **52** 的高立体选择性[3+2]环化反应(图 13b). 合成了多种手性 2-芳基-2,3-二氢苯并呋喃 **53**, 其中螺吡咯烷(SPDO)手性配体为该课题组近年来发展的新型小分子不对称催化剂. 进而,他们将得到的环化产物经水解、脱酸和羟基保护等后续反应,能够简便高效地合成天然产物 Corsifuran A 和 B (**57** 和 **58**). 结合之前的研究工作^[17b-17c], 作者对该反应机理(图 14)做出了推测: 首先,铜盐和配体形成的配合物 **S22** 与醌酯 **51** 中两个羰基配合形成过渡态 **S23**, 然后苯乙烯从

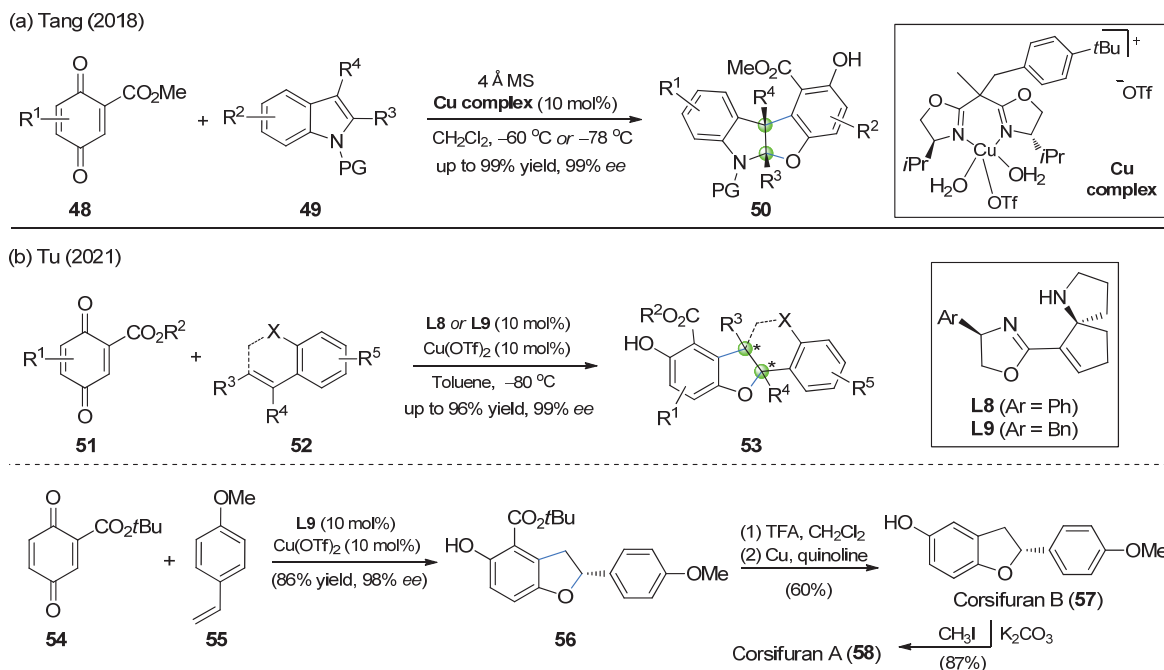


图 13 手性噁唑啉或螺环吡咯烷配合物催化的不对称[3+2]环化反应

Figure 13 Asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by chiral oxazoline complex or spiropyrrolidine complex

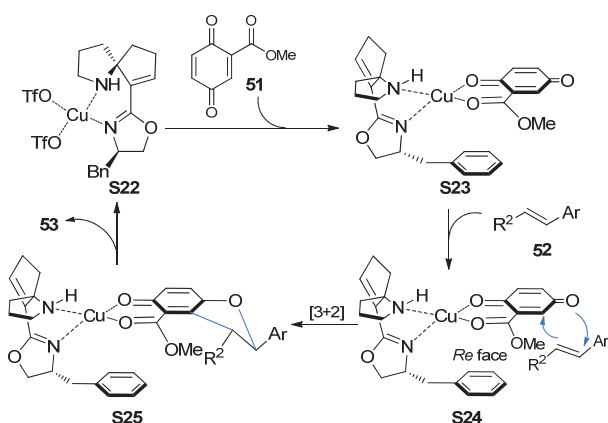


图 14 螺环吡咯烷复合体系催化的不对称[3+2]环化反应机理

Figure 14 Mechanism of asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by spiropyrrolidine complex

过渡态的 *Re* 面发生亲核加成, 氧原子自发环化得到最终产物. 由于螺吡咯烷(SPDO)手性配体中苯基的空间位阻影响, 不利于苯乙烯从 *Si* 面进攻生成对映异构的二氢苯并呋喃.

3.4 钯催化对映选择性构建二氢苯并呋喃

2016年, Mazet 课题组^[18a]利用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 结合具有轴手性的双膦配体 **L10** 为催化体系, 以邻溴苯酚 **59** 和二氢呋喃 **60** 为研究底物, 成功实现具有光学活性的四氢呋喃并苯并呋喃化合物 **61** 的合成(图 15a). 在最优条件下, 能以良好的产率和优秀的对映选择性(最高 91%产率, 94% *ee*)构建三环稠合产物.

2020 年, 刘路课题组和张俊良课题组^[18b]以手性亚磺酰胺单膦 **L11** 为钯催化剂配体, 成功实现邻溴苯酚 **59** 和二氢呋喃 **62** 的不对称[3+2]环化反应. 新型手性配体的发展和应用是其亮点所在(图 15b).

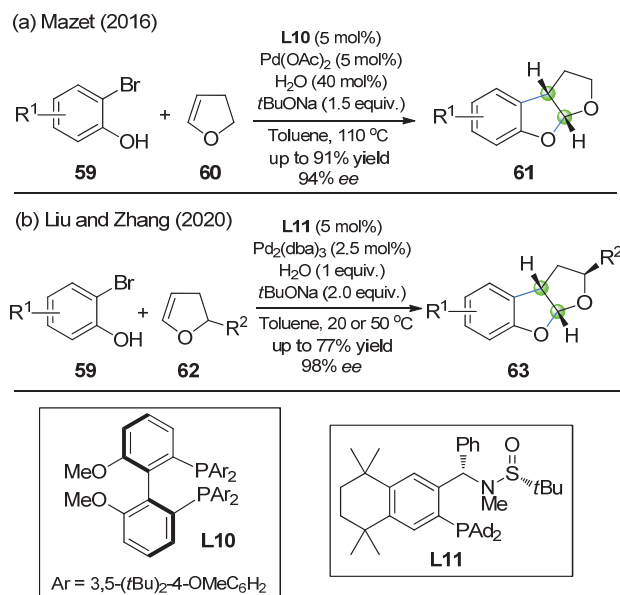


图 15 钯催化 2-溴苯酚和二氢呋喃的不对称[3+2]环化反应

Figure 15 Pd-Catalyzed asymmetric [3+2] cyclization reactions of 2-bromophenols and 2,3-dihydrofurans

2018 年, Correia 课题组^[19]以对映选择性的 oxy-Heck-Matsuda 反应为关键, 进行苯酚四氟硼酸重氮盐 **64** 与苯乙烯类化合物 **65** 的[3+2]环化反应研究. 他们采用零价钯和手性噁唑啉配体为催化体系, 以较好的非对映选择性和对映选择性构建反式构型的手性二氢苯并呋喃类化合物 **66**(图 16). 同时, 他们也将该反应成功应用于相关天然产物的合成, 并以总收率 24% 等五步反应完成(-)-Conocarpan (**1**)的全合成, 发展了此类天然产物的高效、简捷全合成新方法. 之后, 作者对反应机理做了如下假设: 首先, 零价钯和手性配体 **L12** 或 **L13** 形成手性零价钯配合物 **S26**. 它与芳基四氟硼酸重氮盐发生氧化加成, 生成正离子钯配合物 **S27**. 该配合物再与 *E* 构型苯乙烯发生配位, 然后经立体选择性的碳-钯化形成关键中间体 **S29**. 接着, 中间体 **S29** 的芳基酚发生旋转使羟基能够在合适的位置与钯催化剂发生 S_N2 取代反应, 从而生成少量顺式构型的化合物 **66**. 另一方面大部份中间体 **S29** 形成六元氧钯环状中间体 **S31** 后, 再发生还原消除得到反式构型主产物 **66**. 若采用 *Z* 构型的苯乙烯参与反应, 其形成的六元氧钯环状中间体由于甲基和芳基处于顺式构型导致其空间位阻较大, 进而经 S_N2 取代反应时得到顺式为主的化合物 **66**, 反式构型的手性二氢苯并呋喃 **66** 较少(图 17).

3.5 其他构建二氢苯并呋喃的不对称[3+2]反应

2005 年, Corey 课题组^[20]利用手性离子型催化剂 Oxazaborolidinium(或者其对应体), 进行了 1,4-苯醌类

化合物 **71** 和二氢呋喃 **60** 不对称[3+2]环化反应研究(图 18). 在最优条件下以良好的产率和优秀的对映选择性(最高 82% 产率, 98% *ee*)得到环化产物 **72**. 同时, 利用

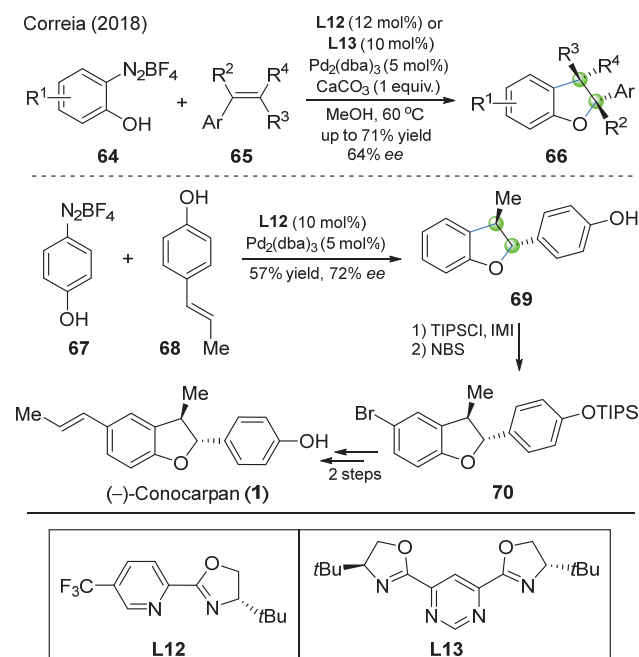


图 16 钯催化苯酚四氟硼酸重氮盐与烯烃的不对称[3+2]环化反应
Figure 16 Pd-Catalyzed asymmetric [3+2] cyclization reactions of benzenediazonium tetrafluoroborates and alkenes

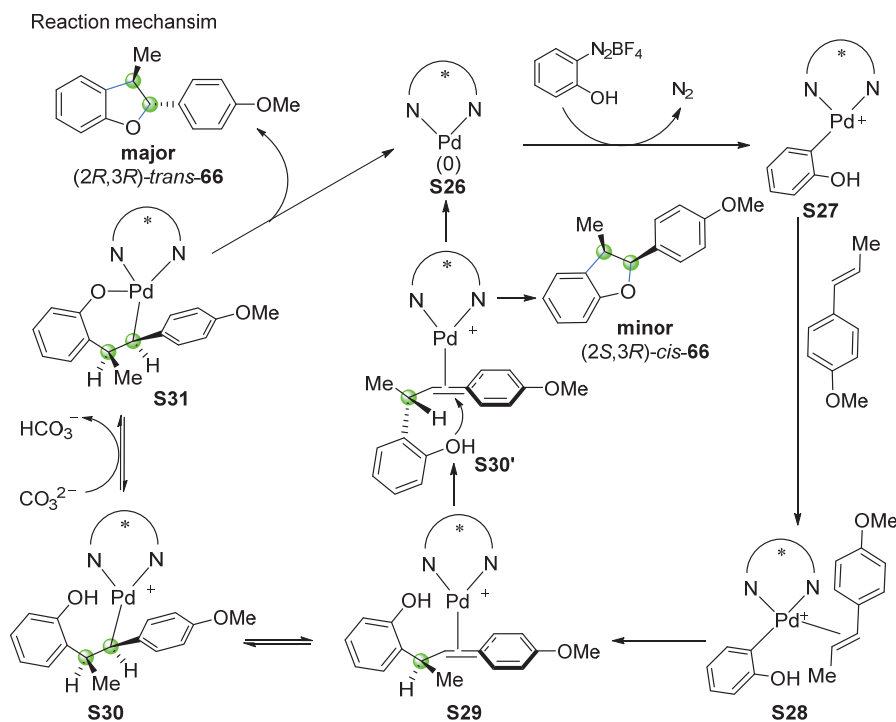


图 17 钯催化的不对称[3+2]环化反应机理

Figure 17 Mechanism of Pd-catalyzed asymmetric [3+2] cyclization reaction

该方法, 以 1,4-苯醌 **73** 和二氢呋喃 **60** 为反应原料构建三环化合物 **74**. 经后续甲酰化、三氟甲磺酰化、格氏加成与氧化、Baeyer-Villiger 氧化和脱保护基等五步反应得到化合物 **75**. 它再与 β -溴代不饱和酮 **76** 发生缩合从而完成天然产物(-)-Aflatoxin B₂ (**3**)的全合成. 同时, 作者对反应机理进行了推测: 首先, 催化剂 **L14** 中的氧原子和硼原子经分子间氢键等作用活化苯醌后形成 **S32**. 然后, 二氢呋喃双键从苯醌平面上方进攻, 生成两性离子中间体 **S33**, 构建了 C3 手性立体中心. 最后, 再发生环化反应生成热力学稳定的 5/5 顺式稠合产物 **72**.

1991 年, Engler 课题组^[21a]以芳基乙烯 **77** 和苯醌 **78** 为研究底物, 利用手性二醇 **L15** 与 TiCl₄ 及 Ti(OiPr)₄ 形成的复合物, 诱导生成具有光学活性的二氢苯并呋喃结构 **79**(图 19a). 1999 年, 该课题组^[21b]又对该反应进行了

详细研究, 并对反应过程中对映选择性做出了解释(图 19b). 首先, 由于手性复合物中苯基的空间效应, 苯乙烯 **77** 将从 *Si* 面进攻苯醌 C3 位, 以及从 *Re* 面进攻 C5 位生成中间体 **S35**. 接着, 该中间体发生碳碳键断裂生成碳正离子中间体 **S36**, 构建 C3 手性立体中心. 最后, 再发生环化反应构建 C2 手性立体中心得到二氢苯并呋喃 **79**. 若苯乙烯从相反方向进攻, 苯乙烯的芳基和手性复合物的空间位阻较大, 不利于该反应的发生.

2021 年, 徐明华课题组^[22a]发展了 Rh(I)催化苯胺和芳基烯卡宾的不对称 C—H 插入反应, 从而构建 C3 手性中心. 在此工作基础上, 通过引入金鸡纳生物碱衍生的手性硫脲 **L17** (图 20a), 进一步发生非对映选择性的分子内 oxa-Michael 加成反应, 便构建了 C2 立体中心, 最终形成手性二氢苯并呋喃 **82**^[22b]. 同时, 该方法可进行

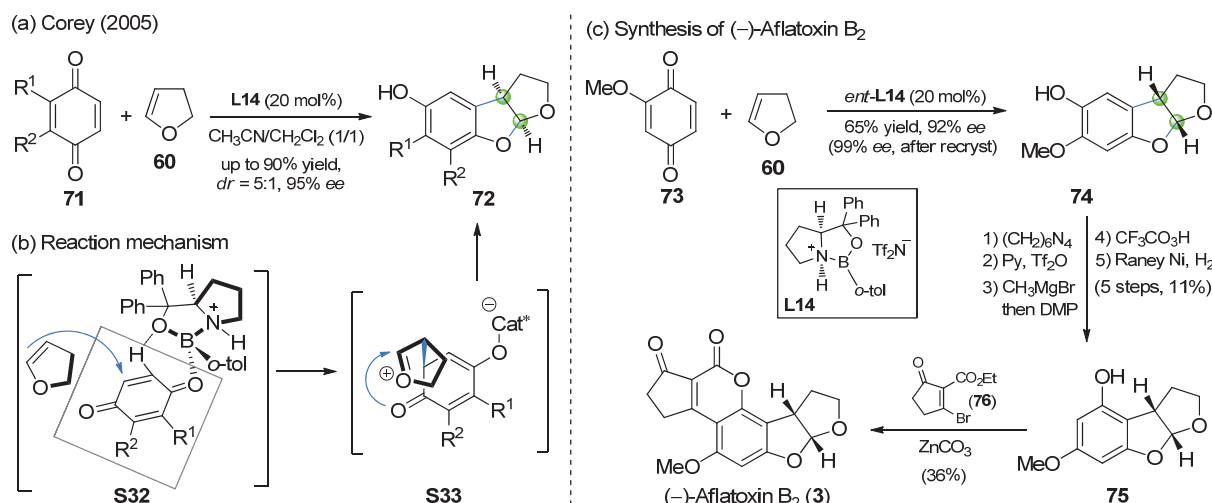


图 18 手性离子型催化剂 Oxazaborolidinium 催化的不对称[3+2]环化反应

Figure 18 Asymmetric [3+2] cyclization reactions catalyzed by chiral oxazaborolidinium ion

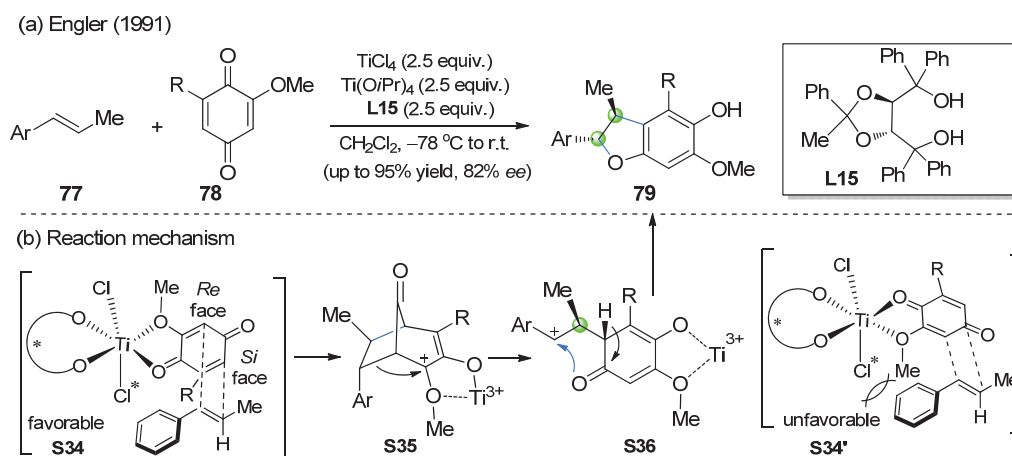


图 19 手性二醇诱导的不对称[3+2]环化反应

Figure 19 Asymmetric [3+2] cyclization reactions induced by chiral diol

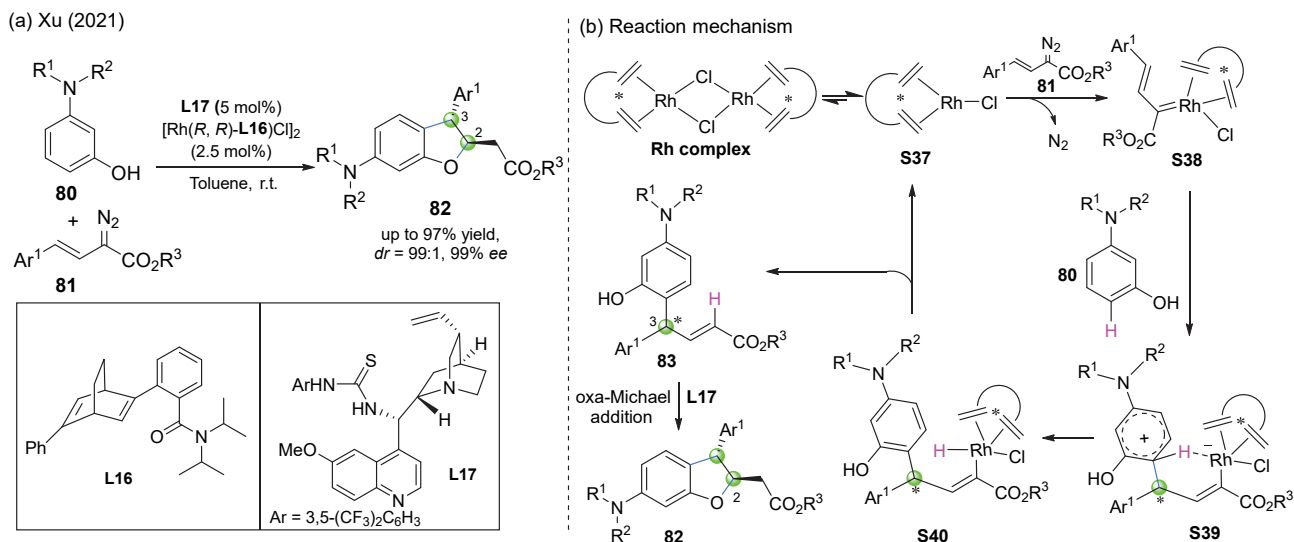


图 20 催化 C—H 官能团化串联 oxa-Michael 加成反应构建手性二氢苯并呋喃

Figure 20 Catalytic construction of chiral 2,3-disubstituted dihydrobenzofurans via C—H functionalization/oxa-Michael addition cascade

克级规模的反应,因而具有一定的应用价值.该接力催化反应的机理可能为(图 20b):首先,活性单铑催化剂 **S37** 与芳基乙烯基重氮乙酸酯 **81** 反应得到中间体 **S38**,结合理论计算发现它为 *s-cis* 构型时最稳定.接着,氨基酚 **80** 中更富电子的氨基对位与中间体 **S38** 的碳碳双键发生立体选择性的 C—H 插入反应得到两性离子中间体 **S39**,后者再经[1,5]-氢迁移得到中性 Ru(III)中间体 **S40**.该中间体经还原消除反应离去单铑催化剂 **S37** 的同时,得到 α,β -不饱和酯 **83**.最后,不饱和酯 **83** 再发生分子内 oxa-Michael 加成反应,从而完成手性二氢苯并呋喃 **82** 的合成.

2001 年, Katsuki 课题组^[23]以三价钌配合物为催化剂,空气为氧化剂,在光激发条件下实现了手性二氢苯并呋喃化合物 **85** 的合成(图 21).他们在进行催化剂筛选时发现:具有点手性的 C10(10')位和轴手性的 C2''位上不同取代基对环化反应的立体选择性影响很大;另外,当对芳环被甲基取代的底物进行研究时,环化产物的产率和对映选择性均略有降低.推测由于底物中的甲基与催化剂 C10'和 C2''取代基的空间排斥作用导致环化产物的对映选择性降低.

4 总结与展望

手性二氢苯并呋喃广泛存在于天然产物及药物分子的骨架结构之中.近年来,有机合成化学家们主要采用了手性辅剂(手性源)和催化不对称法两种合成策略,发展不对称[3+2]环化反应来构建手性二氢苯并呋喃结构单元(图 22).但是,仍存在亟需解决的问题及挑战,包括以下几点:(1)目前所发展方法(如使用手性磷酸、

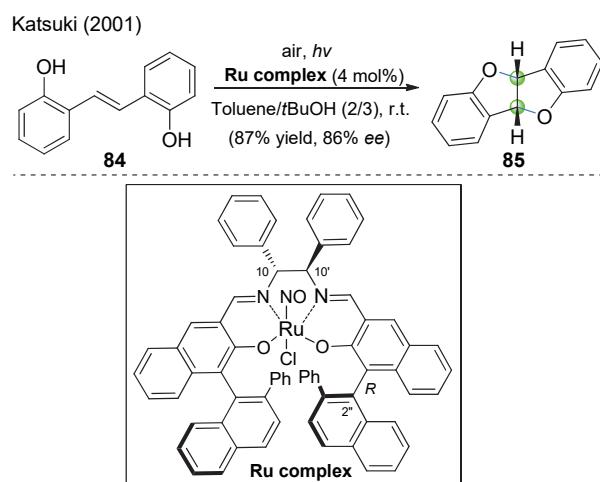


图 21 光照下的不对称[3+2]环化反应构建手性二氢苯并呋喃

Figure 21 Construction of chiral bisdihydrobenzofuran structure via photo-irradiated asymmetric [3+2] cyclization reaction

手性脯氨酸硅醚等催化剂)的效率而论,仍然有待提高;(2)苯酚和烯烃的不对称[3+2]环化反应研究几乎全部集中于分子间反应,分子内的不对称[3+2]环化反应报道很少;(3)部分已报道合成方法的官能团兼容性仍然有待进一步提高;(4)更加绿色的光催化和电催化方法具有很大的发展潜力;(5)针对复杂天然产物,尤其是具有重要生物活性的天然产物分子的全合成^[24],不对称[3+2]环化反应的适用性仍有待发展和推广.因此,发展更加高效和实用的不对称[3+2]环化反应来构建手性二氢苯并呋喃,并将其应用于天然产物或药物分子的全合成仍然具有十分重要的意义和广阔的空间.

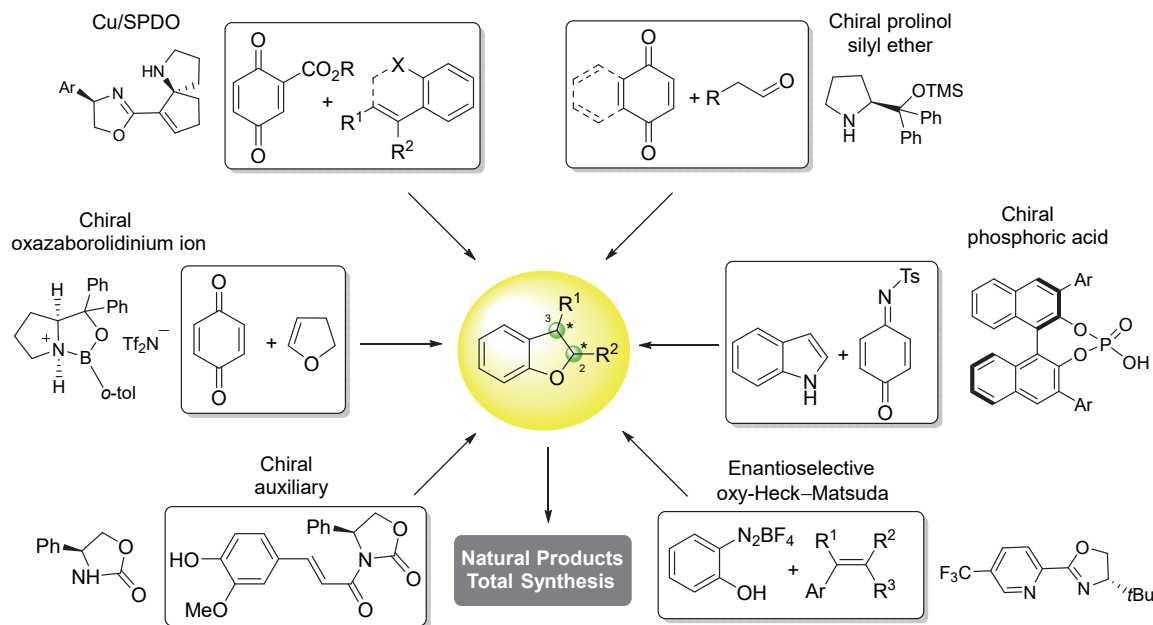


图 22 不对称[3+2]环化反应构建手性二氢苯并呋喃的方法发展

Figure 22 Development of asymmetric [3+2] cyclization reactions for the construction of chiral dihydrobenzofurans

作者简介



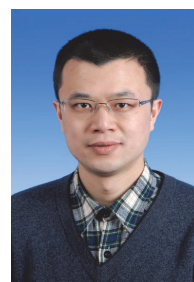
张嵒, 1995 年出生于四川眉山, 2018 年在西南科技大学获得学士学位。2019 年至 2022 年, 在彭羽教授指导下攻读并获得硕士学位。研究兴趣是具有二氢苯并呋喃结构单元的黄烷酮类天然产物的全合成。



肖检, 1990 年出生于四川巴中, 西南交通大学生命科学与工程学院助理研究员。2018 年在兰州大学功能有机分子化学国家重点实验室获得博士学位, 导师为彭羽教授。2018 年加入西南交通大学生命科学与工程学院化学系, 主要研究方向包括活性天然产物和药物分子的全合成、有机合成新方法发展等。



王雅雯, 西南交通大学生命科学与工程学院教授。2000、2005 年在兰州大学分别获得学士和博士学位, 导师为刘伟生教授。曾任兰州大学化学化工学院教授。目前主要研究方向为小分子荧光探针的合成及生物成像、超分子化学等。



彭羽, 西南交通大学生命科学与工程学院教授。2000、2005 年在兰州大学分别获得学士和博士学位, 导师为李卫东教授。2008 年至 2009 年在美国内华达大学里诺分校和加州大学圣芭芭拉分校做博士后研究, 合作导师为 Liming Zhang 教授。曾任兰州大学化学化工学院和功能有机分子化学国家重点实验室教授。目前主要研究方向为活性天然产物和药物分子的全合成、镍催化的还原环化新方法发展等。

References

- [1] Da Silva, R. Z.; Yunes, R. A.; de Souza, M. M.; Monache, F. D.; Cechinel-Filho, V. J. *Nat. Med.* **2010**, *64*, 402.
- [2] Binns, A. N.; Chen, R. H.; Wood, H. N.; Lynn, D. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1987**, *84*, 980.
- [3] (a) Soldi, C.; Lamb, K. N.; Squitieri, R. A.; González-López, M.; Di Maso, M. J.; Shaw, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15142. (b) Zhang, X.; Sivaguru, P.; Zanon, G.; Han, X.; Tong, M.; Bi, X. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 14293. (c) Fang, L.-Z.; Liu, S.-S.; Han, L.-L.; Li, H.-H.; Zhao, F.-F. *Organometallics* **2017**, *36*, 1217. (d) Ortega, N.; Beiring, B.; Urban, S.; Glorius, F. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5185. (e) Cheng, Q.; Zhang, H.-J.; Yue, W.-J.; You, S.-L. *Chem* **2017**, *3*, 428. (f) Zhao, J.-Q.; Zhou, X.-J.; Zhou, Y.; Xu, X.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 909. (g) Belmessieri, D.; Morrill, L. C.; Simal, C.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2714. (h) Lu, A.; Hu, K.; Wang, Y.; Song, H.; Zhou, Z.; Fang, J.; Tang, C. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 6208. (i) Zhou, T.; Xia, T.; Liu, Z.; Liu, L.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4475. (j) Zhang, S.; Yu, X.-J.; Pan, J.-K.; Jiang, C.-H.; Zhang, H.-S.; Wang, T. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3799. (k) Jiang, X.-L.; Liu, S.-J.; Gu, Y.-Q.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 3341. (l) Wu, Y.; Xu, B.; Zhao, G.; Pan, Z.; Zhang, Z.-M.; Zhang, J. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 3255.
- [4] (a) Bolzacchini, E.; Brunow, G.; Meinardi, S.; Orlandi, M.; Rindone, B.; Rummakko, P.; Setälä, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3291. (b) Orlandi, M.; Rindone, B.; Molteni, G.; Rummakko, P.; Brunow, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 371. (c) Bruschi, M.; Orlandi, M.; Rindone, B.; Rummakko, P.; Zoia, L. *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, *19*, 592.
- [5] Orjala, J.; Wright, A. D.; Erdelmeier, C. A. J.; Sticher, O.; Rali, T. *Helv. Chim. Acta* **1993**, *76*, 1481.
- [6] Xiao, J.; Zhao, J.; Wang, Y.-W.; Luo, G.; Peng, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 9840.
- [7] (a) Liao, L.; Shu, C.; Zhang, M.; Liao, Y.; Hu, X.; Zhang, Y.; Wu, Z.; Yuan, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10471. (b) Zhang, M.; Yu, S.; Hu, F.; Liao, Y.; Liao, L.; Xu, X.; Yuan, W.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8757.
- [8] Feng, W.; Yang, H.; Wang, Z.; Gou, B.-B.; Chen, J.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2929.
- [9] (a) Luo, W.; Sun, Z.; Nisala Fernando, E. H.; Nesterov, V. N.; Cundari, T. R.; Wang, H. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 9386. (b) Liu, H.; Yan, Y.; Zhang, J.; Liu, M.; Cheng, S.; Wang, Z.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 13591.
- [10] Yu, Q.; Fu, Y.; Huang, J.; Qin, J.; Zuo, H.; Wu, Y.; Zhong, F. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 7285.
- [11] (a) Sun, X.-X.; Zhang, H.-H.; Li, G.-H.; Meng, L.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2968. (b) Zhao, J.-J.; Sun, S.-B.; He, S.-H.; Wu, Q.; Shi, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5460.
- [12] Gelis, C.; Bekkaye, M.; Lebée, C.; Blanchard, F.; Masson, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3422.
- [13] (a) Alemán, J.; Cabrera, S.; Maerten, E.; Overgaard, J.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5520. (b) Jensen, K. L.; Franke, P. T.; Nielsen, L. T.; Daasbjerg, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 129.
- [14] Suljić, S.; Pietruszka, J.; Worgull, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1822.
- [15] Albrecht, L.; Ransborg, L. K.; Lauridsen, V.; Overgaard, M.; Zweifel, T.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12496.
- [16] Liu, Q.-J.; Zhu, J.; Song, X.-Y.; Wang, L.-J.; Wang, S. R.; Tang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3810.
- [17] (a) Jing, Z.-R.; Liang, D.-D.; Tian, J.-M.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1258. (b) Tian, J.-M.; Wang, A.-F.; Yang, J.-S.; Zhao, X.-J.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Chen, Z.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11023. (c) Xi, C.-C.; Zhao, X.-J.; Tian, J.-M.; Chen, Z.-M.; Zhang, K.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q.; Dong, J. W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4995.
- [18] (a) Borrajo-Calleja, G. M.; Bizet, V.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 4014. (b) Tao, M.; Tu, Y.; Liu, Y.; Wu, H.; Liu, L.; Zhang, J. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 6283.
- [19] Silva, A. R.; Polo, E. C.; Martins, N. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 346.
- [20] Zhou, G.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11958.
- [21] (a) Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Reddy, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5068. (b) Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Iyengar, R.; La-Tessa, K. O.; Reddy, J. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2391.
- [22] (a) Zhu, D.-X.; Xia, H.; Liu, J.-G.; Chung, L. W.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2608. (b) Zhu, D.-X.; Liu, J.-G.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 8583.
- [23] Masutani, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Chem. Lett.* **2002**, *31*, 36.
- [24] Zhao, J.; Xiao, J.; Wang, Y.-W.; Peng, Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 2933 (in Chinese). (赵军, 肖检, 王雅雯, 彭羽, 有机化学, **2021**, *41*, 2933.)

(Cheng, B.)