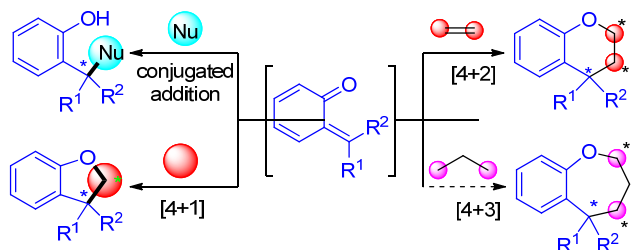


2-吲哚甲醇与邻亚甲基醌的催化不对称[4+3]环化反应

刘路^{*,b} 张俊良^{*,a,b}^(a) 复旦大学化学系 上海 200438^(b) 华东师范大学化学与分子工程学院 上海分子治疗与新药创制工程技术研究中心 上海 200062Catalytic Asymmetric [4+3] Cyclizations of 2-Indolylmethanols with *ortho*-Quinone MethidesLiu, Lu^{*} Zhang, Junliang^{*}^(a) Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200438^(b) Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062

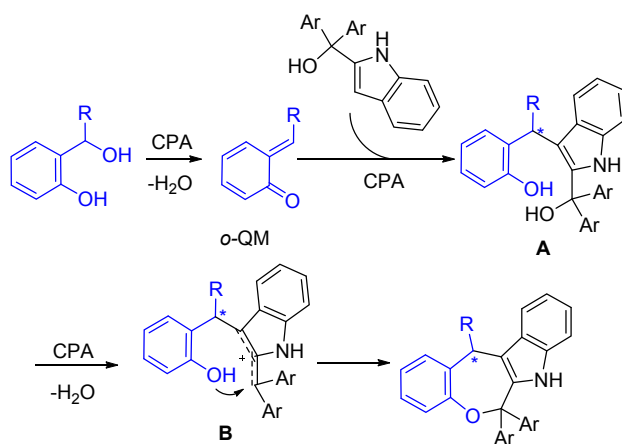
邻亚甲基醌是一类非常有用的有机合成砌块,被广泛地应用在一些手性含氧骨架的构建中^[1]。利用手性催化剂,可以很好地实现其参与的不对称共轭加成反应^[1]、[4+1]环化反应^[3]和[4+2]环化反应^[4]。由于手性七元环的合成更具有挑战性,邻亚甲基醌参与的不对称[4+3]环化反应^[5]鲜有报道(Scheme 1)。



图式 1 邻亚甲基醌参与的催化不对称反应
Scheme 1 Catalytic asymmetric reactions of *o*-QMs

近年来,吲哚甲醇作为一种有效的 3C 合成子,被广泛应用在催化不对称[3+2]和[3+3]环化反应中,尤其是在手性 Brønsted 酸催化下可以参与多种反应。2012 年, Wu 课题组^[6]报道了二烯和 3-吲哚甲醇的外消旋[4+3]环加成反应。由于对中环的合成,无论是控制化学选择性还是控制立体选择性都比较困难,直到 2018 年, Masson 课题组^[7]才利用手性磷酸实现了该反应的不对称催化。相对于 3-吲哚甲醇的反应而言, 2-吲哚甲醇的研究比较少。这是因为 3-吲哚甲醇在酸催化下容易脱掉一分子水,生成较稳定的烯基亚胺阳离子,容易发生这

类环加成反应。但是, 2-吲哚甲醇脱水以后形成的是一种 2-氨基烯丙基阳离子,同时吲哚环上剩余的位点是亲核性非常强的 3 号位,如何调控这种结构的反应活性具有一定的挑战性。最近,江苏师范大学化学与材料科学学院石枫课题组^[8]在对 2-吲哚甲醇参与的不对称取代反应以及环化反应的较为系统的研究基础上,设想在手性磷酸的作用下,邻羟基苄醇可以原位生成邻亚甲基醌,接受 2-吲哚甲醇 3 位进攻,生成中间体 A,产生手性中心;进一步在酸催化下, 2-吲哚甲醇脱掉羟基形成烯丙基阳离子,接着发生分子内的关环反应得到手性的七元环(Scheme 2)^[9]。



图式 2 催化不对称[4+3]环化反应的设计
Scheme 2 Design of the catalytic asymmetric [4+3] cyclization

* Corresponding authors. E-mail: lliu@chem.ecnu.edu.cn, junliangzhang@fudan.edu.cn. published online October 30, 2019.

基于这样的设想,他们使用手性磷酸为催化剂,以邻羟基苯醇和 2-吡啶甲醇为原料,顺利地得到七元环的产物。经过条件筛选,可以得到大于 90% *ee* 的对映选择性。通过底物的适用反应研究发现这个反应有比较好的普适性。值得一提的是,邻羟基取代的对亚甲基醌和 2-吡啶甲醇也可以在手性磷酸催化下发生不对称 [4+3] 环化反应,生成手性含氧七元环。控制实验表明,在这个反应中,吡啶的 N—H 非常重要,会与催化剂形成氢键,从而控制反应的立体构型。利用 HRMS 也可以检测到上述中间体 **A**, 所以提出的机理应该是合理的。

总之,石枫课题组发展了一种邻亚甲基醌和 2-吡啶甲醇的催化不对称[4+3]环化反应,可以很方便地构建手性含氧七元环骨架。这个反应不仅丰富了亚甲基醌和吡啶甲醇的化学,同时也是一种有效的构建手性苯并七元含氧杂环的方法。

Reference

- [1] Yang, B.; Gao, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *47*, 7926.
- [2] Zhao, W.; Wang, Z.; Chu, B.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1910.
- [3] Zhou, T.; Xia, T.; Liu, Z.; Liu, L.; Zhang, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4475.
- [4] El-Sepelgy, O.; Haseloff, S.; Alamsetti, S. K.; Schneider, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 7923.
- [5] For racemic [4+3] version, see: Mei, G.-J.; Zhu, Z.-Q.; Zhao, J.-J.; Bian, C.-Y.; Chen, J.; Chen, R.-W.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2768.
- [6] Han, X.-P.; Li, H.; Hughes, R. P.; Wu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10390.
- [7] Gelis, C.; Levitre, G.; Merad, J.; Retailleau, P.; Neuville, L.; Masson, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12121.
- [8] For a review: Mei, G.-J.; Shi, F. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7695.
- [9] Sun, M.; Ma, C.; Zhou, S.-J.; Lou, S.-F.; Xiao, J.; Jiao, Y.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8703.

(Zhao, C.)