钯催化三亚甲基甲烷的不对称[3+4]环加成反应：高区域选择性、高非对映选择性和高对映选择性构筑苯并呋喃[3,2-*b*]吡啶

王美馨 邓玉华* 邵志会*

(云南大学化学科学与工程学院 教育部自然资源药物化学重点实验室 昆明 650091)

Pd-Catalyzed Asymmetric [3+4] Cycloaddition of Trimethylenemethane: Highly Regio-, Diastereo-, and Enantio-selective Construction of Benzofuro[3,2-*b*]azepines

Wang, Meixin Deng, Yuhua* Shao, Zhihui*

(Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource, Ministry of Education, School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming 650091)

环加成反应是构建多官能团化环状化合物最直接、有效的方法之一。其中，三亚甲基甲烷(Trimethylenemethane, TMM)活性中间体被视为一类高效的三碳合成子。目前 TMM 已被广泛用于多种环加成反应，为一些重要的环状化合物以及天然化合物提供了高效、可靠的合成方法。早在 1979 年，Trost 和 Chan 等^[1]首次报道了 Pd-TMM 的[3+2]环加成反应。此后，钯催化 TMM 的多种催化不对称[3+2]、[3+3]和[3+6]环加成反应相继得以实现^[2,3]，并为手性五元环、六元环及九元环类化合物提供了高效的合成策略。然而，对于钯催化 TMM 的不对称[3+4]环加成反应——合成七元环状化合物的研究，目前尚无相关报道。其可能的主要原因是七元环状化合物的合成存在不利的熵效应和环化张力。

手性吡啶类化合物是七元氮杂环化合物中的一类具有药用价值的化合物。因此，对于手性吡啶类化合物的合成一直都是不对称合成中的研究热点。近年来，手性氮杂卡宾催化 α,β -不饱和醛的偶极反转[3+4]环加成反应策略得以发展，并用于手性己内酰胺化合物的催化不对称合成^[4-7]。鉴于具有生物活性的手性氮杂环的结构多样性，因此发展高效、新颖的催化不对称[3+4]环加成反应，用于实现结构多样的手性吡啶类化合物的构筑仍是一项极具挑战性和科学意义的课题。

最近，华东理工大学药学院兼上海市新药设计重点实验室的邓卫平课题组^[8]发展了催化不对称 Pd-TMM 与

苯并呋喃并氮杂二烯之间的[3+4]环加成反应(Scheme 1)；该反应以较高的收率和立体选择性合成了一系列结构多样的手性吡啶类化合物。

作者首先选取了苯并呋喃并氮杂二烯 **2** 作为氮杂四元合成子，以探索 Pd-TMM 的不对称[3+4]环加成反应。因此，在该反应研究过程中，将主要解决氮杂二烯的区域选择性和反应立体选择性控制等难题。巧合的是，Pd-TMM 的不对称催化体系，能有效抑制[3+2]环加成反应，高度专一性地发生[3+4]环加成反应，从而实现了该反应的区域选择性调控；再经反应条件的筛选和优化。当以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 和手性联二萘酚衍生的亚磷酸胺 **L1** 或 **L2** 为催化剂，甲苯为溶剂时，该反应具有最佳的立体选择性控制。

值得注意的是，该作者还发现，当氮杂二烯 **2** 分别与二苯基酮亚胺取代的 TMM **1a** 和氨基取代的 TMM **1b** 反应时，其相应的加成产物为：顺式手性吡啶 *cis*-**3** 和反式手性吡啶 *trans*-**4**。相应环加成产物的绝对构型均通过 X 单晶衍射分析证实。因此，该工作还为苯并呋喃[3,2-*b*]吡啶类化合物的立体多样性合成提供了新方法。

根据以上实验现象和结果，作者提出了两种可能的优势过渡态和解释(图 1)，对于 $\text{Ph}_2\text{C}=\text{N}-\text{TMM}$ (**1a**)，二苯基酮亚胺基团的空间位阻较大，优势过渡态为 *cis*-**TS 1**，苯并呋喃并氮杂二烯的 *Re* 面优先被进攻；对

* Corresponding author. E-mail: dengyuhua@ynu.edu.cn; zhihui_shao@hotmail.com. Published online February 25, 2020.

图式 1 Pd-TMM 的不对称[3+4]环加成反应
Scheme 1 Asymmetric [3+4]-cyclization of Pd-TMM

图 1 可能的反应过渡态
Figure 1 Plausible transition states

于 CN-TMM (**1b**), 氰基基团位阻较小, 优势过渡态为 *trans*-TS II, 苯并呋喃并氮杂二烯的 Si 面容易发生迈克尔加成。

此外, 作者还研究了该反应的合成应用性(Scheme 2): 首先, 对手性吡庚因类化合物 **3aa** 进行了克级不对称催化合成; 其次, 通过水解、去保护等转化, 合成了手

性伯胺吡庚因类化合物。

图式 2 克级合成和合成转化
Scheme 2 Gram-scale synthesis and synthetic application

在邓卫平课题组发表该工作的同时, 美国斯坦福大学 Trost 课题组^[9]和云南大学邵志会课题组^[10]也分别独立报道了类似的工作。

总之, 上述工作基于过渡金属钯催化 TMM 与苯并呋喃并氮杂二烯的不对称[3+4]环加成反应的研究和发展, 以优异的产率、非对映选择性和对映选择性实现了手性苯并呋喃[3,2-*b*]-吡庚因骨架的不对称催化合成。该反应不仅实现了首例催化不对称 Pd-TMM 的[3+4]环加成反应, 也丰富了催化不对称的[3+4]环加成反应类型; 而且, 它还为手性吡庚因类化合物的合成提供了新思路, 也丰富、充实了潜药分子实体库, 为具有重要药理活性的化合物的发现奠定基础。

References

- [1] Trost, B. M.; Chan, D. M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6429.
- [2] Trost, B. M.; McDougall, P. J.; Hartmann, O.; Wathen, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14960.
- [3] Shintani, R.; Park, S.; Duan, W.-L.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5901.
- [4] Guo, C.; Fleige, M.; Janssen-Müller, D.; Daniliuc, C. G.; Glius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7840.
- [5] Wang, L.; Li, S.; Blümel, M.; Philipps, A. R.; Wang, A.; Puttreddy, R.; Rissanen, K.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11110.
- [6] Gao, Z.-H.; Chen, K.-Q.; Zhang, Y.; Kong, L.-M.; Li, Y.; Ye, S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 15225.
- [7] Chen, K.-Q.; Gao, Z.-H.; Ye, S. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 405.
- [8] Liu, Y.-Z.; Wang, Z.; Huang, Z.; Zheng, X.; Yang, W.-L.; Deng, W.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1238.
- [9] Trost, B. M.; Zuo, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1243.
- [10] Kumari, P.; Liu, W.; Wang, C.-J.; Dai, J.; Wang, M.-X.; Yang, Q.-Q.; Deng, Y.-H.; Shao, Z. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 151.

(Lu, Y.)