

醌亚胺单缩酮的合成以及应用研究进展

刘 腾*

(曲靖师范学院化学与环境科学学院 云南曲靖 655011)

摘要 由于醌亚胺单缩酮(QIKs)分子结构中含有多种官能团($C=N$, $C=C$ 和缩酮等), 近年来作为优良的有机合成子被应用于构建复杂的有机分子. 探索醌亚胺单缩酮反应位点的选择性(化学选择性、区域选择性和立体选择性)不仅是一项十分有意义的研究课题, 同时也是一项富有挑战性的研究工作. 对醌亚胺单缩酮的制备方法以及其在有机合成中的应用研究进展进行综述.

关键词 醌亚胺单缩酮; 有机合成子; 化学选择性; 区域选择性; 立体选择性

Recent Progress on Quinone Imine Ketals:
Synthesis and Applications

Liu, Teng*

(College of Chemistry and Environmental Science, Qujing Normal University, Qujing, Yunnan 655011)

Abstract In recent years, quinone imine ketals (QIKs) have been used as excellent organic synthons to the construction of complex organic molecules due to containing diverse functional groups ($C=N$, $C=C$ and ketal *etc.*). Exploring the site-selectivity (chemo-, regio- and stereo-selectivity) of QIKs is not only a very significant research topic, but also a challenging research work. The preparation methods of QIKs and its applications in organic synthesis are reviewed according to the recent progress.

Keywords quinone imine ketal; organic synthon; chemoselectivity; regioselectivity; stereoselectivity

在有机合成化学中, 控制化学反应的选择性(化学选择性、区域选择性和立体选择性)一直以来是有机合成化学家的重要研究方向, 也是有机合成研究领域的前沿热点之一^[1]. 由于醌亚胺单缩酮(QIKs)分子结构中存在共轭的碳氮双键($C=N$)、碳碳双键($C=C$)以及缩酮等官能团, 其参与反应时反应位点间存在相互竞争可能, 实现其高选择性反应(化学选择性、区域选择性和立体选择性)存在着巨大挑战(Scheme 1). 近年来, 国内外多个研究小组利用醌亚胺单缩酮相继发展了多种有效的合成策略构建结构新颖和复杂的有机分子. 进一步探索新反应实现醌亚胺单缩酮位点选择性反应, 并将其应用于构建结构新颖和复杂的有机分子仍将是具有重要学术意义的研究课题. 结合本课题组前期的研究工作, 本

文将对醌亚胺单缩酮的合成方法及其在有机合成中的应用研究进行简要的综述和总结.

1 醌亚胺单缩酮的合成

Swenton 课题组^[2]发展了电化学阳极氧化法制备 *N*-酰基醌亚胺单缩酮和稠环醌亚胺单缩酮的方法. Kerr 课题组^[3]报道了碘苯二乙酸(PIDA)氧化对甲氧基苯胺衍生物制备 *N*-磺酰基醌亚胺单缩酮的方法. Reisman 课题组^[4]从对甲氧基苯酚衍生物出发, 发展了经典的苯二乙酸氧化和钛酸四乙酯缩合两步合成 *N*-叔丁基亚磺酰亚胺单缩酮的方法.

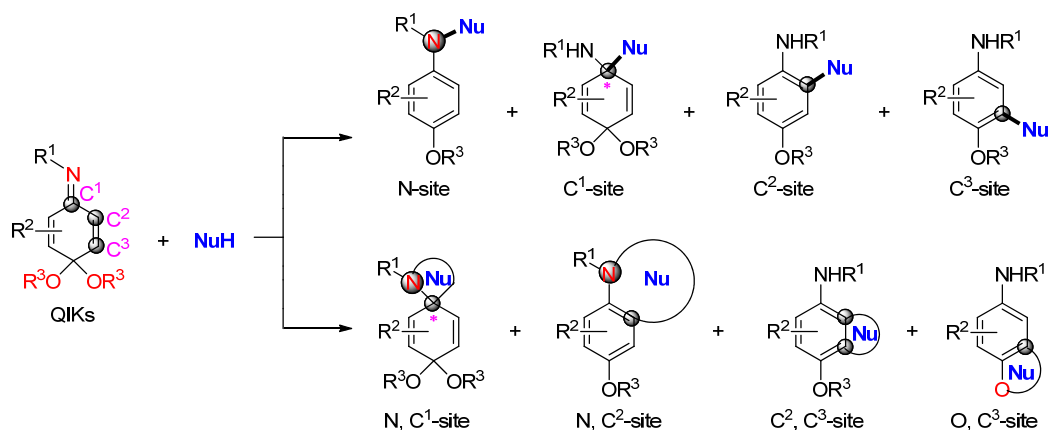
1987 年, Swenton 课题组^[2a]在冰浴/恒电流/甲醇和高氯酸锂($w=2\%$)为介质条件下实现了阳极氧化 *N*-酰基

* Corresponding author. E-mail: 15288404381@163.com

Received February 25, 2020; revised April 22, 2020; published online June 8, 2020.

Project supported by the Program for the Application Fundamental Research of Yunnan Province (No. 2018FB019), the Opening Foundation of Key Laboratory of Natural Resources Pharmaceutical Chemistry, Ministry of Education, Yunnan University and the Innovative Training Program for College Students (Nos. 201910684008, 201910684027).

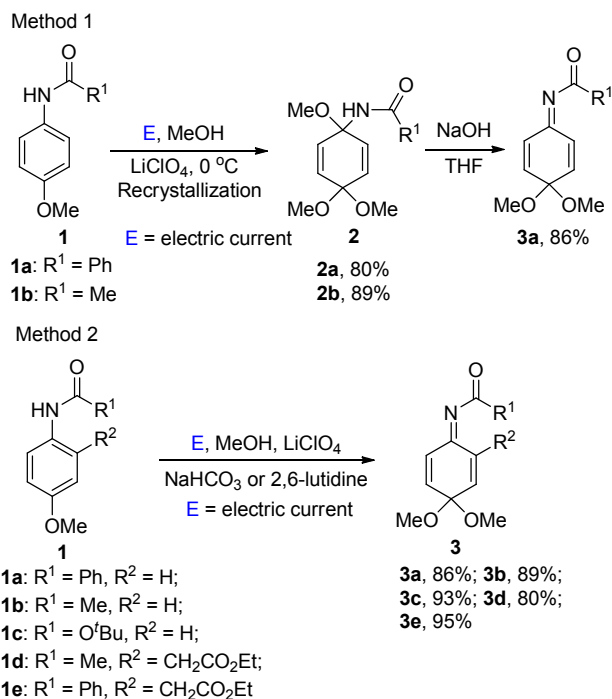
云南省应用基础研究面上(No. 2018FB019)、云南大学自然资源药物化学教育部重点实验室开放课题和大学生创新训练(Nos. 201910684008, 201910684027)资助项目.



图式 1 醌亚胺单缩酮反应位点的选择性

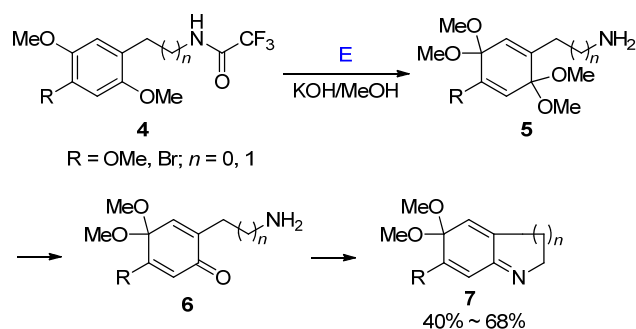
Scheme 1 Selectivity involving the reactive site of quinone imine ketals

对甲氧基苯胺 **1**, 以 80%~89% 的收率合成中间体 **2a** 和 **2b**, 中间体 **2a** 脱甲醇以 86% 的收率合成 **3a** (Scheme 2, Method 1). 随后, 该课题组^[2b]进一步发展了一锅法简便合成策略高效制备了该类化合物, 在碳酸氢钠或 2,6-二氢吡啶为碱条件下阳极氧化化合物 **1**, 以 80%~95% 的收率合成相应醌亚胺单缩酮 **3a~3e** (Scheme 2, Method 2). 值得注意的是, 方法二中碳酸氢钠为碱条件下反应, 产物须快速后处理以避免醌亚胺单缩酮脱酰基化反应; 而反应以 2,6-二氢吡啶为碱时能够有效避免后处理脱酰基化反应, 产物收率一般较高些。

图式 2 *N*-酰基醌亚胺单缩酮合成路线Scheme 2 Route to the synthesis of *N*-acyl quinone imine ketals

1990 年, Swenton 课题组^[2c]进一步优化阳极氧化/水

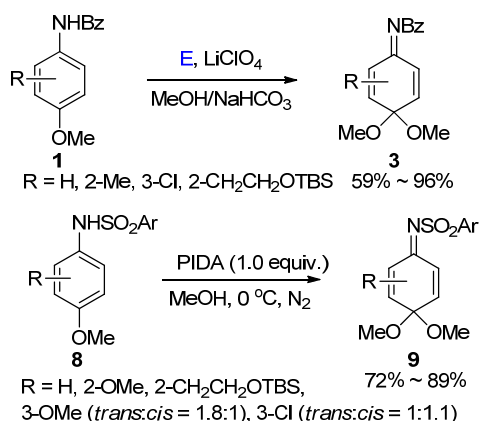
解/分子内缩合路线, 合成了一系列稠环醌亚胺单缩酮. 该方法具体为: 以甲醇/氢氧化钾($w=2\%$)为介质, 室温条件下阳极氧化三氟乙酸衍生物 **4**, 随后浓缩反应液并用水/盐水稀释后室温下搅拌一段时间, 反应液经萃取后溶解在 $\text{pH}=6.5$ 纯水中室温搅拌数小时. 最后, 用二氯甲烷萃取反应液, 并通过 Florisil 层析法得到产物 **7** (Scheme 3).



图式 3 稠环醌亚胺单缩酮合成路线

Scheme 3 Route to the synthesis of fused ring of quinone imine ketals

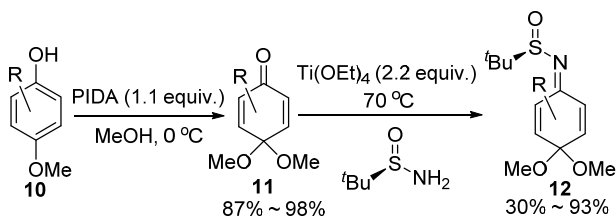
2004 年, Kerr 课题组^[3c]通过简化 Swenton 等^[2a-2c]报道的阳极氧化法, 将化合物 **1** 溶解于甲醇/高氯酸锂($w=2\%$)介质中, 混合液冷却至 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 后再将碳酸氢钠加入其中并快速搅拌直至原料 **1** 消失, 以 59%~96% 的收率得到产物 **3**. 然而, 该方法对于合成化合物 **9** 效果并不理想. 随后, 该课题组^[3c]发展了碘苯二乙酸氧化法, 以 72%~89% 的收率合成了醌亚胺单缩酮 **9**, 具体为: 将底物 **8** 溶解于甲醇中, 混合液置于冰浴, 并将碘苯二乙酸缓慢加入其中, 氮气氛下反应至原料 **8** 消失; 随后, 用饱和碳酸氢钠淬灭反应, 经萃取并用二氯甲烷重结晶得到产物 **9**. 值得注意的是, 部分取代产物存在顺反异构体 (Scheme 4).



图式 4 醌亚胺单缩酮合成路线

Scheme 4 Route to the synthesis of quinone imine ketals

2011年, Reisman 课题组^[4]在实现(–)-3-脱甲氧基赤藓酮[(–)-3-demethoxyerythratinone]全合成过程中发展了从苯酚衍生物出发合成醌亚胺单缩酮 **12** 的新方法, 具体为: 将苯酚衍生物 **10** 溶解于甲醇中并置于冰浴条件下, 缓慢滴加碘苯二乙酸, 反应至原料 **10** 消失; 随后, 用饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应并用萃取反应液, 粗产物经柱层析分离得到化合物 **11**; 将(*R*)-叔丁基亚磺酰胺溶解在干燥四氢呋喃中, 并将化合物 **11** 和 Ti(OEt)₄ 依次缓慢加入, 反应液加热直至原料消失; 随后, 反应液用乙酸乙酯稀释并加入食盐水搅拌一段时间, 通过硅藻土过滤并萃取, 最后经柱层析分离得到产物 **12** (Scheme 5).



图式 5 醌亚胺单缩酮合成路线

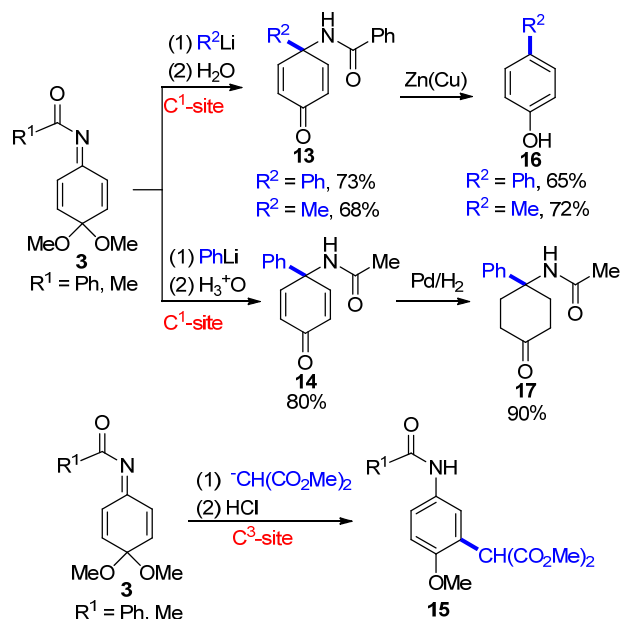
Scheme 5 Route to the synthesis of quinone imine ketals

2 醌亚胺单缩酮在有机合成中的应用

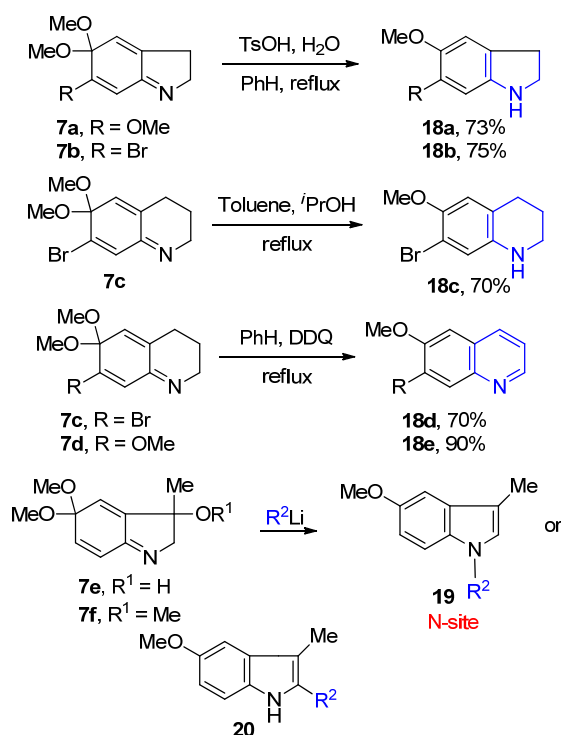
2.1 醌亚胺单缩酮在非手性分子合成中的应用

1987年, Swenton 等^[2a]通过电化学阳极氧化法设计并合成了 *N*-酰基醌亚胺单缩酮 **3**. 随后, 化合物 **3** 分别与有机锂试剂和丙二酸二酯反应, 产物经酸化处理分别得到 1,2-加成产物 **13** 和 **14** 及 1,4-加成产物 **15**. 而且, 化合物 **13** 和 **14** 分别经过还原反应得到酚类化合物 **16** 和 4,4-二取代环己酮衍生物 **17**. 该方法实现了 *N*-酰基醌亚胺单缩酮 C¹ 和 C³-位点反应, 得到了一系列功能化有机分子 (Scheme 6).

1990年, Swenton 课题组^[2c]发展了阳极氧化/水解/

图式 6 醌亚胺单缩酮 C¹-和 C³-位点反应Scheme 6 Reactions involving C¹ and C³-sites of quinone imine ketals

分子内缩合路线, 合成了一系列稠环醌亚胺单缩酮 **7**. 随后, 化合物 **7** 在酸催化下转成相应的吲哚衍生物 **18a** 和 **18b**. 化合物 **7c** 和 **7d** 分别经过还原和氧化反应得到相应四氢喹啉 **20c** 及喹啉衍生物 **18d** 和 **18e**. 此外, 化合物 **7e** 和 **7f** 与多种有机锂试剂反应, 分别生成 *N*-取代或 C²-取代吲哚衍生物 **19** 和 **20** (Scheme 7).



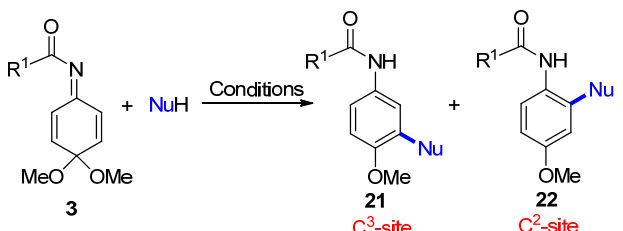
图式 7 醌亚胺单缩酮转化反应

Scheme 7 Transformations of quinone imine ketals

同年, Swenton 等^[2d]通过筛选反应条件和亲核试剂, 实现了 *N*-酰基醌亚胺单缩酮 C²-和 C³-位点选择性反应. 值得注意的是, 在碱性条件下醌亚胺单缩酮 C³-位点与亲核试剂反应得到 1,4-加成产物. 然而, 在酸性条件下醌亚胺单缩酮与亲核试剂反应产物较为复杂(表 1).

表 1 醌亚胺单缩酮与亲核试剂反应

Table 1 Reactions of quinone imine ketals with nucleophiles



Entry	R ¹	NuH	Nu		Yield/%
			21	22	
1	Ph	MeOH	MeO		84
2	Ph	CH ₃ CO ₂ H	CH ₃ CO ₂		68
3	Ph	HN ₃	N ₃		78 ^a
4	Ph	CH ₃ CH ₂ SH	CH ₃ CH ₂ S		11 ^b
	Ph	CH ₃ CH ₂ SH		CH ₃ CH ₂ S	86 ^b
5	Ph	CH ₃ CH ₂ SNa	CH ₃ CH ₂ S		84
6	Ph	Me ₃ SiCl		Cl	98
7	Ph	Pyrrole	2-C ₄ H ₄ N		61 ^c
8	Me	CH ₃ CH ₂ SH	CH ₃ CH ₂ S		24
	Me	CH ₃ CH ₂ SH		CH ₃ CH ₂ S	44
9	Me	CH ₃ CH ₂ SNa	CH ₃ CH ₂ S		73
10	Me	Me ₃ SiCl		Cl	22
	Me	Me ₃ SiCl		Cl	57

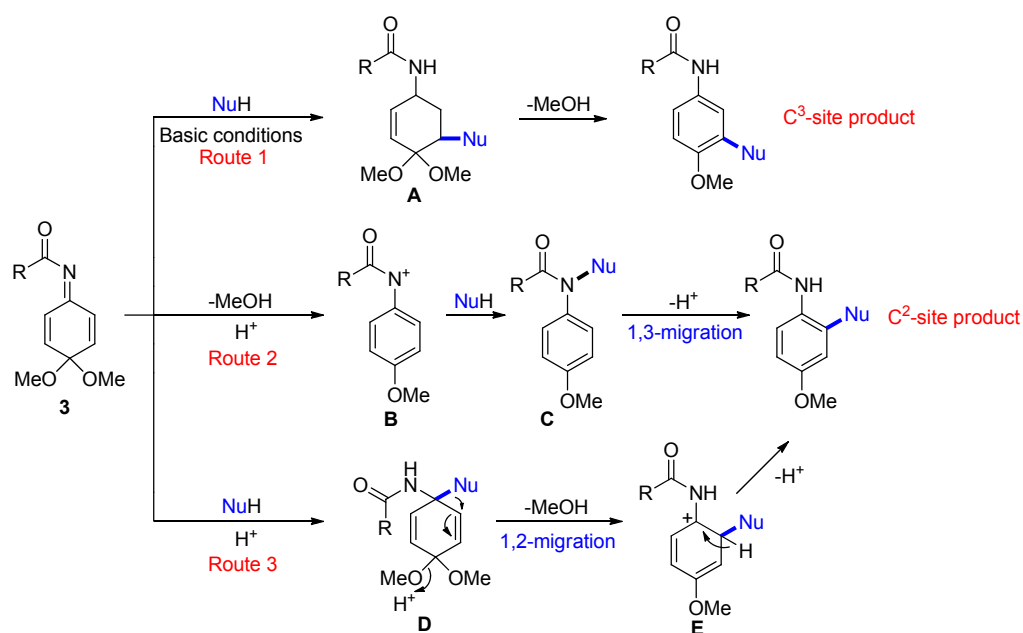
^a After aromatization of 1,4-addition product with *p*-TsOH. ^b CH₃SO₃H as acid catalyst. ^c ZnCl₂ as acid catalyst.

在酸/碱条件下, 醌亚胺单缩酮与亲核试剂反应路径如 Scheme 8 所示. 在碱性条件下, 醌亚胺单缩酮与亲核试剂首先发生 1,4-加成反应形成中间体 A, 随后芳构化得到 C³-位点产物(Route 1). 在酸性条件下, 反应存在两种可能路径. 路径一: 在酸催化下, 醌亚胺单缩酮被质子化并且脱除一分子甲醇形成中间体 B, 紧接着与亲核试剂反应形成中间体 C 并发生分子内 1,3-迁移得到 C²-位点产物(Route 2). 路径二: 在酸催化下, 醌亚胺单缩酮首先与亲核试剂发生 Mannich 反应形成中间体 D 并发生分子内 1,2-迁移形成中间体 E, 最后发生分子内芳构化反应得到 C²-位点产物(Route 3).

1993 年, Swenton 课题组^[2e]进一步研究了 Brønsted 酸催化 *N*-酰基醌亚胺单缩酮与亲核试剂之间的反应. Brønsted 酸催化下, *N*-酰基醌亚胺单缩酮与富电子烯烃反应, 结果表明, HOAc 和 TsOH 难以高选择性调控醌亚胺单缩酮反应位点. 反应能够发生在醌亚胺单缩酮 *N*, C², C³-以及缩酮位点, 得到一系列结构新颖的环化产物(表 2).

1995 年, Kerr 课题组^[3a]利用高压反应条件实现了醌亚胺单缩酮与二烯烃分子间 Diels-Alder 反应, 合成一系列环加成产物 30. 随后, 产物 30 经过对甲苯磺酸处理得到苯甲酰苯胺衍生物 31. 该策略为传统方法不易合成的含芳基或多芳基产物提供了一种新的合成思路(Scheme 9).

2001 年, Kerr 课题组^[3b]基于此前高压反应条件下促使醌亚胺单缩酮与二烯烃分子间 Diels-Alder 反应的研究, 进一步合成了一系列环加成产物二氢萘衍生物 30.

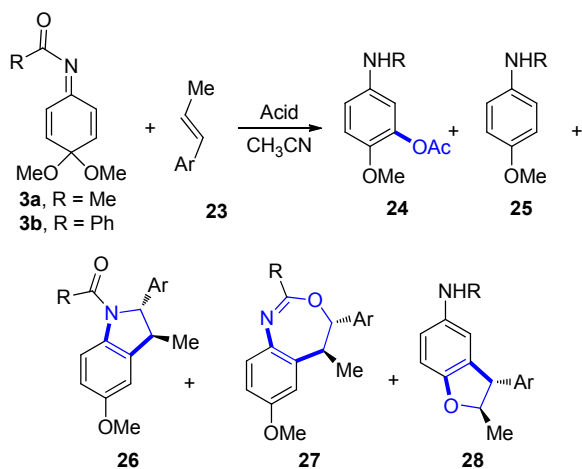


图式 8 醌亚胺单缩酮 C², C³-位点反应以及反应路径

Scheme 8 Reactions involving C², C³-sites of quinone imine ketals and reactive paths

表 2 Brønsted 酸催化醌亚胺单缩酮与烯烃选择性反应

Table 2 Selective reactions of quinone imine ketals with olefins catalyzed by Brønsted-acid



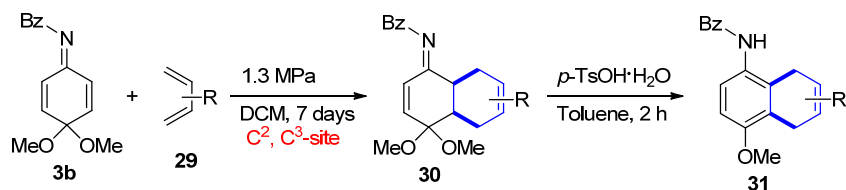
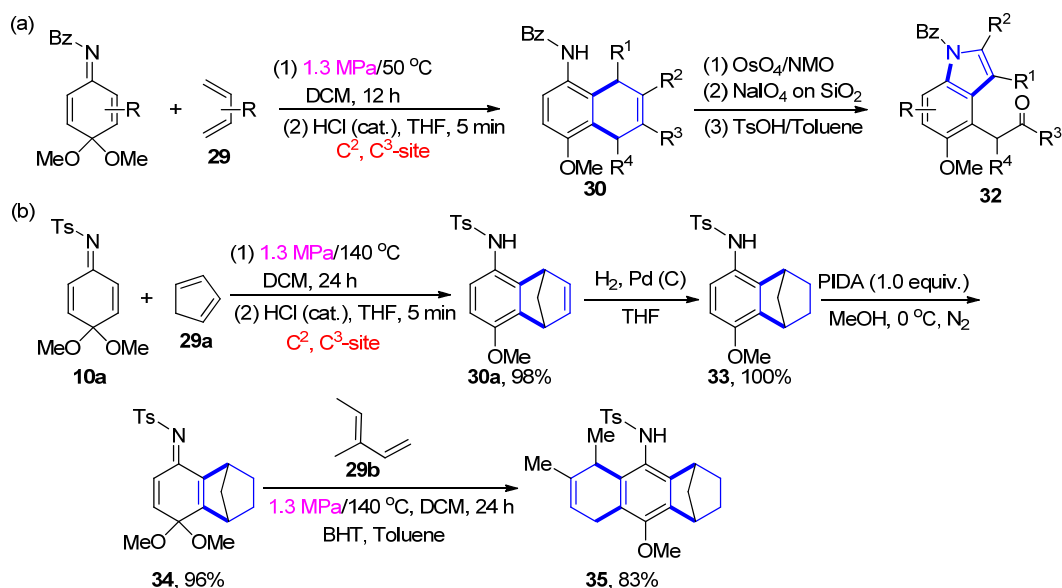
Entry	3	Brønsted-Acid	24	25	26	27	28
1	3a	HOAc	95				
2	3b	HOAc	28	30	17	5	
3	3a	TsOH			18	26	39
4	3b	TsOH			23	25	47

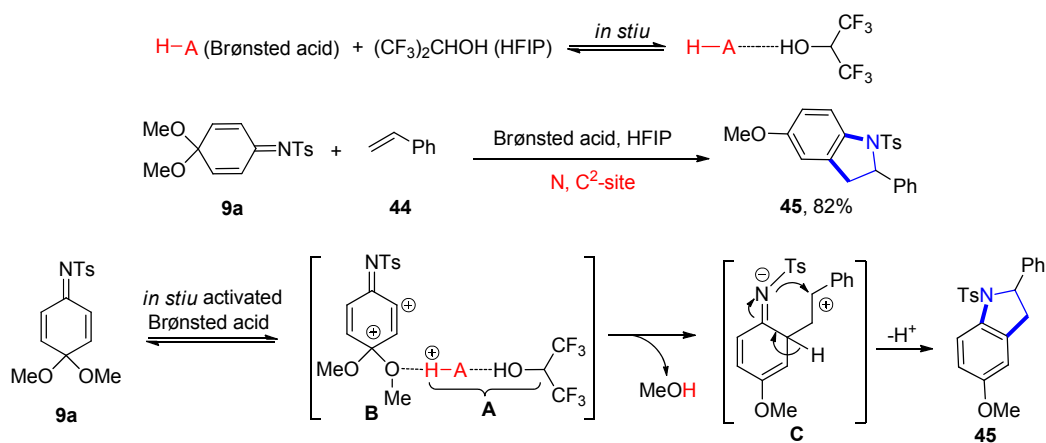
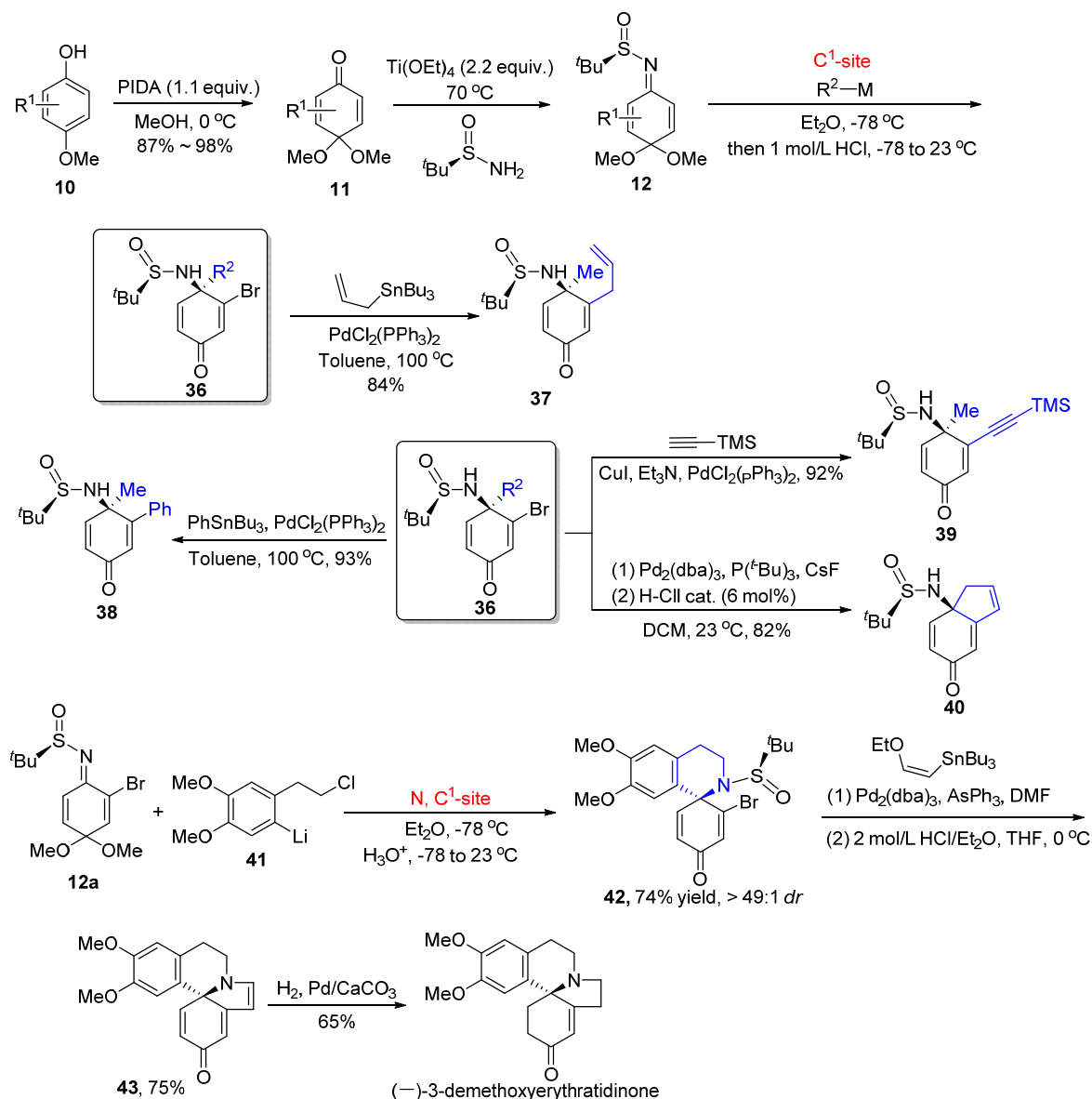
随后, 在 OsO₄/NMO/NaIO₄ 条件下, 氢茚衍生物 **30** 被氧

化裂解成一系列多取代吡啶衍生物 **32** (Scheme 10, a). 2004 年, 该课题组^[3c]进一步丰富了醌亚胺单缩酮的合成方法, 并且研究了其与二烯烃分子间的 Diels-Alder 反应, 通过对 **30a** 进行转化合成三环产物 **35** (Scheme 10, b).

2011 年, Reisman 课题组^[4]从苯酚衍生物出发合成了一系列 (*R*)-*N*-叔丁基亚磺酰亚胺单缩酮 **12**. 随后, 该类醌亚胺单缩酮 C¹-位点与有机锂试剂 (R²-M) 反应得到重要中间体 **36**. 中间体 **36** 经历钯催化交叉偶联反应, 分别得到相应的芳基、炔基和烯丙基偶联产物 **37~40**. 随后, 利用底物 **12a** 与有机锂试剂 **41** 反应合成中间体 **42** 为关键步骤, 在 Pd₂(dba)₃ 和 AsPh₃ 催化作用下中间体 **42** 与烯基锡烷反应, 产物经酸处理生成三环产物 **43**. 化合物 **43** 经过 H₂ 和 Pd/CaCO₃ 还原合成 (–)-3-脱甲氧基赤藓酮 (Scheme 11).

同年, Kita 课题组^[5a]利用全氟苯甲酸作为 Brønsted 酸 (H-A) 与氢键供体六氟异丙醇 (HFIP) 反应, 原位形成一种新型复合酸催化剂. 利用该催化剂催化醌亚胺单缩酮与烯烃 [3+2] 环化反应, 以 82% 的收率合成了环化产物 **45**. 2013 年, 该课题组^[5b]对此反应做了一些细致研究, 阐述了醌单缩酮与烯烃 [3+2] 环化过程 (Scheme 12).

图式 9 醌亚胺单缩酮 C², C³-位点参与的 Diels-Alder 反应Scheme 9 Diels-Alder reaction involving C², C³-sites of quinone imine ketals图式 10 醌亚胺单缩酮 C², C³-位点参与的 Diels-Alder 反应Scheme 10 Diels-Alder reaction involving C², C³-sites of quinone imine ketals

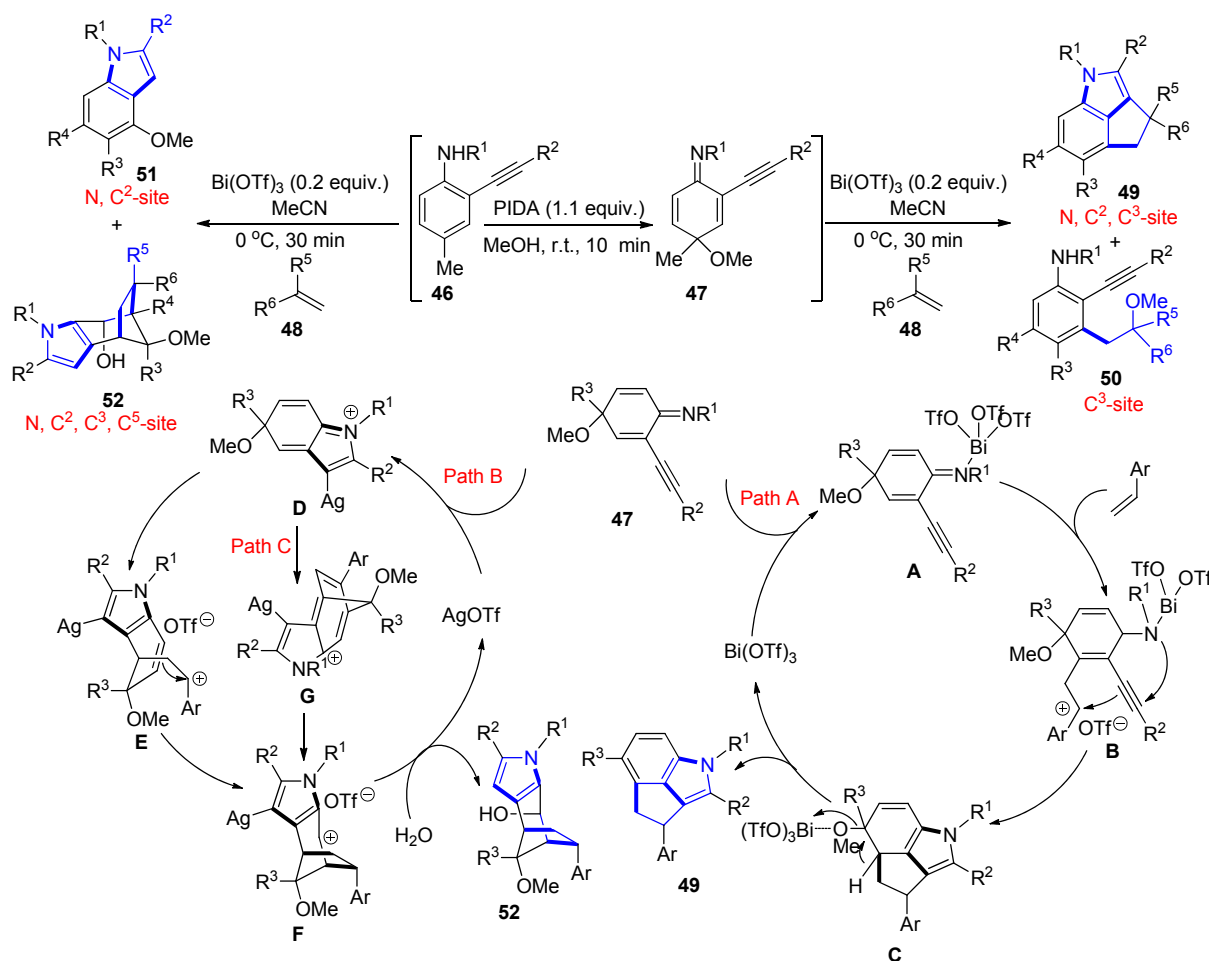


该过程涉及复合酸催化剂 **A** 作为一个不可或缺的催化剂促使带电醌亚胺单缩酮中间体 **B** 的生成, 然后在远离缩醛位置的 C²-位与烯烃反应. 最后, 中间体 **C** 芳构化作用驱动力促使进一步发生环化反应形成产物 **45**.

2012 年, 范仁华课题组^[6]发展了一种过渡金属催化控制 2-炔基醌亚胺缩酮与烯烃的发散式串联反应, 合成了多种氮杂环化合物. 该反应中首先利用碘苯二乙酸氧化苯胺衍生物 **46** 去芳构化, 合成关键中间体 2-炔基醌亚胺缩酮 **47**, 紧接着分别在 Bi(OTf)₃ 和 AgOTf 催化作用下与各种富电子取代烯烃 **48** 反应, 分别合成了具有兰花石斛碱骨架结构的 3,4-二氢环戊-[c,d]吡啶衍生物 **49** 和三环吡咯衍生物 **52**. 值得注意的是, 两个反应中会分别产生副产物 **50** 和 **51**. 该方法中首次将炔基引入到醌亚胺缩酮 C²-位置. 分子内由于共轭效应影响, 邻位炔基在氧化去芳构化过程中能够起到稳定产物的效果. 而且, 去芳构化产物 **47** 在过渡金属催化作用下存在分子内环化可能, 得到的反应活性更高的中间体进一步与烯烃反应. 2-炔基醌亚胺缩酮与烯烃反应路径根据路易斯酸的不同, 其可能路径如 Scheme 13 所示. (i) 在

Bi(OTf)₃ 催化作用下 2-炔基醌亚胺缩酮与烯烃发生 Michael 反应形成中间体 **B**, 随后中间体 **B** 发生分子内串联环化反应, 并且 Bi(OTf)₃ 活化甲氧基易于发生芳构化反应生成产物 **49** (Path A); (ii) AgOTf 作为 π 酸能够与 2-炔基醌亚胺缩酮炔基叁键配位, 从而促进分子内氮原子进攻炔基叁键形成亚胺离子中间体 **D**. 随后, 烯烃与中间体 **D** 的 C⁴ 位置发生反应形成中间体 **E**, 紧接着经历分子内环化反应形成中间产物 **F** (Path B). 另外, 中间产物 **D** 也可以与烯烃发生 5+2 ($4\pi+2\pi$) 环加成反应形成中间产物 **F** (Path C). 在微量水存在下, 中间体 **F** 水解形成产物 **52**.

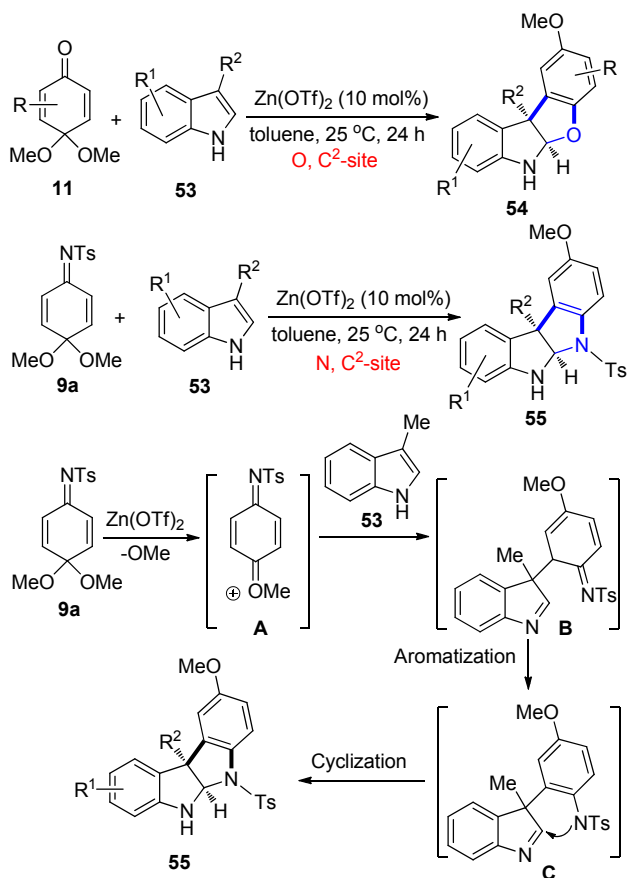
2014 年, 张晓梅等^[7]发展了 Zn(OTf)₂ 催化 3-取代吡啶 **53** 与醌单缩酮 **11** 的 [3+2] 环化反应, 得到了一系列外消旋苯并呋喃吡啶衍生物 **54**. 同时, 在该反应条件下醌亚胺单缩酮与 2-取代吡啶发生 [3+2] 环化反应, 以 42%~86% 的收率得到了一系列结构新颖的四氢吡啶 [2,3-*b*] 吡啶衍生物 **55** (Scheme 14). 反应可能路径如下: Zn(OTf)₂ 活化醌亚胺单缩酮一个甲氧基促使使其离去并形成对位醌亚胺离子中间体 **A**, 随后 3-取代吡啶进攻中



图式 13 2-炔基醌亚胺单缩酮参与的串联反应

Scheme 13 Cascade reaction of 2-alkynyl quinone imine ketals

间体 **A** 的 C² 位形成中间体 **B** 并发生芳构化形成中间体 **C**, 最后发生分子内环化反应得到产物 **55** (Scheme 14).

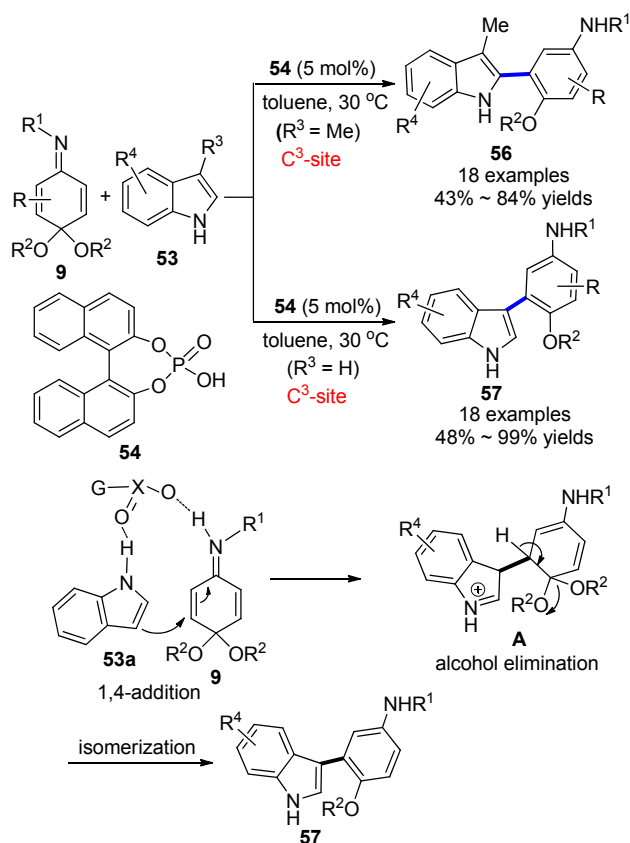


图式 14 醌亚胺单缩酮 N, C²-位点参与的[3+2]环化反应
Scheme 14 [3+2] Cyclization reaction involving N, C²-sites of quinone imine ketals

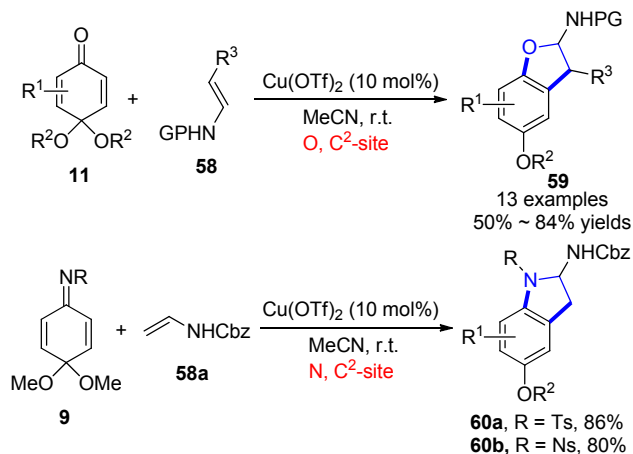
2015 年, 石枫课题组^[8]报道了磷酸 **54** 催化醌亚胺单缩酮与吲哚/3-取代吲哚的 1,4-加成/醇消除反应, 发展了一种无金属有机酸催化策略, 合成了 3-吲哚间苯胺和 2-吲哚间苯胺衍生物 **56** 和 **57**. 值得注意的是, 磷酸催化剂与底物的双氢键活化模式对反应起着关键作用, 通过 1,4-加成/醇消除反应得到产物(Scheme 15).

同年, 张晓梅课题组^[9]基于此前研究进一步发展了 Cu(OTf)₂ 催化醌单缩醛或醌亚胺单缩酮与乙烯基氨基甲酸酯 **58** 的[3+2]环化反应, 发展了一种简便制备 2-氨基甲酸-2,3-二氢苯并呋喃 **59** 和 2-氨基甲酸-吲哚啉衍生物 **60** 的新方法(Scheme 16). 值得注意的是, 该方法是对 Kita 课题组^[5a-5b]发展的复合酸催化剂催化该类反应很好的补充.

2017 年, 许庆龙课题组^[10]报道了磷酸二苯酯(DPP)催化 N-甲磺酰基醌亚胺单缩酮与苯酚/萘酚的对位选择性反应, 以 44%~98% 的收率实现了苯酚/萘酚对位 C—H 键的胺基化. 值得注意的是, 参与该反应的酚类化合物羟基未被保护, 而且所得双芳胺产物可能是通过混合



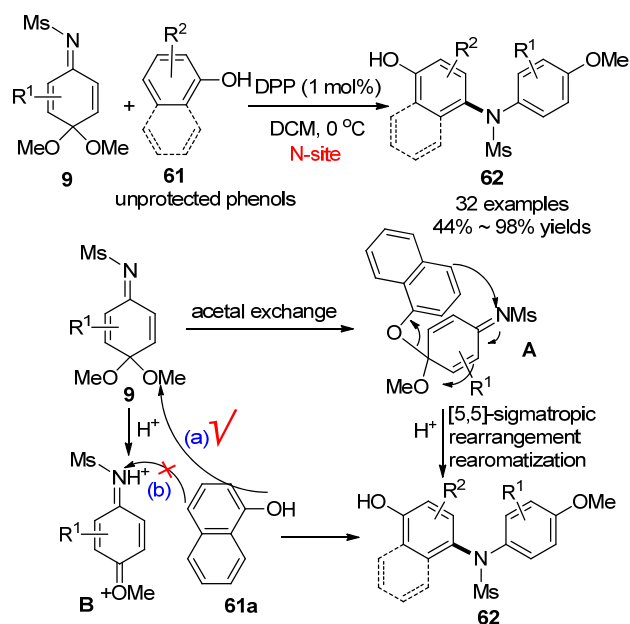
图式 15 醌亚胺单缩酮 C³-位点参与的反应
Scheme 15 Reaction involving C³-site of quinone imine ketals



图式 16 醌亚胺单缩酮 N, C²-位点参与的[3+2]环化反应
Scheme 16 [3+2] Cyclization reaction involving N, C²-sites of quinone imine ketals

缩醛物种[5,5]-sigmatropic 重排形成的(Scheme 17).

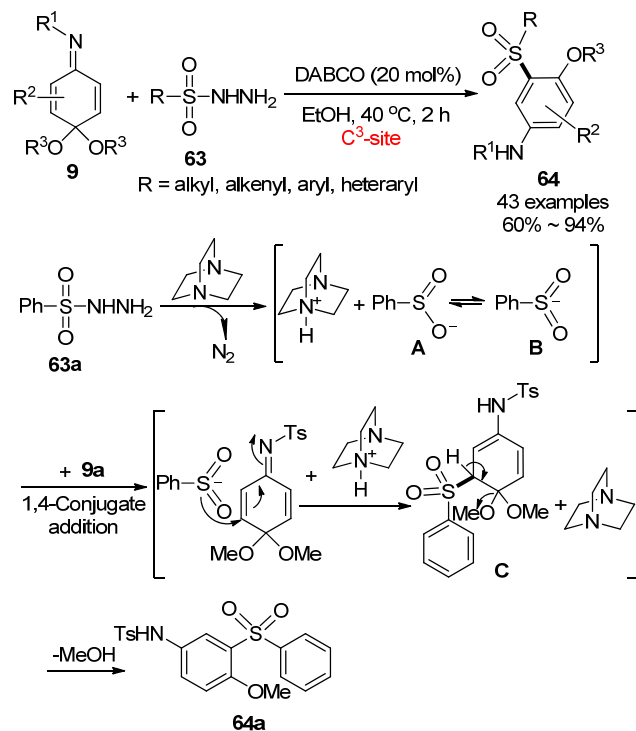
2019 年, 我们^[11]发展了三乙烯二胺(DABCO)催化醌亚胺单缩酮 C³-位点与磺酰肼的 1,4-加成反应, 发展了一种简洁高效合成有机砜分子的新方法, 合成了一系列芳基-烷基砜、芳基-芳基砜、芳基-烯基砜以及芳基-杂芳基砜分子. 其可能反应路径如下: 磺酰肼在三乙烯二胺催化作用下脱除一分子氮气形成中间体 **B**, 随后



图式 17 醌亚胺单缩酮 N-位点参与的反应

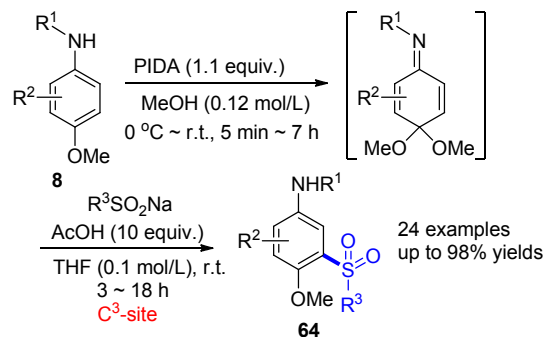
Scheme 17 Reaction involving N-site of quinone imine ketals

与醌亚胺单缩酮发生 1,4-共轭加成/醇消除反应得到产物(Scheme 18).

图式 18 醌亚胺单缩酮 C³-位点参与的 1,4-加成反应Scheme 18 1,4-Addition reaction involving C³-site of quinone imine ketals

几乎同时, Mhaske 课题组^[12]报道了醋酸催化醌亚胺单缩酮 C³-位点与磺酸钠的 1,4-加成反应, 发展了一种无金属催化区域选择性合成有机砜分子的新方法. 值得注意的是, 反应所涉及的醌亚胺单缩酮是由碘苯二乙

酸氧化对甲氧基苯胺衍生物 **8** 原位生成, 待反应完后只需经过萃取得到粗产物. 随后, 在醋酸催化作用下, 中间体醌亚胺单缩酮与磺酸钠发生 Michael 加成反应得到有机砜分子(Scheme 19).

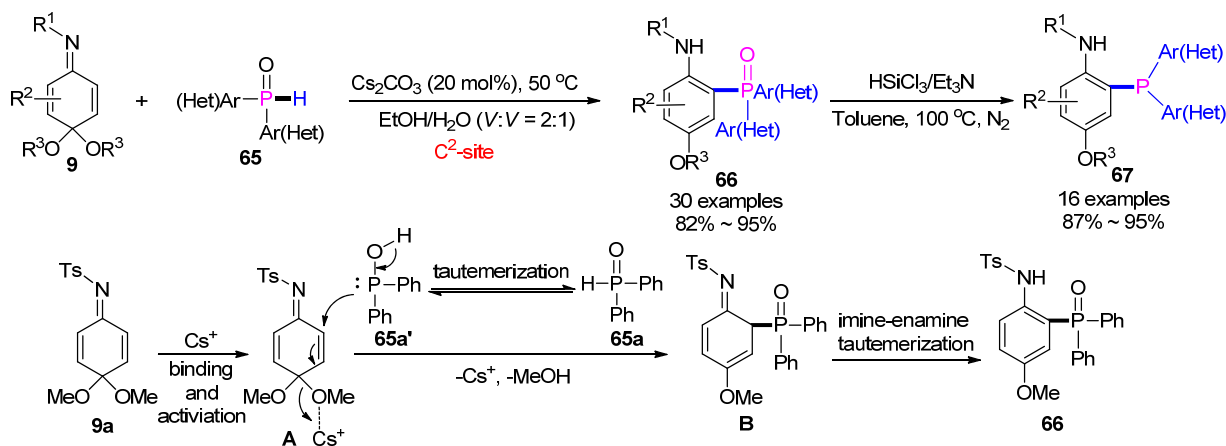
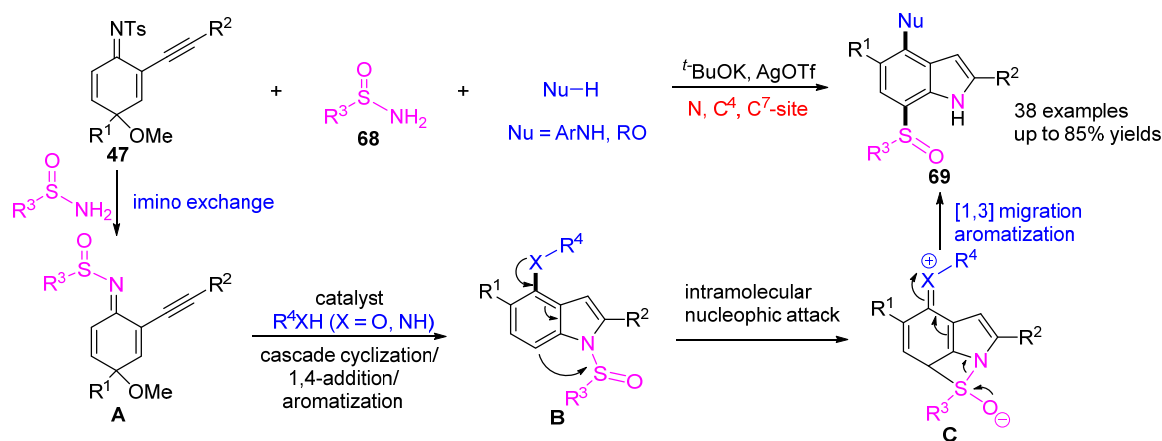
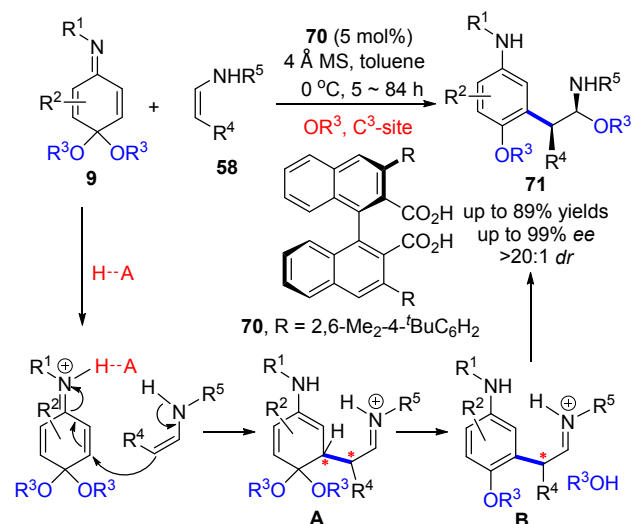
图式 19 醌亚胺单缩酮 C³-位点参与的 1,4-加成反应Scheme 19 1,4-Addition reaction involving the C³-site of quinone imine ketals

紧接着, 我们课题组^[13]报道了 Cs₂CO₃ 催化醌亚胺单缩酮 C²-位点与二级膦氧 **65** 的专一选择性 C—P 键偶联反应, 发展了一种简洁高效制备邻胺基三芳基膦氧衍生物 **66** 的新方法. 而且, 该类化合物被进一步还原得到邻胺基三芳基膦衍生物 **67**. 这两类分子在有机反应中常被用作催化剂和配体. 值得注意的是, 反应中 Cs⁺离子有可能通过 Cs⁺—O 键活化 C—O 键, 促使甲氧基离去从而使二级膦氧(互变异构体 **65a'**)进攻醌亚胺单缩酮 C²-位点(Scheme 20).

最近, 范仁华等^[14]在此前研究基础上进一步发展了 AgOTf 催化的 2-炔基醌亚胺缩酮、亲核试剂(芳基胺和烷基醇)三组分串联反应, 高效合成了一系列 4,7-双功能化吡啶衍生物 **69**. 值得注意的是, 该反应中 2-炔基醌亚胺缩酮首先与亚磺酰胺反应经历亚胺交换过程形成中间体 **A**, 随后在催化剂作用下中间体 **A** 与亲核试剂发生串联环化/1,4-加成/芳构化反应得到中间体 **B**, 紧接着受 C⁴-位点供电子效应影响中间体 **B** 发生分子内亲核反应, 由 C⁷ 原子进攻亚磺酰基硫原子得到中间体 **C**, 随后亚磺酰基发生 1,3-迁移得到目标产物(Scheme 21).

2.2 醌亚胺单缩酮在手性分子合成中的应用

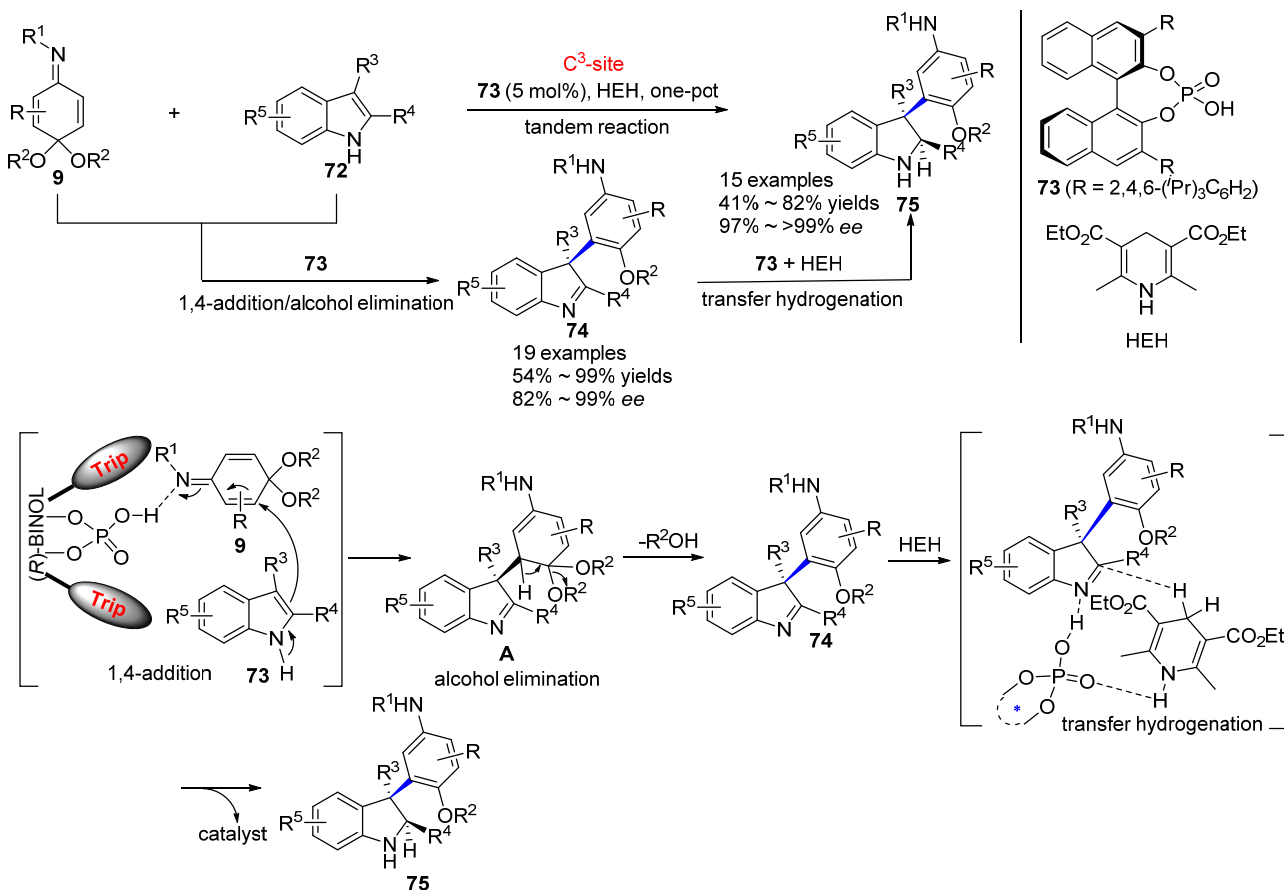
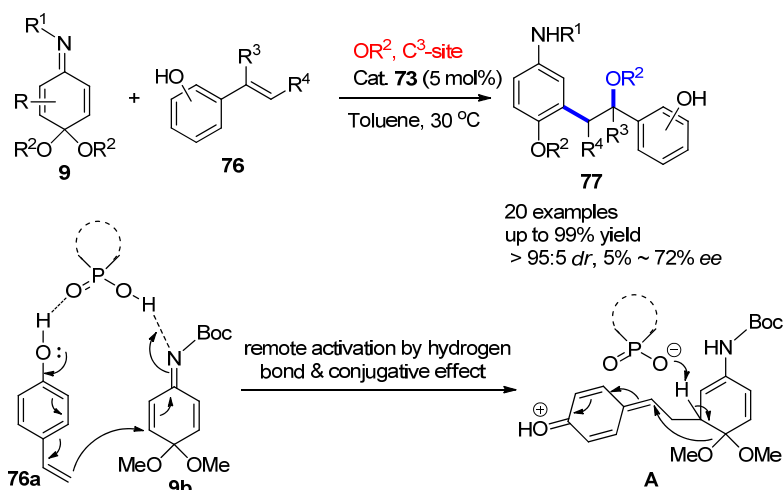
2013 年, Maruoka 研究组^[15]首次将醌亚胺单缩酮引入到不对称合成中, 利用手性 Brønsted 酸 **70** 催化醌亚胺单缩酮与烯基胺 **58** 的不对称 1,4-加成/烷氧基转移串联反应, 高立体选择性(对映选择性和非对映选择性)地得到了一系列 α-胺基-β-芳基醚化合物 **71**. 而且, 产物进一步转化能够得到手性 β-芳基胺和 α-芳基醚化合物. 值得注意的是, 该反应首次利用不对称合成策略实现了醌亚胺单缩酮 C³-/缩酮位点参与的串联反应(Scheme 22).

图式 20 酞亚胺单缩酮 C²-位点参与的 C—P 键偶联反应Scheme 20 C—P Bond coupling reaction involving C²-site of quinone imine ketals图式 21 2-炔基环己亚胺 N, C⁴, C⁷-位点参与串联反应Scheme 21 Cascade reaction involving N, C⁴, C⁷-sites of 2-alkynylcycloheximide图式 22 酞亚胺单缩酮 C³, 缩酮位点参与的不对称反应Scheme 22 Asymmetric reactions involving C³, ketal-sites of quinone imine ketals

石枫课题组^[16-17]利用酞亚胺单缩酮为有机合成子

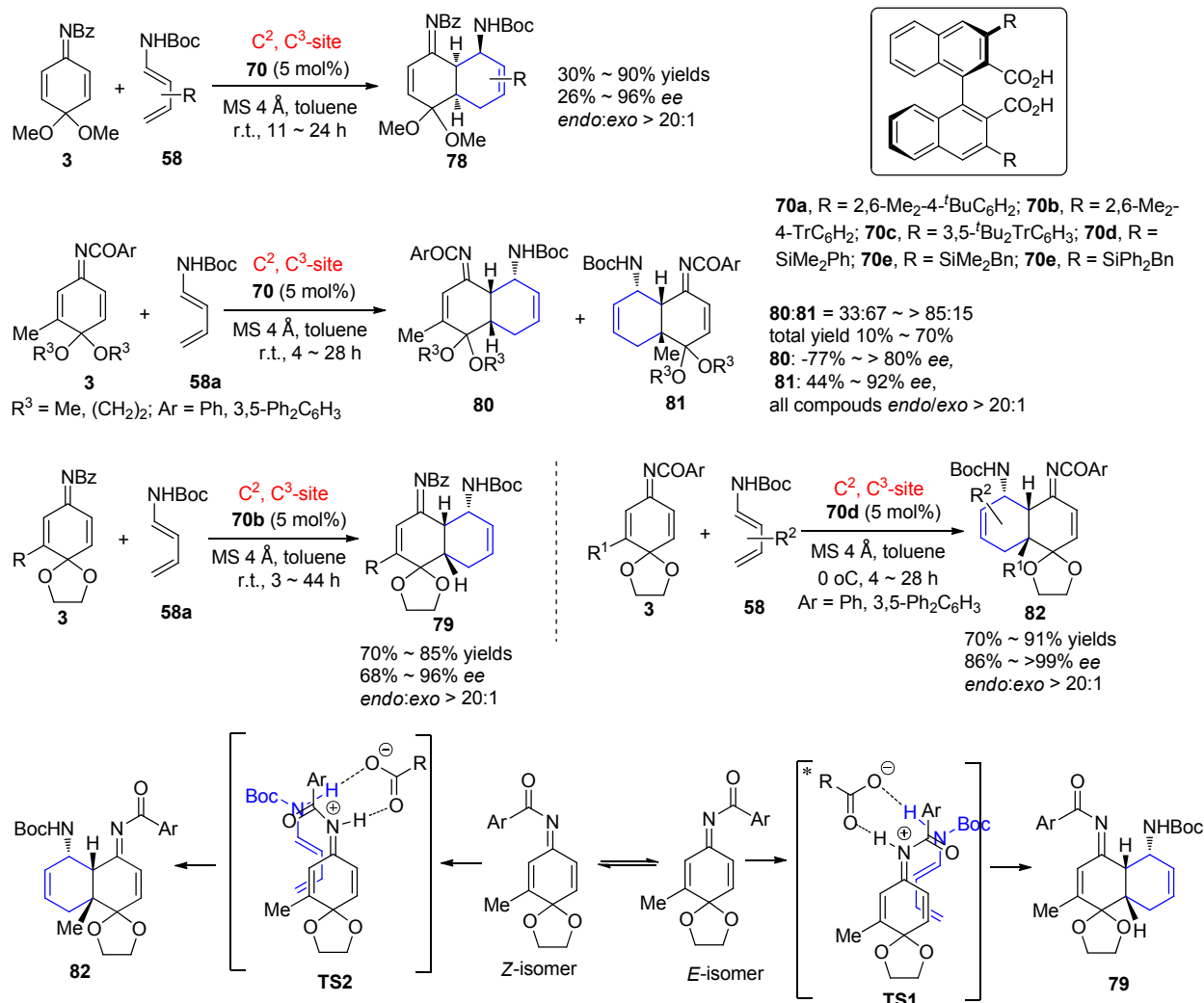
发展了多种不对称催化反应构建结构新颖和复杂的有机分子. 2014 年, 该课题组^[16]利用手性膦酸催化剂 **73** 催化酞亚胺单缩酮与 2,3-二取代吡咯 **72** 经历芳基化/去芳构化的串联反应, 高立体选择性地完成了两类吡咯衍生物 **74** 和 **75** 的合成. 值得注意的是, 该反应在手性膦酸催化作用下酞亚胺单缩酮与 2,3-二取代吡咯首先经历 1,4-加成/醇消除反应得到吡咯衍生物 **74**, 随后在 Hantzsch 酯(HEH)和手性膦酸催化作用下发生立体选择性转移氢化反应, 最终得到吡咯衍生物 **75** (Scheme 23).

同年, 石枫课题组^[17]进一步发展了手性/消旋膦酸催化剂 **73/54** 催化酞亚胺单缩酮与羟基取代苯乙烯的 1,4-加成/烷氧基转移串联反应, 合成了烯炔芳基化/烷氧基化产物 **77** (Scheme 24). 值得注意的是, 该反应能否顺利进行跟羟基所处位置有很大影响. 如果苯环上无羟基或羟基在苯环间位, 该反应无法进行. 如果羟基在苯环邻位或对位, 反应顺利进行并得到相应产物. 另外, 在手性膦酸 **73** 催化作用下, 产物的对映选择性不太理想(5%~72% ee).

图式 23 醌亚胺单缩酮 C³-位点参与串联反应Scheme 23 Tandem reaction involving C³-site of quinone imine ketals图式 24 醌亚胺单缩酮 C³, 缩酮位点参与的串联反应Scheme 24 Tandem reaction involving C³, ketal-sites of quinone imine ketals

2015 年, Maruoka 课题组^[18]报道了轴手性二羧基酸催化剂 **70** 催化醌亚胺单缩酮与二烯氨甲酸酯 **58** 的不对称 Diels-Alder 反应。值得注意的是, 在此之前一级/二级烷基取代醌类化合物未被应用于不对称 Diels-Alder 反应研究, 然而该类化合物在催化剂 **70** 催化作用下能够

与二烯氨甲酸酯发生不对称 Diels-Alder 反应。而且, 该方法能够使 3-烷基醌亚胺单缩酮中的反应位点从空间位阻小无取代 C=C 键位置转移到空间位阻大有烷基或炔基取代 C=C 键位置, 克服了空间位阻效应形成手性季碳中心(Scheme 25)。

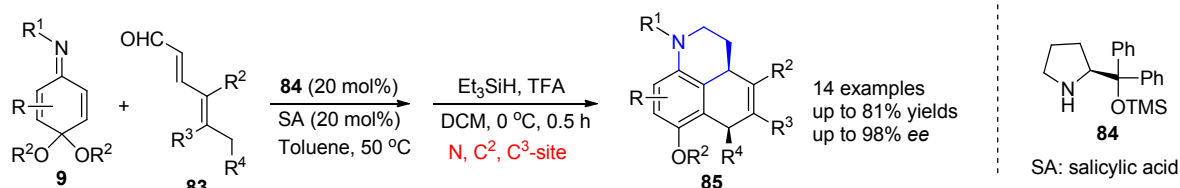


图式 25 醌亚胺单缩酮 C², C³-位点参与的 Diels-Alder 反应
Scheme 25 Diels-Alder reaction involving C², C³-sites of quinone imine ketals

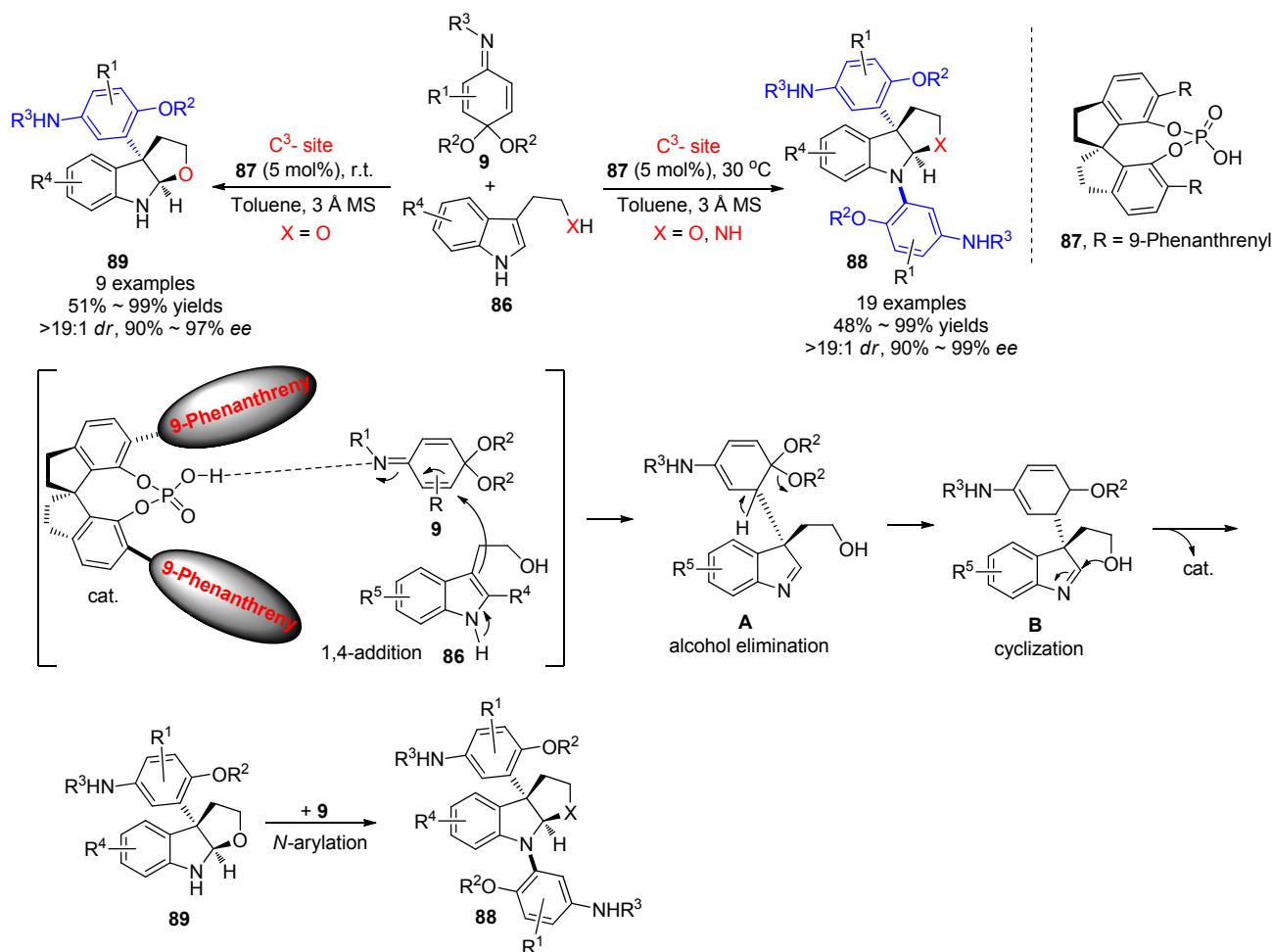
2016 年, 陈应春课题组^[19]发展了以脯氨酸硅醚 **84** 为催化剂和水杨酸(SA)作为酸添加剂的催化体系催化醌亚胺单缩酮与 2,4-二烯醛 **83** 的不对称 Diels-Alder 反应, 通过串联环化/还原/半胺化反应高立体选择性地合成了一系列手性三环苯并[*de*]喹诺酮类衍生物 **85** (Scheme 26).

2017 年, 石枫课题组^[20]报道了手性膦酸 **87** 催化醌亚胺缩酮与色胺/色醇 **86** 的不对称去芳构化串联反应,

高立体选择性地得到了 *N*,C³-位去芳构化产物 **88** 和 C³-位去芳构化产物 **89**. 值得注意的是, 反应中手性膦酸催化酞亚胺缩酮与色胺/色醇发生不对称 1,4-加成/醇消除/分子内环化反应生成产物 **89**, 随后快速与酞亚胺缩酮 C³-位反应得到 *N*-取代产物 **88**. 如果降低反应温度, 用注射泵缓慢将酞亚胺缩酮加入过量色胺中, 反应能够停留在产物 **89** 阶段(Scheme 27).



图式 26 醌亚胺单缩酮 N, C^2, C^3 -位点参与的 Diels-Alder 反应
Scheme 26 Diels-Alder reaction involving N, C^2, C^3 -sites of quinone imine ketals

图式 27 醌亚胺单缩酮 C³-位点参与的反应Scheme 27 Reaction involving C³-site of quinone imine ketals

3 总结与展望

综上所述, 醌亚胺单缩酮由于具有多官能团结构 (C=N、C=C 和缩酮等), 近年来在非手性/手性催化剂催化下被应用于构建结构新颖和复杂的有机分子。到目前为止, 国内外多个课题组围绕醌亚胺单缩酮展开的合成方法学研究主要集中于 N, C¹, C², C³, 缩酮一位点参与的反应, 而对于应用醌亚胺单缩酮构建活性药物分子研究甚少, 特别是将其应用于天然产物的合成研究未曾涉及。随着有机合成工作者研究的深入, 在各类手性催化剂催化作用下进一步探索醌亚胺单缩酮位点选择性反应并将其应用于构建活性药物分子或其骨架, 甚至将其应用于一些天然产物分子的合成将是今后研究的热点和具有挑战性的研究课题。

References

- (a) Milan, M.; Salamone, M.; Costas, M.; Bietti, M. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1984.
(b) Li, J.; Zhang, Z.; Wu, L.; Zhang, W.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Nature* **2019**, *574*, 516.
- (c) Lv, J.; Chen, X.; Xue, X.-S.; Zhao, B.; Liang, Y.; Wang, M.; Jin, L.; Yuan, Y.; Han, Y.; Zhao, Y.; Lu, Y.; Zhao, J.; Sun, W.-Y.; Houk, K. N.; Shi, Z. *Nature* **2019**, *575*, 336.
- (a) Chou, C.-T.; Swenton, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6898.
(b) Swenton, J. S.; Bonke, B. R.; Chen, C.-P.; Chou, C.-T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 51.
(c) Swenton, J. S.; Shih, C.; Chen, C.-P.; Chou, C.-T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2019.
(d) Swenton, J. S.; Bonke, B. R.; Clark, W. M.; Chen, C.-P.; Martin, K. V. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2027.
(e) Dalidowicz, P.; Swenton, J. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4802.
- (a) Kerr, M. A. *Synlett* **1995**, 1165.
(b) Banfield, S. C.; England, D. B.; Kerr, M. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3325.
(c) Banfield, S. C.; Kerr, M. A. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 131.
- Chuang, K. V.; Navarro, R.; Reisman, S. E. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1086.
- (a) Dohi, T.; Hu, Y.; Kamitanaka, T.; Washimi, N.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4814.
(b) Hu, Y.; Kamitanaka, T.; Mishima, Y.; Dohi, T.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5530.
- Wang, L.; Fan, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3596.
- Shu, C.; Liao, L.-H.; Liao, Y.-J.; Hu, X.-Y.; Zhang, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Zhang, X.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *21*, 4467.
- Jiang, F.; Zhang, Y.-C.; Sun, S.-B.; Zhou, L.-J.; Shi, F. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1283.
- Liao, L.-H.; Zhang, M.-M.; Liao, Y.-J.; Yuan, W.-C.; Zhang, X.-M.

- Synlett* **2015**, 26, 1720.
- [10] Liu, L.; Chen, K.; Wu, W.-Z.; Wang, P.-F.; Song, H.-Y.; Sun, H.; Wen, X.; Xu, Q.-L. *Org. Lett.* **2017**, 19, 3823.
- [11] Liu, T.; Liu, J.; Shen, X.; Xu, J.; Nian, B.; He, N.; Zeng, S.; Cheng, F. *Synthesis* **2019**, 51, 1365.
- [12] Halder, P.; Humne, V. T.; Mhaske, S. B. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1372.
- [13] Liu, T.; Li, Y.; Cheng, F.; Shen, X.; Liu, J.; Lin, J. *Green Chem.* **2019**, 21, 3536.
- [14] Li, X.; Li, L.; Wang, W.; He, Q.; Fan, R. *Org. Lett.* **2020**, 22, 823.
- [15] Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Takiguchi, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16010.
- [16] Zhang, Y.-C.; Zhao, J.-J.; Jiang, F.; Sun, S.-B.; Shi, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 13912.
- [17] Zhang, Y.-C.; Jiang, F.; Wang, S.-L.; Shi, F.; Tu, S.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 6143.
- [18] Hashimoto, T.; Nakatsu, H.; Maruoka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 4617.
- [19] Gu, J.; Xiao, B.-X.; Chen, Y.-R.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 296.
- [20] Ma, C.; Zhang, T.; Zhou, J.-Y.; Mei, G.-J.; Shi, F. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 12124.

(Zhao, C.)