基于金属催化 C—H 官能团化/脱芳构化反应的螺环构筑

李欢 崔秀灵*

(华侨大学生物医学学院 分子药物教育部工程研究中心 福建省分子医学重点实验室 厦门市海洋与基因药物重点实验室 福建省高校精准医学与分子诊断重点实验室 福建厦门 361021)

Constructions of Spirocycles Based on Metal-Catalyzed C—H Functionalization/Dearomatization Reaction

Li, Huan Cui, Xiuling*

(Engineering Research Centre of Molecular Medicine of Ministry of Education, Key Laboratory of Fujian Molecular Medicine, Key Laboratory of Precision Medicine and Molecular Diagnosis of Fujian Universities, Key Laboratory of Xiamen Marine and Gene Drugs, School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Xiamen, Fujian 361021)

螺环化合物因其在天然产物和药物分子中的广泛分布而备受化学家的青睐(图 1), 因此开发高效构筑含有螺环骨架的复杂分子的方法引起了合成化学家的广泛关注. 基于金属催化 C—H 键活化反应从简单起始原料出发, 以较短的合成步骤得到一些重要的杂环分子, 被证明是一种通用且便捷的路径. 同时, 过渡金属催化去芳构化反应被认为是将平面芳香环直接转化为具有三维螺环结构的最有效、最直接的策略之一^[1]. 尽管这两种策略在构筑相关重要框架中均取得了重大进展, 但

结合这两种高效策略进一步提高原子经济和步骤经济仍是一项艰巨而又极具吸引力的挑战.

2013 年西北大学化学与材料科学学院栾新军课题组^[2]开发了首例 Ru 催化连续 C—H 键裂解、炔烃迁移插入以及萘酚的去芳构化反应, 获得多种具有季碳中心的螺环分子, 该反应具有良好的产率和优秀的区域选择性, 且兼容多种重要官能团(Scheme 1). 随后, 陆续报道了 Rh、Pd 催化的各种取代酚类(萘酚、苯酚和芳杂酚)与炔烃的 C—H 活化/脱芳构化反应构筑螺环骨架. You 课题组^[3]引入手性配体, 实现了铑催化的不对称去芳构化反应, 合成手性螺环烯酮类化合物, 产率和 *er* 分别高达 98% 和 97 : 3, 并且对不对称炔烃具有优秀的区域选择性.

图 1 天然产物中包含有独特螺环骨架例子

Figure 1 Examples of unique spirocyclic skeletons in natural products

图式 1 钌催化萘酚脱芳构化

Scheme 1 Ru-catalyzed dearomatization of naphthols

2017 年, 栾新军课题组^[4]巧妙地将降冰片二烯(NBD)引入钌催化联芳苯酚与吗啡类化合物的反应体系, 成功地实现了间位 C—N 键的构筑和酚类化合物的去芳构化反应, 简便地构筑了复杂螺环(Scheme 2). 然后该小组进一步将反应拓展到咪唑类化合物的远程 C—

* Corresponding author. E-mail: cuixl@hqu.edu.cn. Published online January 20, 2020.

C 键偶联和芳构化反应(Scheme 3): 使用钯/降冰片烯(Pd/NBE)为协同组合催化剂, 2-芳基吲哚与溴代烷基炔为底物, 经 Catellani 型 C—H 烷基化反应、炔烃插入和吲哚去芳香化反应, 以优秀的化学选择性实现了分子间环化反应, 并以良好的收率和优异的官能团耐受性合成了多种包含螺环吲哚片段的五环分子^[5]。初步机理研究, 表明决速步中可能涉及到 C—H 键的裂解, 吲哚去芳香化过程可能是通过炔烃配位/插入和 β -氢化物消除的 Heck 类型途径进行的。

图式 2 钯催化的 C—H 胺化/苯酚脱芳构化

Scheme 2 Palladium-catalyzed C—H amination/phenol dearomatization

图式 3 钯/降冰片烯催化的 C—H 活化/吲哚脱芳香化

Scheme 3 Palladium/norbornene-catalyzed C—H activation/indole dearomatization Reaction

同年, 该课题组^[6]又实现了钯/降冰片烯(NBE)共同催化 1-溴-2-萘酚、芳基碘化物和炔烃三组分的螺环化反应。芳基碘化物在钯试剂作用下易发生自身偶联反应, 大大地限制了多组分反应物间的串联反应, 为解决这一棘手问题, 最近该课题组^[7]将链状炔烃植入到芳基碘化物的邻位, 进一步与邻/对溴芳基酚反应(Scheme 4)。首先, 芳基碘化物在 Pd(0)催化下实现炔烃的定向交叉偶联反应, 得到芳基/乙烯基环钯中间体 **A**, **A** 能够抑制芳基碘化物的自身偶联反应, 并与邻/对溴芳基酚偶联进一步形成联芳基中间体 **B**, 随后发生去芳构化反应, 从而实现[2+2+1]的螺环化。该反应与之前通过 Pd/NBE 协同催化反应相比, 具有体系简单(无需 NBE 和膦配体的参与)、效率高(高达 91%)以及避免了芳基碘化物自聚反

应等优点。值得一提的是, 作者在底物拓展中使用非芳基酚类化合物 2-(4-溴萘-1-基)乙酸乙酯进行底物范围考察, 以 89% 的收率得到去芳构化产物(Scheme 5)。

图式 4 链状炔烃与邻溴酚或对溴酚的定向螺环化

Scheme 4 Tethered alkyne-directed spiroannulation with *o*- or *p*-bromophenols

图式 5 溴萘 2 和 1a 之间的螺环化

Scheme 5 Spiroannulation of bromonaphthalene **2** and **1a**

总之, 基于金属催化 C—H 官能团化/去芳构化反应效率构筑螺环化合物是一种富有潜力与极具吸引力的方法。当前大多数工作只涉及到一些酚类化合物作为底物进行去芳构化。开发出更广阔的底物, 以更简单、更经济的方法来实现高效率、高立体选择性的去芳构化反应仍然具有很大的前景与挑战性。

References

- [1] Wu, W.; Zhang, L.; You, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 1570.
- [2] Nan, J.; Zuo, Z.; Luo, L.; Bai, L.; Zheng, H.; Yuan, Y.; Liu, J.; Luan, X.; Wang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17306.
- [3] Zheng, J.; Wang, S.; Zheng, C.; You, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4880.
- [4] Fan, L.; Liu, J.; Bai, L.; Wang, Y.; Luan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14257.
- [5] Bai, L.; Liu, J.; Hu, W.; Li, K.; Wang, Y.; Zuo, Luan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5151.
- [6] Wang, H.; Fang, L.; Liu, J.; Wang, Y.; Luan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2767.
- [7] Zuo, Z.; Wang, J.; Liu, J.; Wang, Y.; Luan, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 653.

(Zhao, C.)