可见光促进铜催化的唑类化合物不对称烷基化

李祥盛 刘 强*

(兰州大学化学化工学院 功能有机分子化学国家重点实验室 兰州 730000)

Enantioselective Alkylation of Azoles by Merging Visible Light and Copper Catalysis

Li, Xiangsheng Liu, Qiang*

(State Key Laboratory of Applied Organic Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

直接在杂芳烃酸性 C—H 键引入烷基, 是一种原子经济性高、步骤简单的合成方法, 其产物烷基化的杂芳烃在生物学、药学和材料学等领域具有重要应用. 近年来, 通过不饱和卤代烃在杂芳烃酸性 C—H 键上直接芳基化、烯基化和炔基化的研究已经取得了很好进展, 但杂芳烃的直接烷基化反应, 由于相应卤代烷烃在反应中容易发生诸如 β -H 消除、还原脱卤和自身偶联等副反应, 仍然具有一定的挑战性^[1]. 为解决上述问题, 一些利用贵金属催化和引入导向基的策略被用于提高卤代烃与杂芳烃交叉偶联的反应活性和选择性^[2].

铜盐廉价易得, 其配合物结构丰富多变, 具有独特的催化性能, 在金属催化和可见光催化领域备受关注. 2012年, Hu 课题组^[3]报道了利用铜配合物催化唑类化合物与苄基溴的偶联反应. 2016年, Ohmiya 课题组^[4]发现在铜(I)-氮杂卡宾配体的催化体系中可温和实现烯丙基膦对唑类化合物的对映选择性烯丙基化反应. 但铜催化下以苄溴为原料的唑类化合物不对称烷基化反应仍然亟待开发.

可见光催化为不对称催化的发展提供了新的机遇^[5]. 化合物经过光氧化还原循环等途径, 可在室温甚至低温下有效生成高活性物种, 使热反应中难以实现的不对称催化成为可能. Fu 课题组^[6]研究表明, 手性膦配体配位的铜(I)在可见光照射下能催化芳杂环 N—H 对三级卤代烃的不对称胺化反应. 这种无需额外光催化剂, 仅通过廉价铜盐和配体实现可见光不对称催化的策略, 虽然在合成中具备显著的高附加值, 但成功开发的体系寥寥可数.

中国科学院上海有机化学研究所张国柱课题组近年对铜催化高选择性反应进行了系列研究, 并且取得了许多优异成果^[7]. 该课题组在以往的研究中发现, 使用二苯胺基噁唑啉(BOPA)配体, 可以实现光诱导铜催化烯炔的烷基/芳基炔基化反应, 并且炔基的引入具有很高的对映选择性^[7b]. 他们推测, 光激发的手性阴离子, 即激发态的 N,N,N' -Cu 配合物, 可以在温和的条件下, 通过单电子还原活化烷基溴, 产生烷基自由基, 进而形成碳-碳键.

基于该课题组对铜催化领域的工作积累, 最近他们报道了一种可见光促进铜催化的方法, 实现了唑类化合物 2-位高效不对称烷基化^[8]. 在该工作中, 作者利用原位生成的 $[t\text{-BuCbzBox-Cu}]^+$ 络合物, 既作为光敏剂前体又作为手性催化剂, 专一地产生不对称烷基化唑类化合物.

作者选用苯并噁唑和(1-溴乙基)苯为底物进行条件筛选, 发现以二氯乙烷(DCE)作为溶剂, 使用 CuI 和 $t\text{-BuCbzBox}$ (**L3**)催化体系, $t\text{-BuOLi}$ 为碱, $-10\text{ }^\circ\text{C}$ 下蓝色 LED 灯照射 48 h, 以 75% 的核磁产率和 90% 的 *ee* 值得到偶联产物(Scheme 1). 其中铜盐、配体和碱是反应发生的必要条件, 可见光照射能促进产率大幅提高.

随后, 作者对反应的底物范围进行了考察(Scheme 2). 对于(1-溴乙基)苯衍生物的底物范围, 含有不同长度烷基链的底物以及链末端有不同取代基的底物, 都有良好的耐受性(**3a**、**3b**). 对于芳环上有不同取代基的苄溴类化合物而言, 众多底物都能以良好的收率和优秀的 *ee* 值得到产物, 邻甲基取代产物更是达到 99.4% *ee* 值.

* Corresponding author. E-mail: liuqiang@lzu.edu.cn. Published online January 8, 2021.

图1 光促铜催化唑类化合物不对称烷基化的最优条件

Scheme 1 Optimal reaction conditions of light-promoted copper-catalyzed enantioselective alkylation of azoles

图2 (1-溴乙基)苯衍生物的范围

Scheme 2 Scope of (1-bromoethyl)benzene derivatives

(**3c**~**3f**). 将苯环替代为萘环(**3g**)或芳杂环(**3h**), 也能得到很高 *ee* 值. 对于唑类化合物的底物范围, 作者尝试了吸电子基、给电子基取代的苯并噁唑(**3i**、**3j**)、萘并噁唑(**3k**)、苯并噁唑(**3l**)、噁唑(**3m**)以及 5-乙氧基羰基噁唑(**3n**)等, 这些底物都能以中等收率和良好甚至优秀的 *ee* 值得到偶联产物.

在机理探究中, 作者通过一系列氘代实验、自由基捕获实验及光谱学实验等, 提出了可能的反应历程 (Scheme 3): 在碱的作用下, 碘化亚铜和配体 **L** 作用原位形成 [LCu^I] (**A**) 配合物, 该配合物与 [Li⁺azole]⁻ 转金属

化生成 [LCu^I-azole]⁻Li⁺ (**B**), **B** 作为光催化剂被光照激发生成 [LCu^I-azole]^{-*}Li⁺ (**C**), 然后将电子传递给烷基溴化物得到 [LCu^{II}-azole][R[•]] (**D**), 后者通过对映选择性自由基捕获, 快速转变为手性 Cu^{III} 物种 **E**, 随后经还原消除得到产物.

图3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

综上所述, 张国柱课题组报道了在温和的条件下可见光促进的铜 CbzBox 配合物催化的唑类化合物 C—H 键的不对称烷基化反应. 该系统引入了将可见光光氧化还原催化剂同铜催化的 C—H 键的不对称官能化结合的概念: 单个的铜 CbzBox 配合物作为光和手性催化剂. 该策略具有专一的化学选择性和优异的立体选择性、温和的反应条件和良好的底物普适性, 为唑类化合物的不对称烷基化后修饰提供了潜在的方法.

References

- [1] Rudolph, A.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2656.
- [2] Ackermann, L.; Novak, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4966.
- [3] Ren, P.; Salihu, I.; Scopelliti, R.; Hu, X. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1748.
- [4] Ohmiya, H.; Zhang, H.; Shibata, S.; Harada, A.; Sawamura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 4777.
- [5] (a) Liu, Q.; Wu, L.-Z. *Natl. Sci. Rev.* **2017**, *4*, 359.
(b) Chen, Y.; Lu, L.-Q.; Yu, D.-G.; Zhu, C.-J.; Xiao, W.-J. *Sci. China: Chem.* **2019**, *62*, 24.
- [6] Kainz, Q. M.; Matier, C. D.; Bartoszewicz, A.; Zultanski, S. L.; Peters, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2016**, *351*, 681.
- [7] (a) Mo, X.-L.; Chen, B.; Zhang, G.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 13998.
(b) Zhang, Y.-J.; Sun, Y.-W.; Chen, B.; Xu, M.-C.; Li, C.; Zhang, D.-Y.; Zhang, G.-Z. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1490.
- [8] Li, C.; Chen, B.; Ma, X.-D.; Mo, X.-L.; Zhang, G.-Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 2130.

(Zhao, C.)