钯-催化芳香杂环烯炔的不对称环化异构化反应

赵 平 栾新军*

(西北大学化学与材料科学学院 教育部合成天然功能分子重点实验室 西安 710127)

Palladium-Catalyzed Enantioselective Heteroarenyne
Cycloisomerization Reaction

Zhao, Ping Luan, Xinjun*

(Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecule of the Ministry of Education,
College of Chemistry & Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127)

自然界中许多光学活性分子都含有高度官能化的碳环和杂环. 这些重要的结构特征, 往往是分子具有生物活性和特定功能所必需的, 为此合成化学家一直在寻找有效的方法来合成这些化合物^[1]. 1,*n*-烯炔的 *ene* 型环异构化反应能直接、有效地合成环状 1,4-二烯分子 (Scheme 1)^[2]. 此类方法是利用一些简单易得的底物制备一些具有复杂结构的环状化合物. 具有原子经济性高, 对环境友好的特点, 已成为了一种极具吸引力的合成方法. 自 1985 年 Trost 等^[3]开创性地报道了 1,6-烯炔的环异构化反应以来, 过渡金属(Ti、Co、Fe、Rh、Ru、Ni-Cr、Pd、Pt、Au)催化的烯炔环异构化反应得到了快速发展^[4], 并已广泛应用于天然产物的全合成^[5]. 同时, 在各种手性催化剂作用下, 反应能将 1,*n*-烯炔类底物高效转化为光学活性环状化合物.

图式 1 1,*n*-烯炔的 *ene* 型环异构化反应Scheme 1 Ene-type cycloisomerization of 1,*n*-enyne

最近, 以迁移插入策略打破芳香体系的不对称去芳构化反应备受关注^[6-8]. 目前, 利用芳香化合物的环内碳-碳双键为偶联片段, 不对称 Heck 反应、还原 Heck 反应以及 Heck 串联捕获反应已得到广泛研究. 然而, 利用 PdH-催化启动, 实现芳香环内碳-碳双键迁移插入及随后的 β -H 消除过程的去芳构化转化反应却一直没有报道. 如何准确、有效地实现该反应过程具有巨大挑战性. 近日, 浙江工业大学化工学院贾义霞课题组报道了

PdH-催化芳香杂环烯炔的不对称环异构化去芳构化反应, 实现了一系列螺环或并环吲哚啉衍生物的高对映选择性合成 (Scheme 2)^[9], 所得含氮杂环骨架结构广泛存在于天然产物中^[10]. 该方法不仅能利用简单易得的底物构建出结构复杂的多环吲哚啉分子, 同时还使环异构化反应得以进一步丰富和完善.

图式 2 含有螺环或并环吲哚啉结构的天然产物

Scheme 2 Selected natural products containing spiro- or fused-indoline scaffold

在金属钯催化下, *N*-或 C2-炔基支链取代吲哚底物, 先后经过分子间的氢钯化及分子内的 Heck 烯基化反应过程, 实现吲哚环内碳-碳双键的不对称去芳构化转化, 为螺环或并环吲哚啉类化合物的合成提供了一种便捷的方法 (Scheme 3). 该反应具有中等至较优的收率、良好的官能团兼容性以及优异的对映选择性. 作者首先以吲哚 C2 位带有炔基支链的形式 1,6-烯炔化合物为底物, 手性亚磷酸酯为配体, $\text{Ph}_3\text{CCO}_2\text{H}$ 为氢源, 通过不对

* Corresponding author. E-mail: xluan@nwu.edu.cn. Published online May 10, 2021.

图式 3 PdH-催化不对称芳香杂环烯炔的环化异构化

Scheme 3 PdH-catalyzed enantioselective heteroarenyne cycloisomerization

称芳香杂环烯炔环异构化反应获得手性的螺环吡啶啉结构产物, 其 *ee* 值最高可达 98%。随后, 作者进一步研究了吡啶 N 上带有炔基支链的形式 1,5-烯炔化合物的不对称环异构化反应。在以 (*S*)-*Bu*-PHOX 作为手性配体, $\text{NEt}_3 \cdot \text{HOTf}$ 为氢源的条件下, 反应以最高 98% 的 *ee* 值顺利转化为手性并环吡啶啉产物。基于实验结果, 作者提出该 1,5-烯炔环异构化反应可能经历烯炔的顺式氢钯化、烯基钯物种的 *E/Z* 异构化及分子内 Heck 串联反应过程, 实现吡啶的不对称去芳构化。为了验证反应中的负氢来源, 作者进行了氘代实验, 结果表明负氢可能来源于酸添加剂。

在成功实现 PdH 催化 *N*-炔基支链取代吡啶的不对称 1,5-芳香杂环烯炔去芳构环异构化反应后, 作者进一步研究了经典 1,5-烯炔化合物的不对称环异构化反应。结果表明, 在以 $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 为催化剂前体, 手性亚磷酸酯为配体, *BnOH* 为添加剂的条件下, *N*-乙基丙烯酰胺底物能以中等的收率和较优的对映选择性转化为 2-吡咯烷酮类化合物 (Scheme 4)。

综上所述, 作者以带有炔基支链的吡啶为底物, 发展了 PdH-催化芳香杂环烯炔的不对称环异构化反应。合成了一系列结构多样性的手性螺环或并环吡啶啉类化合物, 获得中等至良好的收率以及良好至优异的对映选择性, *ee* 值最高可达到 98%。随后, 作者进行了一系列转化实验。所得产物经氢化、还原、氧化、Baeyer-Villiger 重排以及 [3+2] 环加成反应等转化为相应的手

图式 4 *N*-乙基丙烯酰胺的不对称 1,5-烯炔环异构化反应Scheme 4 Enantioselective 1,5-enyne cycloisomerization of *N*-vinylpropiolamide

性含氮杂环化合物, 此过程中对映选择性得到良好的保持。

References

- [1] Fairlamb, I. J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1048.
- [2] Watson, I. D. G.; Toste, F. D. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2899.
- [3] Trost, B. M.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1781.
- [4] Michelet, V.; Toullec, P. Y.; Genêt, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4268.
- [5] Chen, Y.; Ding, Z.; Wang, Y.; Liu, W.; Kong, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 5273.
- [6] Zhuo, C.-X.; Zhang, W.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12662.
- [7] Zhuo, C.-X.; Zheng, C.; You, S.-L. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2558.
- [8] Zheng, C.; You, S.-L. *Chem* **2016**, *1*, 830.
- [9] Liang, R.-X.; Song, L.-J.; Lu, J.-B.; Xu, W.-Y.; Ding, C.; Jia, Y.-X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 7412.
- [10] Chong, K.-W.; Yeap, J. S.-Y.; Lim, S.-H.; Weber, J.-F. F.; Low, Y.-Y.; Kam, T.-S. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 3014.

(Cheng, F.)