氮杂环卡宾催化去对称化[4+1]/[4+2]环化反应的机理与选择性

郑汉良 薛小松*

(南开大学化学学院 天津 300071)

Mechanism and Selectivity of N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Desymmetrizing [4+1] and [4+2] Annulations

Zheng, Hanliang Xue, Xiao-Song*

(College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

与四个不同碳取代基相连的中心碳原子被称为全碳季碳手性中心. 全碳季碳中心广泛存在于天然产物、药物与生物活性分子中(图 1)^[1]. 在这些功能分子中, 手性季碳中心的绝对构型往往对生物活性或药效有显著的影响^[2], 因此发展高效的构筑手性季碳中心的方法具有重要意义. 去对称化反应是构筑含季碳手性中心化合物的重要方法之一^[3], 具有独特优势, 如: (a)理论上, 去对称化策略可以结合所有类型的不对称化反应实现, 普适性广; (b)无需经历难以发生的 C—C 构筑得到季碳中心, 缓解了位阻效应的影响, 由此避免了使用苛刻的反

应条件; (c)理论产率为 100%, 具有显著原子经济性. 因此, 近年来去对称化反应受到了广泛的关注.

氮杂环卡宾(N-heterocyclic carbene, NHC)催化的烯烃去对称化反应是近期的研究热点之一. 然而, 目前对这类反应的化学及对映选择性机制的理解较为匮乏. 近期, 郑州大学化学学院的蓝宇与魏东辉课题组对池永贵课题组发展的氮杂环卡宾催化不饱和醛/芳基二醛与 1,3-环戊烯二酮的[4+1]^[4]/[4+2]^[5]环化反应的机理进行了详细的理论计算研究^[6], 阐明了化学和对映选择性的来源(图 2), 为优化和开发新反应提供了理论基础. 早期的工作认为上述反应的化学选择性受 1,3-环戊烯二酮 1,2-质子迁移的控制. 1,3-环戊烯二酮加成后, 若不发生 1,2-质子迁移则发生[4+2]环化反应; 若发生 1,2-质子迁移则发生[4+1]环化反应. 然而, 蓝宇与魏东辉课题组的工作表明, 化学选择性是受反应中产生的 Breslow 中间体或 acylazolium 中间体所控制.

在 1,3-环戊烯二酮与烯醛的[4+2]环化反应机理中(图 2a), 底物 **1a** 首先与氮杂环卡宾催化剂反应形成 Breslow 中间体 **Int1**, 随后在大位阻二苯醌氧化剂(DQ)的作用下得到 acylazolium 中间体 **Int2**. 该中间体的 C_γ 位具有最强的亲核性, 因此首先发生 C_γ 对 1,3-环戊烯二酮的亲核进攻, 形成关键的 C_γ—C_{s1} 键, 得到中间体 **Int3**. 该步是立体控制步, 作者对立体控制过渡态的分析表明, 优势过渡态中的 C—H...O 与 π...π 作用是诱导立体选择性的关键. **Int3** 中 C_{s2} 对 C₁ 亲核进攻形成 C₁—C_{s2} 键完成[4+2]环化, 得到并环中间体 **Int4**, **Int4** 再经历数步得到产物 **1c** 并释放出催化剂.

而在 1,3-环戊烯二酮与邻苯二甲醛的[4+1]环化反

图 1 代表性的含全碳季碳手性中心的药物与天然产物
Figure 1 Representative natural products and drugs containing the all-carbon quaternary stereocenters

* Corresponding author. E-mail: xuexs@nankai.edu.cn. Published online May 18, 2021.

应机理中(图 2b), 作者揭示了 1,3-环戊烯二酮与 Breslow 中间体 **Int-a** 加成得到中间体 **Int-b** 后, 将经历一步快速的分子内 1,4-质子迁移(**TS-a**), 将 C_1 上羟基的质子转移至 1,3-环戊烯二酮的 C_{s2} 上, 得到中间体 **Int-c**. 计算表明, 不论是二异丙基乙胺(DIPEA)协助的 1,3-环戊烯二酮的 1,2-质子迁移过程, 还是形成 $C_{s2}-C_2$ 键通向[4+2]产物的过程, 均不如 1,4-质子迁移过程有利. 随后 **Int-c** 发生卡宾解离得到 **Int-d**, 该中间体在卡宾的协助下实现 $C_{s2}-C_1$ 的构筑, 最终得到产物 **2c**. 值得一提的是, 作者通过计算发现, 在无氧化剂存在条件下, [1,4]-质子迁移对于其它类型氮杂环卡宾催化剂也是最有利的反应

路径, 因此总能得到[4+1]环化产物. 这与实验现象相一致, 表明了该机理具有一定的普适性.

总之, 蓝宇与魏东辉课题组通过理论计算详细研究了氮杂环卡宾催化的不饱和醛/芳基二醛与 1,3-环戊烯二酮的去对称化[4+1]/[4+2]环化反应的机理, 阐明了化学与对映选择性来源, 为设计和开发相关的新反应奠定了理论基础. 我们期待在相关的机理研究工作的启发下, 更多高效、高选择性的氮杂环卡宾催化的去对称化环化反应被开发出来, 丰富构筑全碳季碳手性中心的工具箱, 进而促进新药研发.

图 2 (a)氮杂环卡宾催化的 1,3-环戊烯二酮与烯醛的去对称化[4+2]环化反应及机理, 以及(b)氮杂环卡宾催化的 1,3-环戊烯二酮与邻苯二甲醛的去对称化[4+1]环化反应及机理

Figure 2 (a) Mechanism of N-heterocyclic carbene-catalyzed desymmetrizing of [4+2] annulation of the enal with 1,3-cyclopentenedione, and (b) mechanism of N-heterocyclic carbene-catalyzed desymmetrizing [4+1] annulation of the aryldialdehyde with 1,3-cyclopentenedione

References

- [1] Quasdorf, K. W.; Overman, L. E. *Nature* **2014**, 516, 181.
- [2] Long, R.; Huang, J.; Gong, J.; Yang, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 1584.
- [3] Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7330.
- [4] Zhuo, S.; Zhu, T.; Zhou, L.; Mou, C.; Chai, H.; Lu, Y.; Pan, L.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 1784.
- [5] Zhu, T.; Liu, Y.; Smetankova, M.; Zhuo, S.; Mou, C.; Chai, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 15778.
- [6] Wang, X.; Li, S.-J.; Wang, Y.-N.; Wei, D.; Lan, Y. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2421.

(Cheng, F.)