Sadphos 促进的苯并三氮唑与 1,3-二烯的不对称串联脱氮 Heck/Tsuji-Trost 反应

李芸杉 唐叶峰*

(清华大学药学院 生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室 北京 100084)

Sadphos-Enabled Asymmetric Tandem Denitrogenative Heck/Tsuji-Trost Reaction of Benzotriazoles with 1,3-Dienes

Li, Yunshan Tang, Yefeng*

(Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry and Chemical Biology (Ministry of Education),
School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084)

过渡金属催化的不对称脱氮环加成反应是构建手性氮杂环化合物的有力工具^[1]. Fokin 课题组^[2]率先发展了手性 Rh 催化的 1,2,3-三氮唑与各种不饱和化合物的不对称脱氮环加成反应. Murakami 课题组系统性地研究了手性 Rh 或 Ni 催化的 1,2,3-三氮唑^[3]、1,2,3,4-四氮唑^[4]、1,2,3-苯并三氮唑^[5]与各种不饱和化合物的不对称脱氮环加成反应. 而关于 1,2,3-苯并三氮唑的不对称脱氮环加成反应研究至今鲜有报道. 近年来, 过渡金属催化的 1,2,3-苯并三氮唑脱氮气偶联和环化反应取得了重要进

展^[6], 为实现苯并三氮唑的不对称脱氮环加成反应奠定了基础. 2019 年, 复旦大学化学系张俊良课题组^[7]利用他们发展的 Sadphos 家族配体 PC-Phos, 实现了苯并三氮唑与联烯的不对称脱氮环加成反应. 在此基础上, 该课题组设想利用钯催化的 1,2,3-苯并三氮唑与 1,3-共轭二烯的不对称串联脱氮 Heck/Tsuji-Trost 反应来构建广泛存在于单萜类生物碱中的六氢吡唑类和二氢吡唑类骨架(Scheme 1)^[8]. 值得一提的是, 该类反应的消旋形式是由清华大学的唐叶峰课题组发现的^[9],

(A) Asymmetric ring-opening denitrogenative cycloaddition of precursor compounds (previous work)

(B) Asymmetric ring-opening denitrogenative cycloaddition of benzotriazoles (this work)

图式 1 不对称开环脱氮环加成化学

Scheme 1 Chemistry of asymmetric ring-opening denitrogenative cycloaddition

* Corresponding author. E-mail: yefengtang@tsinghua.edu.cn. Published online October 8, 2021.

但在如何实现其不对称反应和扩展底物多样性方面仍然存在诸多挑战。

张俊良课题组发展的手性叔丁基亚磺酰胺膦配体 **Sadphos** (Sulfonamide Phosphine 的简称) 具有非 C_2 对称性, 刚柔并济, 且兼具多种不同软硬配位原子的特点, 可分别作为单膦配体、N,P-配体、P,S-配体或 P,O-配体与多种不同价态的过渡金属采用灵活的配位模式结合, 是一类具有自适应性的手性配体。近期, 他们^[10]利用该类配体, 首次实现了催化的 1,2,3-苯并三氮唑与 1,3-共轭二烯的不对称串联脱氮 Heck/Tsuji-Trost 反应, 从而构建了一系列光学活性的六氢吡唑和吡啶啉化合物。

作者首先以 1,2,3-苯并三氮唑(**1**)和苯基取代的 1,3-环己二烯(**2**)为底物, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ 作为预催化剂, 筛

选了大量市售可得的手性配体, 但均效果不佳。随后他们又系统筛选了该课题组发展的手性叔丁基亚磺酰胺膦配体 **Sadphos**, 发现使用 **Xu1** 配体能够以 91% 的收率和 99% 的对映选择性得到产物 **3**。作者还发现改变膦配体骨架和取代基能够改变产物的绝对立体构型, 而 **Xu-Phos** 配体上的 R 取代基对于对映选择性影响不大 (Scheme 2)。

在获得最优条件后, 作者对该反应的底物适用范围进行了考察 (图 1)。在 **Xu1** 作为配体条件下, 无论是带有不同芳基取代基的 1,2,3-苯并三氮唑还是带有不同取代基的环状 1,3-二烯均能以高收率和高对映选择性发生反应得到相应的产物 **4~15**。而对于非环状 1,3-二烯底物, 作者采用 **PC3** 作为配体也能够很好地获得目标产

图式 2 反应条件优化
Scheme 2 Optimization of reaction conditions

图 1 底物适用性
Figure 1 Substrate scope

物 **16~18**. 另外, 该反应还可以应用于一些药物分子或天然产物的后期衍生化(化合物 **19** 和 **20**).

最后作者还对该反应的克级规模制备以及产物的后续衍生化进行了尝试, 并取得了良好的结果, 充分体现了该反应的实用性(Scheme 3).

图式 3 克级规模反应和产物衍生化

Scheme 3 Gram-scale reaction and derivatization of products

张俊良课题组报道的钯催化的 1,2,3-苯并三氮唑与 1,3-共轭二烯的不对称串联脱氮 Heck/Tsuji-Trost 反应体现出操作简单、条件温和、高化学选择性和对映选择性等优点, 同时具有广泛的底物适用范围和官能团兼容性, 为合成六氢吡啶类和二氢吡啶类骨架提供了一种新颖高效的合成方法, 在有机合成和药物化学中具有良好的应用前景.

References

- [1] Cabrele, C.; Reiser, O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10109.
- [2] Chuprakov, S.; Kwok, S. W.; Zhang, L.; Lercher, L.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18034.
- [3] Miura, T.; Nakamuro, T.; Liang, C.-J.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15905.
- [4] Nakamuro, T.; Hagiwara, K.; Miura, T.; Murakami, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 5497.
- [5] Yamauchi, M.; Morimoto, M.; Miura, T.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 54.
- [6] Wang, Y.; Wang, Z.; Tang, Y. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 693.
- [7] Zhang, P.-C.; Han, J.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 11444.
- [8] Wang, Y.; Xie, F.; Lin, B.; Cheng, M.; Liu, Y. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 14302.
- [9] Wang, Y.; Li, Y.; Fan, Y.; Wang, Z.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 11873.
- [10] Li, Y.-L.; Zhang, P.-C.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13010.

(Zhao, C.)