

N-杂环芳烃与炔烃的不对称去芳构化[3+2]环化反应

吴卓 郑超*

(中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

Enantioselective Dearomative [3+2] Annulation of N-Heteroarenes with Alkynes

Wu, Zhuo Zheng, Chao*

(State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

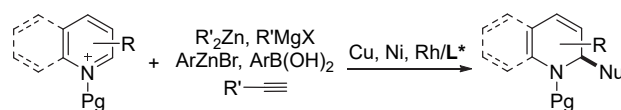
含氮脂杂环结构广泛存在于天然产物、药物分子以及生物活性分子中^[1]。目前这类分子的不对称合成已经得到了较多的关注,特别是 N-杂环芳烃的不对称去芳构化反应已成为获得相应脂杂环分子的一类重要方法^[2]。一般通过吡啶和喹啉的直接亲核加成反应实现其去芳构化是比较困难的;而相应的吡啶鎓盐和喹啉鎓盐则对 C2 位亲核加成反应表现出较高的活性,其去芳构化相对容易实现。例如,在 Cu、Ni 和 Rh 等金属盐和手性配体的作用下,有机金属试剂对吡啶或喹啉鎓盐的加成反应可以得到一系列含 N-杂环分子^[3-5](Scheme 1a)。在这些反应中,吡啶和喹啉鎓盐需要预先制备, N-保护基在反应之后也需要脱除,因而该方法的合成效率相对较低。因此,发展对吡啶和喹啉等缺电子 N-杂环芳烃的直接不对称加成去芳构化反应具有重要意义。

吡啶和喹啉同时也是 C—H 键活化反应中常见的导向基。吡啶/喹啉导向芳基 C—H 键活化形成的环金属物种可以与炔烃发生烯基化^[6]、[4+2]环化^[7]以及[2+2+2]环化^[8]等多种反应。最近,侯召民课题组^[9]利用手性茂基 Sc 催化剂实现了由喹啉导向芳基 C—H 键活化启动的去芳构化[3+2]环化反应(Scheme 1b)。

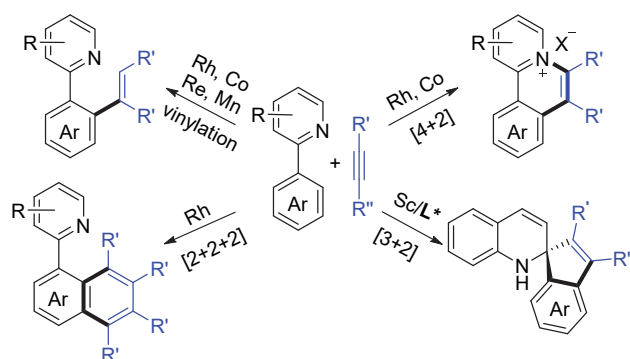
几乎在同一时间,浙江工业大学化学工程学院贾义霞课题组^[10]使用 Co 盐与手性膦配体实现了卤代 N-杂环芳烃与炔烃的不对称去芳构化[3+2]环化反应(Scheme 1c)。该反应以 Co 催化剂对 N-杂环芳烃中碳-卤键的氧化加成启动,所得芳基 Co 物种插入炔烃形成烯基 Co 物种,进而与 N-杂环芳烃的 C=N 键发生亲核加成或者迁移插入实现去芳构化,最后质解得到手性的螺环化合物。

值得注意的是,该反应的成环方式不同于一般由 Co 催化 C—H 键活化启动的环化反应(Scheme 1b),尽管两者经历的中间体是相似的。

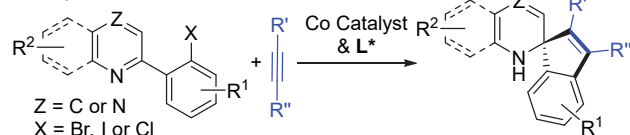
(a) Asymmetric dearomative nucleophilic addition of pyridinium/quinolinium salts



(b) Precedent transformations of 2-arylpyridines with alkynes



(c) This work: Asymmetric [3+2] annulation of N-heteroarenes with alkynes

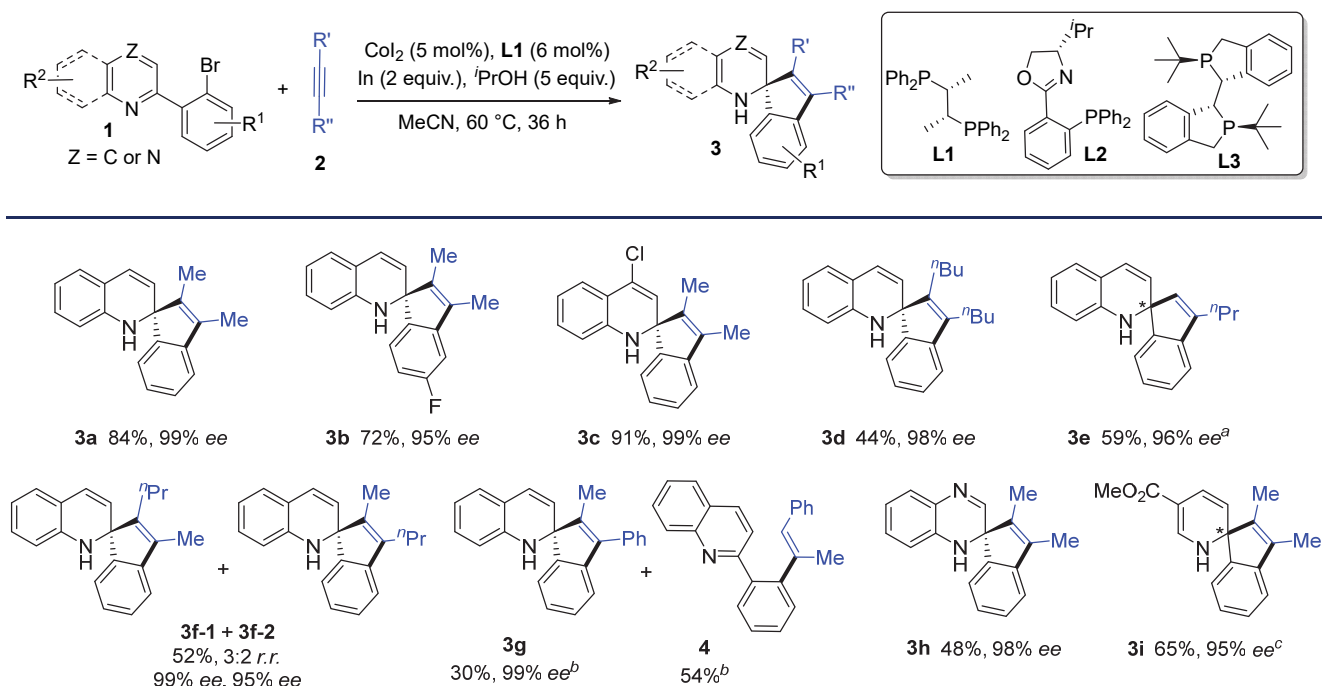


图式 1 过渡金属催化的缺电子 N-杂环芳烃的转化
Scheme 1 Transition-metal-catalyzed transformations of electron-deficient N-heteroarenes

* Corresponding author. E-mail: zhengchao@sioc.ac.cn. Published online March 7, 2022.

表 1 2-芳基喹啉、2-芳基喹啉及 2-芳基吡啶的去芳构化[3+2]环化反应

Table 1 Dearomative [3+2] annulation reactions of 2-arylquinolines, 2-arylquinoxaline and 2-arylpyridine



^a L2 instead of L1 and without ^tPrOH; ^b At 80 °C; ^c CoBr₂ (5 mol%), L3 (6 mol%), In (3 equiv.), ^tBuOH (10 equiv.), 80 °C, 12 h.

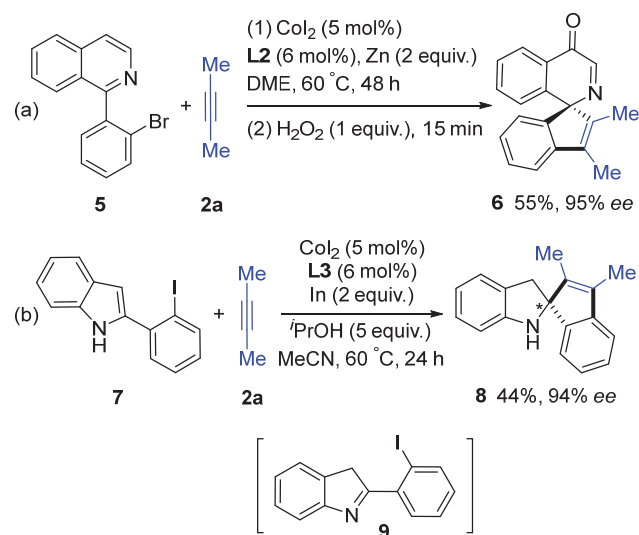
首先, 研究人员对喹啉衍生物与内炔的反应条件进行了考察(表 1). 发现以 CoI₂ 为催化剂, 手性双膦 L1 为配体, In 粉为还原剂, ^tPrOH 为质子源, 在乙腈溶剂中 60 °C 下反应, 能以中等到优秀的收率(最高 95%)和优异的对映选择性(最高 99% ee)得到目标螺环产物 3a~3d. 末端炔烃也可以顺利地发生反应得到 3e. 非对称取代的 2-己炔参与反应将会产生一对区域异构体 3f-1 和 3f-2. 1-苯基丙炔参与的反应则得到环化产物 3g 以及烯基化产物 4; 二苯基乙炔的反应只能获得烯基化产物. 除喹啉衍生物之外, 喹啉衍生物也能够与 2-丁炔顺利反应, 以 48% 的收率和 98% ee 生成 3h. 吡啶衍生物同样可以与炔烃反应获得相应的环化产物 3i.

异喹啉底物 5 与炔烃的反应可以在 L2 作为配体的条件下发生, 但是直接环化的产物不稳定. 通过 H₂O₂ 进一步氧化得到酮类化合物 6 (55% 收率, 95% ee, Scheme 2a).

2-芳基吲哚衍生物 7 也可以在手性双膦配体 L3 的存在下参与和炔烃的环化反应, 以 44% 收率和 94% ee 生成螺二氢吲哚 8 (Scheme 2b). 但是 *N*-甲基吲哚在同样的条件下不能发生反应, 因此作者推测该反应可能经历了亚胺中间体 9.

贾义霞课题组报道了一种 Co 催化 *N*-杂环芳烃与炔烃的不对称去芳构化[3+2]环化反应. 该反应使用了易得的钴盐和手性膦配体组成的催化体系, 反应条件温

和, 可以制备一系列含有螺环结构和季碳手性中心的二氢喹啉、二氢喹啉、二氢吡啶、二氢异喹啉和二氢吲哚衍生物. 反应具有中等至优秀的收率和优异的对映选择性.



图式 2 异喹啉及吲哚衍生物的去芳构化[3+2]环化反应
Scheme 2 Dearomative [3+2] annulation reactions of isoquinoline and indole derivatives

References

- [1] Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 445.
- [2] Jia, J.; Hu, F.; Xia, Y. *Synthesis* **2022**, *54*, 92.

- [3] Fernandez-Ibanez, M. A.; Macia, B.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9339.
- [4] Sun, Z.; Yu, S.; Ding, Z.; Ma, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9300.
- [5] Robinson, D. J.; Spurlin, S. P.; Gorden, J. D.; Karimov, R. R. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 51.
- [6] Gao, K.; Lee, P.-S.; Fujita, T.; Yoshikai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12249.
- [7] Prakash, S.; Muralirajan, K.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 1844.
- [8] Zheng, J.; You, S.-L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8204.
- [9] Lou, S.-J.; Luo, G.; Yamaguchi, S.; An, K.; Nishiura, M.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20462.
- [10] Yang, P.; Wang, Q.; Cui, B.-H.; Zhang, X.-D.; Liu, H.; Zhang, Y.-Y.; Liu, J.-L.; Huang, W.-Y.; Liang, R.-X.; Jia, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 1087.

(Cheng, F.)