

手性 Brønsted 酸催化的炔酰胺活化不对称去芳构化反应

张文昭 罗三中*

(清华大学基础分子科学中心 北京 100084)

Catalytic Asymmetric Dearomatization (CADA) through Activation of Ynamide by Chiral Brønsted Acids

Zhang, Wenzhao Luo, Sanzhong*

(Center of Basic Molecular Science, Tsinghua University, Beijing 100084)

手性 Brønsted 酸是一类广泛使用的有机小分子催化体系。手性磷酸是其中一种最具代表性催化体系, 具有广谱适用性^[1]。手性 Brønsted 酸催化的反应中, 在无金属参与的情况下反应物多为亚胺或羰基化合物, 而鲜有直接活化多重碳碳键的报道。这是由于亚胺或羰基化合物易被手性 Brønsted 酸质子化, 然后通过氢键作用形成较为稳定且具有一定刚性的手性中间体, 从而实现对其选择性控制^[2]; 而烯烃或炔烃经质子化后则产生碳正离子, 与手性 Brønsted 酸通过离子对相互作用结合, 这种作用力相对较弱, 因此实现其立体选择性控制具有较高的挑战性^[3]。此外, 尽管手性 Brønsted 酸活化碳碳双键的不对称催化反应已有少量报道^[2-5], 直接对碳碳叁键进行活化的反应仍尚未实现。

炔酰胺是一类在有机合成中广泛使用的多用途反应试剂, 可用于高效合成含氮杂环等多种含有氮原子的有机化合物^[6]。尽管已有大量炔酰胺相关研究, 不对称催化的炔酰胺转化反应过程仍然尚未被充分实现; 同时无金属参与的炔酰胺转化反应报道相对较少。2019 年, 厦门大学化学化工学院叶龙武研究组^[7]利用手性 Brønsted 酸催化, 实现了炔酰胺的动力学拆分反应。近期, 他们和浙江大学化学系洪鑫课题组合作, 首次实现了手性质子酸对炔键的不对称活化转化^[8]。

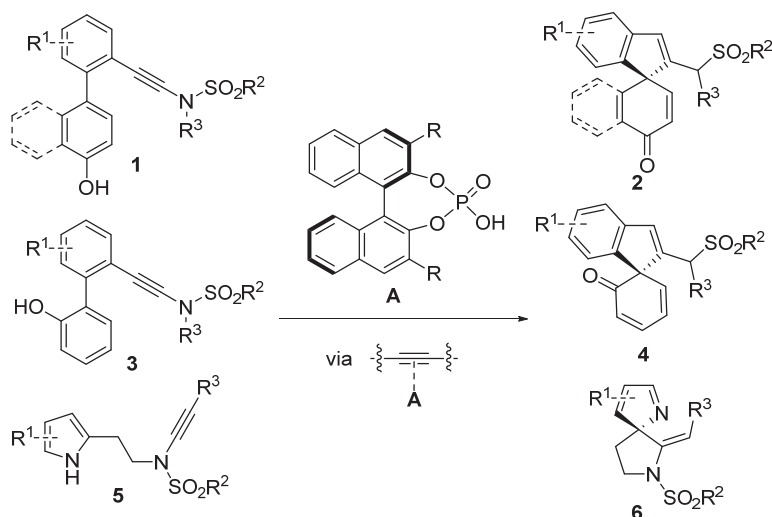
该研究团队利用手性磷酸催化剂直接活化炔烃的反应策略, 实现了无金属参与的萘酚炔酰胺、苯酚炔酰胺以及吡咯炔酰胺的去芳构化反应, 合成了一系列具有不对称季碳中心的手性螺环烯酮化合物和手性螺环二氢吡咯化合物(Scheme 1)。该反应具有良好的反应效果,

产率和选择性十分优秀, 同时具有操作简便、原子经济性高及底物范围广泛的优势。

通过一系列筛选, 作者选取了手性磷酸 **A1** 作为催化剂, 乙醚作为溶剂, 在 -20 °C 条件下能够高效实现萘酚炔酰胺或苯酚炔酰胺 **1** 的去芳构化反应(Scheme 2)。反应的官能团耐受性好, 炔酰胺部分能够兼容不同磺酰基、烷基和芳基, 而且对于带有不同电性的取代基的底物, 产率基本均在 90% 以上, *e.r.* 值最高可达 99 : 1。对于苯酚炔酰胺 **3**, 作者发现在 25 °C 下使用手性磷酸 **A2** 即可高效催化该化合物的不对称转化, 同样具有出色的反应效果。使用磷酸催化剂 **A3** 的情况下, 该反应可用于吡咯炔酰胺 **5** 的不对称转化反应, 高效得到具有高对映选择性的手性螺环二氢吡咯化合物 **6**。值得一提的是, 作者通过一系列衍生化可将化合物 **6a** 转化为 **9a**, 其螺环内酰胺骨架广泛存在于具有生物活性的有机分子中。随后作者还进行了较为详细的密度泛函理论(DFT)计算, 结果表明手性磷酸与底物形成的中间体中存在离子对和氢键的双重作用, 提升了中间体的稳定性。而在决定产物构型的碳碳键形成步骤中生成两种不同构型产物过渡态的吉布斯自由能差为 12.54 kJ/mol, 支持了实际的实验结果。

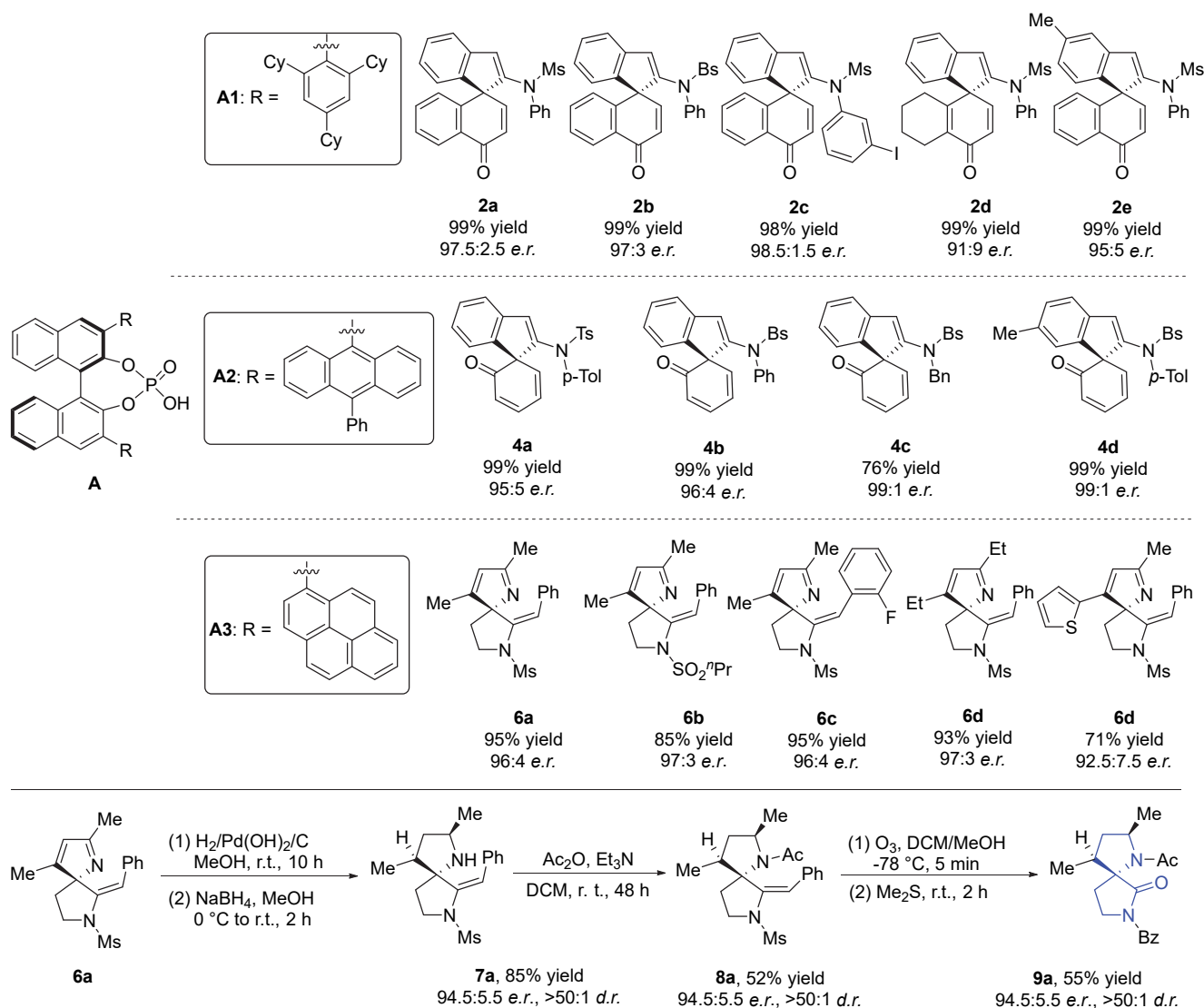
综上, 叶龙武课题组和洪鑫课题组成功实现了手性 Brønsted 酸直接活化炔烃的不对称转化反应, 高效合成了具有高对映选择性的可转化为具有生物活性分子骨架的手性螺环化合物, 代表了手性磷酸催化和炔酰胺化学的新进展。

* Corresponding author. E-mail: luosz@mails.tsinghua.edu.cn. Published online May 16, 2022.



图式 1 手性磷酸催化的去芳构化反应

Scheme 1 Chiral phosphoric acid catalyzed dearomatization reaction



图式 2 代表性产物和衍生化

Scheme 2 Representative products and derivatization

References

- [1] Maji, R.; Mallojjala, S. C.; Wheeler, S. E. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1142.
- [2] Shapiro, N. D.; Rauniyar, V.; Hamilton, G. L.; Wu, J.; Toste, F. D. *Nature* **2011**, *470*, 245.
- [3] Kikuchi, J.; Terada, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8458.
- [4] Terada, M.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 292.
- [5] Tsuji, N.; Kennemur, J. L.; Buyck, T.; Lee, S.; Prévost, S.; Kaib, P. S. J.; Bykov, D.; Farès, C.; List, B. *Science* **2018**, *359*, 1501.
- [6] Lynch, C. C.; Sripada, A.; Wolf, C. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8543.
- [7] Zhou, B.; Zhang, Y.-Q.; Zhang, K.; Yang, Y.-M.; Chen, Y.-B.; Li, Y.; Peng, Q.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L.; Ye, L.-W. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3234.
- [8] Zhang, Y.-Q.; Chen, Y.-B.; Liu, J.-R.; Wu, S.-Q.; Fan, X.-Y.; Zhang, Z.-X.; Hong, X.; Ye, L.-W. *Nat. Chem.* **2021**, *13*, 1093.

(Zhao, C.)