

钴催化苯甲酰胺与炔烃的不对称[4+2]环化合成 C-N 轴手性异喹啉酮

王 芬 李兴伟*

(陕西师范大学化学化工学院 西安 710062)

Cobalt-Catalyzed Enantioselective [4+2] Annulation of Benzamides and Alkynes to Synthesize C-N Axially Chiral Isoquinolinones

Wang, Fen Li, Xingwei*

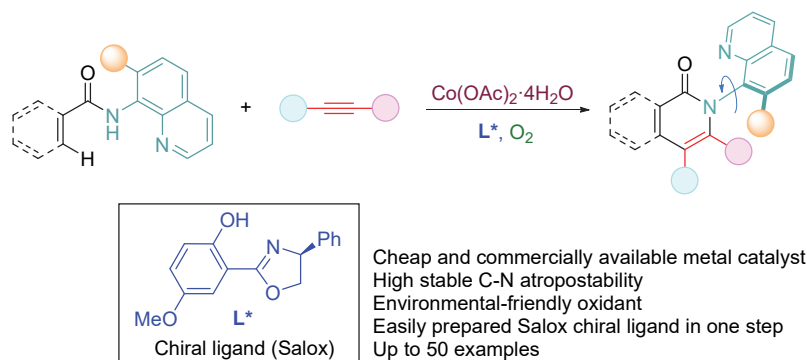
(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062)

轴手性化合物在手性配体、有机催化和药物化学中具有重要的应用,并且广泛存在于生物活性分子中^[1-2].其中,C-C 联芳基轴手性化合物的合成研究已经得到了长足的发展,而 C-N 轴手性化合物的不对称合成研究则相对较少,其原因主要在于 C-N 手性轴通常有着较低的阻转稳定性,从而导致该类化合物的不对称合成极具挑战性.目前,在用 Pd、Rh、Ir 等^[2]贵金属催化剂通过 C-H 官能化构建 C-N 轴手性化合物方面已经取得了一些进展,但从可持续性角度来看,并不理想.最近,地球上储量丰富、毒性更小的 3d 过渡金属钴催化剂已经成功地用于不对称 C-H 官能化反应中,但是在这些反应中通常需要使用手性酸^[4]、手性氮杂环卡宾^[5]或茂基的联萘骨架^[6]等复杂配体.因此,开发多功能的手性配体与廉价的钴盐催化体系实现不对称 C-H 官能化仍然是一项巨大的挑战.

近日,郑州大学化学与分子工程学院牛俊龙/宋毛

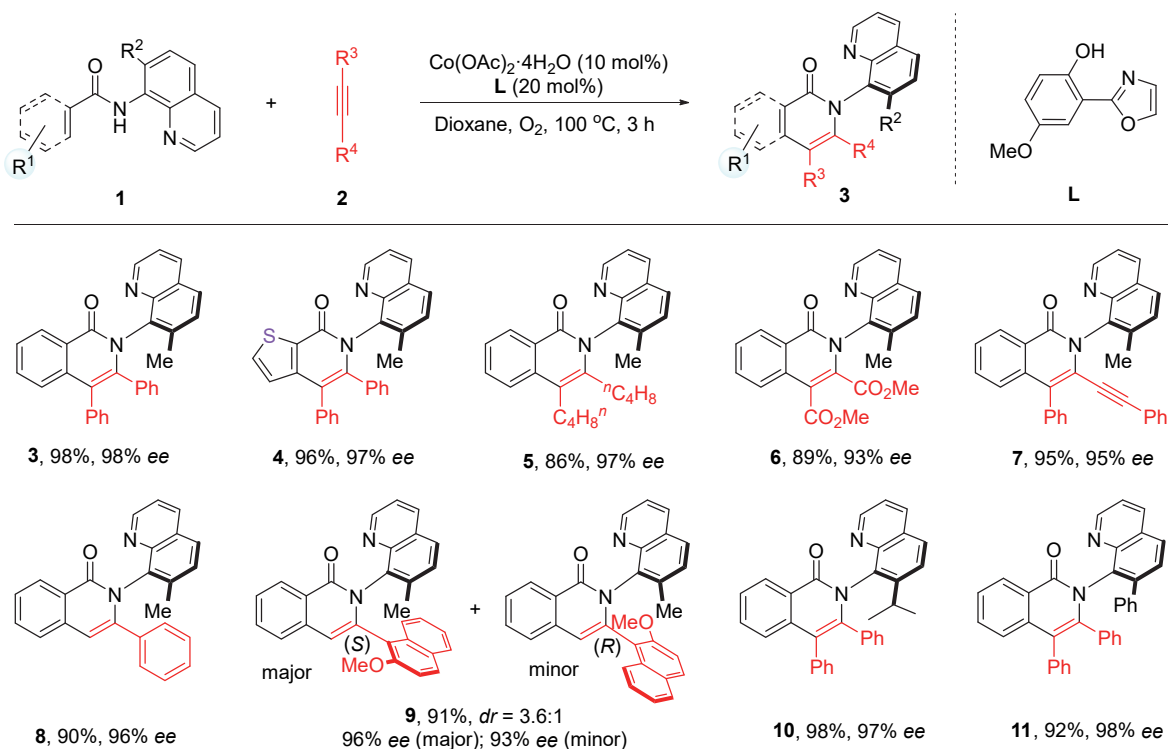
平课题组^[7]设计了一种新的 Salox 配体,以水合 $\text{Co}(\text{OAc})_2$ 作为催化剂, O_2 作为氧化剂,经不对称碳氢键活化/环化反应,以优异的收率和对映选择性构建了一系列异喹啉酮类轴手性化合物(Scheme 1).

该研究团队利用水杨酸和氨基醇一步合成了新的 Salox 配体,在反应条件优化过程中发现 Salox 配体上的羟基对反应的转化和对映选择性影响较大.该反应具有宽泛的底物范围,内炔、端炔以及非对称的炔都能以较为优异的产率、对映选择性和区域选择性得到目标产物(Scheme 2).同时,芳基、杂环以及 7-甲基-8-喹啉基的苯甲酰胺也能较好地参与反应.值得注意的是,以 1-乙炔基-2-甲氧基萘作为偶联试剂,能以 3.6:1 的非对映选择性和优异的对映选择性同时构建两个相邻的 C-C 和 C-N 轴(产率 91%, 96% 和 93% ee).几乎同时,史炳锋课题组^[8]报道了 Co/Salox 催化的间位带有炔基的 N-喹啉基的苯甲酰胺的分子内碳氢环化,实现了相邻的 C-C



图式 1 C-N 轴手性异喹啉酮的合成
Scheme 1 Synthesis of C-N axially chiral isoquinolinones

* Corresponding author. E-mail: lixw@snnu.edu.cn. Published online December 8, 2022.



图式2 异喹啉酮的底物范围
Scheme 2 Scope of chiral isoquinolinones

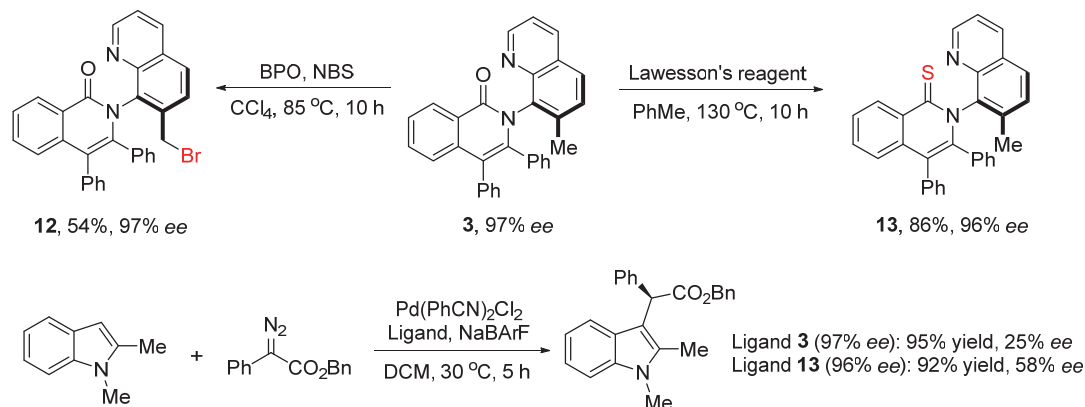
和 C-N 轴的构建。

为了进一步了解该产物中 C-N 轴手性化合物的性质,测定了几种具有代表性的异喹啉酮化合物的转动能垒和半衰期,发现产物具有较高的转动能垒,在 25 °C 时半衰期可长达 10^7 年或更长。

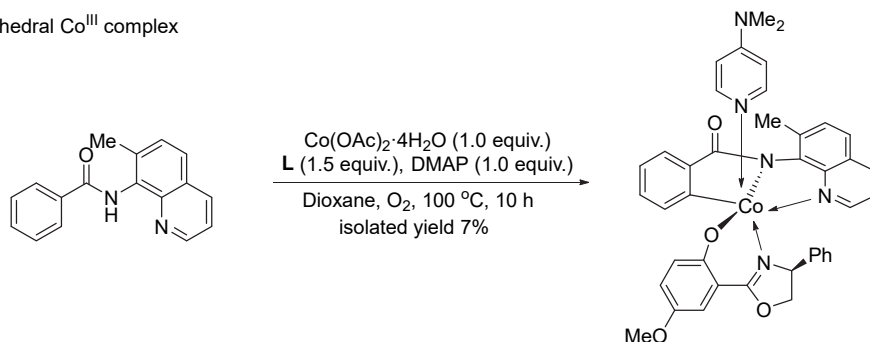
随后,研究了反应的实用性和产物用途。将产物 3 进行放大量实验和衍生化实验,均获得了优异的收率,对映选择性也均能保持(Scheme 3)。将产物 3 和衍生产物 13 分别应用于钯催化的重氮与吲哚的偶联反应中,获得了中等的对映选择性。这些结果表明,该类新型的异喹啉酮轴手性化合物在不对称反应中有望得到更为

广阔的应用。

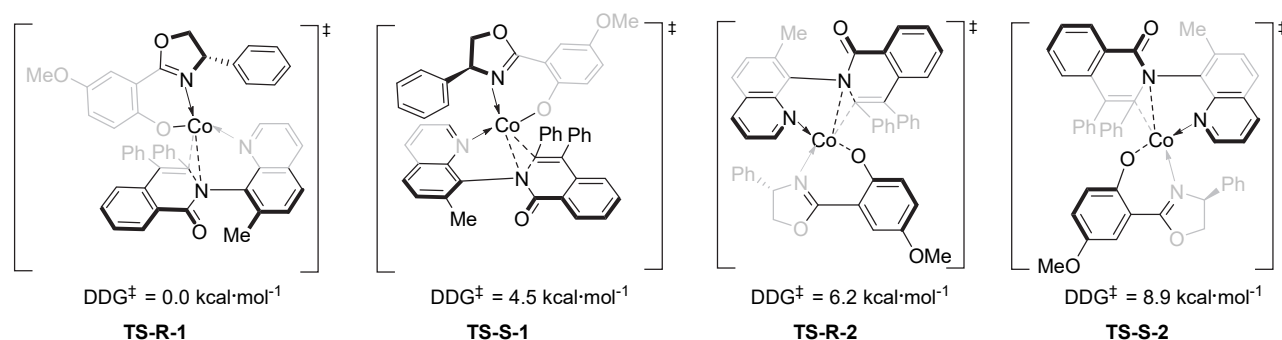
为了深入研究该不对称催化体系的反应机理,利用 *N*-喹啉苯甲酰胺与水合醋酸钴催化剂合成了八面体的三价钴络合物中间体(Scheme 4a)。基于实验结果和理论计算,提出了可能的反应机理,反应先经历螯合辅助的碳氢键活化后得到三价钴中间体,接着发生炔烃插入形成七元环钴中间体,然后还原消除得到最终的轴手性异喹啉酮产物,作者认为形成 C—C 键的还原消除步骤是反应立体控制步骤,这也与理论计算结果相吻合(Scheme 4b)。



图式3 产物的衍生化和应用
Scheme 3 Derivatization and application of products

(a) Octahedral Co^{III} complex

(b) Reductive elimination of possible Co(III) species (DFT studies)



图式 4 反应立体决定步骤及机理

Scheme 4 Stereo-determining steps and mechanistic considerations

综上所述, 牛俊龙和宋毛平课题组报道了水合醋酸钴催化的苯甲酰胺与炔烃的不对称[4+2]环化反应, 在易于制备的新型 Salox 配体的作用下, 以 O₂ 作为氧化剂, 以较为优异的收率、对映选择性和区域选择性得到一类高附加值的异喹啉酮轴手性化合物, 这为廉价金属催化的不对称碳氢官能化的发展提供了新的思路。

References

- [1] Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418.
- [2] Liao, G.; Zhou, T.; Yao, Q.-J.; Shi, B.-F. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8514.
- [3] Newton, C. G.; Wang, S. G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.
- [4] Liu, Y.-H.; Xie, P.-P.; Liu, L.; Fan, J.; Zhang, Z.-Z.; Hong, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 19112.
- [5] Jacob, N.; Zaid, Y.; Oliveira, J. C. A.; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *144*, 798.
- [6] Ozols, K.; Jang, Y.-S.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5675.
- [7] Si, X.-J.; Yang, D.; Sun, C.-C.; Wei, D.; Song, M.-P.; Niu, J.-L. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 709.
- [8] Wang, B.-J.; Xu, G.-X.; Huang, Z.-W.; Wu, X.; Hong, X.; Yao, Q.-J.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208912.

(Cheng, F.)