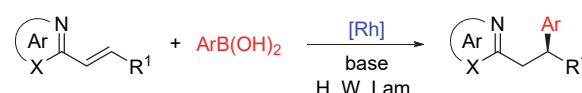


一价铜催化的 1,4-二烯对 β -取代烯基氮杂芳烃的不对称共轭加成反应尹艳丽^{a,b} 江智勇^{*,b}^(a) 河南工业大学前沿交叉科学与技术学院 郑州 450001)^(b) 河南师范大学化学化工学院 河南新乡 453007)Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of 1,4-Dienes to β -Substituted Alkenyl AzaarenesYin, Yanli^{a,b} Jiang, Zhiyong^{*,b}^(a) College of Advanced Interdisciplinary Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001)^(b) School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)

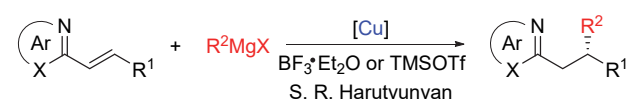
催化不对称迈克尔加成反应是构建碳-碳键最有效的策略之一,它具有反应效率高和可兼容多种碳亲核试剂的优点^[1]。然而,迈克尔受体往往局限于 α,β -不饱和羰基类化合物。近年来,由于氮杂芳烃的缺电子性质,烯基氮杂芳环被作为新一代的迈克尔受体而用于催化不对称共轭加成反应^[2]。在目前已知的药物活性成分中,有 88% 的药物活性分子含有官能团化的杂芳环,其中大约有一半是手性分子^[3]。因而,发展高效的含氮杂芳基的手性分子的制备方法是合成化学一项非常重要的任务。

与强缺电子的烯基氮杂芳烃相比,弱缺电子的烯基氮杂芳烃具有较低的亲电性,这使得寻找合适的亲核试剂成为一个挑战。2010 年, Lam 课题组^[4]首先发展了 Rh 催化的芳基硼酸对 β -取代的烯基氮杂芳烃的高对映选择性共轭加成反应(Scheme 1a)。2016 年, Harutyunyan 课题组^[5]率先实现了一价铜催化的格氏试剂对 β -取代的烯基氮杂芳烃的不对称加成反应(Scheme 1b)。2018 年,江智勇小组^[6]通过协同光氧化还原和不对称催化发展了 *N*-芳基甘氨酸对 α -取代 2-乙烯基氮杂芳烃的不对称脱羧自由基加成反应(Scheme 1c)。这种基于协同催化的策略被证实在手性含氮杂芳基化合物的不对称合成中非常高效^[7]。除上述方法外,催化不对称质子转移反应由于其 100% 的原子经济性,是一种更有吸引力的方法。Li 和 Wang^[8]发展了在有机协同催化条件下,醛对 4-乙烯基吡啶的高对映选择性加成反应(Scheme 1d)。然而,基于不对称质子转移反应制备手性含氮杂芳基化合物的方法非常有限。

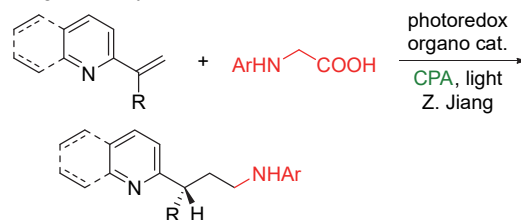
(a) Rh-catalyzed asymmetric conjugate addition with arylboronic acids



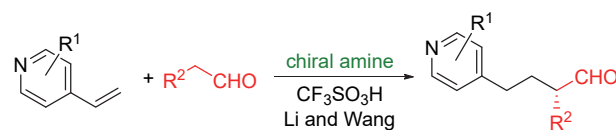
(b) Copper-catalyzed asymmetric conjugate addition with Grignard reagents



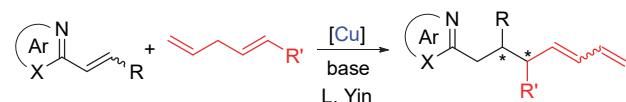
(c) Conjugate addition via cooperative photoredox and asymmetric organo-catalysis



(d) Organo-catalyzed asymmetric conjugate addition with aldehydes



(e) Copper(I)-catalyzed asymmetric conjugate addition with 1,4-dienes



图式 1 烯基氮杂芳烃参与催化不对称共轭加成反应
Scheme 1 Catalytic asymmetric conjugate additions participated by alkenyl azaarenes

在不对称质子转移反应中,常用的亲核试剂是基于

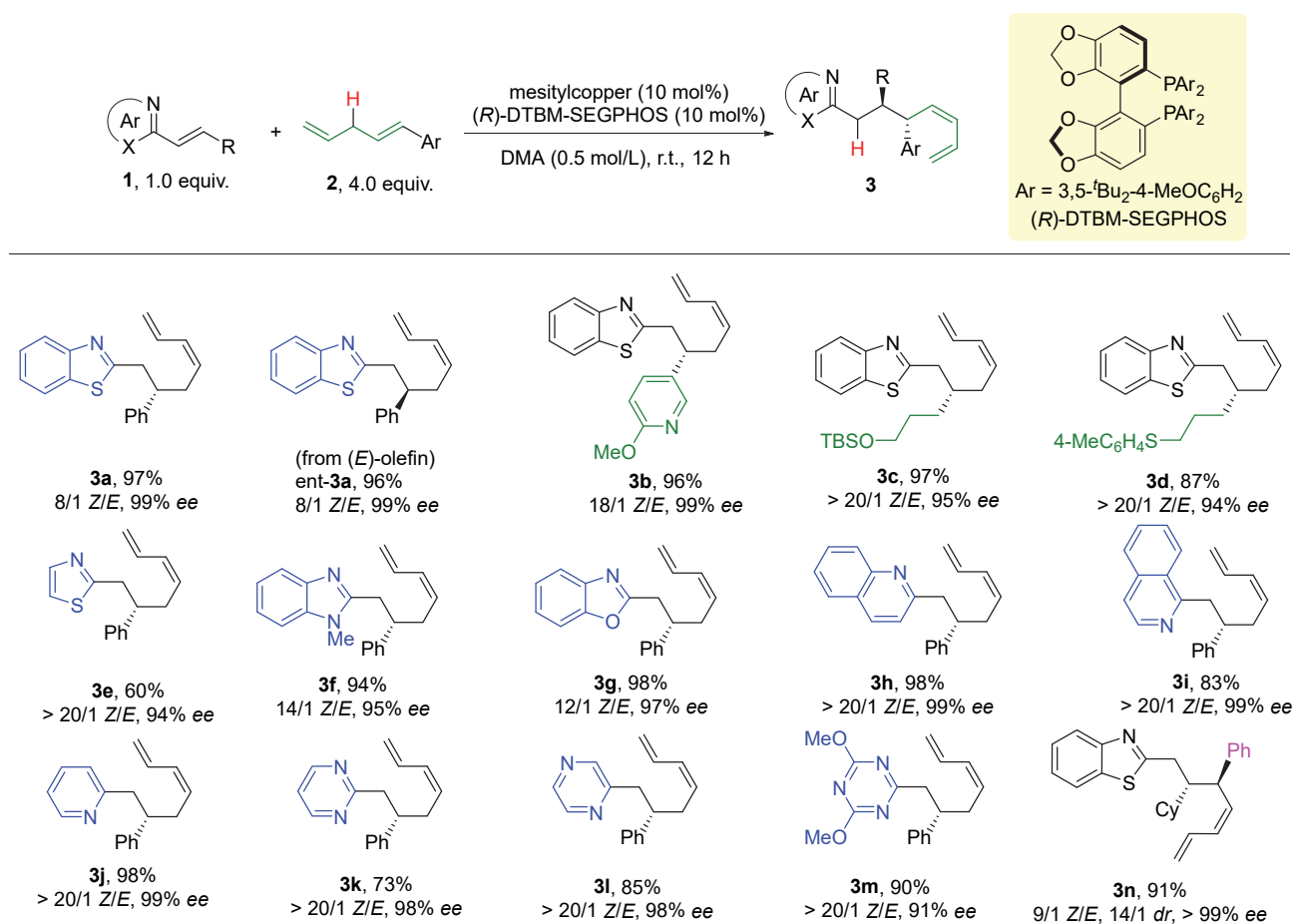
* Corresponding author. E-mail: chmjzy@henu.edu.cn. Published online February 23, 2023.

缺电子的极性官能团, 如碳基、氰基和硝基等. 2021 年, 中国科学院上海有机化学研究所殷亮课题组^[9]发展了一价铜催化的 1,4-二烯类化合物对酮的不对称加成反应. 这一反应代表了催化不对称质子转移反应在构建碳-碳键领域的重要研究进展. 2023 年初, 该课题组^[10]利用 1,4-二烯类化合物作为亲核试剂前体, 在一价铜催化下实现了对 β -取代烯基氮杂芳烃的不对称共轭加成反应 (Scheme 1e).

如 Scheme 2 所示, 以 *N,N*-二甲基乙酰胺(DMA, 0.5 mol/L) 为溶剂、10 mol% mesitylcopper-(*R*)-DTBM-SEGPPOS 为手性催化剂, 在室温条件下探究了底物适用范围, 取得了高收率、优秀的对映选择性、高非对映选择性以及高 *Z/E* 选择性. 值得注意的是, 该反应中多种(*E*)- β -取代烯基氮杂芳烃都可以很好适用, 如苯并噻唑、噻唑、*N*-甲基苯并咪唑、苯并噁唑、喹啉、异喹啉、

嘧啶、吡嗪和三嗪等. 对于 β -位取代基来说, 芳基和烷基都可以很好地适用. 此外, (*Z*)- β -取代烯基氮杂芳烃也可以作为合适的底物, 但在反应中生成了构型相反的产物. 同时, 中国科学院上海有机化学研究所薛小松团队通过密度泛函理论(DFT)计算确定了形成 C—C 键的亲核加成是控制 *Z/E* 选择性和对映体选择性的决定步骤, 同时揭示出 C—H $\cdots\pi$ 色散相互作用在选择性控制中的重要作用. 最后, 作者通过烯烃复分解、[4+2]环化、[2+1]环化以及苯并噻唑的开环反应, 展示了反应产物在合成中的有用性.

由此, 殷亮课题组发展了一种在质子转移条件下的 1,4-二烯类化合物对 β -取代烯基氮杂芳烃的不对称共轭加成反应. 这不仅为高效合成手性含氮杂芳基类化合物提供了一个新的高效方法, 也为催化不对称质子转移反应提供了新的发展方向.



图式 2 一价铜催化的 1,4-二烯对 β -取代烯基氮杂芳烃的不对称共轭加成反应

Scheme 2 Copper(I)-catalyzed asymmetric conjugate addition of 1,4-dienes to β -substituted alkenyl azaarenes

References

- [1] Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796.
- [2] Yin, Y.; Zhao, X.; Jiang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1609 (in Chinese).
- [3] Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges. Blacker, J. A.; Williams, M. T., Eds., Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **2011**, pp. 1~341.
- [4] Pattison, G.; Piraux, G.; Lam, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14373.

(尹艳丽, 赵筱薇, 江智勇, 有机化学, **2022**, *42*, 1609.)

- [5] Jumde, R. P.; Lanza, F.; Veenstra, M. J.; Harutyunyan, S. R. *Science* **2016**, 352, 433.
- [6] Yin, Y.; Dai, Y.; Jia, H.; Li, J.; Bu, L.; Qiao, B.; Zhao, X.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 6083.
- [7] (a) Kong, M.; Tan, Y.; Zhao, X.; Qiao, B.; Tan, C.-H.; Cao, S.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4024.
(b) Yin, Y.; Li, Y.; Gonçalves, T. P.; Zhan, Q.; Wang, G.; Zhao, X.; Qiao, B.; Huang, K.-W.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 19451.
- [8] Wang, S.; Li, X.; Liu, H.; Xu, L.; Zhuang, J.; Li, J.; Li, H.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2303.
- [9] Zhong, F.; Pan, Z.-Z.; Zhou, S.-W.; Zhang, H.-J.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4556.
- [10] Pan, Z.-Z.; Pan, D.; Li, J.-H.; Xue, X.-S.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 1749.

(Cheng, F.)