

金属极化的氮杂邻醌的去芳构-芳构化反应

张 键 邓卫平*

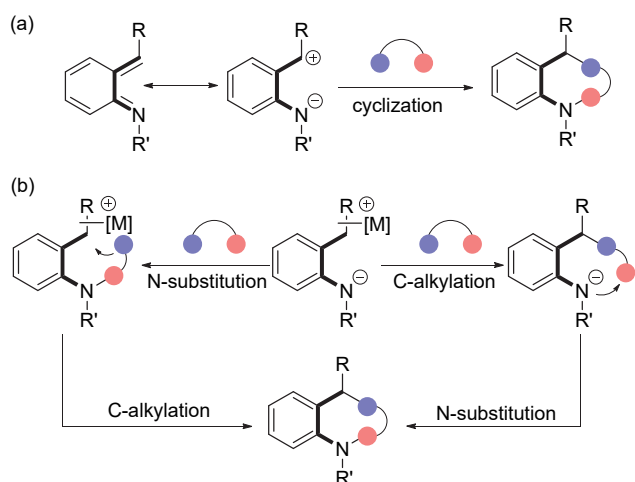
(浙江师范大学化学与材料科学学院 浙江金华 321001)

Dearomatization-Rearomatization Reaction of Metal-Polarized Aza-*ortho*-quinone Methides

Zhang, Jian Deng, Weiping*

(College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua, Zhejiang 321004)

氮杂邻醌是一类广泛用于含氮杂环合成的活性中间体^[1], 过渡金属催化是生成这类重要中间体最有效的策略之一. 自 2008 年 Tunge 课题组^[2]首次实现钯催化的氮杂邻醌参与的[4+2]环加成反应以来, 这类金属极化的氮杂邻醌已经在杂环合成中显示出了巨大的作用. 近些年来, 华中师范大学化学学院肖文精、陆良秋课题组通过该活性中间体发展了一系列环加成反应, 构建了众多重要的手性苯并氮杂环骨架^[3]. 目前, 金属极化的氮杂邻醌参与的环加成反应包括两类: (1)与亲电受体的 *N*-取代/分子内环化; (2)与亲核受体的 *C*-烷基化/分子内环化(Scheme 1). 由此可见, 金属极化的氮杂邻醌的反应模式较为单一, 其潜力尚未得到充分开发, 寻找新的反应模式仍然非常重要.



图式 1 金属极化的氮杂邻醌中间体

Scheme 1 Metal-polarized aza-*ortho*-quinone methides

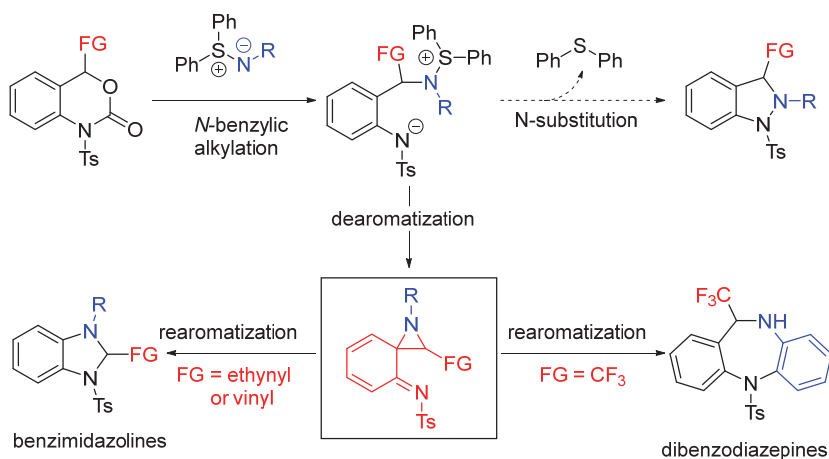
近年来, 氮杂硫叶立德参与的环加成反应得到了有机合成化学家们的关注^[4]. 2023 年, 陆良秋课题组^[5]基于前期研究成果, 发现氮杂硫叶立德可以与金属极化的氮杂邻醌通过去芳构化反应生成螺氮丙啶中间体; 该中间体进一步进行芳构化过程, 高效地构建了苯并咪唑啉和二苯二氮草两类双氮杂环骨架(Scheme 2).

首先, 作者研究发现了金属铜催化乙炔基苯并噁嗪酮生成的氮杂邻醌与氮杂硫叶立德的去芳构-芳构化反应, 该体系对各种类型的乙炔基苯并噁嗪酮与氮杂硫叶立德的兼容性良好, 以中等至优秀的收率合成了一类乙炔基苯并咪唑啉化合物(Scheme 3, a).

在以上反应结果的基础上, 为了验证该类去芳构化-芳构化反应机制的普适性, 作者尝试并实现了铈催化体系下乙烯基苯并噁嗪酮与氮杂硫叶立德的去芳构-芳构化反应, 得到了一系列乙烯基苯并咪唑啉化合物(Scheme 3, b). 作者进一步使用金属钯催化体系, 发现三氟甲基苯并噁嗪酮生成的钯稳定的氮杂邻醌^[6]也可发生类似转化; 不同的是, 生成三氟甲基取代的螺氮丙啶中间体发生氮杂 Cope 重排, 最后得到另外一类双氮杂环化合物二苯二氮草类化合物(Scheme 3, c).

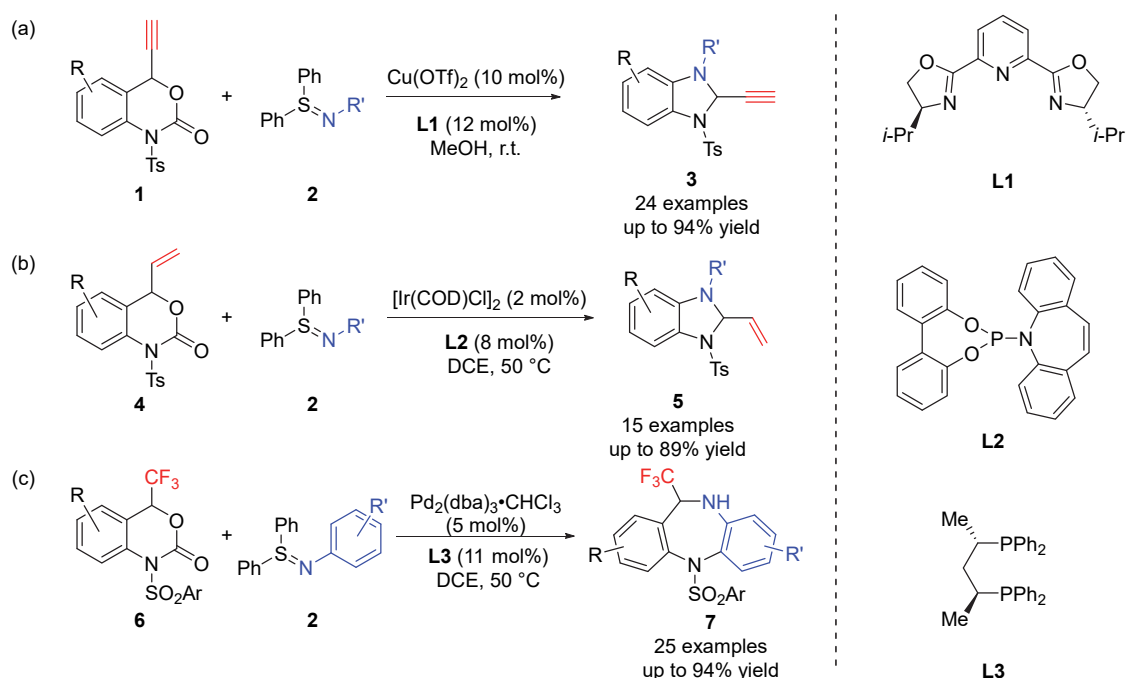
之后, 陆良秋课题组通过与饶立课题组合作, 通过理论计算详细研究了铜和钯催化体系反应机理, 证明了去芳构-芳构化路径的合理性(Scheme 4). 在这些过程中, 去芳构的螺氮丙啶化是能垒最高的步骤. 两性离子中间体 **A** 和 **B** 可以通过液相色谱-质谱(LC-MS)技术检测到, 后者通过核磁共振氟谱进一步被证实, 相对稳定的螺氮丙啶中间体 **D** 也可以通过 LC-MS/MS 检测到. 此外, 作者通过计算直接生成氮氮键的反应路径以及分

* Corresponding author. E-mail: dengwp827@zjnu.edu.cn. Published online July 25, 2023.



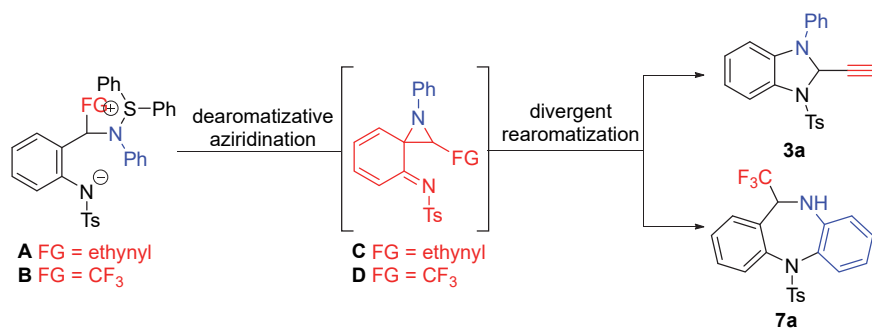
图式2 金属极化氮杂邻醌的新型反应模式开发

Scheme 2 Exploitation of new reactivities of metal-polarized aza-ortho-quinone methides



图式3 金属极化的氮杂邻醌的去芳构-芳构化反应

Scheme 3 Dearomatization-aromatization reactions of metal-polarized aza-ortho-quinone methides

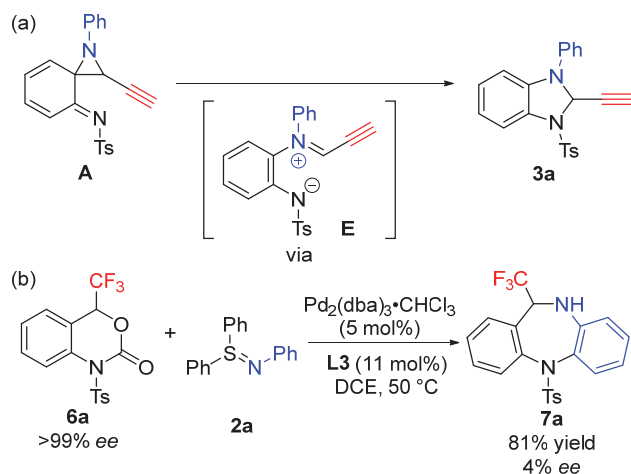


图式4 去芳构-芳构化反应的关键中间体

Scheme 4 Key intermediates of dearomatization-aromatization reactions

析两性离子中间体 **A** 和 **B** 的 NBO 电荷分布分析, 合理地解释了上述两类去芳构-芳构化反应的化学选择性。

为了解释反应的立体化学控制困难问题, 作者研究发现, 在铜催化体系下, 乙炔基诱导的离域效应促使了亚胺中间体 **E** 的生成, 从而消去了手性中心(Scheme 5, a)。钯催化体系中, 虽然不会产生类似的亚胺中间体, 但是在标准条件下用光学纯的三氟甲基苯并噁嗪酮 **6a** (>99% ee) 进行的对照实验中得到了几乎外消旋的产



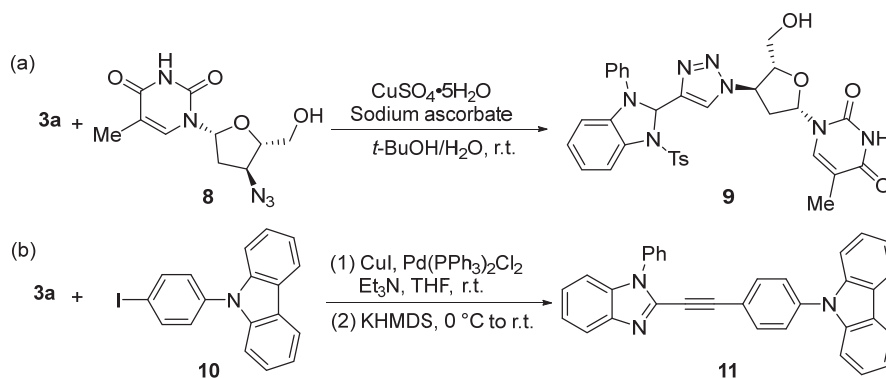
图式 5 反应的立体化学控制探索

Scheme 5 Explanation of the stereochemical control

物 **7a** (4% ee), 这表明了钯中间体在该反应条件下会发生快速外消旋化, 导致了手性诱导的困难(Scheme 5, b)。

为了表明这些新转化的价值, 产物 **3a** 可以通过 Click 反应与抗病毒药物齐多夫定连接, 展示出了其在药物修饰上的潜力(Scheme 6, a)。 **3a** 通过两步反应还可以转化为一类新的磷光材料 **11**; 该化合物与同类材料相比具有更高的玻璃化温度, 为后期材料的加工提供了便利(Scheme 6, b)。此外, 考虑到二苯二氮草骨架在抗肿瘤药物中广泛存在, 陆良秋等通过与清华大学谭英等合作, 还对二苯二氮草产物的潜在抗肿瘤活性进行了细胞评估。与相应对照药物相比, 该化合物在几种典型癌症细胞系中显示出广谱的抗肿瘤活性。

陆良秋、肖文精课题组利用过渡金属(铜、钨、钼)催化, 成功实现了金属极化的氮杂邻醌与氮杂硫叶立德的两类去芳构-芳构化反应。通过去芳构的螺氮丙啶这一关键中间体, 以良好的收率、优秀的化学选择性合成了一系列苯并咪唑啉和二苯二氮草两类双氮杂环化合物。此外, 作者还进行了详细的机理研究, 为反应机理和选择性提供了解释。所得化合物在药物修饰、材料合成以及抗肿瘤药物筛选中有着重要的应用。这项工作揭示了金属极化的氮杂邻醌一种新的反应模式, 为构建药物和材料上重要的含氮杂环骨架提供了新的思路。



图式 6 产物 **3a** 的应用研究

Scheme 6 Research on applicabilities of the product **3a**

References

- [1] Yanga, B.; Gao, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7926.
- [2] (a) Wang, C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8118.
(b) Zhang, M.-M.; Qu, B.-L.; Shi, B.; Xiao, W.-J.; Lu, L.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 4146.
(c) Zhang, J.; Chen, Y.; Wang, Q.; Shen, J.; Liu, Y.; Deng, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3051 (in Chinese).
(张键, 陈颖, 汪全南, 沈佳欢, 刘颀子, 邓卫平, 有机化学, **2022**, *42*, 3051.)
- [3] (a) Li, T.-R.; Tan, F.; Lu, L.-Q.; Wei, Y.; Wang, Y.-N.; Liu, Y.-Y.; Yang, Q.-Q.; Chen, J.-R.; Shi, D.-Q.; Xiao, W.-J. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5500.
(b) Wang, Q.; Li, T.-R.; Lu, L.-Q.; Li, M.-M.; Zhang, K.; Xiao, W.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8360.
(c) Li, T.-R.; Cheng, B.-Y.; Wang, Y.-N.; Zhang, M.-M.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12422.
- [4] (a) Marichev, K. O.; Wang, K.; Dong, K.; Greco, N.; Massey, L. A.; Deng, Y.; Arman, H.; Doyle, M. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16188.
(b) Xie, X.; Sun, J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8921.
- [5] Wang, B.-C.; Rao, L.; Fang, K.-X.; Qu, B.-L.; Xiong, F.-Y.; Feng, Y.; Tan, Y.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202301592.
- [6] Punna, N.; Das, P.; Gouverneur, V.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1526.

(Zhao, C.)