

光催化去芳构化合成桥环化合物

任晓钰 许兆青*

(兰州大学基础医学院 730000)

Photocatalytic Dearomative Construction of Bridged-Ring Compounds

Ren, Xiaoyu Xu, Zhaoqing*

(School of Basic Medical Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

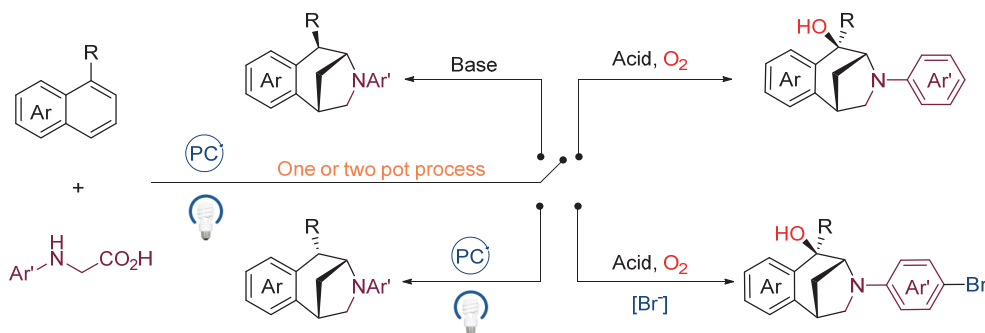
桥联苯并氮杂环作为许多天然产物和生物活性分子中重要骨架,已经引起了生物化学和制药领域的科学家广泛关注^[1]。然而,由于该类骨架分子在合成方面大都需要对底物进行多步的预功能化,使得这些有价值的桥环体系的开发受到了一定的限制。近些年来,尽管光促进的去芳构化反应已经取得长足发展^[2],但大部分的反应都局限于富电子的芳烃,如吡啶、苯酚以及吡咯类似物等^[3],而对于缺电子芳烃的去芳构化反应的发展较少,大部分都集中在 Birch 型还原反应。此外,与分子内去芳构反应相比^[4],分子间反应更灵活,可以增加目标产物的官能团多样性,并且不需要额外的步骤来制备复杂的底物。然而由于难以控制的反应位点和立体选择性等问题,使得分子间的去芳构化反应仍然面临着巨大的挑战。

Curran 等^[5]发展了一种光促进的缺电子芳烃的分子间的去芳构化反应,实现了芳香化合物的 1,4-氢官能团化。中国科学院上海有机化学研究所游书力等^[6]报道了

一种分子间串联的 1,2-氢烷基化去芳构化/环化反应,成功实现了 β -萘酯的内酰胺融合的 1,2-氢烷基化反应。

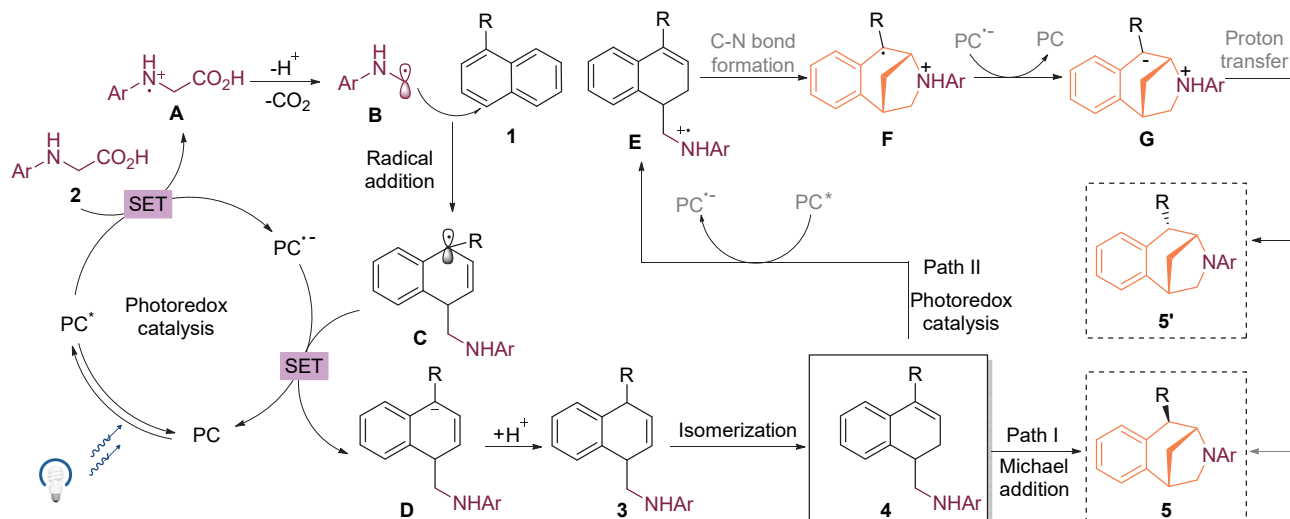
近日,中国科学院大连化学物理研究所陈庆安/华中科技大学袁伟明团队发展一种光催化萘衍生物与易得的 α -氨基酸通过分子间去芳构化来合成桥联苯并氮杂环的新方法(Scheme 1)^[7]。研究人员通过调控反应条件(碱促进和光促进)的分子间胺环化过程,成功实现了桥联苯并氮杂环的非对映选择性合成。此外,通过一锅串联的胺烷基化/溴化也成功实现了分子骨架的功能化修饰(Scheme 1)。

机理研究表明,该反应经历了一系列光催化的 1,4-氢胺烷基化、碱促进烯烃异构化及分子内氢胺化历程(Scheme 2)。首先,光催化剂 PC 被光激发产生激发态的光敏剂 PC*, 化合物 **2** 还原 PC* 得到 PC⁻ 和 *N*-芳基甘氨酸自由基阳离子 **A**。随后的去质子化和释放 CO₂ 生成 α -胺基自由基 **B**。随后,中间体 **B** 对化合物 **1** 进行 Giese 加成形成自由基中间体 **C**, 进一步的还原和质子化生成



图式 1 光促进的去芳构化构筑桥环化合物
Scheme 1 Construction of bridged benzazepines via photo-induced dearomatization

* Corresponding author. E-mail: zqxu@lzu.edu.cn. Published online February 7, 2024.



图式 2 推测的反应机理
Scheme 2 Proposed mechanism

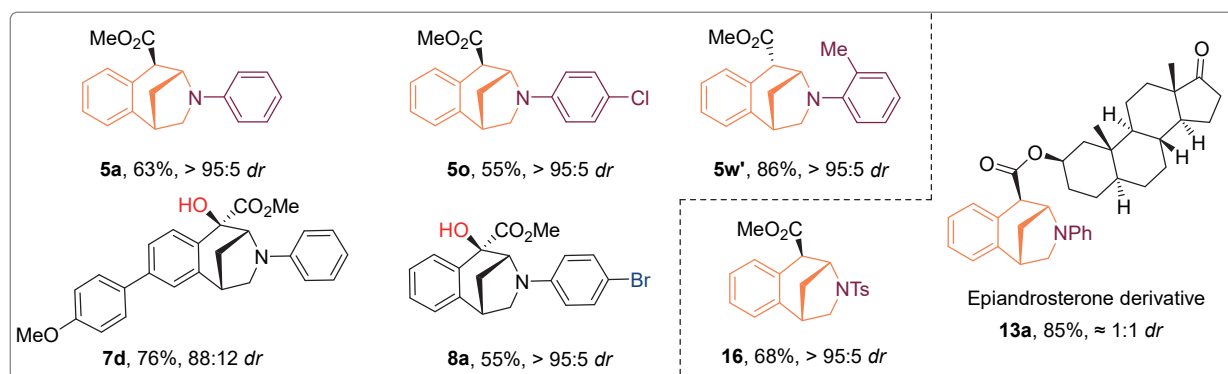


图 1 底物普适性
Figure 1 Substrate scope

1,4-氢烷基化产物 **3**。化合物 **3** 在碱的促进下进一步异构化成更稳定的化合物 **4**。最终，异构化产物 **4** 经历不同的反应途径，转化成多种官能团修饰的目标化合物。

为进一步验证该反应的实用性，研究人员对产物进行了一系列衍生化实验，均以较高收率成功地获得相应的转化产物(图1)。此外，研究人员通过将N上芳基转化成易离去的PMP基团，成功分离得到芳基移除再经Ts保护的产物，进一步证实了该反应的应用潜力。

陈庆安和袁伟明团队发展了一种条件温和的发散性的光催化去芳构化反应，该策略实现了将简单的芳香化合物转化为高附加值和结构复杂的桥联苯并氮杂环化合物。通过调控碱或光促进的分子内氢胺化，实现了产物的非对映选择性调控。此外，通过一锅级联胺基化/溴化过程实现了桥环骨架的功能化修饰。进一步的合

成转化证实了该反应的应用潜力。该策略为发展高效构筑桥环化合物的方法提供了新思路。

References

- [1] Ollero, L.; Castedo, L.; Domínguez, D. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4445.
- [2] Xia, Z.-L.; Xu-Xu, Q.-F.; Zheng, C.; You, S.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 286.
- [3] James, M. J.; Schwarz, J. L.; Strieth-Kalthoff, F.; Wibbeling, B.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8624.
- [4] McAtee, R. C.; Noten, E. A.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2528.
- [5] Dai, W.; Geib, S. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6261.
- [6] Cheng, Y.-Z.; Huang, X.-L.; Zhuang, W.-H.; Zhao, Q.-R.; Zhang, X.; Mei, T.-S.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 18062.
- [7] Song, T.-T.; Mei, Y.-K.; Liu, Y.; Wang, X.-Y.; Guo, S.-Y.; Ji, D.-W.; Wan, B.; Yuan, W.; Chen, Q.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2024**, *63*, e202314304.

(Lu, Y.)