手性Brønsted酸催化炔酰胺不对称去芳构化反应新突破

古满珍[†], 陈国术[†], 刘运林^{*}

广州大学化学化工学院, 广州 510006

[†] 同等贡献^{*} 联系人, E-mail: ylliu@gzhu.edu.cn

Breakthrough on the chiral Brønsted acids catalysed asymmetric dearomatization of ynamides

Man-Zhen Gu[†], Guo-Shu Chen[†] & Yun-Lin Liu^{*}

School of Chemistry and Chemical Engineering, Guangzhou University, Guangzhou 510006, China

[†] Equally contributed to this work^{*} Corresponding author, E-mail: ylliu@gzhu.edu.cn

doi: 10.1360/TB-2021-1109

作为一种重要的催化策略, 手性Brønsted酸催化在不对称合成中占据着重要地位^[1,2]. 近十几年来该领域的研究取得了很大的进展, 但仍局限于通过Brønsted酸活化亚胺和羰基化合物来发展不对称催化反应, 而利用手性Brønsted酸直接活化炔烃的不对称转化一直是该领域的科学难题, 迄今为止尚无文献报道. 这主要因为面临如下挑战性: (1) 相比于亚胺和羰基化合物, 炔烃的质子化难度更大; (2) 炔烃被Brønsted酸活化后形成碳正离子中间体, 其通常只能与Brønsted酸的

手性阴离子形成弱的静电作用, 反应的立体选择性控制难度很大^[3,4]. 为解决上述科学难题, 厦门大学叶龙武课题组^[5]提出了手性离子对和氢键作用协同调控策略, 如图1所示. 以带有氢键给体的炔酰胺为底物, 在手性Brønsted酸的作用下生成烯酮亚胺正离子中间体, 进而利用Brønsted酸的阴离子与烯酮亚胺正离子形成手性离子对, 同时借助手性阴离子与氢键给体基团之间的氢键弱相互作用形成刚性的不对称环境, 从而实现反应的立体选择性控制.

图1 (网络版彩色)手性Brønsted酸催化的研究现状及反应设计

Figure 1 (Color online) The status of chiral Brønsted acid catalysis and present reaction design

基于上述思路和策略, 结合本课题组^[6,7]在炔酰胺化学方面的深厚研究基础, 他们设计并合成了带有氢键供体(例如OH和NH)的萘酚-、苯酚-以及吡咯-炔酰胺底物. 通过对手性Brønsted酸催化剂的大量筛选, 他们发现以联萘酚骨架为代表的**手性磷酸**具有较好的催化活性和手性诱导能力(催化剂用量2.5%~10%, 摩尔百分比), 可以在温和条件下高效实现萘酚-、苯酚-炔酰胺和吡咯-炔酰胺的高对映选择性去芳构化, 得到一系列高光学纯度的手性螺环烯酮和螺环2*H*-吡咯衍生物(图2). 该方法具有很好的实用性, 能实现产物的克级规模制备并能进行多种衍生化, 合成多种生物活性分子(如NMDA受体调节剂、拟肽、E2f-1/细胞周期蛋白A拮抗剂、钠通道调节剂等)的螺环γ-内酰胺核心骨架, 显示出良好的应用前景. 尤其值得一提的是, 虽然-OH和-NH的亲核性通常比碳强, 但

邻位取代苯酚-炔酰胺和吡咯-炔酰胺仅发生去芳构化反应而不是*O*-环化或*N*-环化反应^[5]. 这些结果表明该方法还具有高化学选择性和区域选择性的特点. 该研究工作为炔酰胺的不对称转化提供了一个全新的策略, 破解了这个长期以来困扰手性Brønsted酸催化领域和炔酰胺领域的难题, 相关研究成果发表在*Nature Chemistry*上^[5].

基于以上实验结果, 叶龙武课题组与浙江大学洪鑫课题组^[5]合作对反应机理开展了密度泛函理论(DFT)计算研究. 以吡咯-炔酰胺的去芳构化反应作为模板, 计算结果表明: (1) 手性磷酸质子化炔酰胺形成烯酮亚胺正离子中间体是一个可逆的过程; (2) 烯酮亚胺正离子与手性磷酸根阴离子之间的确存在手性离子对和氢键相互作用, 这是成功实现反应对映选择性控制的关键; (3) 吡咯C2位对烯酮亚胺正离子的亲核

图2 (网络版彩色)手性螺环烯酮和螺环2*H*-吡咯衍生物的对映选择性合成及其应用

Figure 2 (Color online) The synthesis and applications of chiral spirocyclic enones and 2*H*-pyrroles

进攻这一碳-碳键形成过程是反应的决速步骤和手性决定步骤; (4) 苯环与手性磷酸上大位阻苄基之间的空间排斥作用是反应选择性得到*E*式环外烯烃的主要原因。

该研究利用手性磷酸催化首次成功实现了萘酚-、苯酚-以及吡咯-炔酰胺的不对称去芳构化反应, 高产率、高对映选择性地合成了结构多样的螺环烯酮和螺环2*H*-吡咯衍生物。该方法具有条件温和、官能团兼容性强、底物普适性广、

化学选择性和区域选择性高等特点, 显示出良好的应用前景。机理研究和DFT计算很好地诠释了该反应的机理, 并明晰了反应具有高立体选择性的根源。该研究解决了手性Brønsted酸对炔酰胺的直接活化以及反应的立体选择性控制难题。这一突破性成果为发展基于炔酰胺的不对称催化转化提供了新的发展方向, 极大地推动了炔酰胺化学和Brønsted酸催化化学的发展, 具有非常重要的意义。

参考文献

- 1 Parmar D, Sugiono E, Raja S, et al. Complete field guide to asymmetric BINOL-phosphate derived Brønsted acid and metal catalysis: History and classification by mode of activation; Brønsted acidity, hydrogen bonding, ion pairing, and metal phosphates. *Chem Rev*, 2014, 114: 9047–9153
- 2 Akiyama T, Mori K. Stronger Brønsted acids: Recent progress. *Chem Rev*, 2015, 115: 9277–9306
- 3 Shapiro N D, Rauniyar V, Hamilton G L, et al. Asymmetric additions to dienes catalysed by a dithiophosphoric acid. *Nature*, 2011, 470: 245–249
- 4 Kikuchi J, Terada M. Enantioselective addition reaction of azlactones with styrene derivatives catalyzed by strong chiral Brønsted acids. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 8458–8462
- 5 Zhang Y Q, Chen Y B, Liu J R, et al. Asymmetric dearomatization catalysed by chiral Brønsted acids via activation of ynamides. *Nat Chem*, 2021, 13: 1093–11006
- 6 Hong F L, Ye L W. Transition-metal catalyzed tandem reactions of ynamides for divergent *N*-heterocycle synthesis. *Acc Chem Res*, 2020, 53: 2003–2019
- 7 Chen Y B, Qian P C, Ye L W. Brønsted acid-mediated reactions of ynamides. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 8897–8909
- 8 Shao L, Wang Y H, Zhang D Y, et al. Desilylation-activated propargylic transformation: Enantioselective copper-catalyzed [3+2] cycloaddition of propargylic esters with β -naphthol or phenol derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 5014–5018