

对苯醌单亚胺的催化不对称反应研究进展

张聪聪, 谢惠定, 李玉鹏, 孙忠文

(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室医药化学系, 云南 昆明 650500)

[摘要] 对苯醌单亚胺 (pQMIs) 易芳构化的特性促使其成为优良的亲电合成子, 在有机合成研究中具有极高的应用价值而备受关注。综述了近年来对苯醌亚胺在有机合成中催化不对称反应的研究进展, 并以催化不对称中心手性和轴手性的构建为主线进行综述。

[关键词] 对苯醌亚胺; 亲电合成子; 催化不对称反应; 中心手性; 轴手性

[中图分类号] O62 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2021) 1B-0090-08

Advances in Catalytic Asymmetric Reaction of Quinone Monoimines

ZHANG Cong-cong, XIE Hui-ding, LI Yu-peng, SUN Zhong-wen

(School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] The aromatization properties of quinonemonoimines has been proved to be excellent electrophilic synthons, thus they have attracted more and more attention in organic synthesis in recent years. This paper reviewed the advances in catalytic asymmetric reactions of quinonemonoimines, including construction of catalytic asymmetric central chirality and axial chirality.

[Key words] Guininemonoimines; Electrophilic synthons; Catalytic asymmetric synthesis; Central chirality; Axial chirality

有机化学反应的化学选择性和立体选择性控制一直都是有机合成化学领域的重要研究热点之一^[1]。对苯醌单亚胺 (pQMIs) 是一类重要的醌类衍生物, 同时也是重要的活性中间体, 广泛应用于有机合成、材料化学以及生物制药等领域^[2], 从而引起了合成化学家的关注和兴趣。对苯醌单亚胺分子中具有碳氮双键 (C=N)、碳碳双键 (C=C) 和碳氧双键 (C=O) 高度共轭的结构, 与简单烯酮相比具有更强的亲电性, 是优秀的 Michael 受体。同时苯醌单亚胺的易芳构化的特性促使其极易与亲核试剂

(Michael 受体) 发生 Michael 加成反应或与 2π 体系实现环加成反应^[3-7] (图 1)。相关天然产物全合成研究工作中对苯醌单亚胺应用^[8-10]也证明了其在有机合成领域中的重要价值。随着 21 世纪不对称催化技术的迅猛发展^[11-13], 对苯醌单亚胺催化不对称反应研究也取得了突破性进展, 广泛应用于不对称加成、环化反应中。在本篇综述中, 笔者将以对苯醌单亚胺催化不对称反应构建中心手性和轴手性中心为主线进行总结和展望。

[收稿日期] 2021-01-23

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目[2017FE468(-138)]; 云南省教育厅科学研究基金资助项目 (2016ZZX089); 西南林业大学西南地区林业生物质高效利用国家林业和草原局重点实验室开放基金资助项目 (2019-KF18)

[作者简介] 张聪聪 (1995~), 女, 河南许昌人, 在读硕士研究生, 主要从事有机不对称催化合成研究工作。

[通信作者] 李玉鹏, E-mail:liyupeng26@126.com; 孙忠文, E-mail:527301858@qq.com

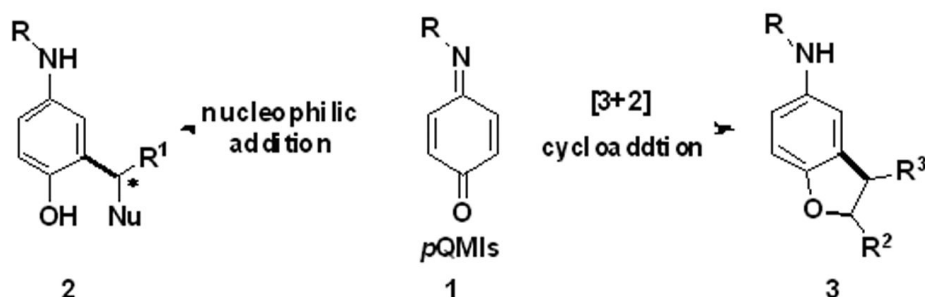


图 1 对苯醌单亚胺 (pQMIs) 的结构及常见反应类型

1 催化对苯醌单亚胺不对称构建中心手性化合物

2010 年 Jørgensen^[5]首次提出有机催化结合电化学新概念, 利用阳极氧化对氨基苯酚 4 原位生成对苯醌单亚胺中间体, 与手性二级胺 5 活化的脂肪醛 6 发生亲核共轭加成反应, 实现了脂肪醛的 α -芳基化反应, 之后串联半缩醛化反应后可高效 (up to 98% yield)、高立体选择性 (up to 98% ee) 合成系列二氢苯并呋喃化合物 7 (图 2)。同时作者利用化学氧化策略代替电化学氧化同样也可获得令人满意的结果。

2014 年, 张晓梅^[6]利用手性磷酸 8 催化吲哚化合物 9 与对苯醌单亚胺的不对称[3+2]环加成反应, 高对映选择性的获得系列复杂含有吲哚并苯并呋喃骨架衍生物 10。该工作的底物普适性非常好, 一系列吲哚化合物与对苯醌单亚胺均可在最优催化条件下以优秀的收率和对映选择性获得环加成产物。同时, 作者也提出相应的反应历程及过渡态解释该类[3+2]环加成反应中化学选择性和立体选择性所表现出新颖性 (图 3)。

石枫^[4]在 2015 年报道了对苯醌单亚胺作为稳定的亲电试剂, 在手性磷酸 8 催化下与 3-甲基-2-烯基吲哚 10 之间的通过活性转换发生的去芳构化芳基化反应。该反应中, 反应条件温和, 操作简单, 具有较好的官能团兼容性, 最终能以优秀的对映选择性 (up to > 99% ee) 获得含有季碳中心的吲哚衍生物 11 (图 4)。作为首例烯基吲哚的芳构化芳基化反应, 丰富和拓展催化不对称去芳构化反应的底物范围。作者也提出相应的反应历程及过渡态解释该类反应中化学选择性和立体选择性所表现出新颖性。

2016 年, 石枫^[7]在之前工作基础上, 重新对底物加以设计, 首次报道了手性磷酸 12 催化的对苯醌单亚胺与 3-烯基吲哚化合物 13 的不对称[3+2]环加成反应 (图 5), 该反应具有良好的化学选择

性、非对映选择性 (> 95:5 dr) 和对映选择性 (up to 96:4 er), 可简洁、高效地合成系列活性手性 2, 3-苯并呋喃衍生物 14。同时, 为不对称催化对苯醌单亚胺合成手性含氧杂环化合物提供新策略, 也为不对称合成具有手性 2, 3-苯并呋喃骨架的天然产物提供了方法基础。

2016 年, 张晓梅^[15]发展了手性磷酸 (R)-TRIP 10 催化的环状烯胺 15 与对苯醌单亚胺之间的不对称[3+2]环加成反应。以良好的收率和优秀的对映选择性合成手性多环 2, 3-二氢苯并呋喃衍生物 16 (图 6), 该反应对苯醌单亚胺或对苯醌和烯胺电性及结构的改变都具有很好的耐受性, 底物普适性良好。但是遗憾的是, 对于非苯并烯胺和非环状烯胺的催化及立体选择性较差。同时, 作者提出相应反应机理并推测手性布朗斯特酸的双功能催化模式控制环加成反应的立体选择性。

周岭^[4]于 2017 年报道了首例手性磷酸催化 17 催化 β -萘酚 18 不对称芳基化-去芳构化反应, 可高效、高对映选择性地合成带有季碳中心手性环己烯酮化合物 19, 并且反应普适性良好, 表现出对对苯醌单亚胺和 β -萘酚电性及结构的改变都具有很好的耐受性 (图 7)。并且大规模克级实验中, 在 0.5% mol 的催化剂催化下, 催化活性和对映选择性能很好的保持 (98% yield, 95% ee), 以及多样性的化学转化都展示该反应很好的实用性前景。

最近, 张晓梅等^[16]报道了双功能叔胺硫脲 22 催化对苯醌单亚胺与 3-取代氧代吲哚 23 之间的不对称共轭加成反应 (图 8), 以最高 99% 收率和最高 98% ee 合成含有季碳中心的 3-芳基-3, 3-二取代氧代吲哚化合物 24。所得产物经一步简单转化可得手性螺-氧代吲哚-苯并呋喃酮类衍生物 25。作者也提出相应的反应历程及过渡态, 并解释叔胺-硫脲催化剂在反应体系中除了活化氧代吲哚, 同时通过双功能催化模式控制加成反应

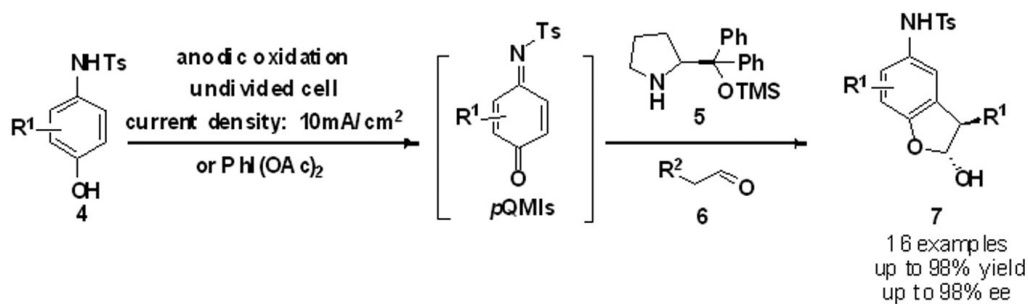


图 2 对苯醌单亚胺与脂肪醛的催化不对称环加成反应

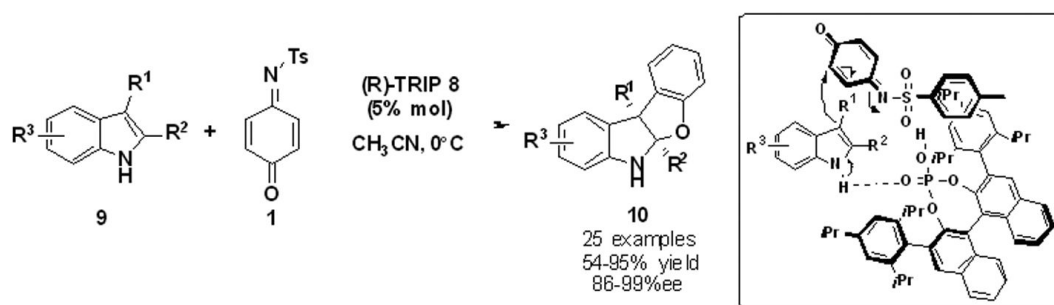


图 3 苯醌单亚胺与吲哚的不对称[3+2]环加成反应

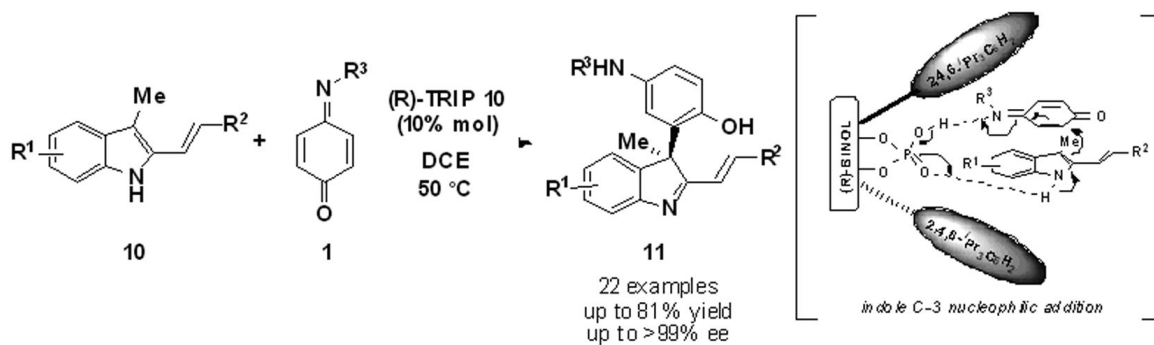


图 4 对苯醌单亚胺与 3-甲基-2-烯基吲哚的不对称去芳构化反应

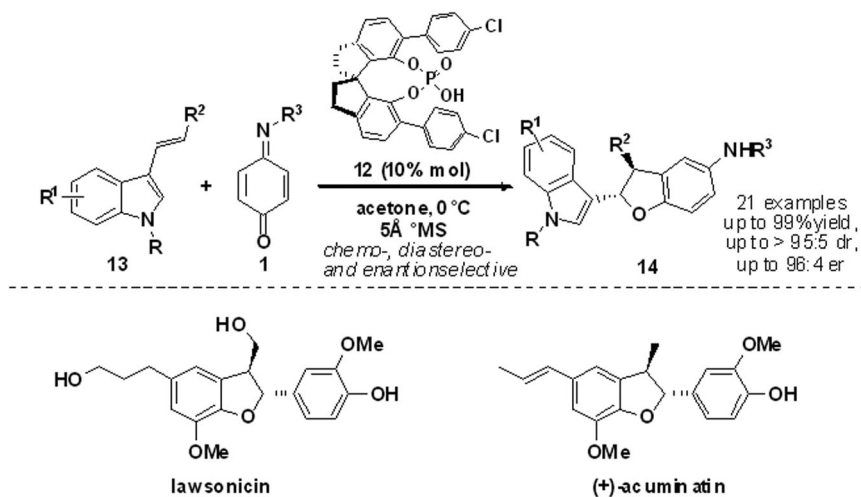


图 5 3-烯基吲哚与对苯醌单亚胺不对称[3+2]环加成反应

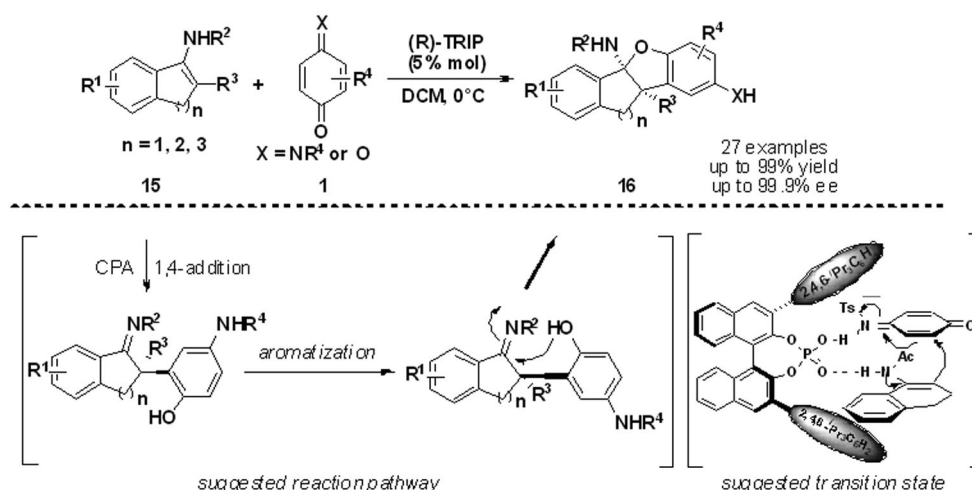


图 6 对苯醌单亚胺与烯酰胺不对称[4+2]环加成反应

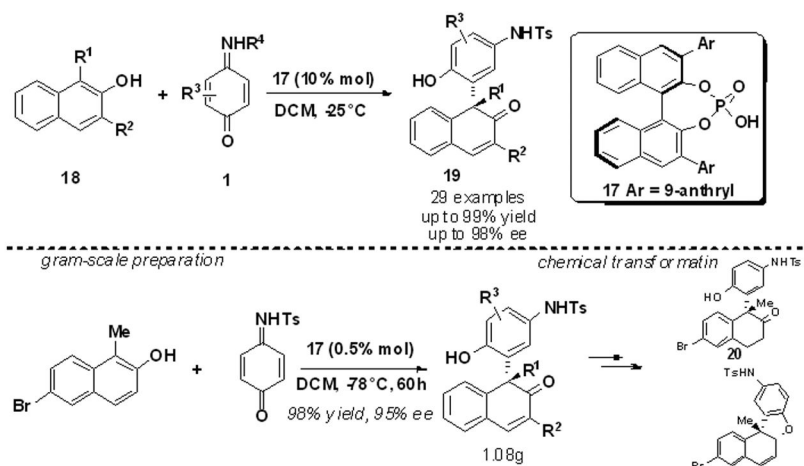
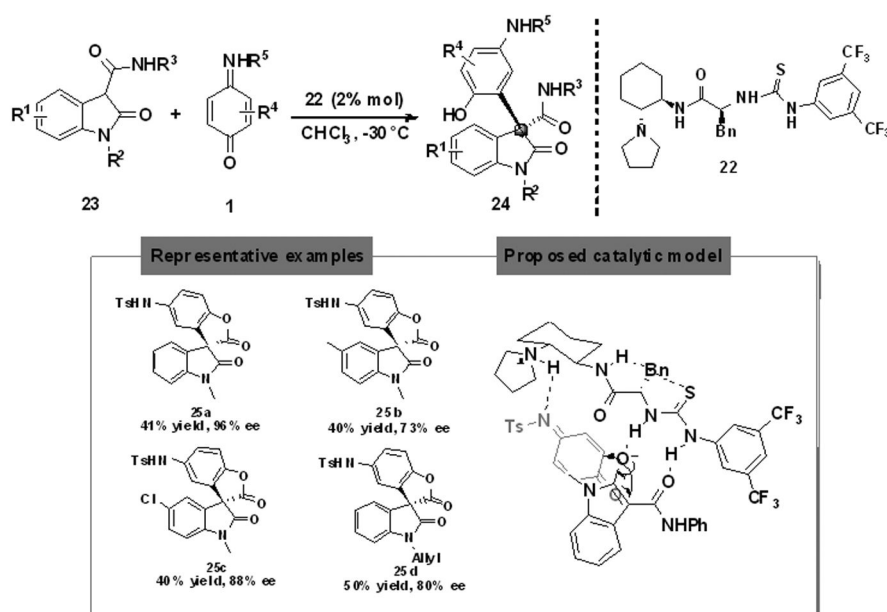
图 7 催化不对称 β -萘酚芳基化-去芳构化反应

图 8 3-酰胺氧代吲哚的不对称芳基化反应

的立体选择性。

2 催化对苯醌单亚胺不对称构建轴手性化合物

立体化学中分子单键之间的自由旋转受到阻碍时所产生的光活性的现象称为阻旋异构现象^[17], 是产生轴手性的重要因素。阻旋异构体 (Atropisomers) 广泛存在于天然产物、生物活性及功能分子分子中^[18-19] (图 9)。因此, 随着不对称催化的发展, 发展高效构建轴手性的方法和策略是非常必要的, 现已成为有机合成化学领域的前沿课题和研究重点。

传统合成轴手性化合物的方式包括: 催化不对称动力学拆分^[20], 不对称金属催化芳基偶联^[21], 阻旋选择性的联芳基化合物的合成^[22]以及中心手性-轴手性^[23]的转换等。近年来, 利用对苯醌单亚胺的有机催化不对称反应, 通过中心手性-轴手性转换策略构建轴手性化合物相关研究也取得了一定的进展, 本节将对此进行总结与归纳。

2016 年, 许庆龙和孙宏斌^[24]报道了手性磷酸 10 催化对苯醌单亚胺与简单酚类化合物 18 简便高效地合成了一系列非 C2 轴对称的 BINOL 类轴手性化合物 26。并通过控制实验, 揭示了该反应新颖的反应机制: 中心手性的形成并不是 1, 4-共轭加成, 而是酸催化氧杂-Mannich 反应形成手性胺中心, 顺序串联[3, 3]-重排/芳构化形成轴手性的历程 (图 10)。

不久后, 谭斌课题组在前期研究工作基础上

^[23], 首次报道了手性磷酸 (R)-TRIP10 催化对苯醌单亚胺与 2-萘胺 27 的直接不对称芳基化反应^[4], 高效、高立体选择性地合成系列轴手性二芳基胺醇化合物 28 (图 11)。该反应表现出对官能团的高度耐受性, 普适性良好, 同时也是 2-萘胺作为亲核试剂参与有机不对称催化反应中为数不多的例子之一。通过控制实验和其他中心手性-轴手性的转换的研究工作^[25-26], 作者推测出的反应机理为共轭加成-中心手性-轴手性的转换的历程, 而非串联手性胺中心形成[3, 3]-重排/芳构化历程^[24]。

2019 年, 许鹏飞等^[27]发展了一例实用、高效地构建轴手性联苯酚的策略, 利用多氢键给体的双硫脲催化剂催化对苯醌单亚胺与 5-羟基吡啶 29, 以高对映选择性合成系列轴手性吡啶衍生物 30 (图 12)。并通过控制实验证实该反应机理为, 氢键控制的共轭加成-中心手性-轴手性的转换的历程, 排除了串联手性胺中心形成[3, 3]-重排/芳构化的历程。

同年, 李绍玉、谭斌等^[28]报道了首例手性磷酸 31 和 32 催化的两种化学选择模式下吡啶与对苯醌单亚胺的阻旋选择性偶联反应。通过底物电性等因素精确的调控, 以优秀区域选择性和立体选择性获得系列手性联苯酚化合物 34 和 35 (图 13)。通过控制实验推测出反应机理为布朗斯特酸通过双氢键控制底物的化学反应性、区域选择性和对映选择性。并将轴手性联苯酚产物作为手性配体应用到醛与二乙基锌的加成反应中, 取得中等的对映选择性, 展现了该反应的实用性和良好的发展前景。

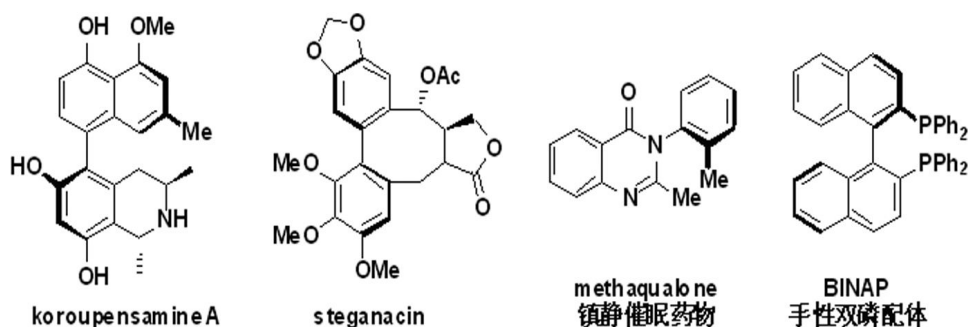


图 9 含有轴手性天然、药物和功能分子

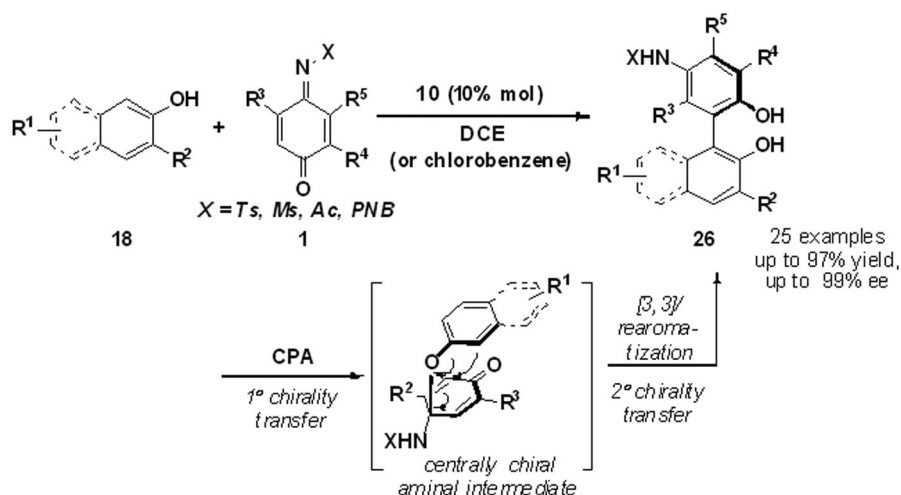


图 10 催化不对称合成非 C2 轴对称的 BINOL 类轴手性化合物

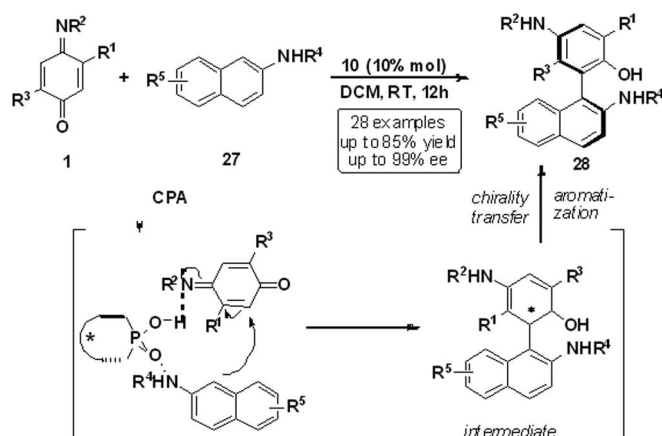


图 11 有机催化 2-萘胺和对苯醌单亚胺的阻旋选择性芳基化反应

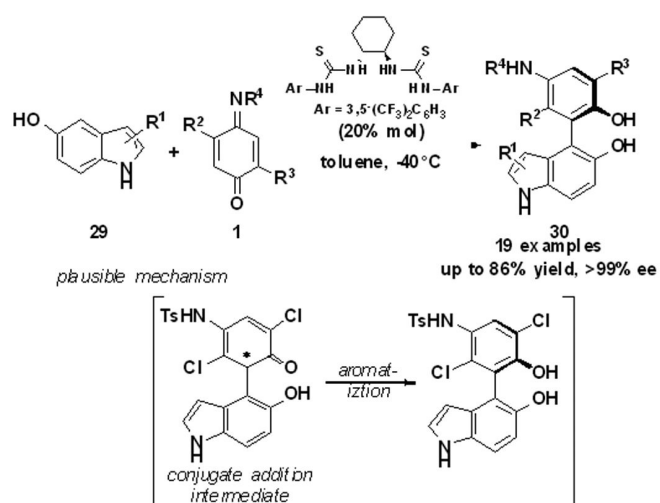


图 12 不对称催化吲哚与对苯醌单亚胺偶联反应

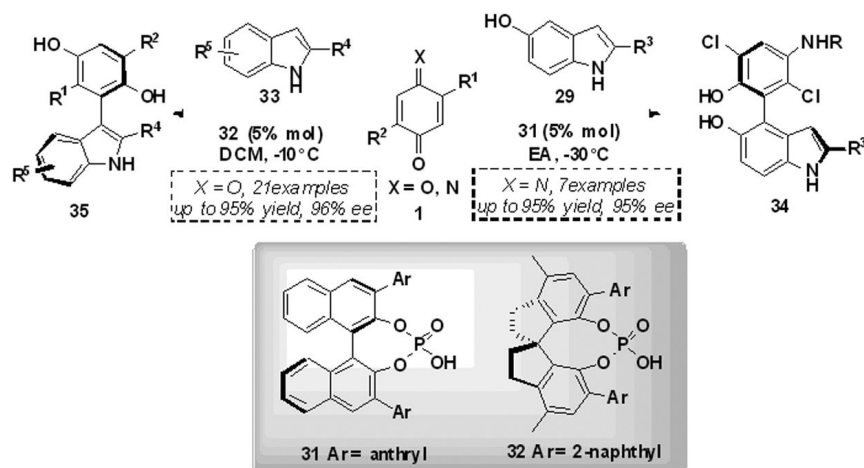


图 13 手性磷酸催化吲哚与醌偶联反应构建轴手性芳基吲哚

3 小结

综上所述,对苯醌单亚胺作为具有良好亲电位点的活性中间体,目前已被作为合成子广泛应用于发展新型反应、构建结构新颖的有机杂环骨架。到目前为止,国内外多个课题组主要围绕手性磷酸催化的对苯醌单亚胺在中心手性和轴手性的构建中展开的合成方法学研究。主要就集中不对称在[3+2]环加成反应和与芳环的阻旋选择性偶联反应,[3+3]、[4+3]环加成反应以及与其他体系轴手性构建的研究工作相对较少,特别是利用发展的合成方法学应用到活性药物分子或复杂天然产物的不对称合成更是鲜有报道。随着有机合成研究工作的深入,在各类型催化体系的发展下进一步探索和拓展对苯醌单亚胺的环加成反应和轴手性反应体系并将其应用于不对称构建活性药物分子或其骨架,甚至将其应用于天然产物分子的合成研究将成为今后研究的热点和具有挑战性的研究课题。

[参考文献]

- [1] Lv J, Chen X, Xue XS, et al. Metal-free directed $\text{sp}^2\text{-C-H}$ borylation [J]. *Nature*, 2019, 575(7781): 336–340.
- [2] Hosamani B, Ribeiro M F, J ú nor E S, et al. Catalytic asymmetric reactions and synthesis of quinines [J]. *Org Biomol Chem*, 2016, 14(29): 6913–6931.
- [3] Chen Y H, Qi L W, Fang F, et al. Organocatalytic atroposelective arylation of 2-naphthylamines as a practical approach to axially chiral biaryl amino alcohols [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56(51): 16308–16312.
- [4] Li X Q, Yang H, Wang, J J, et al. Asymmetric arylation dearomatization of β -naphthol catalyzed by a chiral phosphoric acid [J]. *Chem Eur J*, 2017, 23(22): 5381–5385.
- [5] Jensen K L, Franke P T, Nielsen L T, et al. Anodic oxidation and organocatalysis: direct regio- and stereoselective access to meta-substituted anilines by α -arylation of aldehydes [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49(1): 129–133.
- [6] Liao L H, Shu C, Zhang M M, et al. Highly enantioselective [3+2] coupling of indoles with quinone monoimines promoted by a chiral phosphoric acid [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53(39): 10471–10475.
- [7] Sun X X, Zhang H H, Li G H, et al. Diastereo- and enantioselective construction of an indole-based 2,3-dihydrobenzofuran scaffold via catalytic asymmetric [3+2] cyclizations of quinone monoimides with 3-vinylindoles [J]. *Chem Commun*, 2016, 52(14): 2968–2971.
- [8] Jackson S K, Banfield S C, Kerr M A. Total Synthesis of ($\pm$)-Herbindole B and ($\pm$)-cis-Trikentrin B [J]. *Org Lett*, 2005, 7(7): 1215–1218.
- [9] England D B, Magolan J, Kerr M A. Synthesis of the western half of the Lolicines and Lolitrems [J]. *Org Lett*, 2006, 8(11): 2209–2212.
- [10] Leblod T P, Kerr M A. Total synthesis of Eustifolines A–D and Glycomaurrol via a divergent Diels–Alder strategy [J]. *Org Lett*, 2007, 9(10): 1883–1886.
- [11] Hawkins J M, Watson T J N. Asymmetric catalysis in the pharmaceutical industry [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43(25): 3224–3228.
- [12] Carroll M P, Guip P J. Ligands in asymmetric catalysis [J]. *Chem Soc Rev*, 2014, 43(3): 819–833.
- [13] 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 [J]. *Chem Rev*, 2014, 114(18): 9047–9153.

- [14] Wang Y, Sun M, Yin L, et al. Catalytic enantioselective arylative dearomatization of 3-Methyl-2-vinylindoles enabled by reactivity switch [J]. *Adv Synth Catal*, 2015, 357(18): 4031–4040.
- [15] Zhang M M, Yu S W, Hu F Z, et al. Highly enantioselective [3+2] coupling of cyclic enamides with quinone monoimines promoted by a chiral phosphoric acid [J]. *Chem Commun*, 2016, 52(56): 8757–8760.
- [16] Chen H, Liu H, Zhao S H, et al. Enantioselective arylation of 3-carboxamide oxindoles with quinone monoimines and synthesis of chiral spirooxindole-benzofuranones [J]. *Synlett*, 2019, 30(9): 1067–1072.
- [17] Bringmann G, Gulder T, Gulder T A B, et al. Atroposelective total synthesis of axially chiral biaryl natural products [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(2): 563–639.
- [18] Clyden J, Marman W J, Edwards P J, et al. The challenge of atropisomerism in drug discovery [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48(35): 6398–6401.
- [19] Npyori R. Asymmetric catalysis: Science and opportunities [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41(12): 2008–2022.
- [20] Mori K, Ichikawa Y, Kobayashi M, et al. Enantioselective synthesis of multisubstituted biaryl skeleton by chiral phosphoric acid catalyzed desymmetrization/kinetic resolution sequence [J]. *J Am Chem Soc*, 2013, 135(10): 3964–3970.
- [21] Shen X, Jones G O, Watson D A, et al. Enantioselective synthesis of axially chiral biaryls by the Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura reaction: Substrate scope and quantum mechanical investigations [J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(32): 11278–11287.
- [22] Link A, Sparr C. Organocatalytic atroposelective Aldol condensation: Synthesis of axially chiral biaryls by arene formation [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53(12): 5458–5461.
- [23] Chen Y H, Cheng D J, Zhang J, et al. Atroposelective synthesis of axially chiral biaryldiols via organocatalytic arylation of 2-naphthols [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(48): 15062–15065.
- [24] Wang J Z, Zhou J, Xu C, et al. Symmetry in cascade chirality-transfer processes: Acatalytic atroposelective direct arylation approach to BINOL derivatives [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(16): 5202–5205.
- [25] Ouinonero O, Jean M, Vanthuyne N, et al. Combining organocatalysis with central to axial chirality conversion: Atroposelective hantzsch-type synthesis of 4-arylpyridines [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55(4): 1401–1405.
- [26] Raut V S, Jean M, Vanthuyne N, et al. Enantioselective syntheses of furan atropisomers by an oxidative central-to-axial chirality conversion strategy [J]. *J Am Chem Soc*, 2017, 139(6): 2140–2143.
- [27] Liu J Y, Yang X C, Liu Z L, et al. An atropo-enantioselective synthesis of benzo-linked axially chiral indoles via hydrogen bond catalysis [J]. *Org Lett*, 2019, 21(13): 5219–2224.
- [28] Lu D L, Chen Y H, Xiang S H, et al. Atroposelective construction of arylindoles by chiral phosphoric acid-catalyzed cross-coupling of indoles and quinones [J]. *Org Lett*, 2019, 21(15): 6000–6004.