二取代喹喔啉类化合物的立体发散式不对称氢化反应

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/23362.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

二取代喹喔啉类化合物的立体发散式不对称氢化反应

。2023年5月31日，清华大学化学系基础分子科学中心刘强团队在Chem期刊上发表了一篇题为Stereodivergent asymmetric hydrogenation of quinoxalines的研究成果。

该研究实现了首例立体发散性不对称氢化反应，可以从相同的双取代喹喔啉底物出发，以良好的立体选择性分别构建具有连续手性中心四氢喹喔啉类化合物的全部四种立体异构体。

论文通讯作者是刘强，第一和第二作者分别是刘晨光和刘旭芳。

手性1,2,3,4-四氢喹喔啉(THQ)是一系列生物活性分子和药物先导化合物的核心骨架(图1)。通过喹喔啉类化合物的不对称氢化反应是合成该类化合物最为直接有效的方法，目前单取代喹喔啉化合物的不对称氢化反应已经发展得较为成熟。与之相比，二取代喹喔啉化合物的不对称氢化反应则研究报道较少，此类反应通常生成顺式选择性的产物。

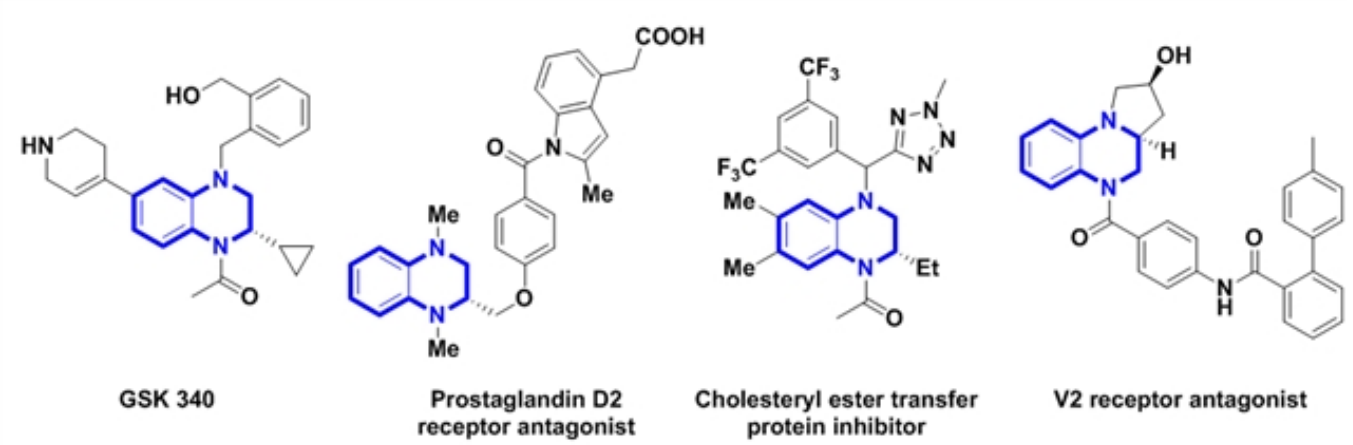


图1：含有手性四氢喹喔啉结构的代表性生物活性分子。

在邻位二取代芳香杂环化合物的不对称氢化反应中，实现反式选择性是非常困难的。这是因为第一步氢化反应所形成的手性中心会显著地影响邻位不饱和键发生第二次氢化的面选择性，从而优先生成顺式产物(图2)。若要逆转第二步氢化的面选择性要求催化剂具有极强的立体选择性控制

能力，才可能克服邻位手性中心的诱导效应。由此可见，实现立体发散式芳香杂环化合物的不对称氢化反应存在多重挑战：1.反应历经两步氢化过程，第一步氢化产生的环状亚胺中间体在碱性条件下可能发生消旋化，影响反应的对映选择性;2.第一步氢化反应产生的手性中心会显著诱导邻近反应位点发生第二次氢化的面选择性，致使生成单一非对映选择性的产物;3.底物中相邻两个C-N双键的反应活性难以区别，它们的反应次序对最终的立体选择性会产生重要影响。

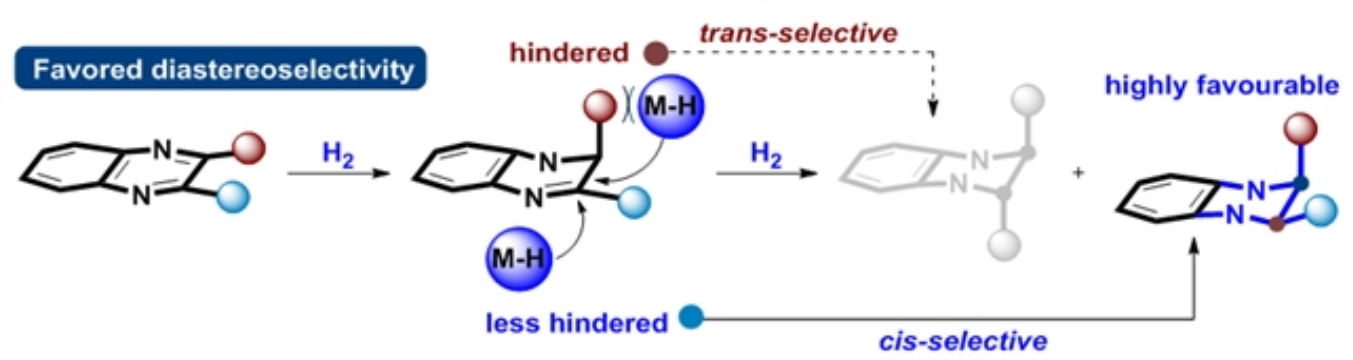


图2：二取代喹喔啉不对称氢化反应的非对映选择性控制。

清华大学刘强课题组致力于丰产金属催化不对称氢化反应的研究，通过发展新型催化体系实现了多类手性含氮杂环化合物的高效不对称合成(Angew. Chem. In.t Ed., 2022, 61, e202202814; Angew. Chem. In.t Ed., 2021, 60, 5108.)。在前期工作中，基于双金属协同活化负氢转移的新机制，他们开发了一类结构明确的胺基阴离子双金属氢配合物催化剂，高效实现了惰性底物N-烷基亚胺类化合物的氢化反应(Nat. Chem., 2022, 14, 1233.)。在此基础上，本研究工作发展了具有高反应活性和强立体选择性诱导能力的手性双金属氢催化体系，首次实现了二取代喹喔啉类化合物的立体发散式不对称氢化反应，从单一底物出发以良好的立体选择性分别构建了具有连续手性中心四氢喹喔啉类化合物的全部四种立体异构体(图3)。

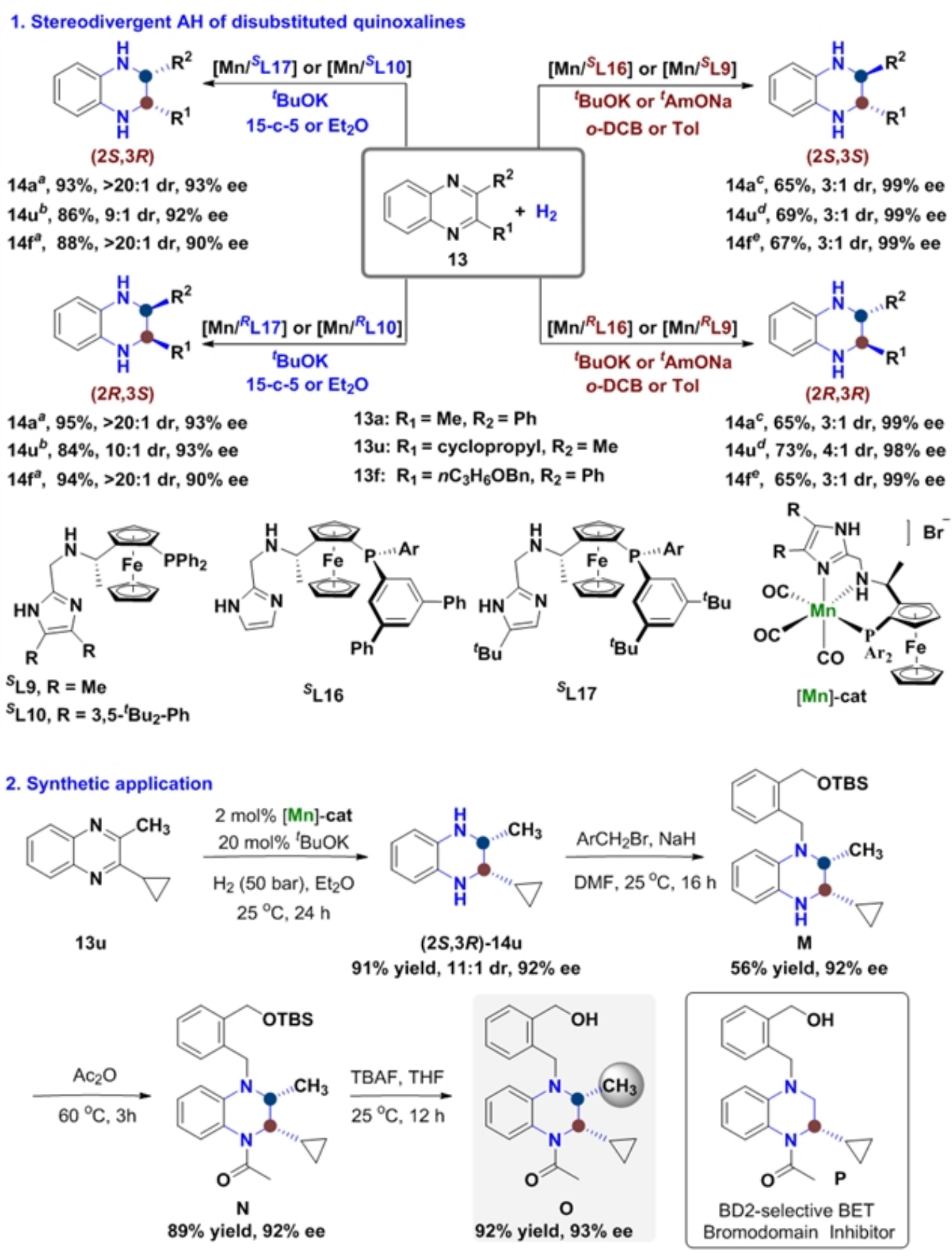


图3：喹喔啉类化合物的立体发散性不对称氢化反应及其合成应用。

生物活性小分子的甲基化反应是一种精细的分子结构修饰方法，可以显著改变分子的药理活性，已经成为药物开发的一种有效工具。鉴于此，作者以双取代喹喔啉的反式不对称氢化反应为核心步骤，实现了药物先导化合物BET家族蛋白第二溴区结合域抑制剂的立体选择性甲基化反应。以上结果表明该方法可以被应用于功能分子的选择性后修饰，拓展生物活性小分子的立体化学空间(图3)。

作者对反应机理也进行了深入的研究，基于对关键中间体的分离表征以及一系列控制实验的结果，阐明了生成不同立体异构体的反应路径(图4)。总体而言，生成顺式和反式两种构型的产物均历经了两步氢化过程。在顺式氢化反应中，首先发生烷基取代C-N双键的不对称氢化，生成具有高对映体纯度的中间体Int-1。随后，Int-1发生立体专一性的第二步氢化反应，从而高选择性地生成顺式产物。在该条件下，芳基取代C-N双键的反应活性显著低于烷基取代C-N双键，难以首先被氢化生成中间体Int-2，因此该反应表现出优异的非对映选择性。反式氢化反应同样历经了中间体Int-1的生成与转化，利用双金属氢催化体系的强立体选择性诱导能力，Int-1更倾向于生成反式氢化产物，但同时也会通过Int-1的立体专一性氢化获得少量顺式异构体。此外，在反式氢化的反应条件下，尽管芳基取代C-N双键的反应活性仍低于烷基取代C-N双键，但由于二者反应活性的差别减小，导致第一步氢化反应中也会生成少量芳基取代C-N双键被氢化的中间体Int-2。控制实验表明该类中间体仅能发生立体专一性的氢化过程生成顺式异构体，从而致使反式氢化反应的非对映选择性有所下降。

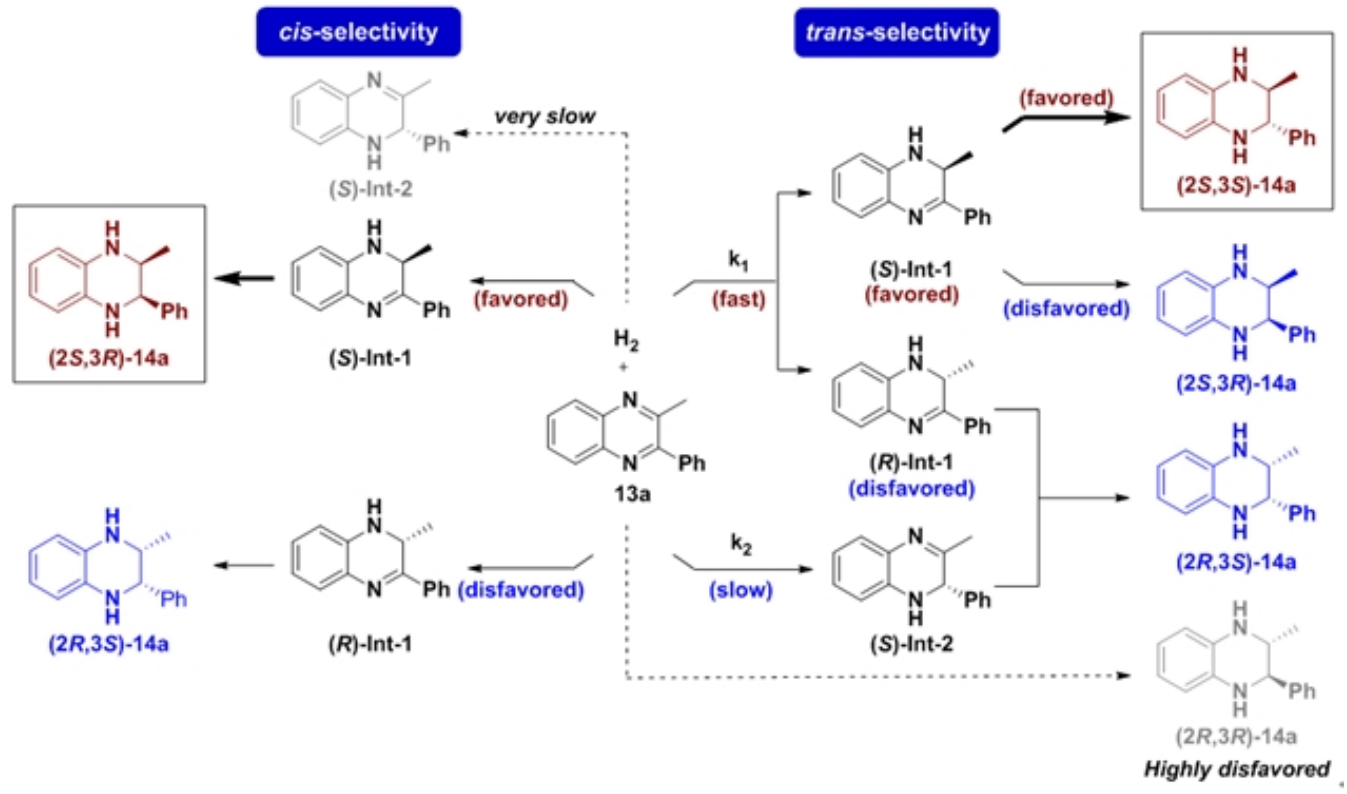
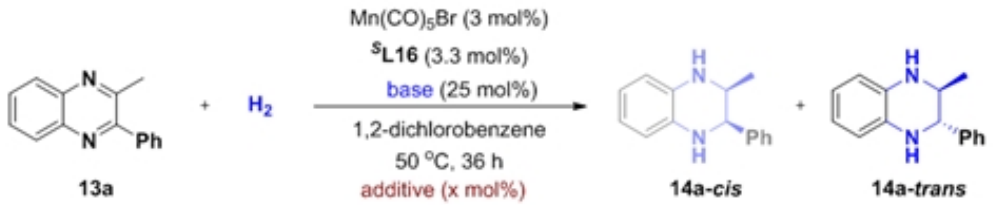


图4：反应路径分析。

控制实验表明反应的非对映选择性与体系中抗衡金属阳离子的浓度和种类密切相关。当在体系中加入与抗衡金属阳离子等当量的冠醚时，反应的非对映选择性发生了完全的逆转(图5-1, entry 3)。作者提出了一个立体诱导模型对非对映选择性的调控机制进行了解释(图5-2)。机理研究表明，

中间体Int-1在不同条件下发生氢化反应的立体选择性直接决定了产物的非对映选择性。在顺式反应条件下，由于第一次氢化所形成手性中心上取代基R1的空间位阻效应，第二步氢化过程立体专一性的发生在位阻较小的一侧，从而高立体选择性地生成顺式氢化产物。在反式反应条件下，由于双金属氢中间体与Int-1之间可以发生氢键和阳离子-π双重弱相互作用，展现出强立体选择性诱导能力，从而克服上述邻位手性中心的诱导效应，有效实现了催化剂诱导的非对映选择性调控。因此，在非配位性苯类溶剂中利于形成双金属氢活性中间体，通过双重弱相互作用协同的有效手性诱导，可以促进反式选择性氢化反应的发生。相反，在顺式氢化反应中需要使用具有一定配位性的醚类溶剂，溶剂分子与抗衡金属阳离子络合，阻碍了上述双金属氢活性中间体的形成，从而发生立体专一性的顺式氢化反应。

1. Investigation of cation effect



entry	base	additive (x mol%)	yield (%)	*trans*:*cis*	ee (*trans*)	ee (*cis*)
1	^{t}AmONa	none	91	76:24	99	-8
2	^{t}AmONa	15-c-5 (10)	92	65:35	99	23
3	^{t}AmONa	15-c-5 (25)	92	3:97	--	53
4	^{t}AmOK	none	93	44:56	99	-85
5	^{t}AmOLi	none	0	--	--	--

2. Proposed Model for diastereoselectivity control

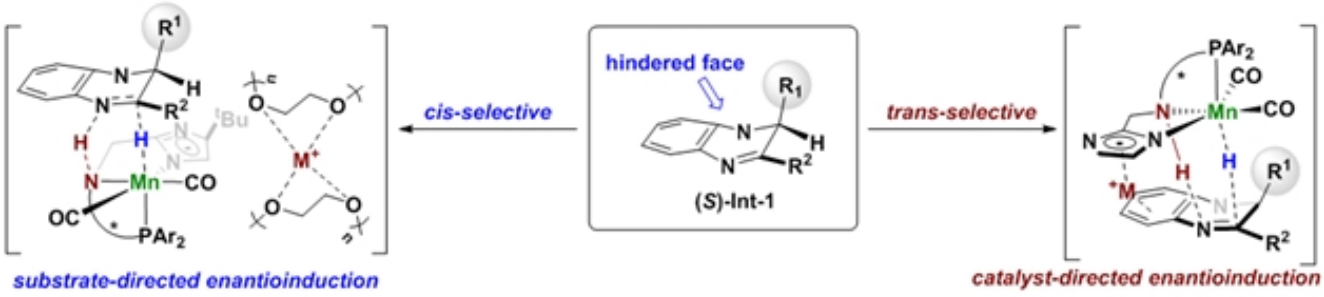


图5：反应的非对映选择性调控模型。

综上所述，刘强课题组利用所发展的双金属协同催化体系，成功实现了二取代喹喔啉分子的立体发散式不对称氢化反应。该方法为获得含有两个连续手性中心四氢喹喔啉类化合物的全部立体异构体提供了一条简捷高效的合成途径。通过反应机理研究，提出了合理的反应途径并对立体选择性调控机制进行了阐释。本项工作拓展了立体发散式不对称催化反应的类型，并为含有多个手性中心杂环化合物的不对称合成提供了新思路。(来源：科学网)

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.chempr.2023.05.006

作者：刘强等 来源：《化学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发