

科学家实现氮杂芳烃的不对称单原子骨架编辑

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/30563.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！

科学家实现氮杂芳烃的不对称单原子骨架编辑。近年来，科学家在杂环化合物的单原子骨架编辑方面取得了显著的进展。然而，杂芳烃的不对称单原子骨架编辑依然面临着重大挑战：如何在破坏杂芳烃芳香稳定性的同时，还能精确地控制反应的化学、区域和立体选择性。

2024年11月28日，东北师范大学化学学院毕锡和团队在Nature Chemistry期刊上发表了一篇题为Asymmetric dearomative single-atom skeletal editing of indoles and pyrroles的研究成果。研究团队以邻三氟甲基苯磺酰肼为卡宾前体，成功实现了金属卡宾对吲哚/吡咯骨架的不对称去芳构化插入，获得了三氟甲基取代的手性氮杂环化合物，这是首例氮杂芳烃的不对称单原子骨架编辑反应。

论文通讯作者是刘兆洪副教授和毕锡和教授，共同第一作者是博士后张晓龙、博士研究生宋清敏和刘少鹏。

东北师范大学毕锡和团队原创性地开发了一种低温可分解的邻三氟甲基苯磺酰肼，并将其命名为Triftosylhydrazone，解决了传统的对甲基苯磺酰肼分解温度高、难以应用于对温度敏感反应的问题，实现了多种高选择性的卡宾转移反应，推动了磺酰肼卡宾化学的发展（Acc. Chem. Res. 2022, 55, 1763；China J. Chem. 2024, 42, 2071）。近期，该课题组进一步探索了邻三氟甲基苯磺酰肼在单原子骨架编辑领域的应用（Nat. Chem. 2024, 16, 988；Nat. Commun. 2024, 15, 9998; Angew. Chem. Int. Ed. 2024, 63, e202401359；2024, 63, e202313807）。基于前期研究成果，他们最近以邻三氟甲基苯磺酰肼作为卡宾前体，通过手性铈催化成功实现了金属卡宾对吲哚/吡咯的不对称一碳插入，制备了一系列含有三氟甲基手性季碳中心的六元含氮杂环化合物。值得注意的是，通过采用两种构型相反的手性铈催化剂，能够以高产率及高对映选择性获得目标产物的一对对映异构体。

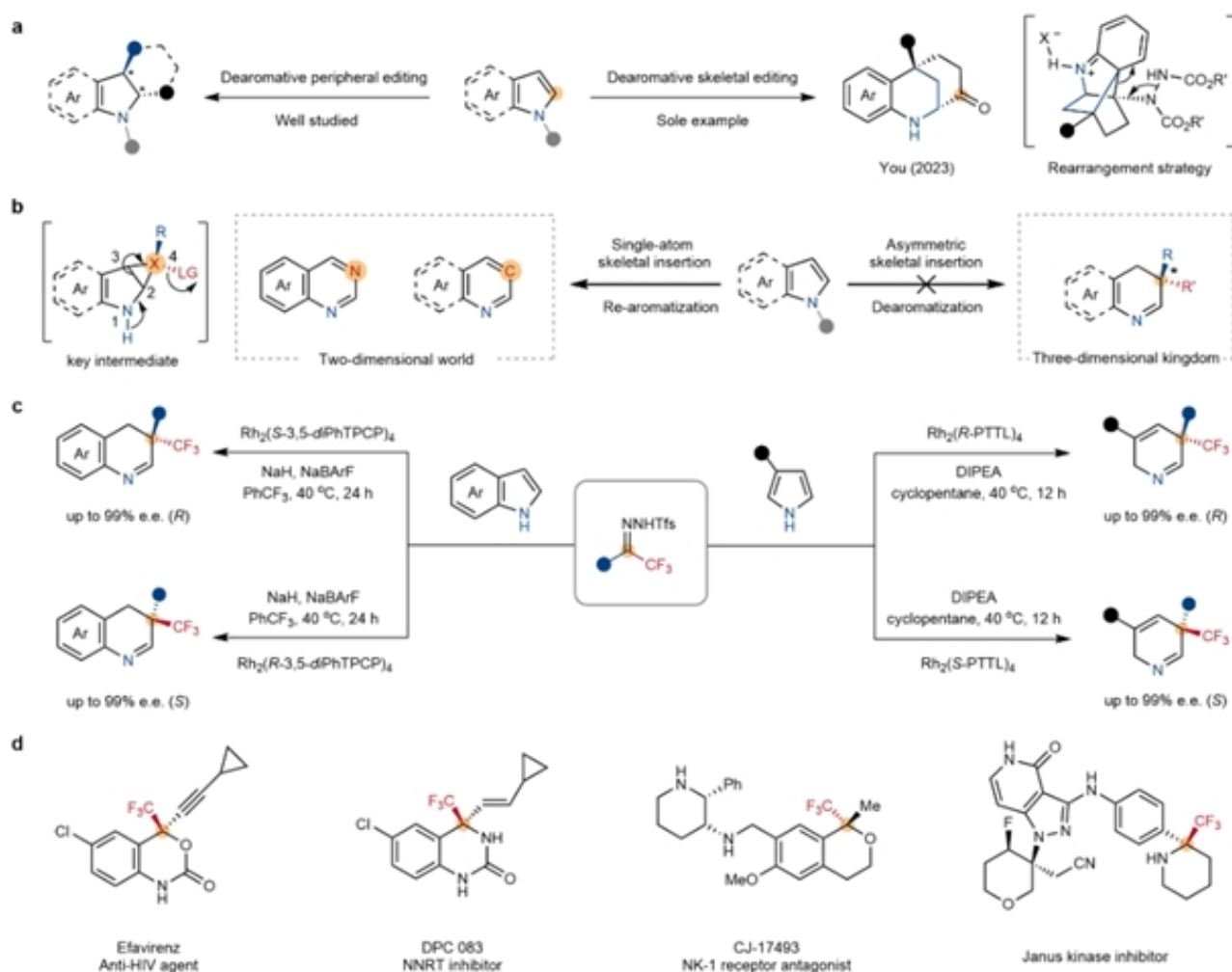


图1：吲哚/吡咯不对称骨架编辑反应-研究背景。

经过系统的条件筛选，作者发现在PhCF₃溶剂中，使用NaH作碱，NaBARF为添加剂，Rh₂(3,5-diPhTPCP)₄催化剂能有效催化5-溴吲哚与磺酰脲的不对称插入反应，分别以92%和88%的e.e.值获得S-和R-构型产物。另外，对于3-酯基吡咯的扩环反应，需要使用DIPEA作为碱，并在环戊烷溶剂中使用Rh₂(PTTL)₄催化剂才能取得较好的反应效果（图2）。

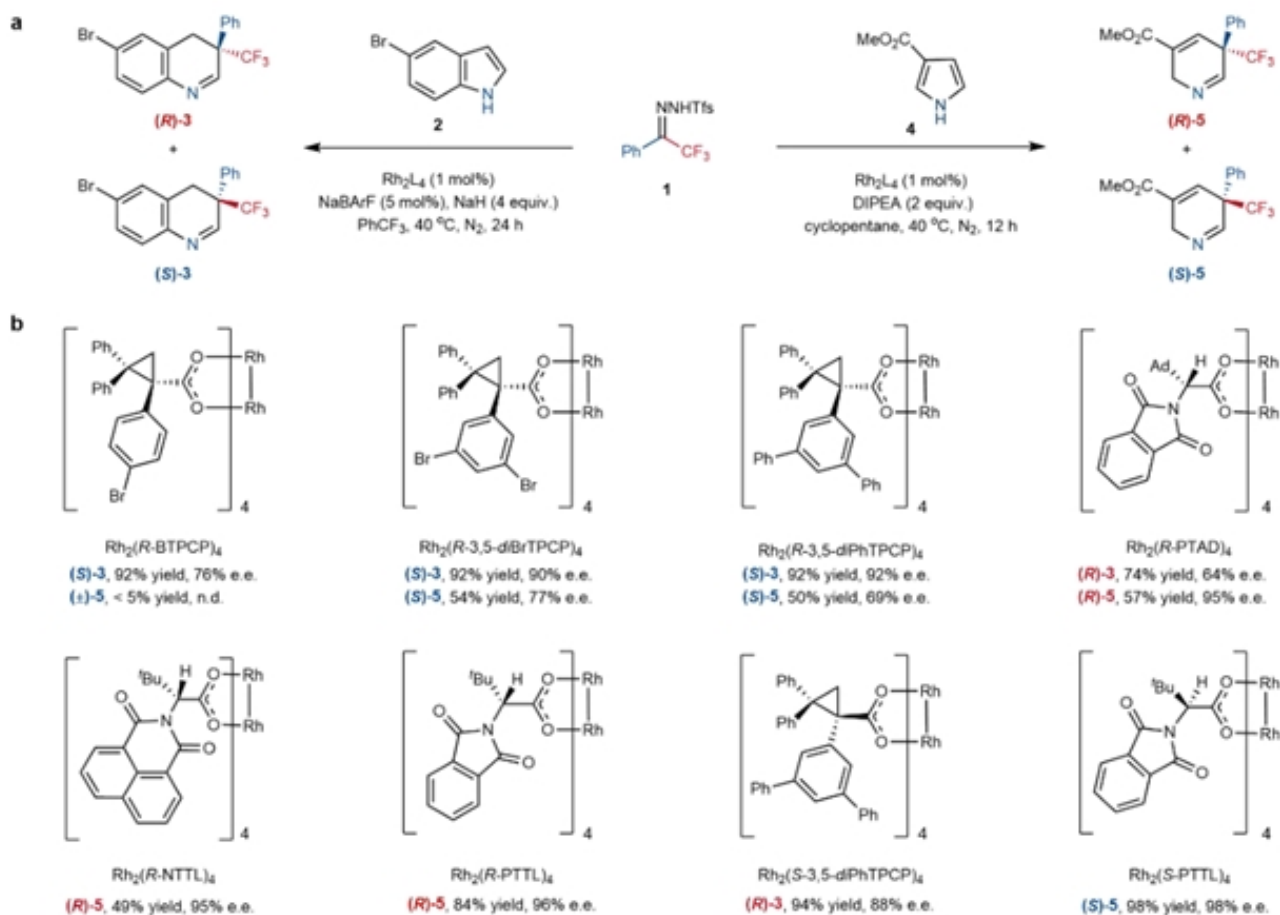


图2：手性催化剂的筛选。

在最佳反应条件下，作者首先对吲哚的不对称单原子骨架编辑反应进行了底物的普适性研究。C 4、C5、C6、C7位含有各种取代基的吲哚能够与不同电子性质的邻三氟甲基磺酰脲以较高的产率和对映选择性发生不对称扩环反应（图3）。

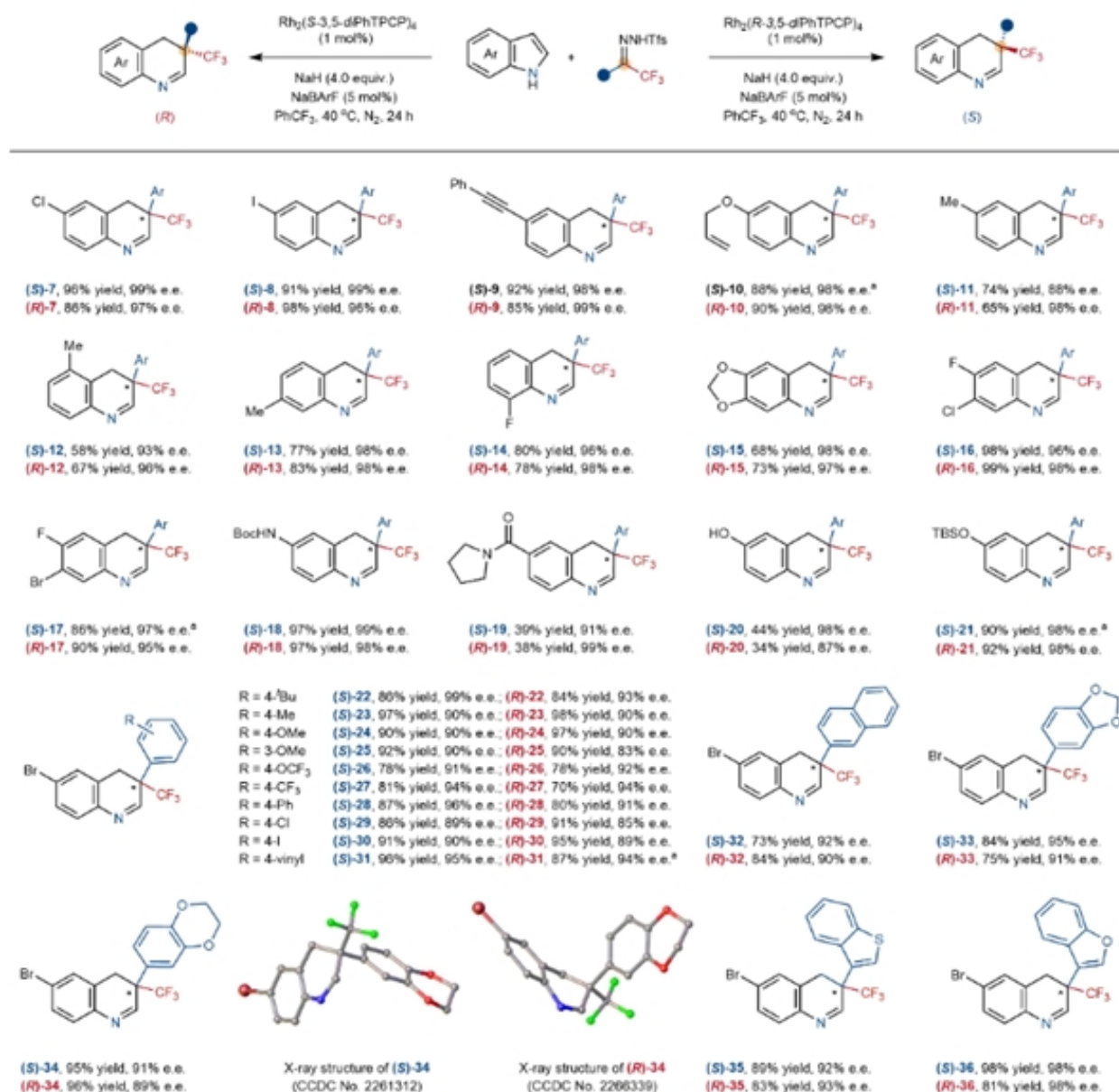


图3：吲哚不对称单原子骨架编辑反应的底物扩展。

吲哚的不对称插入反应可以用于克级规模合成，高对映选择性生成22。产物22可以通过还原氢化、Suzuki偶联等多种方式转化为各种含氮杂环化合物，且季碳中心的手性保持不变。该反应成功应用于复杂天然产物Raputimonindole B的骨架后修饰（49）和Vesnarinone类似物合成（47）上（图4）。

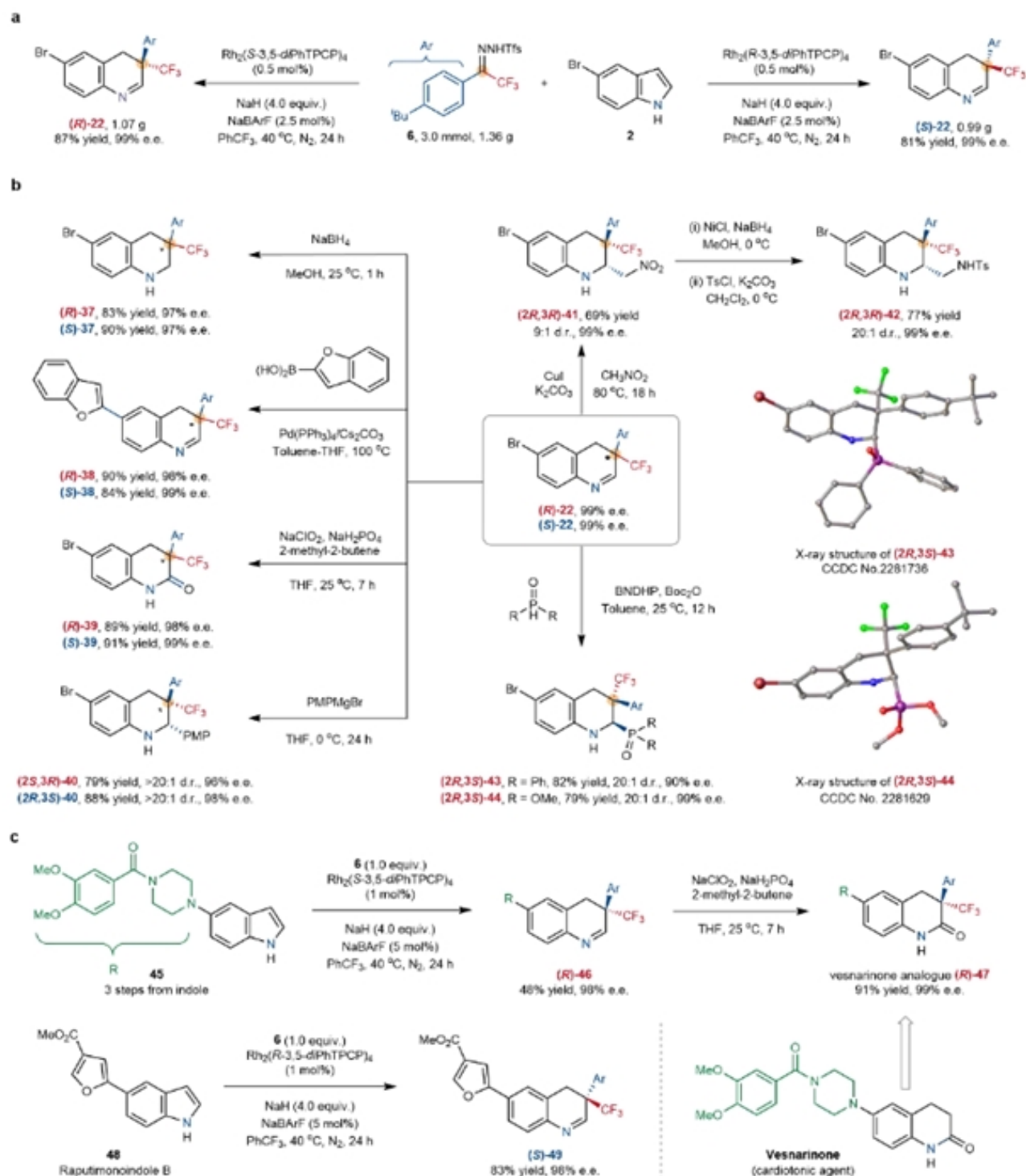


图4：克级合成和衍生化实验。

随后，作者研究了吡咯不对称单原子骨架编辑反应的范围和产物的进一步转化（图5）。

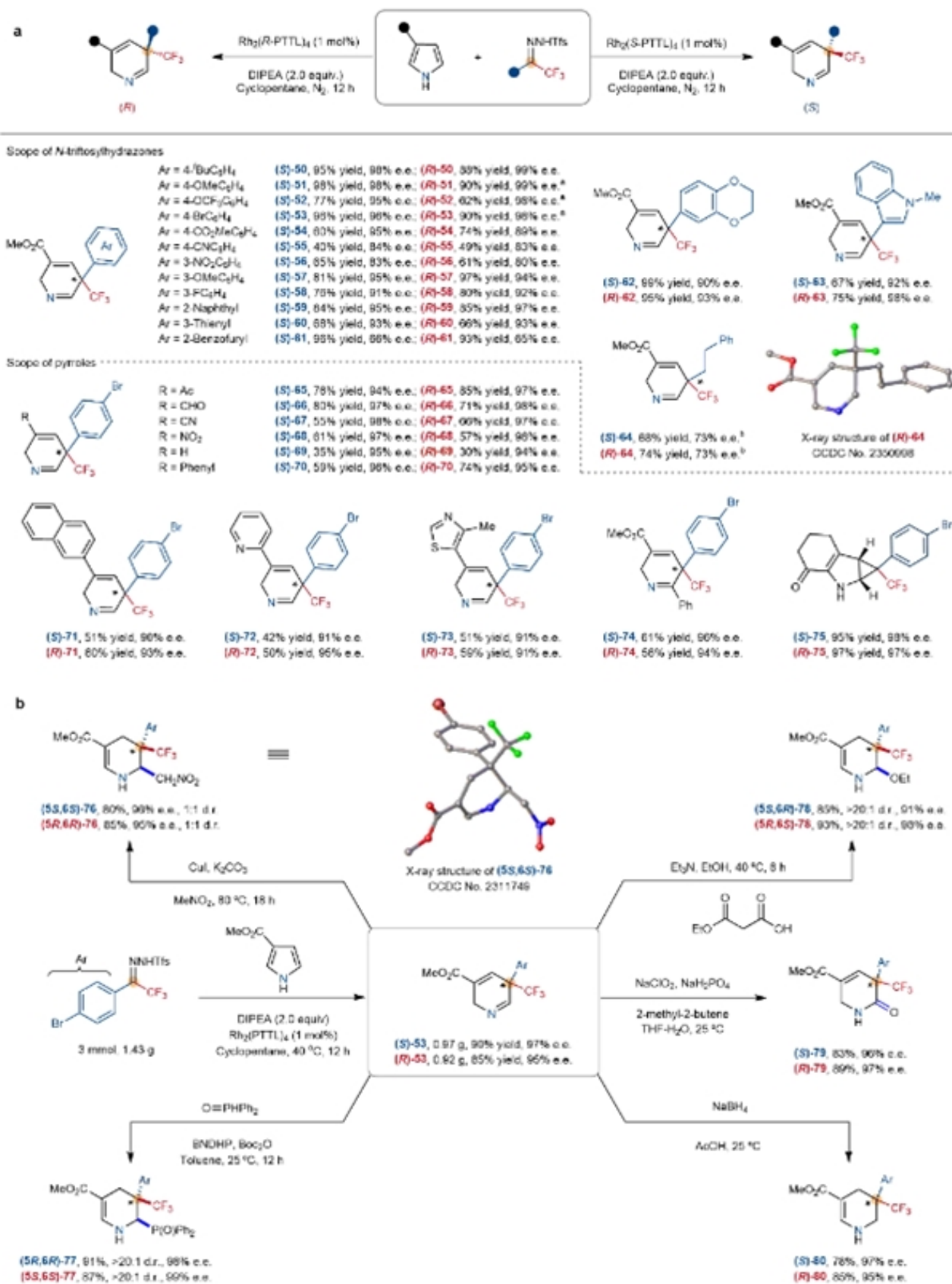


图5：吡咯不对称单原子骨架编辑反应研究。

作者通过实验和理论计算，阐明反应机理如下：1) 磺酰脲分解生成三氟甲基重氮甲烷 (IntI)，随后与手性铑催化剂作用生成手性铑卡宾 (IntII)；2) 吡啶C3位亲核进攻铑卡宾形成两性离子 (IntIII)，该过程是整个反应的决速步骤和手性控制步骤；3) IntIII发生分子内环化得到环丙烷中间体IntIV；4) IntIV在碱的作用下脱质子，选择性开环形成碳负离子中间体IntV，随后质子化得到最终产物。作者对(S)-Rh卡宾的结构分析表明，si面由于存在CF₃和铑催化剂中苯环的F $\cdots$ π 相互作用，吡啶亲核进攻过程是动力学不利的，这与实验中使用Rh₂(S-diBrTPCP)₄催化剂得到的R-构型吡啶扩环产物结果一致 (图6)。

图6：对照实验和DFT计算分析。

东北师大毕锡和团队利用不对称卡宾插入策略，首次实现了吡啶/吡咯的不对称单原子骨架编辑。该研究使用三氟甲基取代的邻三氟甲基苯磺酰肼作为卡宾前体，高化学、区域和立体选择性地 将二维平面的吡啶/吡咯骨架转化为三维的手性3,4-二氢喹啉和2,5-二氢吡啶骨架。该研究创造性地结合了芳香化合物的催化不对称去芳构化（CADA）和单原子骨架编辑的概念，为不对称骨架编辑反应提供了新的思路和方法。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41557-024-01680-0>

作者：毕锡和等 来源：《自然-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](https://www.iikx.com)转发