

环状羰基化合物 α -C(sp³)-H 芳基化的研究进展

刘远烈¹ 王 梅² 陈 蕾² 李大山² 王文静² 詹 睿^{1*} 邵立东^{2*}

(¹ 云南师范大学化学化工学院 昆明 650500; ² 云南中医药大学中药学院 昆明 650500)

摘 要 环状羰基化合物包括环状酮、内酯及内酰胺,这类化合物的 α -C(sp³)-H 芳基化反应是 C-H 官能团化反应中的重要类型,其构建 C(sp³)-C(sp²)键的高效性受到有机化学家和药物化学家的广泛关注,在有机合成中占据重要地位。目前已有许多关于环状羰基化合物 α -C(sp³)-H 芳基化反应的报道,本文主要对近二十年来这类反应的研究进展进行综述。

关键词 α -C(sp³)-H 芳基化 C-H 官能团化 环状羰基化合物

Progress in α -C(sp³)-H Arylation of Cyclic Compounds with Carbonyl Groups

Liu Yuanlie¹, Wang Mei², Chen Lei², Li Dashan², Wang Wenjing²,
Zhan Rui^{1*}, Shao Lidong^{2*}

(¹ School of Chemistry and Chemical Engineering, Yunnan Normal University, Kunming, 650500;

² School of Chinese Materia Medica, Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming, 650500)

Abstract Cyclic compounds with carbonyl groups comprise of cyclic ketones, lactones, and lactams. The α -C(sp³)-H arylation of these cyclic compounds is an important type of C-H functionalization, exhibiting high efficiency in formation of C(sp³)-C(sp²) bonds, playing an important role in organic synthesis, and attracting majority of interests from organic and medicinal communities. Up to now, various α -C(sp³)-H arylations of these cyclic compounds have been reported. This article mainly reviews the research progress of such reactions in the past two decades.

Keywords α -C(sp³)-H arylation, C-H functionalization, Cyclic compounds with carbonyl groups

C-H 官能团化是将 C—H 键直接转化为 C—R 键(R 是除了 H 以外的其他原子,如 C、O、N 等)的反应。C—H 键在有机化合物中普遍存在,通过直接的 C—H 键官能团化可以合成功能化的底物^[1]、药物中间体^[2]以及具有生物活性的复杂天然产物^[3]等,这些反应有效避免了中途繁琐的官能团转化步骤,可极大地提高合成效率,降低合成工艺的成本,因此被有机化学领域视为“永恒的主题”^[4,5]。其中,环状羰基化合物(环状酮、内酰胺以及内酯)的 α -C(sp³)-H 芳基化受环张力、位阻及电子效应等因素影响,被认为是难以控制的一类 C-H 官能团化反应^[6]。鉴于这类反应在有机化学、药物化学以及药物研发等领域具有重

要应用价值,本文主要对近二十年来环状羰基化合物 α -C(sp³)-H 芳基化反应的条件、底物范围和应用等方面的研究进展进行综述。

1 过渡金属催化

研究表明,过渡金属如钯、镍等可以与烯醇形成活性的烯醇-金属络合物^[6,7],该活性物种进一步与卤代芳烃反应可实现羰基 α -C(sp³)-H 的芳基化。目前报道的过渡金属催化的环状羰基化合物 α -C(sp³)-H 芳基化反应主要采用钯、镍、铜、铁等催化剂。

1.1 钯催化

钯是这类反应中应用最多的催化剂,具有

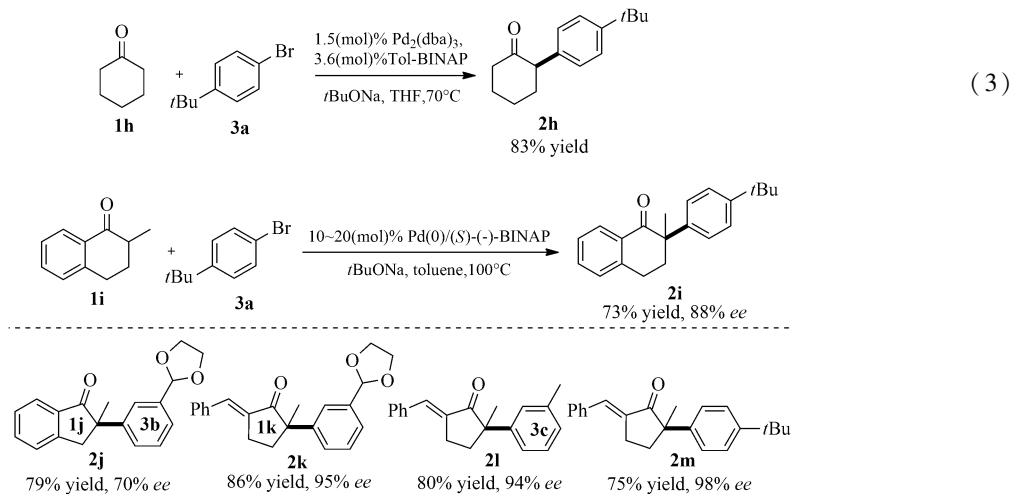
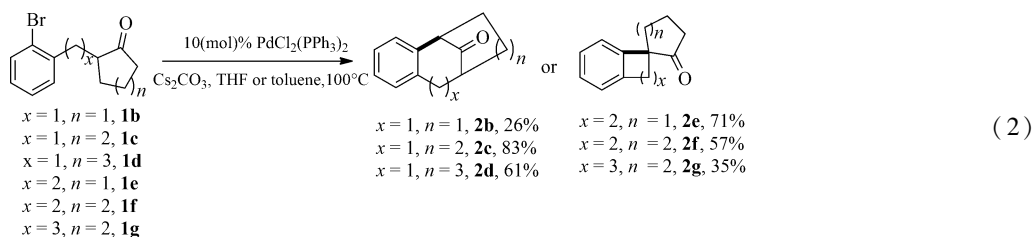
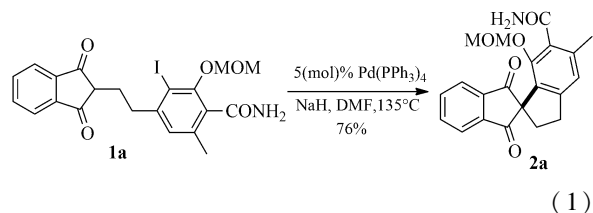
* 联系人,詹睿 E-mail: sunnyzhanrui@126.com;邵立东 E-mail: shaolidong@ynutcm.edu.cn

国家自然科学基金项目(31860097,81960631)和云南省万人计划青年拔尖人才项目(YNWR-QNBJ-2018-199)资助

2019-12-02 收稿,2020-03-02 接受

催化剂用量少、操作简单等特点。1988 年, Ciufolini 等^[8]首次报道了无外加配体参与下 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 催化的 1,3-环戊二酮 **1a** 分子内 α -芳基化反应。采用 NaH 形成“软”的烯醇盐可以显著提高 α -芳基化产物 **2a** 的产率(式(1))。该发现掀起了这类反应研究的热潮。随后, Muratake 等^[9]报道了类似无配体参与的转化, 在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 催化下, α -芳基溴取代的环状酮 **1b~1g** 可实现分子内的 α -芳基化。同时研究还发现, 调整环状酮 α 侧链的长度可控制生成桥环产物 **2b~2d** 或螺环产物 **2e~2g**(式(2))。同年, Buchwald 等^[10]首次实现分子间的 α -芳基

化, 环己酮(**1h**)与 4-叔丁基溴苯(**3a**)在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Tol-BINAP}$ 催化下以 83% 的产率获得 α -芳基化产物 **2h**(式(3)), 并推测催化循环中形成活性烯醇-钯-芳基络合物是该反应的关键。后来, 这一推断得到了以活性烯醇为底物的 α -芳基化研究报道的支持^[11~15]。



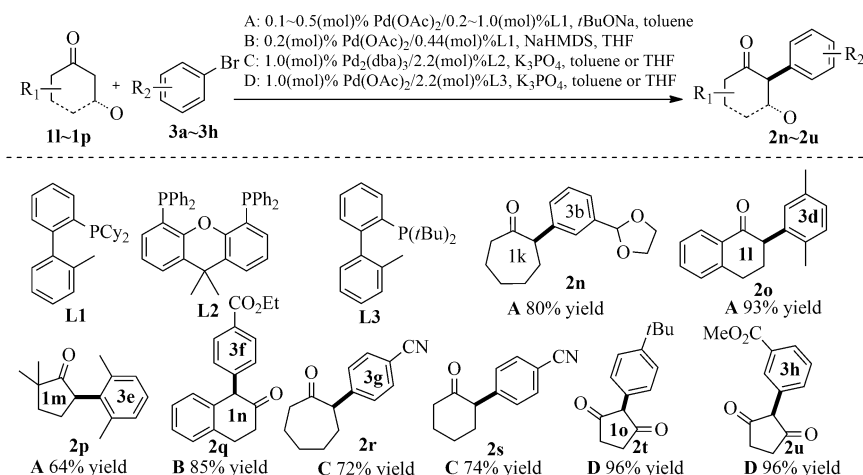
图式 1 Buchwald 课题组对环状酮的 α -C(sp³)-H 不对称芳基化研究

Scheme 1 Enantioselective α -C(sp³)-H arylations of cyclic ketones studied by Buchwald group

随后 Buchwald 等^[16]首次对这类反应进行了不对称催化尝试, 结果表明, α -甲基-1-四氢萘酮 **1i** 与 **3a** 在 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/(S)-(-)\text{-BINAP}$ 催化下生成 α -芳基化产物 **2i**(产率 73%, *ee* 值 88%)。研究还发现, 在相同催化体系下, 以 α -甲基-1-茚酮 **1j** 为底物与芳基溴代物 **3b** 反应, 得到产物 **2j** 的 *ee* 值却大幅降低(70%)。鉴于这类反应对底物和芳基溴代物十分敏感, 他们筛选了不同的底物和芳基溴代物, 发现以环状酮 **1k** 为底物, 与不同的芳基溴代物 **3a~3c** 反应可获得高 *ee* 值的产物 **2k~2m**(图式 1)。Hartwig 等^[17]发

现, 在相似的催化体系中采用 $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ 作配体, 反应可以在较温和的条件(50℃)下进行。受该发现的启示, Buchwald 等对不同环状酮(**1l~1p**)、芳基溴代物(**3a~3h**)以及配体(**L1~L3**)进行了组合研究(图式 2), 结果表明, 将大位阻富电子的联苯型膦配体与 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 或 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 搭配, 可以高效催化这类反应。值得注意的是, 邻位取代芳基溴代物 **3d** 和 **3e** 以及含吸电子基的芳基溴代物 **3f~3h** 均能较好地反应, 以 64%~96% 的产率生成芳基化产物 **2n~2u**^[18]。类似地, 采用芳基氯代物^[19]、三氟甲磺酸苯酚酯联合 Difluorophos 配

体^[20]或氮杂卡宾配体^[21]同样能实现底物 **1h~1l** 和 **1n** 的 α -芳基化反应。

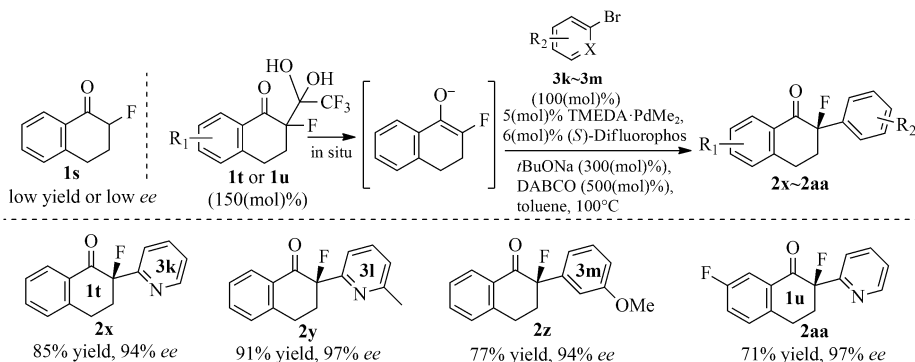
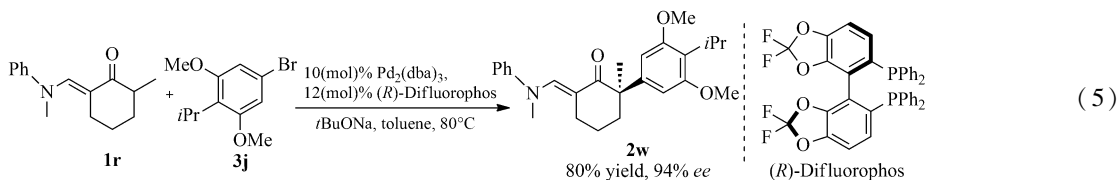
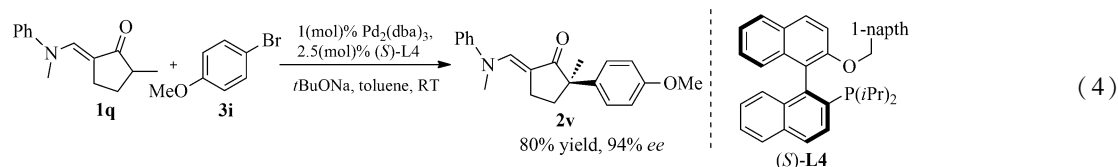


图式 2 Buchwald 课题组对不同环状酮的 α -C(sp³)-H 芳基化研究

Scheme 2 α -C(sp³)-H arylations of various cyclic ketones studied by Buchwald group

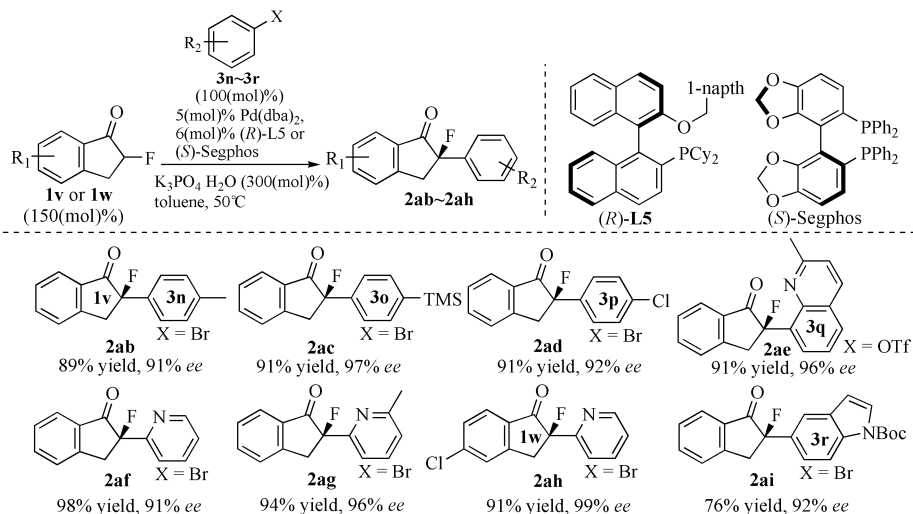
针对反应需要在较高温度下进行、不利于后期的放大乃至工业化这一缺陷, Buchwald 等^[22]设计了新型的手性膦配体 (*S*)-L4, 并与 Pd₂(dba)₃ 和 *t*-BuONa 组成了新的催化体系。运用该催化体系, 在室温下实现了底物 **1q** 的不对称 α -芳基化反应生成 **2v** (式(4))。其中, 将 4-甲氧基溴苯 **3i** 换为 4-甲基、4-叔丁基、3-甲氧基、以及 3-甲基溴苯, 均能获得较高产率

(>80%)、高对映选择性 (*ee* 值 >92%) 的 α -芳基化产物。Hartwig 等^[23]将反应底物与芳基溴代物拓展为 **1r** 和 **3j**, 在 Pd₂(dba)₃/(*R*)-Difluorophos 催化体系中, 以较高产率 (80%) 和出色的对映选择性 (94% *ee*) 获得了 α -芳基化产物 **2w** (式(5)), 并以该产物为原料完成了 (-)-Taiwaniaquinone H 和 (-)-Taiwaniaquinol B 的不对称全合成。



图式 3 Hartwig 课题组对 α -氟代-1-四氢萘酮的 α -C(sp³)-H 不对称芳基化研究

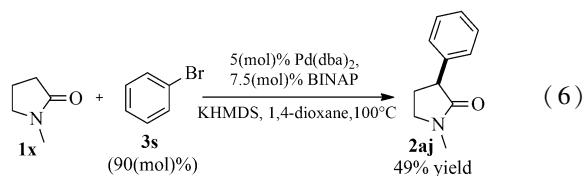
Scheme 3 Enantioselective α -C(sp³)-H arylations of α -fluoro-1-tetralone studied by Hartwig group

图式 4 Hartwig 课题组对 α -氟代-1-茚酮的 α -C(sp^3)-H 不对称芳基化研究Scheme 4 Enantioselective α -C(sp^3)-H arylations of α -fluoro-1-indanone studied by Hartwig group

鉴于 α -取代的环状羰基化合物进行 α -芳基化后可形成手性固定的全碳季碳,如化合物 **2i**~**2m**、**2v** 和 **2w**,可有效避免 α -芳基化合物发生消旋而降低光学纯度;再者,构建手性的全碳季碳一直是有机化学领域的难点,因此设计合适的底物进行这类反应的探索具有重要意义。Hartwig 等^[24]选择较为稳定的 α -氟代-1-四氢萘酮 **1s** 为底物,尝试了多种催化体系下的不对称 α -芳基化反应,结果却不尽如人意(产率<50%,或者 *ee* 值<70%)。他们推测可能是 α -氟代-1-四氢萘酮在弱碱 K_3PO_4 的作用下烯醇化效率低,于是采用在弱碱条件就可以完全烯醇化的 α -氟代-1-四氢萘酮 **1t** 为底物。经过对催化体系的系统筛选,发现在 TMEDA·PdMe₂/(*S*)-Difluorophos 催化下,可以高效实现 α -氟代-1-四氢萘酮 **1t** 或 **1u** 与不同芳基溴代物 **3k**~**3m** 的不对称偶联生成 α -芳基化产物 **2x**~**2aa**(图式 3)^[25]。此外,他们还发现, α -氟代-1-茚酮底物 **1v** 或 **1w** 在 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ /(*R*)-**L5** 或 (*S*)-Segphos 的催化下,用 K_3PO_4 作碱,便能与不同芳基溴代物或三氟甲磺酸苯酚酯(**3n**~**3r**)反应生成高光学纯度的 α -芳基化产物 **2ab**~**2ai**(图式 4)。值得注意的是,吡啶、呋喃等含氮芳基片段在该体系中可以很好地参与反应,生成高 *ee* 值的 α -芳基化产物^[25]。

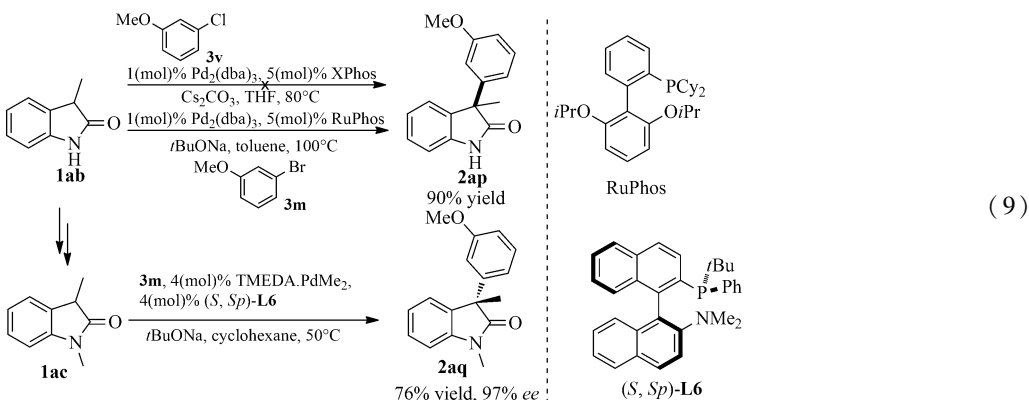
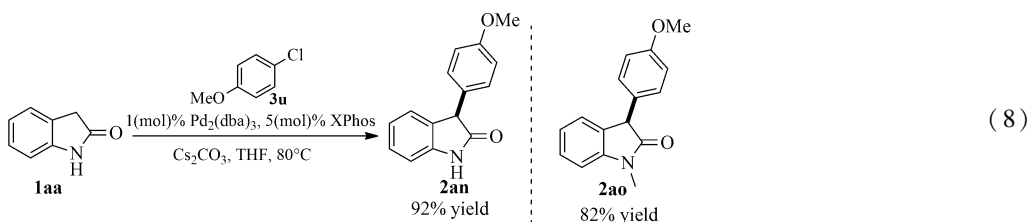
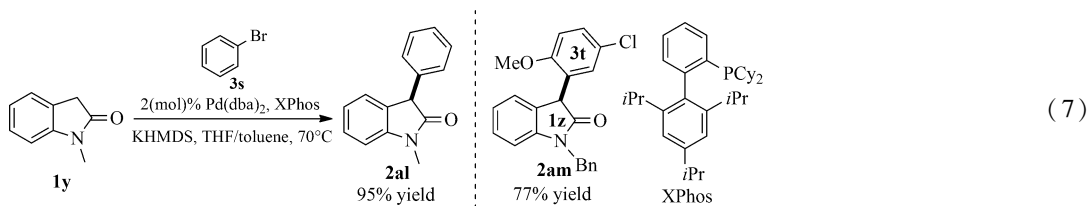
由于内酰胺 α -氢的酸性较其他环状酮弱,其 α -芳基化具有一定挑战性。1998 年, Hartwig 等^[26]首次报道了钯催化内酰胺 **1x** 的 α -芳基化反应。采用 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ /BINAP 为催化体系、KHMDS 作碱、1,4-二氧六环作溶剂、100℃ 下反应,以 49%

的产率得到 α -芳基化产物 **2aj**(式(6))。虽然该反应效率不高,但拉开了对内酰胺类底物 α -芳基化研究的序幕。

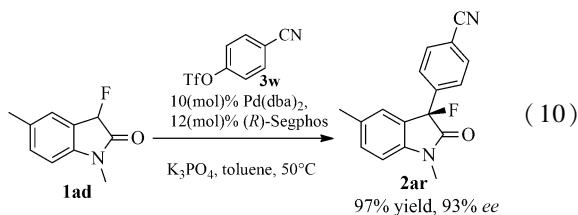


氧化吡啶是一类具有重要生物活性的内酰胺小分子,3 位(羰基 α 位)芳基取代的小分子氧化吡啶在临床中有重要应用价值。但由于 3 位氢 pK_a 值较大(约 18.5),不易解离形成烯醇式,使得 3 位的芳基化局限性较大。Durbin 等^[27]对 *N*-甲基氧化吡啶 **1y** 的 3 位芳基化条件进行了系统筛选,发现在 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ /XPhos 催化下,可以与溴苯 **3s** 反应生成高产率的 3 位芳基化产物 **2al**(式(7))。此外,邻位有大位阻取代基的芳基溴代物 **3t** 与 *N*-苄基氧化吡啶 **1z** 在该条件下同样能以较高产率获得 3 位芳基化产物 **2am**。同时, Buchwald 等^[28]报道了类似的工作,出人意料的是,在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /XPhos 的催化下,将芳基溴代物换成氯代物(**3u**)直接与保护或者未保护的氧化吡啶反应(**1y** 或 **1aa**),可以使该转化在 Cs_2CO_3 作碱时就能顺利进行,获得高产率的 3 位芳基化产物 **2an** 或 **2ao**(式(8))。

紧接着, Buchwald 等^[28]对 3 位取代的氧化吡啶进行了不对称芳基化的研究。以 3-甲基氧化吡啶 **1ab** 为底物,使用 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ /XPhos 催化体系未能获得 3 位芳基化产物 **2ap**(式(9));而采



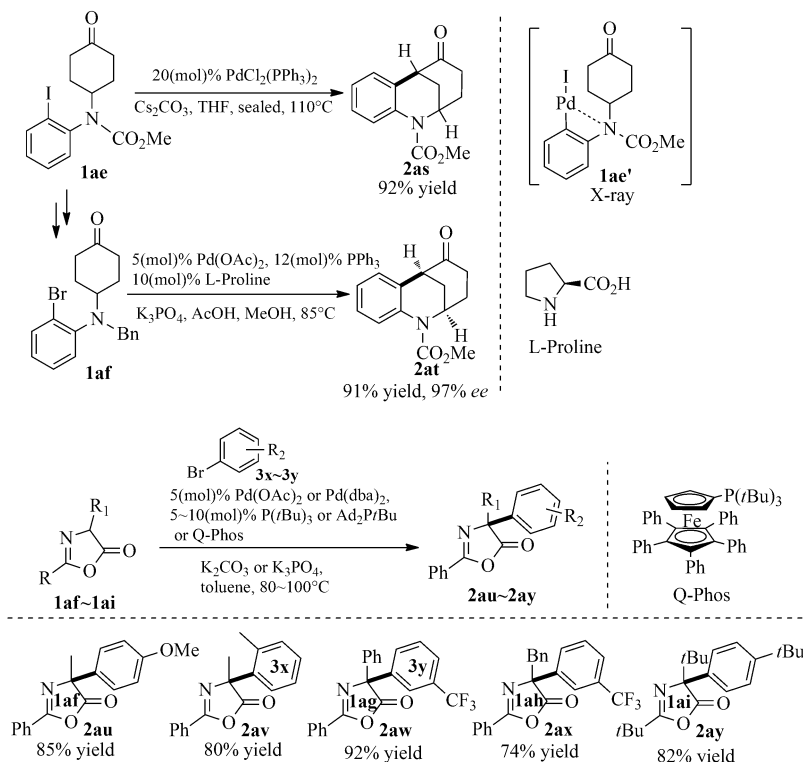
用芳基溴化物 **3m** 在 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{RuPhos}$ 的催化下、 $t\text{-BuONa}$ 作碱、 100°C 反应,可以成功获得 **2ap**。在此基础上,他们对 1,3-二甲基氧化吲哚 **1ac** 进行了 3 位不对称芳基化尝试,采用 $\text{TMEDA} \cdot \text{PdMe}_2/(\text{S}, \text{Sp})\text{-L6}$ 催化体系,能以 76% 产率获得 ee 值为 97% 的 3 位芳基化产物 **2aq**(式(9))^[29]。Hartwig 等^[30]基于前期 α -氟代酮的研究启示,最近报道了 3-氟氧化吲哚 **1ad** 的 3-位不对称芳基化反应。采用 4-氰基三氟甲磺酸苯酚酯 **3w** 作芳基片段,反应在 $\text{Pd}(\text{dba})_2/(\text{R})\text{-Segphos}$ 的催化下生成高产率、高 ee 值的产物 **2ar**(式(10))。



在底物或反应体系中设计引入杂原子,借助杂原子与钯的络合作用可大大促进反应。Solé 等^[14]首次以含有碘代芳胺片段的环己酮 **1ae** 为底物,在 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 的催化下,无需外加配体参与便能以 92% 的产率生成分子内的 α -芳基化产物 **2as**(式(11)),并且还通过 X 单晶衍射证实

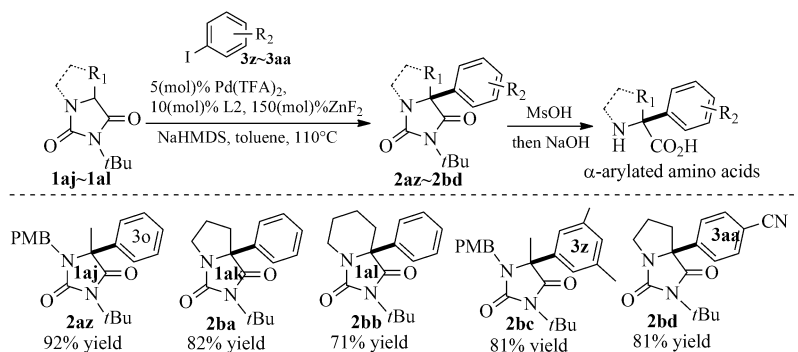
活性络合物 **1ae'** 的存在。Xu 等^[31]发现,钯催化体系可与烯胺中间体有效组合进而促进环戊酮的 α -芳基化。在此基础上,Liu 等^[32]创造性地将 L-型脯氨酸与钯催化体系联用,高效地实现了 4-(苄基(2-溴苯基)胺)环己酮 **1af** 的不对称 α -芳基化的去对称化反应,以 91% 的产率生成高光学纯度(97% ee)的产物 **2at**(式(11))。更为重要的是,该方法具有广泛的底物适用性与官能团耐受性,并且可以在质子型溶剂中进行,具有重要的应用价值。之后,类似分子内高效的不对称 α -芳基化的去对称化反应也相继被报道^[33-35]。

α -取代的氨基酸是一类具有重要活性的小分子,是探索生命奥秘的重要工具,其中,氨基酸的 α -芳基化反应通常要借助其环状衍生物来进行。Hartwig 等^[36]最先报道了噁唑酮类氨基酸衍生物的 α -芳基化反应(图式 5)。研究发现,使用大位阻富电子的配体如 $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ 、 $\text{Ad}_2\text{Pt-Bu}$ 、 Q-Phos 等可以极大地提高反应效率,以较高产率生成 α -取代噁唑酮 **1af~1ai** 的芳基化产物 **2au~2ay**。类似地,Jiang 等^[37]将钯催化剂与大位阻富电子膦配体组合运用到 α -芳基取代的内酯的 α -芳基化反应中。Fernández-Nieto 等^[38]将氨基酸转化为环状的乙内酰脲衍生物 **1aj~1al**,接着采用

图式 5 Hartwig 课题组对噁唑-5-酮的 α -C(sp^3)-H 芳基化研究Scheme 5 α -C(sp^3)-H arylations of oxazol-5-ones studied by Hartwig group

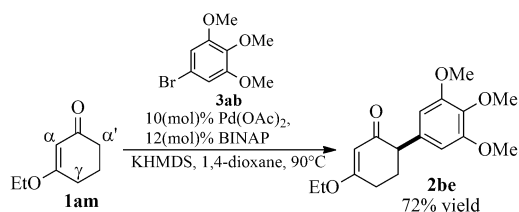
$\text{Pd}(\text{TFA})_2/\text{L2}$ 催化体系, 联合芳基碘代物 **3z** ~ **3aa** 进行 α -芳基化, 以 71% ~ 92% 的产率获得产

物 **2az** ~ **2bd**, 最后水解便可释放出 α -芳基化的氨基酸 (图式 6)。

图式 6 Clayden 课题组对乙内酰脲的 α -C(sp^3)-H 芳基化研究Scheme 6 α -C(sp^3)-H arylations of 2,4-imidazolidinediones studied by Clayden group

环状烯酮受其共轭体系的影响, 它的 α' 位与 γ 位去质子形成二烯醇盐存在相互竞争; 再者, 二烯醇盐的亲核性较烯醇盐弱, 且本身容易发生聚合, 降低了反应底物浓度^[39]。这些因素使得环状烯酮的 α' 位芳基化十分困难。2009 年, Zhao 等^[40] 首次研究了 3-乙氧基-2-环己烯酮 **1am** 的 α' 位芳基化反应。他们发现, 采用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ 催化体系, KHMDS 作碱, 可以有效实现环状烯酮 **1am** 的 α' 位芳基化, 其中, 采用芳基溴代物 **3ab** 可以获得较满

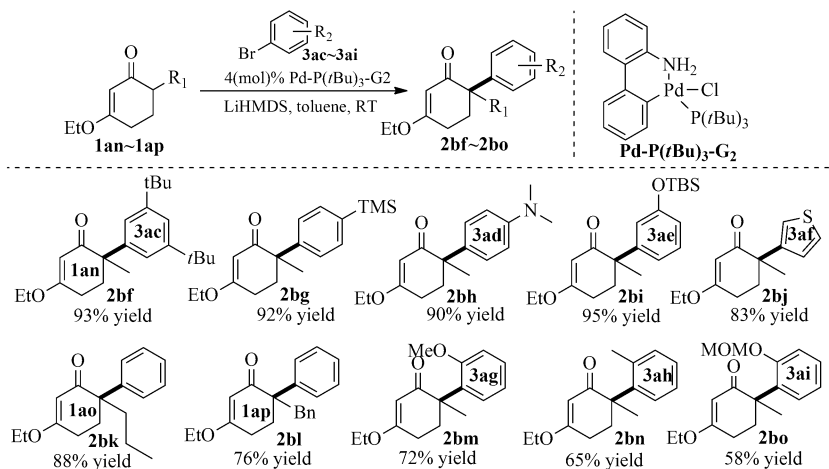
意的产率 (式 (12))。通过该反应, 高效完成了天然产物 mesembrine 的全合成。



(12)

为克服该反应中芳基片段底物的局限性, Lautens 等^[41] 对不同钯催化剂进行了筛选, 最终发现 $\text{Pd-P}(t\text{-Bu})_3\text{-G2}$ 对芳基溴代物表现出较好的适应性, 在室温就可以实现 α' 取代的 3-乙氧基-2-环己烯酮 **1an~1ap** 的 α' 位芳基化, 并且邻位有

大位阻取代基的芳基溴代物 **3ag~3ai** 也可以较高产率生成相应的产物 **2bm~2bo** (图式 7)。另外, 采用大位阻的强碱二环己基氨基锂^[42] 和膦配体三金刚烷基膦^[43] 也可以有效促进 3-乙氧基-2-环己烯酮类底物的 α' 位芳基化。

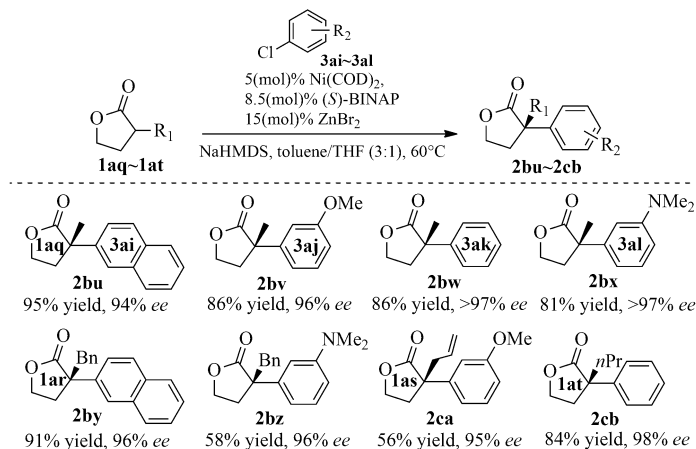
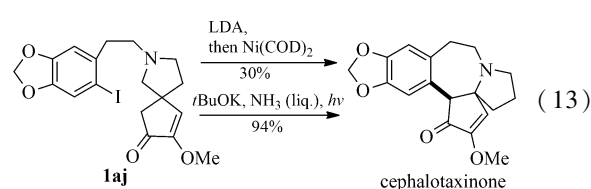


图式 7 Lautens 课题组对 3-乙氧基-2-环己烯酮的 α' -C(sp^3)-H 芳基化研究

Scheme 7 α' -C(sp^3)-H arylations of 3-ethoxyl-2-cyclohexenone studied by Lautens group

1.2 其他金属催化

除了钯类催化剂, 镍、铜、铁等廉价催化剂也可以促进环状羰基化合物的 α 位芳基化反应。1973 年, Semmelhack 等^[44] 首次报道采用 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 实现了中间体 **1aj** 的分子内的 α 位芳基化 (式 (13)), 进而完成了 cephalotaxinone 的全合成。

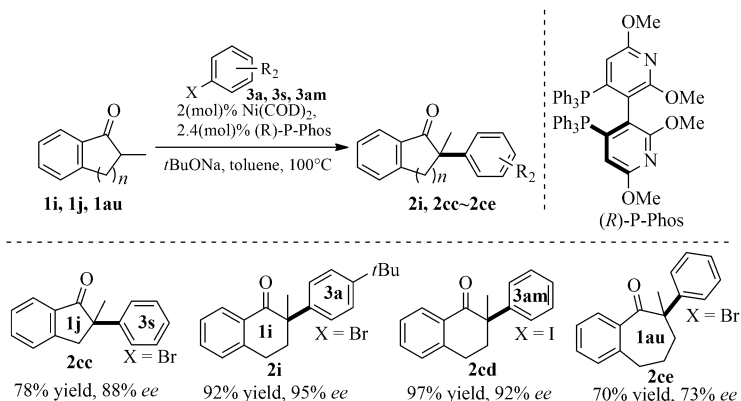


图式 8 Buchwald 课题组对 α -取代 γ -内酯的 α -C(sp^3)-H 不对称芳基化研究

Scheme 8 Enantioselective α -C(sp^3)-H arylations of α substituted γ -lactones studied by Buchwald group

2002 年 Buchwald 等^[45] 首次报道 $\text{Ni}(0)$ 催化的分子间 α 位芳基化反应。采用 α 取代的 γ 内酯 **1aq~1at** 为底物, 在 $\text{Ni}(\text{COD})_2/(\text{S})\text{-BINAP}/\text{ZnBr}_2$ 催化下, 实现了与芳基氯代物 **3ai~3al** 的 α 位不对称芳基化反应, 生成高 ee 值的产物 **2bu~2cb** (图式 8)。

随后, Chan 等^[46] 报道了 α -甲基-1-茚酮 **1i**、 α -甲基-1-四氢萘酮 **1j** 以及 α -甲基苯并环庚酮 **1au** 与芳基溴代物或碘代物 (**3a, 3s, 3am**) 的 α 位不对称芳基化反应, 其采用的是 $\text{Ni}(\text{COD})_2/(\text{R})\text{-P-Phos}$ 催化体系 (图式 9)。该催化体系对 α -甲基-1-四氢萘酮底物控制较好 (**2i, 2cd**), 但对 α -甲基-



图式 9 Chan 课题组对 α -甲基环状酮的 α -C(sp^3)-H 不对称芳基化研究

Scheme 9 Enantioselective α -C(sp^3)-H arylations of α -methyl cyclic ketones studied by Chan group

1-茛酮和 α -甲基苯并环庚酮底物控制较差 (**2cc**, **2ce**)。值得注意的是, ZnBr_2 在该体系中反而降低了反应效率, 这与 Buchwald 等^[45] 的研究结果恰恰相反。

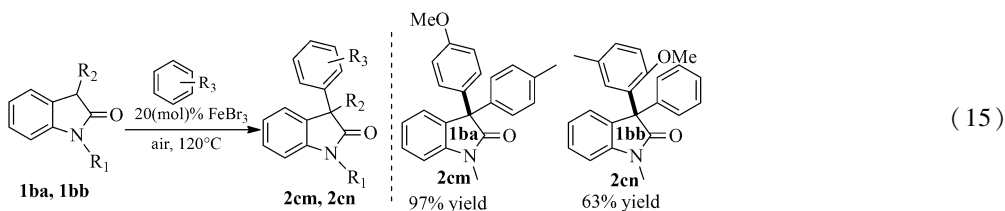
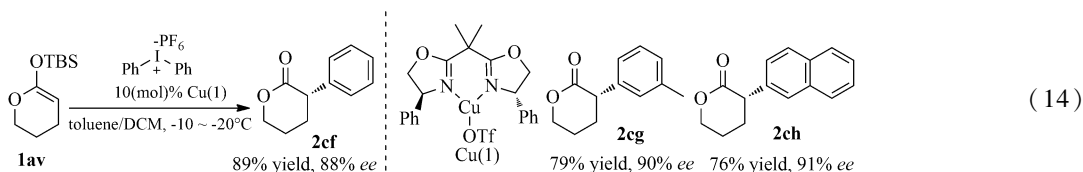
Hartwig 等^[20] 发现, $\text{Ni}(\text{COD})_2/(\text{R})$ -Difluorophos 催化体系中采用缺电子的三甲酸磺酸苯酚酯作芳基片段可以显著提高 α -甲基-1-茛酮 **1i** 的反应效率与对映选择性。在此基础上, 他们系统研究了催化体系与芳基片段的关系, 意外地发现了 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 与 (R) -BINAP 和苯甲腈可以形成催化活性种 $[(\text{R})\text{-BINAP}]\text{Ni}(\eta^2\text{-NCPH})$ 。利用该活性种作催化剂, 联合芳基溴代物或氯代物, 几乎以定量光学纯度 (ee 值 $>99\%$) 获得了 **1i** 的 α -芳基化产物^[47]。使用特戊酰氧基芳基片段^[48] 或吡啶类底物^[49] 在 $\text{Ni}(\text{COD})_2$ 与联苯或联萘膦配体催化体系下, 同样可以获得较高产率与 ee 值的 α -芳基化产物。

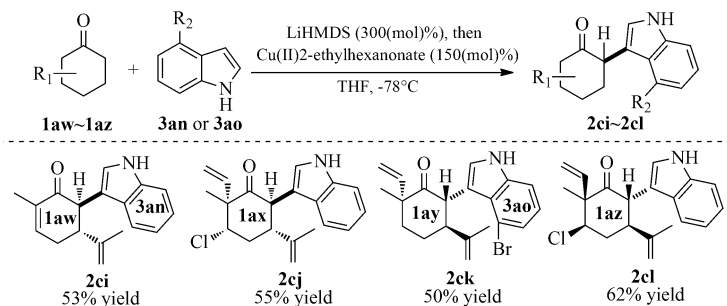
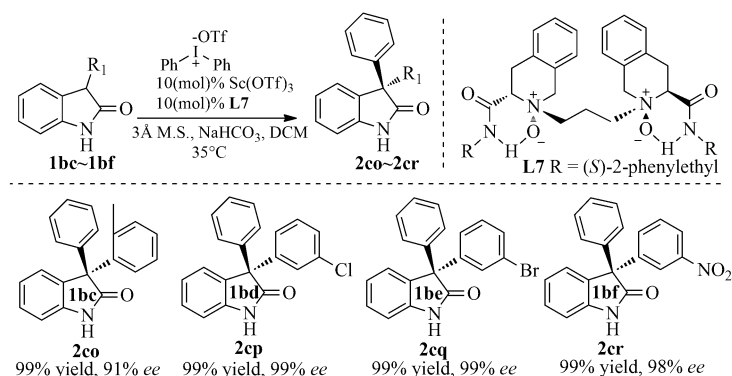
2011 年, MacMillan 等^[50] 报道了 $\text{Cu}(\text{I})$ 催化的 δ -内酯烯醇硅醚衍生物 **1av** 的 α -芳基化反应 (式 (14))。推测反应经过二芳基碘鎓盐与 $\text{Cu}(\text{I})$ 氧化插入形成 $\text{Cu}(\text{III})$ 高活性种, 该活性种

再与烯醇硅醚加成消除生成最终产物^[51]。虽然可以较高的产率 (76% ~ 89%) 与 ee 值 (88% ~ 91%) 得到产物 **2cf** ~ **2ch**, 但是反应需要制备多种非对称的二芳基碘鎓盐。

羰基化合物形成烯醇盐后容易被氧化剂, 例如, 可借助 $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Fe}(\text{III})$ 等氧化形成 α 位自由基, 其反应活性较高, 能与芳烃或芳基自由基偶联生成羰基 α 位芳基化产物。Baran 等^[52~54] 在 $\text{Cu}(\text{II})$ 2-ethylhexanonate 催化下实现了环状酮 **1aw** ~ **1az** 与吡啶 **3an** 和 **3ao** 的氧化偶联反应, 以适中产率获得光学纯的 α 位芳基化产物 **2ci** ~ **2cl** (图式 10)。他们还以 **2ci** ~ **2cl** 为中间体完成了天然产物 (+)-hapalindole Q、(+)-welwitindolinone A、(+)-fischerindoles I、(+)-ambiguine H 等的不对称全合成。随后, Wu 等^[55] 首次报道了 $\text{Fe}(\text{III})$ 催化的 3-取代的氧化吡啶 **1ba** 和 **1bb** 的 3-位芳基化反应, 该反应通过自由基历程, 可以实现 3-位大位阻取代的氧化吡啶的芳基化 (式 (15))。

冯小明等^[56] 首次报道了 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 催化的 3-位取代氧化吡啶的不对称芳基化反应 (图式 11)。采用 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 与配体 **L7** 的组合催化体系, 二



图式 10 Baran 课题组对环状酮的 α -C(sp^3)-H 不对称芳基化研究Scheme 10 Enantioselective α -C(sp^3)-H arylations of cyclic ketones studied by Baran group

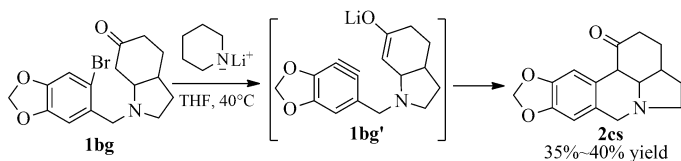
图式 11 冯小明团队对 3-取代氧化吲哚的 3 位不对称芳基化研究

Scheme 11 Asymmetric C3-arylations of 3-substituted oxindoles studied by Feng group

芳基碘鎓盐提供芳基,在温和的条件下实现了 3-位大位阻取代的氧化吲哚 **1bc**~**1bf** 的 3-位不对称芳基化反应,获得了几乎定量光学纯度 (ee 值 > 98%) 的产物 **2co**~**2cr**。

2 无过渡金属参与

苯炔具有较高亲电性,容易被亲核试剂进攻形成芳基化产物。1966 年, Ueda 等^[57]报道了通过苯炔中间体实现的 α -芳基化反应。在 lycorane 的全合成中,将中间体 **1bg** 经哌啶锂处理,使其形成苯炔烯醇盐中间体 **1bg'**,后者进一步发生加成反应生成分子内的 α -芳基化产物 **2cs**(式(16))。



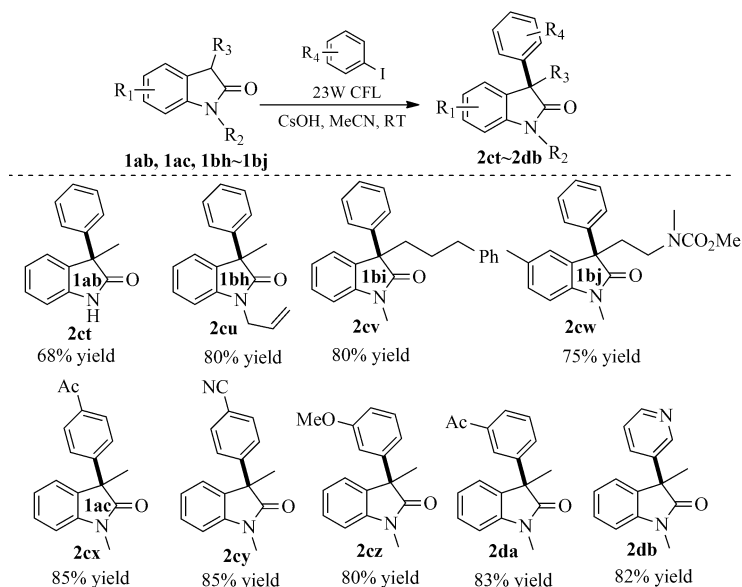
(16)

Maruoka 等^[62]通过芳基亲核取代反应 (S_NAr),将 3-取代氧化吲哚 **1bk**~**1bm** 与缺电子的芳基氟代物 **3ap**~**3ar** 在手性相转移催化剂 (S)-PTC 的作用下反应,成功实现了氧化吲哚 3-位不对称芳基化,获得产物 **2dc**~**2dg**(图式 13)。

后来,这种通过苯炔中间体与烯醇化合物加成引入芳基的方法被应用到内酰胺的 α -芳基化^[58]、有机小分子胺促进的环状酮不对称 α -芳基化等反应中^[59]。然而该方法面临着苯炔加成区域选择性,难以在多取代芳基底物中得到应用。

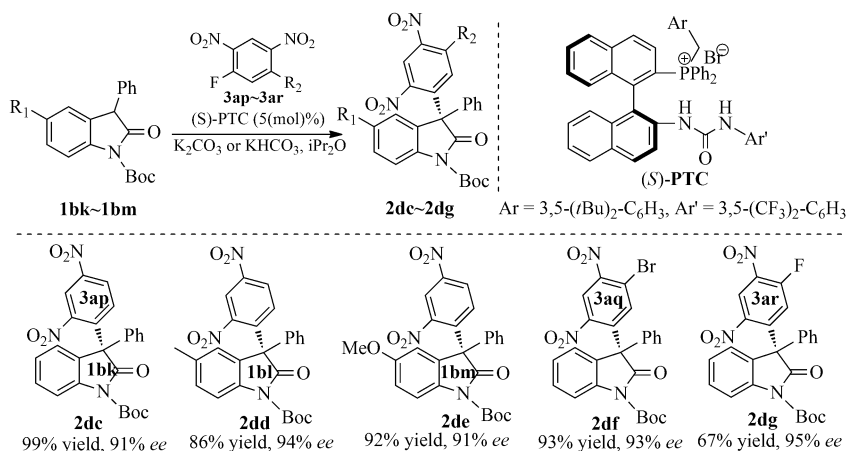
光引发的 $S_{RN}1$ 芳基化反应是一种有效的芳基化手段,最早被 Semmelhack 等^[44,60]应用到 cephalotaxinone 的全合成中(式(13))。最近,夏成峰等^[61]报道了可见光促进 3-取代氧化吲哚 **1ab**、**1ac**、**1bh**~**1bj** 的 3-位芳基化反应(图式 12)。该方法具有底物适用性广(**2ct**~**2db**)、产率较高(68%~85%)以及易于操作等特点。

随后, Sattar 等^[63]发现, N -甲基氧化吲哚与硝基苯在 t -BuONa/DMSO 的作用下便可以得到氧化吲哚 3-位芳基化产物,并证明反应通过氧化吲哚负离子对硝基苯的加成得以实现。



图式 12 夏成峰课题组对 3-取代氧化吲哚的 3 位芳基化研究

Scheme 12 C3-arylations of 3-substituted oxindoles studied by Xia group



图式 13 Maruoka 课题组对 3-取代氧化吲哚的 3 位不对称芳基化研究

Scheme 13 Asymmetric C3-arylations of 3-substituted oxindoles studied by Maruoka group

3 结语

近二十年来环状羰基化合物的 α -C(sp^3)-H 芳基化反应得到了长足发展,为药物、生物工具分子、活性天然产物等的合成提供了许多简单有效的方法。然而,此类不对称合成方法大多局限于过渡金属催化,面临着如何实现绿色环保、如何克服底物范围相对较小等问题,例如, Ni(0) 催化剂具有剧毒、邻位有位阻取代芳基卤代物在钯催化体系中适应性低^[64]、氨基酸以及通过自由基历程的 α -C(sp^3)-H 芳基化反应的不对称控制等,都是亟待解决的难题。

参 考 文 献

- [1] Ren J, Shi X, Li X N, et al. *Org. Lett.*, 2016, 18(16): 3948~3951.
- [2] Zhu Y, Shao L D, Deng Z T, et al. *J. Org. Chem.*, 2018, 83(17): 10166~10174.
- [3] Xu J, Shao L D, Li D S, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136(52): 17962~17965.
- [4] Godula K, Sames D. *Science*, 2006, 312(5770): 67~72.
- [5] He J, Wasa M, Chan K S L, et al. *Chem. Rev.*, 2017, 117(13): 8754~8786.
- [6] Vargová D, Némethová L, Plevová K, et al. *ACS Catal.*, 2019, 9(4): 3104~3143.
- [7] Murahashi T, Kurosawa H. *J. Organomet. Chem.*, 1999, 574(1): 142~147.
- [8] Ciufolini M A, Qi H B, Browne M E. *J. Org. Chem.*, 1988, 53(17): 4149~4151.

- [9] Muratake H, Natsume M. *Tetrahed. Lett.*, 1997, 38(43): 7581~7582.
- [10] Palucki M, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119(45): 11108~11109.
- [11] Svennebring A, Garg N, Nilsson P, et al. *J. Org. Chem.*, 2005, 70(12): 4720~4725.
- [12] Storgaard M, Dörwald F Z, Peschke B, et al. *J. Org. Chem.*, 2009, 74(14): 5032~5040.
- [13] Bélanger É, Cantin K, Messe O, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129(5): 1034~1035.
- [14] Solé D, Vallverdú L, Solans X, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125(6): 1587~1594.
- [15] Huang Z, Chen Z L, Lim L H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52(22): 5807~5812.
- [16] hman J, Wolfe J P, Troustman M V, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120(8): 1918~1919.
- [17] Kawatsura M, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, 121(7): 1473~1478.
- [18] Fox J M, Huang X H, Chieffi A, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122(7): 1360~1370.
- [19] Ehrentraut A, Zapf A, Beller M. *Adv. Synth. Catal.*, 2002, 344(2): 209~217.
- [20] Liao X, Weng Z, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(1): 195~200.
- [21] Viciu M S, Germaneau R F, Nolan S P. *Org. Lett.*, 2002, 4(23): 4053~4056.
- [22] Hamada T, Chieffi A, Åhman J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124(7): 1261~1268.
- [23] Liao X, Stanley L M, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(7): 2088~2091.
- [24] Han C, Kim E H, Colby D A. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(15): 5802~5805.
- [25] Jiao Z W, Beiger J J, Jin Y S, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138(49): 15980~15986.
- [26] Shaughnessy K H, Hamann B C, Hartwig J F. *J. Org. Chem.*, 1998, 63(19): 6546~6553.
- [27] Durbin M J, Willis M C. *Org. Lett.*, 2008, 10(7): 1413~1415.
- [28] Altman R A, Hyde A M, Huang X H, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130(29): 9613~9620.
- [29] Taylor A M, Altman R A, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131(29): 9900~9901.
- [30] Jin Y S, Chen M, Ge S Z, et al. *Org. Lett.*, 2017, 19(6): 1390~1393.
- [31] Xu Y, Su T S, Huang Z X, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, 55(7): 2559~2563.
- [32] Liu R R, Li B L, Lu J, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, 138(16): 5198~5201.
- [33] Zhu C D, Wang D Y, Sun W Y, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, 139(46): 16486~16489.
- [34] Huang X, Oh W R J J, Zhou J S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57(26): 7673~7677.
- [35] Wang M, Chen J, Chen Z J, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57(10): 2707~2711.
- [36] Liu X, Hartwig J F. *Org. Lett.*, 2003, 5(11): 1915~1918.
- [37] Jiang L, Weist S, Jansat S. *Org. Lett.*, 2009, 11(7): 1543~1546.
- [38] Fernández-Nieto F, Mas Roselló J, Lenoir S, et al. *Org. Lett.*, 2015, 17(15): 3838~3841.
- [39] Hyde A M, Buchwald S L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47(1): 177~180.
- [40] Zhao Y H, Zhou Y Y, Liang L L, et al. *Org. Lett.*, 2009, 11(3): 555~558.
- [41] Johnson T, Pultar F, Menke F, et al. *Org. Lett.*, 2016, 18(24): 6488~6491.
- [42] Hou W Y, Wu Y K. *Org. Lett.*, 2017, 19(5): 1220~1223.
- [43] Yang Y C, Lin Y C, Wu Y K. *Org. Lett.*, 2019, 21(23): 9286~9290.
- [44] Semmelhack M F, Stauffer R D, Rogerson T D. *Tetrahed. Lett.*, 1973, 14(45): 4519~4522.
- [45] Spielvogel D J, Buchwald S L. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124(14): 3500~3501.
- [46] Chen G S, Kwong F Y, Chan H O, et al. *Chem. Commun.*, 2006, (13): 1413~1415.
- [47] Ge S, Hartwig J F. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(41): 16330~16333.
- [48] Josep C, Jackson E P, Martin R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, 54(13): 4075~4078.
- [49] Ghosh A, Walker J A, Arkady A, et al. *ACS Catal.*, 2016, 6(4): 2673~2680.
- [50] Harvey J S, Simonovich S P, Jamison C R, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, 133(35): 13782~13785.
- [51] Liu T, Feng J J, Chen C, et al. *Org. Lett.*, 2019, 21(12): 4505~4509.
- [52] Baran P S, Richter J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126(24): 7450~7451.
- [53] Baran P S, Richter J M. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127(44): 15394~15396.
- [54] Baran P S, Maimone T J, Richter J M. *Nature*, 2007, 446(7134): 404~408.
- [55] Wu H R, Huang H Y, Ren C L, et al. *Chem. Eur. J.*, 2015, 21(47): 16744~16748.
- [56] Guo J, Dong S X, Zhang Y L, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, 52(39): 10245~10249.
- [57] Ueda N, Tokuyama T, Sakan T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1966, 39(9): 2012~2014.
- [58] Stewart J D, Fields S C, Kochhar K S, et al. *J. Org. Chem.*, 1987, 52(10): 2110~2113.
- [59] Picazo E, Anthony S M, Giroud M, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, 140(24): 7605~7610.
- [60] Semmelhack M F, Bargar T M. *J. Org. Chem.*, 1977, 42(8): 1481~1482.
- [61] Liang K, Li N, Zhang Y, et al. *Chem. Sci.*, 2019, 10(10): 3049~3053.
- [62] Shirakawa S, Koga K, Takuda T, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, 53(24): 6220~6223.
- [63] Sattar M, Rathore V, Prasad C D, et al. *Chem. Asian J.*, 2017, 12(7): 734~743.
- [64] Rao X F, Li N K, Bai H, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57(38): 12328~12332.