有机催化吡唑酮与 MBH 碳酸酯的不对称烯丙基烷基化反应

马世雄^{§,a} 钟源^{§,a} 王守磊^{§,a} 许兆青^{*,b} 常民^a 王锐^{*,a,b}

(^a 兰州大学 生命科学学院 兰州 730000)

(^b 兰州大学 甘肃省新药临床前研究重点实验室 兰州 730000)

摘要 报道了辛可宁催化的 MBH (Morita-Baylis-Hillman) 碳酸酯 β 位和吡唑酮的不对称烯丙基烷基化反应。在温和的条件下, 此反应以良好的产率(55%~91%)和最高 93% 的对映选择性得到了一系列手性吡唑酮类化合物。

关键词 有机催化; 辛可宁; MBH 碳酸酯; 吡唑酮; 不对称烯丙基烷基化

Organocatalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of MBH-Carbonates with Pyrazolones

Ma, Shixiong^{§,a} Zhong, Yuan^{§,a} Wang, Shoulei^{§,a}
Xu, Zhaoqing^{*,b} Chang, Min^a Wang, Rui^{*,a,b}

(^a School of Life Sciences, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

(^b Key Laboratory of Preclinical Study for New Drugs of Gansu Province, Lanzhou University, Lanzhou 730000)

Abstract The asymmetric allylic alkylation (AAA) reaction is one of the important transformations in asymmetric synthesis, which was intensively studied in the last decade. Recently, the use of Morita-Baylis-Hillman (MBH) carbonates as electrophiles for the AAA reaction has attracted much attention. Pyrazole is an important pharmacophore, which often exhibit various biological and pharmacological activities. In the last years, the asymmetric synthesis using pyrazolones as the nucleophiles were reported by several research groups. However, the work were mainly focused on the asymmetric conjugate addition of pyrazoles to α,β -unsaturated compounds, and other types of enantioselective reactions were seldom studied. Herein, we report the first example of AAA reaction of MBH carbonates using pyrazolones as nucleophiles. In the reaction, we found that different Lewis basic catalyst, namely PPh_3 and DABCO, shown different regioselectivity: PPh_3 gave the γ -selective product whereas DABCO led to a complete β -selectivity. During the catalyst screening, cinchonine gave the best result. The enantioselectivity heavily relied on the choice of solvent: MeOH was superior compared to EtOH, CH_2Cl_2 , DCE, acetone, CH_3CN , toluene, *m*-xylene and PhCl. In the substrate scope study, all the reactions were proceeded smoothly under mild conditions by using cinchonine as the catalyst (20 mol%) and give the β -selective allylic alkylation products with good yields (55%~91%) and high enantioselectivities (up to 93% *ee*). Based on our experimental results and previous reports, a preliminary mechanism of bifunctional catalysis was proposed. A representative procedure for the asymmetric allylic alkylation of MBH-carbonates with pyrazolones is as follows: to a flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with pyrazolone **1** (0.1 mmol) and MBH-carbonate **2** (0.12 mmol) in methanol (2 mL), and then, the cinchonine catalyst (6 mg, 20 mol%) was added under air. The reaction solution was stirred at room temperature for 72 to 96 hours. Then, the mixture was concentrated and purified through a flash chromatography (silica gel, PE/EtOAc, $V:V=7:1$) to give the corresponding products **3**.

Keywords organocatalysis; cinchonine; MBH carbonates; pyrazolone; asymmetric allylic alkylation

1 引言

Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反应是一类重要的 C—C 键形成反应^[1], 其反应产物的碳酸酯——MBH 碳酸酯由于具有较高的反应活性和丰富的转化途径, 近年来成为有机合成研究的热点之一^[2]。以 MBH 碳酸酯为底物发展出了多种新颖有效的不对称催化方法^[3], 例如

手性三级胺^[4]和三级膦^[5]催化 MBH 碳酸酯与亲核试剂间的不对称烷基化反应。此类反应通过不对称催化构建新的 C—C 键, 尤其是构建手性的四级碳原子可拓展出多种新的合成途径^[6]。

吡唑酮是一类重要的杂环化合物, 包含其结构的化合物往往具有明显的生物和药物活性(图 1)^[7]。目前报道的吡唑酮类药物分子具有止痛退热^[8]、抗炎抗病毒^[9]、

* E-mail: zqxu@lzu.edu.cn, wangrui@lzu.edu.cn

§ These authors contributed equally to this work.

Received April 24, 2014; published May 30, 2014.

Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21102141 and 21202072) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Nos. 860976 and 861188).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21102141 和 21202072)和中央高校基础研究基金(Nos. 860976 和 861188)资助。

抗肿瘤^[10]和抑菌^[11]等作用. 尽管此类化合物在药物合成领域有广泛的应用, 但是不对称合成手性吡唑酮类化合物的报道相对较少. 2009年, Zhao 小组^[12]首次报道了有机小分子催化的吡唑酮与不饱和酯的不对称串联 Michael 加成合成 6-氨基-5-腈基二氢吡喃[2,3-*c*]吡唑类化合物(28%~96% *ee*). 同年, 该小组^[13]还报道了金鸡纳碱衍生物催化的 α,β -不饱和酮和吡唑酮的不对称 Michael 加成反应, 取得了良好的产率和优秀的对映选择性(94%~98% *ee*). 2010年, 袁小组^[14]报道了手性双功能硫脲催化的吡唑酮和硝基烯的不对称 Michael 加成反应, 以 44%~98%的产率和最高 99%的对映选择性得到多官能团取代的吡唑酮类化合物. 2011年, Rios 小组^[15]报道了手性胺催化的吡唑酮和不饱和醛的 Michael-Michael-Aldol 串联反应合成螺环类吡唑酮化合物, 取得了很好的结果. 紧接着, 该小组^[16]又报道了手性硫脲催化的吡唑酮与马来酰亚胺的不对称加成反应(*ee* up to 90%). 2011年, 冯小明小组^[17]报道了手性 Gd 复合物催化的吡唑酮和偶氮二羧酸酯的不对称加成反应, 以 90%~97%的对映选择性得到了 α -氨基吡唑酮衍

图1 吡唑酮类药物活性分子

Figure 1 Pharmaceutically active compounds bearing pyrazolone motifs

生物. 同年该小组又报道了手性金属路易斯酸催化的不饱和酮与吡唑酮的不对称 Michael 加成反应. 有趣的是, 不同的金属路易斯酸, Y(OTf)₃ 和 Sc(OTf)₃, 分别给出了构型相反的产物^[18]. 最近, 该小组报道了手性 Sc 复合物催化的吡唑酮和炔酮的不对称 1,4-加成反应, 以高度的 *Z* 式选择性和优秀的立体选择性(91%~99% *ee*) 获得了吡唑酮烯衍生物^[19].

由以上可见, 目前, 吡唑酮作为亲核试剂的不对称合成方法研究主要集中在过渡金属或有机小分子催化的共轭加成, 而对于其它类型的反应研究非常有限. MBH 碳酸酯在手性路易斯碱的催化下可与多种亲核试剂发生不对称烯丙基烷基化反应, 而以吡唑酮作为亲核试剂的反应仍未见报道^[20]. 在此, 我们将研究有机小分子催化的吡唑酮与 MBH 碳酸酯的不对称烯丙基烷基化反应, 合成含有吡唑酮骨架手性杂环化合物^[21].

2 结果与讨论

2.1 催化剂筛选和反应条件优化

我们首先以吡唑酮 **1a** 和 MBH 碳酸酯 **2a** 为原料, 以二氯甲烷为溶剂, 分别用 PPh₃ (10 mol%) 和 1,4-二氮杂二环[2,2,2]辛烷(DABCO) (10 mol%) 作为催化剂研究不同类型路易斯碱催化剂的活性. 实验中, 两种催化剂均可在室温下以较高收率得到产物. 理论上, **2a** 在催化剂的作用下作为亲电试剂可在 β 或 γ 位与亲核试剂反应, 文献报道 MBH 碳酸酯 γ 位的不对称烷基化反应较为常见. 有意思的是, 我们研究的反应中两类路易斯碱催化剂表现出对不同的反应位点高度的选择性: PPh₃ 只得到了 γ 位取代的产物(88% yield, *d.r.* 1:1); 而 DABCO 以较高的收率(77%)得到了文献报道较少的 β 位取代的产物(图式 1)^[22].

基于以上结果, 之后的研究确定使用手性三级胺作为此反应的催化剂. 实验中我们依次考察了奎宁、辛可宁及其衍生物等一系列手性三级胺催化剂的催化效果.

图式1 不同路易斯碱的催化活性

Scheme 1 The catalytic activities for different Lewis bases

表1 反应条件优化

Table 1 Optimized the conditions^a

Entry	Cat.	Solvent	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	I	Toluene	46	11
2	II	Toluene	39	13
3	III	Toluene	73	61
4	IV	Toluene	71	72
5	V	Toluene	28	7
6	VI	Toluene	69	70
7	VII	Toluene	22	18
8	IV	<i>m</i> -Xylene	65	75
9	IV	PhCl	58	83
10	IV	CH ₂ Cl ₂	54	62
11	IV	DCE	62	57
12	IV	Acetone	68	33
13	IV	CH ₃ CN	75	67
14	IV	MeOH	82	86
15	IV	EtOH	73	71
16 ^d	IV	MeOH	80	85
17 ^e	IV	MeOH	<10	—

^a The reactions were carried out by using 0.10 mmol of 1a, 0.12 mmol of 2a, 20 mol% of catalyst, 2 mL solvent, and at r.t.; except as noted. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC. ^d The reaction was carried out with 0.10 mmol of 1a and 0.15 mmol of 2a. ^e The reaction was performed at 0 °C.

以奎宁 I 为催化剂, 甲苯为溶剂得到了中等产率和 11% ee 的 β 位取代产物 3a (表 1, Entry 1). 辛可尼啉 II 作为催化剂时, 立体选择性几乎没有变化(Entry 2). 奎尼啉 III 和辛可宁 IV 为催化剂时, 产率和立体选择性都有明显提高(Entries 3, 4). TMS 保护的辛可宁 V 催化下只能以 28% 的产率和 7% 的 ee 得到 3a (Entry 5). 氢化辛可宁

VI 与辛可宁 IV 的催化效果基本相同(Entry 6). 辛可宁衍生硫脲催化剂 VII 的催化效果相对较差(Entry 7). 此反应的溶剂效应较为明显: 以间二甲苯和氯苯为溶剂时, 对映选择性都有所提高(Entries 8, 9); 而使用二氯甲烷等溶剂时, 反应的立体选择性出现了不同程度的降低(Entries 10~13); 以醇类作为溶剂时, 甲醇给出了最好的结果, 反应的产率和对映选择性分别达到 82% 和 86% (Entries 14 and 15). 提高 2a 与 1a 的投料比例反而导致产率和 ee 的降低(Entry 16). 此外, 降低反应的温度使得产率大幅降低(Entry 17). 综上所述, 我们确立了该反应的最优条件: 20 mol% 辛可宁 IV 为催化剂, 甲醇为溶剂, 底物 1 和 2 投料比为 1 : 1.2.

2.2 底物普适性研究

在最优条件下, 我们进一步研究了反应对不同结构底物的普适性^[23]. 研究中首先考察芳环上取代基对 MBH 碳酸酯反应活性和产物立体选择性的影响. 对位有吸电子或推电子基团的芳基底物都能获得好的对映选择性(3b~3e, 86%~91% ee), 只是吸电子基团取代的底物产率略有降低(表 2, Entries 2~5, 3d and 3e). 间氯苯基 MBH 碳酸酯产率有所下降(Entry 9, 3i), 其它间位取代基对产率和 ee 没有明显影响(Entries 6~8, 3f~3h).

表2 反应底物范围研究

Table 2 Substrate scope study^a

Entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield ^b /%	ee ^c /%
1	Me	Me	Ph	Me	82 (3a)	86
2	Me	Me	4-Me-C ₆ H ₄	Me	85 (3b)	88
3	Me	Me	4-MeO-C ₆ H ₄	Me	82 (3c)	87
4	Me	Me	4-CN-C ₆ H ₄	Me	72 (3d)	91
5	Me	Me	4-F-C ₆ H ₄	Me	78 (3e)	86
6	Me	Me	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	Me	81 (3f)	90
7	Me	Me	3-Me-C ₆ H ₄	Me	75 (3g)	83
8	Me	Me	3-MeO-C ₆ H ₄	Me	81 (3h)	84
9	Me	Me	3-Cl-C ₆ H ₄	Me	67 (3i)	80
10	Me	Me	2-Me-C ₆ H ₄	Me	83 (3j)	79
11	Me	Me	2-MeO-C ₆ H ₄	Me	87 (3k)	82
12	Me	Me	2-Br-C ₆ H ₄	Me	77 (3l)	80
13	Me	Me	2-Furanyl	Me	55 (3m)	13
14	Me	Et	Ph	Me	81 (3n)	93
15	Me	Bn	Ph	Me	91 (3o)	76
16	Ph	Me	Ph	Me	88 (3p)	82
17	Me	Me	Ph	Et	86 (3q)	81

^a The reactions were carried out by using 0.10 mmol of 1, 0.12 mmol of 2, 20 mol% of IV, 2 mL MeOH, and at r.t. ^b Isolated yield. ^c Determined by chiral HPLC.

邻位有取代基的苯基 MBH 碳酸酯作为底物时, 产物的 *ee* 略有降低(Entries 10~12, **3j**~**3l**). 呋喃取代的 MBH 碳酸酯在此条件下得到了较低立体选择性的反应产物(Entry 13, **3m**). 其次考察的是吡唑酮上不同位置取代基团对于反应催化结果的影响. 4-Et 吡唑酮(**1n**)能够以 81% 产率和 93% 的 *ee* 获得相应的产物(Entry 14, **3n**). 4-Bn 吡唑酮(**1o**)的产率有所提高(91%)但是对映选择性有一定程度的降低(Entry 15, **3o**). 3-Ph 吡唑酮(**1p**)以及 MBH 碳酸乙酯(**2q**)均给出较好的结果(Entries 16, 17, **3p**, **3q**).

2.3 反应机理

基于以上的实验结果以及文献报道 MBH 碳酸酯为底物的相关反应机理研究, 我们提出了此有机催化吡唑酮与 MBH 碳酸酯的不对称烯丙基烷基化反应可能的机

理^[21]. 首先, 三级胺催化剂进攻 MBH 碳酸酯 **2a** 的双键末端, 形成了带正电的中间体 **A**, 同时脱去一分子 CO_2 和一个 $t\text{-BuO}^-$. 接着, $t\text{-BuO}^-$ 使吡唑酮 **1a** 去质子化得到亲核试剂 **B**. **B** 与催化剂 **IV** 上 OH 形成氢键, 进一步提高反应的立体选择性, 进而通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应途径进攻 **A**, 得到 β 位加成产物 **3a**(图式 2).

3 结论

我们首次以辛可宁作为催化剂实现了 MBH 碳酸酯与吡唑酮的不对称烯丙基烷基化反应, 以良好的产率(55%~91%)和最高 93% 的对映选择性得到了一系列手性吡唑酮类杂环化合物. 此反应条件温和, 催化剂廉价易得, 对吡唑酮类手性药物的研发具有重要意义.

图式 2 反应机理讨论

Scheme 2 Proposed mechanism

References

- [1] (a) Shi, M.; Wang, F.; Zhao, M.-X.; Wei, Y. *The Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, RSC Catalysis Series, **2011**. (b) For a recent example, see: Yi, F.; Zhang, X.; Sun, H.; Chen, S. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 741. (易封萍, 张旋, 孙海洋, 陈世洪, 化学学报, **2012**, *70*, 741.)
- [2] For selected reviews, see: (a) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. (b) Singh, V.; Batra, S.; *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4511.
- [3] For selected reviews, see: (a) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560. (b) Baidya, M.; Remennikov, G. Y.; Mayer, P.; Mayr, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1365. (c) Du, Y.; Lu, X.; Zhang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1035.
- [4] Steenis, D. J.; Marcelli, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 281.
- [5] (a) Trost, B. M.; Tsui, H.-C.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3534. (b) Trost, B. M.; Maehaeek, M. R.; Tsui, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7014. (c) Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11616. (d) Trost, B. M.; Thiel, O. R.; Tsui, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13155.
- [6] (a) Du, Y.; Han, X.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967. (b) Peng, J.; Huang, X.; Jiang, L.; Cui, H.-L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4584. (c) Sun, X.; Peng, J.; Zhang, S.; Zhou, Q.; Dong, L.; Chen, Y.-C. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 1682. (孙岫皓, 彭景, 张叔阳, 周清清, 董琳, 陈应春, 化学学报, **2012**, *70*, 1682.)
- [7] Huang, F. C. *US 4668694* [*Chem. Abstr.* **1987**, *107*, 59027].
- [8] (a) Brogden, R. N. *Drug.* **1986**, *32*, 60. (b) Costa, D.; Marques, A. P.; Reis, R. L.; Lima, J. L. F. C.; Fernandes, E. *Free Radical Biol. Med.* **2006**, *40*, 632.
- [9] Sujatha, K.; Shanthi, G.; Selvam, N. P.; Manoharan, S.; Perumal, P. T.; Rajendran, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4501.
- [10] (a) Casas, J. S.; Castellano, E. E.; Ellena, J.; Garcia-Tasende, M.; Perez-Paralles, M. L.; Sanchez, A.; Sanchez-Gonzalez, A.; Sordo, J.; Touceda, A. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 33. (b) Park, H. J.; Lee, K.; Park, S. J.; Ahn, B.; Lee, J. C.; Cho, H.; Lee, K. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3307. (c) Tripathy, R.; Reiboldt, A.; Messina, P. A.; Iqbal, M.; Singh, J.; Bacon, E. R.; Angeles, T. S.; Yang, S. X.; Albmo, M.; Robinson, C.; Chang, H.; Ruggeri, B. A.; Mallamo, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2158.
- [11] (a) Bondock, S.; Rabie, R.; Etman, H. A.; Fadda, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2122. (b) Abdel-Aziz, M.; Abuio-Rahma, G. E. A.; Hassan, A. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3480.
- [12] Gogoi, S.; Zhao, C.-G. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2252.
- [13] Gogoi, S.; Zhao, C.-G.; Ding, D. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2249.
- [14] Liao, Y.-H.; Chen, W.-B.; Wu, Z.-J.; Du, X.-L.; Cun, L.-F.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 827.
- [15] Alba, A. N.; Zea, A.; Valero, G.; Calbet, T.; Font-Bardia, M.; Mazzanti, A.; Moyano, A.; Rios, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1318.
- [16] Mazzanti, A.; Calbet, T.; Font-Bardia, M.; Moyano, A.; Rios, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1645.
- [17] Yang, Z. G.; Wang, Z.; Bai, S.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M.

- Org. Lett.* **2011**, *13*, 596.
- [18] Wang, Z.; Yang, Z. G.; Chen, D. H.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 4928.
- [19] Wang, Z.; Chen, Z. L.; Bai, S.; Li, W.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2776.
- [20] For selected reviews on the MBH reactions, see: (a) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447. (b) Langer, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3049. (c) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811. (d) Masson, G.; Housseman, C.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614. (e) Basavaiah, D.; Rao, K. V.; Reddy, R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581. (f) Shi, Y.-L.; Shi, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905. (g) Ma, G.-N.; Jiang, J.-J.; Shi, M.; Wei, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 5496. (h) Declerck, V.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Chem. Rev.* **2009**, 109. For recent reviews on the utilization of MBH adducts, see: (i) Rios, R. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 267. (j) Liu, T.-Y.; Xie, M.; Chen, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4101.
- [21] Wang, S.-L. *Master Thesis*, Lanzhou University, Lanzhou, **2013**. (王守磊, 硕士论文, 兰州大学, 兰州, **2013**.)
- [22] (a) Sun, W.; Hong, L.; Liu, C.; Wang, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3914. (b) Zhong, F.; Luo, J.; Chen, G.-Y.; Dou, X.; Lu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10222.
- [23] The alkene geometry in the product was determined by NOESY experiment (see supporting information for details). The absolute configurations of the products were not assigned.

(Zhao, C.)