铜催化不对称去对称化分子内烯基 C—N 偶联反应

邓卓基 欧阳溢凡 敖运林 蔡倩*

(暨南大学药学院 广州 510632)

摘要 不对称去对称化是不对称合成中常用的有效策略。基于去对称化反应, 可以利用简单转化区分两个相同的官能团, 从而实现高效的手性合成。本工作基于我们前期在分子内不对称去对称化芳基 C—N 偶联反应的基础, 发展了铜催化 2-(3-碘烯丙基)-丙二酰胺的分子内不对称去对称化烯基 C—N 偶联反应。以良好的收率和中等的对映选择性获得了一系列手性 2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶-3-酰胺产物。

关键词 不对称去对称化; 铜催化; 碳氮偶联; 对映选择性; 不对称合成

Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Desymmetric Intramolecular Alkenyl C—N Coupling Reaction

Zhuoji Deng Yifan Ouyang Yunlin Ao Qian Cai*

(College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract Enantioselective desymmetrization is a powerful strategy in asymmetric synthesis. By differentiating two identical enantiotopic functional groups through simple transformations, asymmetric desymmetrizations provide efficient protocols for the synthesis of chiral compounds from easily available starting materials. The strategy has been successfully applied in a broad range of organocatalytic and transition metal-catalyzed asymmetric reactions. Copper-catalyzed coupling reactions are one of the most important methods for the construction of aryl or alkenyl carbon-heteroatom bonds. But the asymmetric coupling reactions remain a great challenge. It may be because that the bonds are generally formed between sp^2 -hybridized carbon and heteroatoms like N or O, and no chiral carbon centers were involved in the bond formation process. By utilizing desymmetrization strategies, we have developed a variety of copper-catalyzed enantioselective aryl carbon-heteroatom bond coupling reactions. However, the research on copper-catalyzed asymmetric alkenyl C-heteroatom coupling is rarely reported, and only one example of enantioselective copper-catalyzed alkenyl C—O bond coupling was achieved recently by Liu and co-workers via the desymmetrization strategy. In a previous work, we reported a desymmetric intramolecular aryl C—N coupling reaction of 2-(2-iodobenzyl)malonamides for the synthesis of chiral 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-3-carboxamides. During the course, we believed that such a desymmetrization strategy should also be applicable to alkenyl C—N bond coupling reactions. To explore this idea, in this work, an enantioselective alkenyl C—N coupling is developed. It is a copper-catalyzed intramolecular desymmetric reaction with 2-(3-iodoallyl)malonamides as the substrates. Under the catalysis of 10 mol% CuI and 15 mol% of chiral diamine ligand, the reactions of 2-(3-iodoallyl)malonamides proceeded smoothly at room temperature in *N,N*-dimethylformamide (DMF), with K_3PO_4 as the base. It afforded the desired 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyridine-3-carboxamide products bearing quaternary stereogenic carbon centers in high yields and moderate enantioselectivities. An example of double alkenyl C—N coupling for the synthesis of chiral 2,8-diazaspiro[5.5]undeca-3,9-diene-1,7-dione spirocyclic product was also demonstrated. Although the enantioselectivity is unsatisfactory, the reactions expanded the scope of copper-catalyzed asymmetric C—N coupling from aryl to alkenyl C—N coupling. It may find further applications in the synthesis of chiral heterocycles.

Keywords asymmetric desymmetrization; copper-catalysis; C—N coupling; enantioselectivity; asymmetric synthesis

1 引言

不对称去对称化是不对称合成中常用的有效方法, 通过去对称化反应, 可以通过简单反应有效区分两个相同的基团, 实现不对称合成手性结构^[1-2]。这一策略被广泛应用于一系列有机催化和过渡金属催化的反应当中。

特别是对于难以直接在手性中心位点发生的反应, 通过去对称化可以很好地实现不对称过程^[3]。

铜催化芳基或烯基卤化物与 N, O 等亲核试剂的反应, 是构建芳基或烯基碳杂键的重要反应, 在有机合成的各个领域得到了广泛的发展与应用^[4-5]。在这类反应中, 化学键形成于 sp^2 杂化的芳基或烯基碳原子与 N、O

* E-mail: caiqian@jnu.edu.cn

Received January 12, 2021; published February 16, 2021.

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 (No. 21772066), Key-Area Research and Development Program of Guangdong Province (No. 2020B010188001).

项目受国家自然科学基金(No. 21772066)和广东省重点研发领域项目(No. 2020B010188001)资助。

等杂原子间,不直接涉及到手性位点.因此对不对称芳基或烯基 C—N/O 偶联反应研究缺乏^[6-7].我们课题组在前期的工作中,基于不对称去对称化策略,发展了一系列铜、钯催化的芳基碳杂键偶联反应^[8].例如,在手性二胺配体的作用下,实现了铜催化 2-(2-碘苄基)-1,3-丙二酰胺化合物的分子内不对称去对称化芳基 C—N 偶联反应^[9],可以以较好的对映选择性和高收率得到 2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-3-酰胺化合物(图 1a).我们也基于去对称化策略发展了双 *N*-芳基化偶联反应,并组合即时的相分离策略,实现了高对映选择性构建手性螺环二酰胺产物^[10].

烯基卤化物与亲核试剂在铜催化下,同样可以发生偶联反应,实现烯基 C(sp²)与杂原子间的偶联反应.但对于这类反应,其不对称研究还比较缺乏,仅有刘文博等^[11]基于去对称化策略发展的烯基 C—O 偶联反应一篇报道.我们设想,可以通过类似我们前期报道的去对称化芳基 C—N 偶联反应过程^[9],实现铜催化的不对称烯基 C—N 偶联反应(图 1b).在本文中,我们将介绍这一工作.

(a) Previous work: Copper-catalyzed asymmetric intramolecular aryl C—N coupling

(b) This work: Copper-catalyzed asymmetric intramolecular alkenyl C—N coupling

图 1 基于不对称去对称化策略发展铜催化的不对称 C—N 偶联反应
Figure 1 Copper-catalyzed enantioselective C—N coupling reactions via asymmetric desymmetrization strategy

2 结果与讨论

2.1 反应条件筛选

我们以(Z)-2-苄基-2-(3-碘烯丙基)-丙二酰胺(**1a**)的分子内去对称化 C—N 偶联反应为模板,对反应条件进行了摸索,所得结果列于表 1.反应采用 10 mol% 的 CuI 和 15 mol% 的手性二胺配体 **L1** 为催化体系^[12-13], K₃PO₄ 为碱,首先对不同溶剂进行了筛选.在 60 °C 下,反应在多种溶剂中均能较好地进行,以较好的收率得到去对称化偶联产物 **2a** (表 1, Entries 1~5).其中,以 DMF 为溶剂时,效果最好,产物 **2a** 可以 85% 的收率和 72:28 的对映体比例得到(表 1, Entry 5).采用 Cs₂CO₃ 或 K₂CO₃ 为碱,得到相似的对映体比例,但收率有所降低(表 1, Entries 6, 7).进一步研究发现,降低温度到室温,反应也可以很好地进行(表 1, Entry 8).因此,我们在室温条件下,对手性配体进行了进一步筛选,发现二胺类配体具有较好结果,当 **L4** 作为配体时,产物具有更高的对

映选择性,对映体比例达到 78:22(表 1, Entry 11).而当采用 BOX (**L6**), PyBOX (**L7**), BINOL (**L8**) 等类型配体时,只能观察到少量产物生成,且基本消旋(表 1, Entries 13~15).尽管采用二胺配体 **L4** 时反应的对映选择性也仅为中等,但考虑到二酰胺底物本身可以与铜盐络合,给反应的对映选择性控制带来困难.因此,我们没有再进行进一步进行条件筛选.

表 1 条件筛选^a

Table 1 Reaction condition screening^a

Entry	配体	碱	溶剂	温度/ °C	产率 ^b / %	er ^c
1	L1	K ₃ PO ₄	acetone	60	50	69:31
2	L1	K ₃ PO ₄	1,4-dioxane	60	85	53:47
3	L1	K ₃ PO ₄	toluene	60	88	58:42
4	L1	K ₃ PO ₄	DMSO	60	89	69:31
5	L1	K ₃ PO ₄	DMF	60	85	72:28
6	L1	Cs ₂ CO ₃	DMF	60	60	71:29
7	L1	K ₂ CO ₃	DMF	60	75	71:29
8	L1	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	86	73:27
9	L2	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	30	61:39
10	L3	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	65	76:24
11	L4	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	87	78:22
12	L5	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	16	42:58
13	L6	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	<10	50:50
14	L7	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	<10	50:50
15	L8	K ₃ PO ₄	DMF	r.t.	<10	50:50

^a Reaction conditions: **1a** (0.2 mmol), CuI (0.02 mmol), L* (0.03 mmol), base (0.4 mmol), solvent (2 mL), 24 h; ^b isolated yields; ^c determined through HPLC.

2.2 底物范围

筛选到最优的反应条件后,我们进一步对反应的底物适用范围进行了拓展,所得结果列于图 2.首先对前手性部分苄基的芳环上具有不同电性取代基的底物进行研究,反应都可以很好地进行,以非常高的收率和中等的对映选择性得到不对称去对称化偶联产物 **2a~2d**.将苄基改变为较小的甲基时,产物 **2e** 的对映选择性大大降低.而改变为烯丙基或者链状的烷基或取代烷基时,仍然能以较高的收率和中等的对映体比例得到去对称化偶联产物 **2f~2i**.将前手性部分的苄基改变为苯基时,反应也能很好地进行,以 76% 的收率和 69.5:30.5

的对映体比例得到产物 **2j**。我们也对烯基碘部分进行了研究,发现在碘原子所在末端碳上引入甲基或苯基取代,产物的对映选择性轻微提高,分别以 85% 收率, 81.5 : 18.5 的对映体比例和 65% 收率, 80 : 20 的对映体比例得到产物 **2k** 和 **2l**。但当把苯基取代基置于与碘原子所在相邻的烯基碳上时,则不利于反应,仅以 58% 的收率和 55.5 : 44.5 的对映体比例得到产物 **2m**。我们尝试通过单晶来确定产物的绝对构型,但未能成功。根据我们前期对 2-苄基-2-(2-碘苄基)丙二酰胺在 (*R,R*)-**L3** 配体作用下生成 *R* 构型的 3-苄基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-3-酰胺产物^[8],本项工作中,采用 (*S,S*)-**L3** 或 (*S,S*)-**L4** 配体所生成的产物 **2a** 绝对构型占优势的应为 *R* 型,其它产物可以依次类推。

图2 铜催化不对称去对称化烯基 C(sp²)-N 偶联反应底物范围
Figure 2 Substrate scope for copper-catalyzed asymmetric desymmetric alkenyl C(sp²)-N coupling

2.3 手性螺环的构建

在进一步的研究中,我们对含有两个丙烯基碘取代的丙二酰胺化合物 **3** 的双 C—N 偶联反应进行了尝试。这一反应在室温下反应较好,以 54% 的收率和 67 : 33 的对映体比例得到手性螺环产物 **4**(图 3)。

3 结论

本工作利用去对称化策略,成功实现了 2-(3-碘烯丙基)-丙二酰胺类化合物的分子内不对称 C—N 偶联反应,以良好的收率和中等对映选择性生成含有季碳手性

中心的 2-氧代-1,2,3,4-四氢吡啶-3-酰胺化合物。尽管反应的对映选择性还有待进一步提高,但这一初步研究将铜催化的不对称 C—N 偶联反应研究范围拓展到了烯基 C—N 偶联,这对于发展铜催化的不对称碳杂键偶联反应研究,构建具有特色的手性杂环结构等,具有重要的价值。进一步的反应及应用研究,正在我们实验室深入开展。

图3 双 C—N 偶联反应构建手性螺环结构

Figure 3 Double C—N coupling for the formation of a chiral spirocyclic compound

References

- [1] Rovis, T. In *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Eds.: Mikami, K.; Lautens, M., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007, pp. 275~309.
- [2] For selected reviews, see: (a) Atodiresi, I.; Schiffrers, I.; Bolm, C. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5683. (b) Díaz-de-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Etayo, P.; Badorrey, R.; López-Ram-de-Viù, M. P. *Chem.-Eur. J.* 2012, 18, 13920. (c) Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* 2016, 116, 7330. (d) Zhu, R.-Y.; Liao, K.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *Acta Chim. Sinica* 2020, 78, 193 (in Chinese). (朱仁义, 廖奎, 余金生, 周剑, 化学学报, 2020, 78, 193.)
- [3] For selected examples about asymmetric desymmetrization, see: (a) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4738. (b) Willis, M. C.; Powell, L. H.; Claverie, C. K.; Watson, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, 43, 1249. (c) Albicker, M. R.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 48, 9139. (d) Wasa, M.; Engle, K. M.; Lin, D. W.; Yoo, E. J.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 19598. (e) Sattely, E. S.; Meek, S. J.; Malcolmson, S. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 943. (f) Zhou, F.; Tan, C.; Tang, J.; Zhang, Y.-Y.; Gao, W.-M.; Wu, H.-H.; Yu, Y.-H.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 10994. (g) Arai, M. A.; Kuraishi, M.; Arai, T.; Sasai, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2907. (h) Bocknack, B. M.; Wang, L.-C.; Krische, M. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004, 101, 5421. (i) Linclau, B.; Cini, E.; Oakes, C. S.; Josse, S.; Light, M.; Ironmonger, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, 51, 1232. (j) Aikawa, K.; Okamoto, T.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, 134, 10329. (k) Li, B.-L.; Gao, W.-Y.; Zhang, S.-Q.; Han, X.-Q.; Lu, J.; Liang, R.-X.; Hong, X.; Jia, Y.-X. *Chin. J. Chem.* 2019, 37, 63. (l) Zhou, F.; Zhou, J. *Chin. J. Org. Chem.* 2020, 40, 2180 (in Chinese). (周锋, 周剑, 有机化学, 2020, 40, 2180.)
- [4] For selected reviews: (a) Cai, Q.; Zhou, W. *Chin. J. Chem.* 2020, 38, 879. (b) Dai, L. *Prog. Chem.* 2018, 30, 1257. (c) Bhunia, S.; Pawar, G. G.; Kumar, S. V.; Jiang, Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 16136. (d) Sambiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, M. A.; McGowan, P. C. *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 3525. (e) Rao, H.; Fu, H. *Synlett* 2011, 745. (f) Ma, D.; Cai, Q. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1450. (g) Beletskaya, I.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* 2004, 248, 2337. (h) Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2003, 42, 5400.
- [5] For selected reviews about applications of copper-catalyzed coupling reactions, see: (a) Maaliki, C.; Thiery, E.; Thibonnet, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 2, 209. (b) Okano, K.; Tokuyama, H.; Fukuyama, T. *Chem. Commun.* 2014, 50, 13650. (c) Lin, H.; Sun, D. *Org. Prep. Proceed. Int.* 2013, 45, 341. (d) Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Biomol. Chem.* 2011, 9, 641. (e) Evano, G.; Toumi, M.; Coste, A. *Chem. Commun.* 2009, 4166. (f) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* 2008, 108, 3054.
- [6] Zhou, F.; Cai, Q. *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, 11, 2600.
- [7] For selected asymmetric examples of cyclic diaryliodonius with nucleophiles, see: (a) Zhao, K.; Duan, L.; Xu, S.; Jiang, J.; Fu, Y.; Gu, Z. *Chem* 2018, 4, 599. (b) Guo, W.; Gu, J.; Gu, Z. *Org. Lett.* 2020,

- 22, 7622. (c) Chao, Z.; Ma, M.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6441. (d) Li, Q.; Zhang, M.; Zhan, S.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6374. (e) Hou, M.; Deng, R.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5799. (f) Li, B.; Chao, Z.; Li, C.; Gu, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9400.
- [8] Zhou, F.; Liu, J.; Cai, Q. *Synlett* **2016**, *27*, 664.
- [9] He, N.; Huo, Y.; Liu, J.; Huang, Y.; Zhang, S.; Cai, Q. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 374.
- [10] Liu, J.; Tian, Y.; Shi, J.; Zhang, S.; Cai, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10917.
- [11] For a copper-catalyzed asymmetric alkenyl C—O coupling, see: Cai, J.; Wang, Z.-K.; Usman, M.; Lu, Z.-W.; Hu, X.-D.; Liu, W.-B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8852.
- [12] For diamine ligands in copper-catalyzed coupling reactions, see: Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13.
- [13] For examples of chiral diamine ligands in copper-catalyzed asymmetric coupling reactions, see: (a) Liu, Y.; Wang, Z.; Guo, B.; Cai, Q. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2379. (b) Yang, W.; Liu, Y.; Zhang, S.; Cai, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8805. (c) Zhang, Y.; Wang, Q.; Wang, T.; He, H.; Yang, W.; Zhang, X.; Cai, Q. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1458.

(Cheng, B.)