

Cu(I)催化的不对称直接插炔 Aldol 反应构建手性 2,3-联烯醇

冉光尧 陈应春*

(四川大学华西药学院 成都 610041)

Construction of Chiral 2,3-Allenols through Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Direct Alkynylogous Aldol Reaction

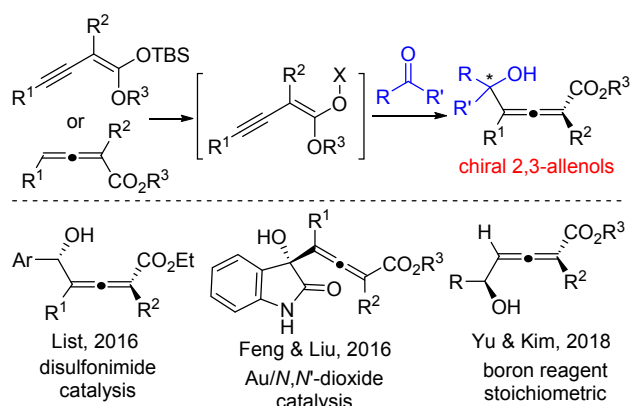
Ran, Guangyao Chen, Yingchun*

(West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041)

手性联烯是一类具有丙二烯结构的轴手性化合物, 不仅广泛存在于众多天然产物^[1]、药理活性分子及功能材料中^[2], 还是有机化学中非常重要的合成砌块^[3]. 其中, 含有一个中心手性和轴手性的 2,3-联烯醇结构是类胡萝卜素类、萜类以及溴代联烯天然产物的核心片段, 表现出广泛的生理活性, 并且由于同时含有联烯和醇羟基官能团, 也具有多样的反应化学. 因此, 2,3-联烯醇的不对称合成具有重要的研究意义.

从炔基取代的烯醇硅醚或联烯酸酯出发, 通过形成炔基烯醇负离子从而与醛或酮发生不对称插炔 aldol 反应, 是一种高效合成手性 2,3-联烯醇的策略(Scheme 1). 2016 年, List 小组^[4]采用手性磺酰亚胺(disulfonimide)实现了首例芳香醛的 Mukaiyama 类型的不对称插炔 aldol 反应; 冯小明和刘小华团队^[5]利用 Au/手性氮氧配体实现了联烯酸酯与靛红的直接不对称插炔 aldol 反应. 然而上述例子均未能实现脂肪醛的相关转化, 可能底物易发生自身缩合等副反应. 2018 年, Yu 和 Kim 团队^[6]利用化学计量的手性硼试剂, 预先与联烯酸酯形成手性炔基烯醇硼中间体, 随后进攻多种醛化合物形成相应的 2,3-联烯醇. 尽管该方法能实现脂肪醛的有效转化, 但采用化学计量手性硼试剂严重影响了反应的经济性.

中国科学院上海有机化学研究所殷亮课题组一直致力于 Cu(I)催化的不对称插炔加成反应研究, 系统发展了不对称直接插炔 aldol 反应^[7]、Mannich 型反应^[8]等. 最近, 他们推测 Cu(I)能与非共轭炔酸酯生成亲核性铜物种, 进而与醛类化合物发生不对称加成反应(Scheme 2)^[9]. 经系统筛选后, 该小组发现芳(杂)醛 **1** 与 β -炔酸酯 **2** 在 $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 和大位阻双膦配体(*R*)-DTBM-SEG-



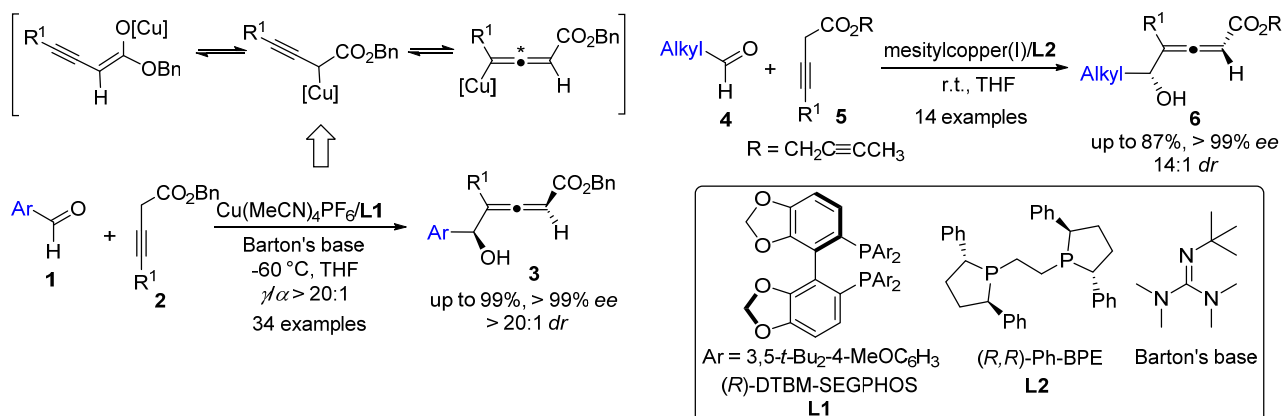
图式 1 不对称插炔 aldol 反应构建手性 2,3-联烯醇

Scheme 1 Construction of chiral 2,3-allenols via asymmetric alkynylogous aldol reaction

PHOS (**L1**)的催化以及 2-叔丁基四甲基胍为碱(Barton's Base)的条件下, 能顺利地进行插炔 aldol 反应, 以良好的收率、优异的 γ -区域选择性以及立体选择性得到相应的手性 2,3-联烯醇(**3**) (Scheme 2). 更为重要的是, 更具挑战性的脂肪醛 **4**(包括链状及环状), 也可与 β -炔酸丁炔酯(**5**)在 2,4,6-三甲苯基铜[mesitylcopper(I)]和手性膦配体(*R,R*)-Ph-BPE (**L2**)的作用下, 以较好的收率、非对映选择性和优异的对映选择性实现类似反应, 多类官能团均能良好兼容(Scheme 2).

他们还探索了该不对称直接插炔 aldol 反应的合成应用性: 该催化反应放大至克级, 也能以优异结果得到产物 **3a**(图 1); 另外, 含甾体结构芳香醛也可应用于该策略, 高效、高立体选择性地构建了含有表雄酮、二氢胆固醇或炔雌醇骨架的 2,3-联烯醇(**7~9**), 为活性分子

* Corresponding author. E-mail: ycchen@scu.edu.cn. Published online February 25, 2020.



图式 2 Cu(I)催化多种醛参与的不对称直接插炔 aldol 反应

Scheme 2 Cu(I) catalyzed asymmetric direct alkynologous aldol reaction with various aldehydes

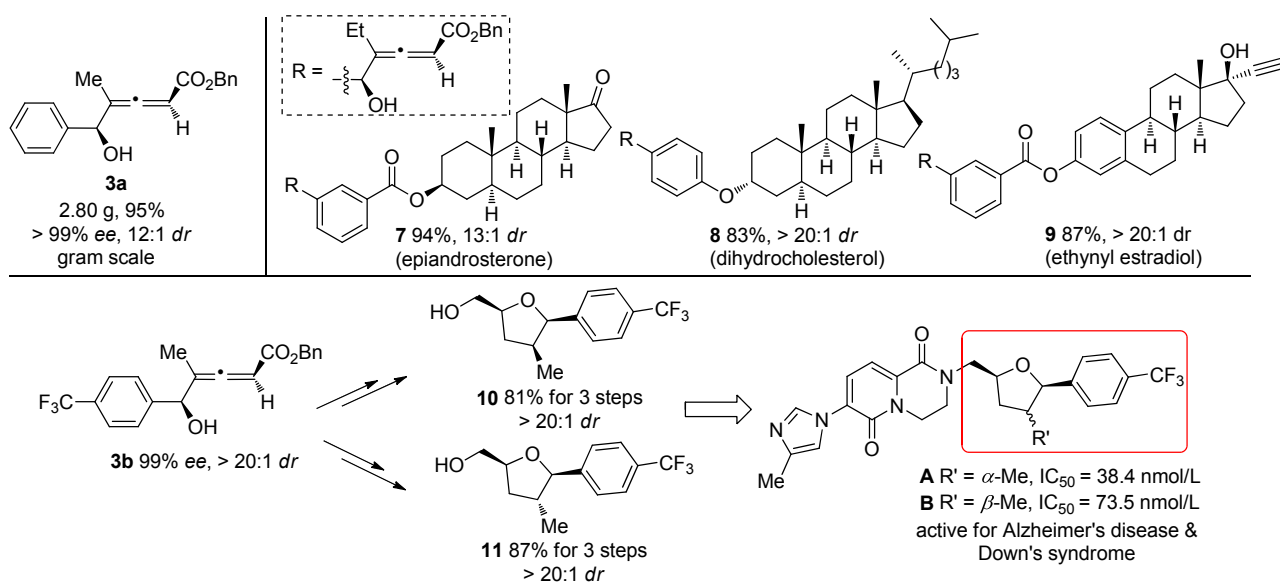


Figure 1 Application of the asymmetric alkynylogous aldol reaction

的快速衍生化提供更多选择。同时,作者还从插炔 aldol 产物 **3b** 出发,通过几步简单反应快速合成了多取代呋喃的一对差向异构体 **10** 和 **11**,是有望用于治疗多种神经性疾病的化合物的关键片段。

综上所述,殷亮小组采用 Cu(I)与手性膦配体催化体系成功实现了非共轭炔酸酯的不对称直接插炔 aldol 反应,多种芳香醛甚至脂肪醛都能很好适用,最终以良好的收率和优异的区域、立体选择性地快速合成了一系列手性 2,3-联烯醇化合物,并能进一步转化得到多类具有潜在应用价值的杂环化合物.该方法学在手性联烯醇的合成上展现出非常普适、高效、原子经济的优势,有望进一步拓展到更多的不对称反应,并在天然产物、药物合成等领域得到重要应用.

References

- [1] Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.
- [2] Rivera-Fuentes, P.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2818.
- [3] Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074.
- [4] Tap, A.; Blond, A.; N. Wakchaure, V.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8962.
- [5] Wang, G.; Liu, X.; Chen, Y.; Yang, J.; Li, J.; Lin, L.; Feng, X. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2482.
- [6] Bang, J.; Oh, C.; Lee, E.; Jeong H.; Lee, J.; Ryu, J. Y.; Kim, J.; Yu, C.-M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1521.
- [7] Zhang, H.-J.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12270.
- [8] (a) Zhang, H.-J.; Shi, C.-Y.; Zhong, F.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2196.
(b) Zhong, F.; Yue, W.-J.; Zhang, H.-J.; Zhang, C.-Y.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15170.
- [9] Zhong, F.; Xue, Q.-Y.; Yin, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1562.

(Lu, Y.)