级联 1,3-氧烯丙基化/Cope 重排实现手性四取代烯烃立体发散性合成

卫 亮 王春江*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

Pseudo-Stereodivergent Synthesis of Enantioenriched Tetrasubstituted Alkenes by Cascade 1,3-Oxo-allylation/Cope Rearrangement

Wei, Liang Wang, Chun-Jiang*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

有机化合物的性质通常与其结构息息相关,而对于含有多个立体元素的化合物,不同的异构体往往有着不同的生理活性和合成应用.因此立体发散性合成策略即利用相同或类似的起始原料,通过调节催化条件实现目标化合物的多个异构体的快速合成在近年来受到科研人员的广泛关注.但目前通过不对称催化的方法实现多个异构体的立体选择性的精细调控仍非常具有挑战性^[1].最近化学家们采用不同催化策略或调节反应条件,成功实现了多类含有两个手性中心化合物的立体发散性合成^[2].而对于包含C=C双键Z/E结构化合物的立体发散性合成则鲜有报道.四取代烯烃作为一种重要的结构骨架广泛存在于众多化合物中,发展高效高选择性的构建策略一直以来都是有机合成领域的研究热点^[3].

Morita-Baylis-Hillman (MBH)产物及其衍生物含有

多种官能团,反应途径灵活多样.四川大学华西药学院药物化学系陈应春课题组^[4]一直致力于 MBH 产物及其衍生物的各种不对称转化研究,发展了叔胺/手性铱配合物协同催化 MBH 碳酸酯的不对称[4+3]及[3+3]环化反应^[5]以及通过膦/钯协同催化 MBH 碳酸酯和烯丙醇碳酸酯的自动串联协同催化反应^[6].最近,他们^[7]发展了叔胺/手性铱配合物协同催化 MBH 碳酸酯和芳基烯丙醇酯的形式 1,1-氧烯丙基反应,实现了手性四取代烯烃的立体发散性合成(Scheme 1).经系统筛选后,作者发现靛红衍生的 MBH 碳酸酯 **1a** 和苯基烯丙醇酯(**2a**)在手性铱配合物[Ir]-**1** 和 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷(DABCO)的协同催化下,能以优异的收率和对映选择性获得 E-构型的四取代烯烃产物 **4a**.通过采用底物 **3a** 和手性铱配合物[Ir]-**2**,能选择性得到 Z-构型的四取代烯烃产物 **5a**.

图式 1 四取代烯烃的立体发散性合成

Scheme 1 Stereodivergent synthesis of tetrasubstituted alkenes

* Corresponding author. E-mail: cjwang@whu.edu.cn. Published online March 30, 2020.

作者也进一步通过改变手性铱催化剂中亚磷酰胺配体的立体构型, 分别获得了 **4a** 和 **5a** 的对映异构体, 从而实现了手性四取代烯烃的立体发散性合成。

作者在对四取代烯烃进行合成转化的研究中发现, 在较低浓度的甲胺存在下, **E-4a** 可转化为 **Z-ent-5a**。另外, **E-4a** 或 **Z-5a** 都可以发生 1,3-偶极环加成反应, 以优异的结果得到螺环氧化吡啶化合物, 该螺环产物还可以通过分子内环化反应得到结构更为复杂的多手性中心化合物(Scheme 2), 实现了衍生产物的多样性构建。

陈应春小组随后对该反应的机理进行了研究。作者发现当使用 MBH 碳酸酯和简单的烯丙醇苯甲酸酯作为底物时, 得到了 1,3-氧烯丙基化产物, 并且该产物存在 *Z/E* 两种异构体, 而将这两种异构体进行升温时, 只有 *Z*-异构体发生 Cope 重排获得四取代烯烃, 并且光学纯度得以保持。基于该实验结果和以前有关手性铱配合物

催化烯丙基化反应的文献报道^[8], 作者推测该反应的机制(Scheme 3): 在 **1a** 和 **2a** 的反应中, 首先, DABCO 和手性铱配合物分别活化 **1a** 和 **2a** 形成中间体 **I** 和 **II**, 随后, 通过协同催化过程发生 γ -位选择性的烯丙基化反应形成中间体 **III**, 该中间体进一步被苯甲酸根负离子进攻, 进而消除 DABCO 生成 1,3-氧烯丙基化中间体 **Int A** 和 **Int B**。在这步关键反应中产生的非对映选择性导致接下来的 Cope 协同重排分别得到 *Z/E* 两种立体异构体。

综上所述, 陈应春等发展了叔胺/手性铱配合物协同催化酰红衍生的 MBH 碳酸酯和取代烯丙醇酯的形式 1,1-氧烯丙基反应, 通过 γ -区域和立体选择性的 1,3-氧烯丙基化反应和级联的 Cope 重排过程, 以优异的收率和对映选择性实现了手性四取代烯烃的多样性合成, 为立体发散性合成策略的应用进一步拓宽提供了思路。

图式 2 *E-4a* 和 *Z-5a* 的合成转化反应

Scheme 2 Synthetic transformations of products *E-4a* and *Z-5a*

图式 3 级联 1,3-氧烯丙基化/Cope 重排反应的机理

Scheme 3 Mechanism for the cascade 1,3-oxo-allylation and Cope rearrangement process

References

- [1] Beletskaya, I. P.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080.
- [2] Krautwald, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5627.
- [3] Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698.
- [4] Chen, Z.-C.; Chen, Z.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Chem. Rec.* **2019**, DOI: 10.1002/tcr.201900058.
- [5] Chen, Z.-C.; Chen, Z.; Yang, Z.-H.; Guo, L.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 15021.
- [6] Chen, P.; Chen, Z.-C.; Li, Y.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4036.
- [7] Chen, P.; Li, Y.; Chen, Z.-C.; Du, W.; Chen, Y.-C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7083.
- [8] Cheng, Q.; Tu, H.-F.; Zheng, C.; Qu, J.-P.; Helmchen, G.; You, S.-L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 1855.

(Zhao, C.)