催化不对称环丙烷化-重排策略发散式构建手性螺缩醛胺和并环缩醛

杨玉环^{a,b} 徐森苗^{*,a,b}^(a) 中国科学院兰州化学物理研究所 兰州 730000)^(b) 中国科学院大学 北京 100049)

A Versatile Enantioselective Catalytic Cyclopropanation-Rearrangement Approach to the Divergent Construction of Chiral Spiroaminals and Fused Bicyclic Acetals

Yang, Yuhuan^{a,b} Xu, Senmiao^{*,a,b}^(a) Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

含有螺缩酮、螺缩醛胺、并环缩醛等结构单元的手性季碳杂环分子广泛存在于具有重要生物活性的天然产物、优势手性配体骨架以及功能材料框架体系中(图1)。比如海洋天然产物 Xyloketal B 具有潜在的治疗帕金森的应用前景; Azaspiracid-1 则是一种有效的生物毒素。自从 Ding^[1]和 List 等^[2]在 2012 年独立报道了首例高对映选择性分子内螺缩酮化反应以来,人们发展了许多有效的方法来构建手性螺缩酮类化合物。与之形成鲜明对比的是,手性的螺缩醛胺和并环缩醛的催化不对称合成方法非常少见。虽然通过双金属催化体系 Au(I)/Ni(II)^[3]和 Au(I)/(III)^[4]可以有效地合成螺缩酮和螺缩醛胺,但是仍然缺少通用和有效的催化不对称方法来发散性地合成手性螺缩醛胺和并环缩醛。

α -重氮酮是一类重要的有机合成子,在杂原子-氢插入和环丙烷化等反应中引起了越来越多的关注。其中,铑催化的 α -重氮酮与烯醚和烯胺类化合物的环丙烷化-重排(CP-RA)^[5]是构建并环和螺环类化合物的重要方法(Scheme 1)。然而,由于该类 CP-RA 过程可能存在开环的 Zwitterion 中间体,会导致消旋化问题(Pattern A),长期以来其催化不对称合成是该领域极具挑战性的课题。到目前为止,只有为数不多的催化剂能够实现该类不对称催化反应,且存在底物类型少等问题^[6]。

近日,华东师范大学化学与分子工程学院王丽佳课题组与中国科学院上海有机化学研究所唐勇课题组合作,发展了一种基于铜催化的不对称 CP-RA 策略构建

图1 天然产物中的螺缩醛胺和并环螺缩醛结构单元
Figure 1 Spiroaminal and bicyclic acetal subunits in natural products

图式1 CP-RA 方法不对称合成杂双环
Scheme 1 CP-RA approaches for the asymmetric synthesis of heterobicycles

* Corresponding author. E-mail: senmiaoxu@licp.cas.cn. Published online December 6, 2020.

手性季碳杂环的新方法, 克服了杂原子取代手性环丙烷重排过程中容易引起消旋化的难题, 实现了手性螺缩醛胺和并环缩醛/酮的高效多样性合成(Scheme 2)^[7].

作者发现, 利用双边臂的手性噁唑啉配体 **L1** 能够高效地实现铜催化的环外烯基磺酰胺底物 **2** 与 α -重氮酮 **1** 的不对称 CP-RA 反应, 生成手性螺缩醛胺 **4**. 结果表明, 反应对于五元、六元环状烯基磺酰胺, 含有芳香族和脂肪族取代基的重氮酮都能得到比较好的结果, 以高对映选择性得到手性螺缩醛胺产物, 最高 *ee* 值可达 96%. 随后, 作者利用双边臂的手性噁唑啉配体 **L2** 实现了铜催化的环内烯基磺酰胺底物以及烯基醚底物 **3** 与 α -重氮酮 **1** 的不对称 CP-RA 反应, 均能以理想的产率和优秀的对映选择性获得手性并环缩醛/酮类化合物 **5**, 最高

ee 值可达 99%. 值得一提的是, 当作者选用含有环外双键的四氢吡啶 Boc 酰胺底物 **6** 与 α -重氮酮 **1** 时, 在配体 **L1** 存在下能够一步构建同时含有螺缩醛胺和并环缩醛两个重要手性片段的三环化合物 **7**, 并取得 90/10 *dr* 和 99% *ee*.

作者也对该反应的对映选择性控制进行了初步研究. 经过一系列对比实验, 结合核磁原位跟踪手段, 揭示了决定反应对映选择性的可能途径. 该工作实现了手性季碳杂环的高效构建, 铜催化的 CP-RA 策略首次被成功应用于不对称合成手性螺缩醛胺和并环缩醛/酮中. 该方法为快速构建具有复杂环系、结构多样性的手性杂环化合物提供了简洁高效的新方法.

图式 2 铜催化的不对称 CP-RA 反应

Scheme 2 Copper-catalyzed asymmetric CP-RA reactions

References

- [1] Wang, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 936.
- [2] Coric, I.; List, B. *Nature* **2012**, *483*, 315.
- [3] J. Li, L. Lin, B. Hu, X. Lian, G. Wang, X. Liu, X. Feng, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 6075.
- [4] Gong, J.; Wan, Q.; Kang, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4031.
- [5] Pirrung, M. C.; Zhang, J. C.; Mcphail, A. T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6269.
- [6] Müller, P.; Bernardinelli, G.; Allenbach, Y. F.; Ferri, M.; Grass, S. *Synlett* **2005**, 1397.
- [7] Zhou, L.; Yan, W.-G.; Sun, X.-L.; Wang, L.; Tang, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 18964.

(Cheng, F.)