三氟乙基酮亚胺参与的催化不对称反应研究进展

孙忠文* 张聪聪 陈丽君 谢惠定 柳波 刘丹丹*

(昆明医科大学药学院 云南省天然药物药理重点实验室 昆明 650500)

摘要 氟原子或含氟基团在材料科学、药物化学等领域的生物活性分子中广泛存在. 三氟乙基酮亚胺同时存在高活性亲电和亲核中心, 是良好的 1,3-偶极子. 因其在催化不对称构建含有三氟甲基立体中心的反应中具有极高的研究价值而备受关注. 以三氟乙基酮亚胺的底物和反应类型为主线, 综述了近五年三氟乙基酮亚胺参与的催化不对称反应研究进展, 同时对该领域的未来发展进行了展望.

关键词 三氟乙基酮亚胺; 不对称催化; 环加成反应; 三氟甲基; 手性胺合成

Recent Advances in Catalytic Asymmetric Reactions Involving Trifluoroethyl Ketimines

Sun, Zhongwen* Zhang, Congcong Chen, Lijun Xie, Huiding
Liu, Bo Liu, Dandan*

(School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming 650500)

Abstract The fluorine atoms or fluorine-containing groups are widely found in biologically molecules in the fields of materials science, pharmaceutical chemistry, etc. The properties of trifluoroethylketimines provide both electrophilic and nucleophilic centers, and become an excellent 1,3-dipole, which possessed high research value in catalytic asymmetric reactions of construction of trifluoromethyl stereocenters. Based on the substrates and reaction types of trifluoroethylketimine, the research progress of catalytic asymmetric reactions involving trifluoroethylketimine in recent five years is reviewed, and the future development of this field is prospected.

Keywords trifluoroethylketimine; asymmetric catalysis; cycloaddition; trifluoromethyl group; synthesis of chiral amine

三氟甲基(CF₃)是一类重要的氟代官能团, 因其可以改善和提升有机分子的酸碱度、亲脂性、代谢稳定性以及渗透性等分子性能, 而在药物及有机化学领域备受研究人员的关注^[1]. 尤其是三氟甲基手性中心已广泛存在于多种生物活性分子、先导化合物以及上市药品结构中^[2](图 1), 表现出镇痛、抑制胆固醇吸收、抗疟、抗癌和抗人类免疫缺陷病毒(HIV)等活性. 例如: Efavirenz (**1**) (SustivaTM)是一类著名抗逆转录病毒药物, 用于预防和治疗人类免疫缺陷病毒(HIV)感染; DCP 083 (**2**)作为

HIV 病毒逆转录酶非核苷类抑制剂可用于治疗艾滋病; CF₃-(MIF-1) (**3**)比不含三氟甲基的母体具有更好的镇痛效果; CF₃-蒿甲醚(**4**) (ED₅₀ 3.4 μmol/kg)作为蒿甲醚 (ED₅₀ 8.4 μmol/kg)的修饰产物, 具有比蒿甲醚还要好的抗疟活性; CJ-17493 (**5**)作为新型的 NK-1 受体拮抗剂成为治疗化疗引起的呕吐、关节炎及偏头痛等疾病的潜在治疗药物; 黄体酮受体拮抗剂 **6** 结构中的三氟甲基使其不仅具有抗孕激素活性, 还具有部分雄性激素活性. 鉴于三氟甲基在改善与提升药物性能等方面的作用, 因

* Corresponding authors. E-mail: 527301858@qq.com; liudandan1017@qq.com

Received November 4, 2020; revised December 10, 2020; published online December 31, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21907044), the Yunnan Fundamental Research Projects (No. 2019FB124), the Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University Applied Basic Research Joint Special Fund Project (No. 2017FE468(-138)), the Yunnan Provincial Department of Education Science Research Fund Project (No. 2016ZZX089) and the Open Fund of Key Laboratory of State Forestry and Grassland Administration on Highly-Efficient Utilization of Forestry Biomass Resources in Southwest China, Southwest Forestry University (Nos. 2019-KF18, 2020-KF06).

国家自然科学基金(No. 21907044)、云南省基础研究计划项目(No. 2019FB124)、云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金项目(No. 2017FE468(-138))、云南省教育厅科学研究基金(No. 2016ZZX089)和西南林业大学西南地区林业生物质高效利用国家林和草原局重点实验室开放基金(Nos. 2019-KF18, 2020-KF06)资助项目.

此, 合成光学纯的含三氟甲基化合物正成为众多药物学家和化学家研究的目标。

图1 含三氟甲基手性中心的生物活性分子

Figure 1 Selected biologically active molecules bearing a CF_3 chiral center

三氟乙胺($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_2$, **8**)作为含有三氟甲基的重要合成砌块在合成领域的利用现已取得很大的进展^[3], 但是将其应用于不对称构建官能团化的 α -三氟甲基胺类化合物的研究就显得相对薄弱. 直到2015年, 王锐课题组^[4]首次报道了三氟乙胺-吡啶酮亚胺衍生物 **10** 作为1,3-偶极子成功应用于有机催化不对称[3+2]环加成反应之中. 随后, 在此基础上 Enders 课题组^[5]和王锐课题组^[6]先后合成了三氟乙胺-丙二酸酯类酮亚胺 **12**, 并发展了相应不对称环加成反应(Scheme 1). 至此, 拉开了

三氟乙基酮亚胺在有机催化不对称合成研究中应用的序幕, 经国内外各研究团队的努力, 在过去短短五年内, 发展许多高效的新型催化体系, 拓展了该类型化合物在有机合成中的应用范围. 为了总结该类型化合物的最新研究进展, 本综述将以三氟乙基酮亚胺的底物类型为主线, 对反应机理、反应的优点与局限及应用进行讨论, 并对该领域未来发展做出展望.

1 三氟乙基吡啶酮亚胺的催化不对称环加成反应

1.1 与直链共轭烯烃的不对称[3+2]环加成反应

2015年, 王锐课题组^[4]首次利用稳定的三氟乙胺盐酸盐 **13** 与吡啶酮 **9** 在对甲苯磺酸 **14** 催化下一步直接高效地合成了三氟乙基吡啶酮亚胺 **10**, 并利用手性二级胺 **C1** 作为催化剂, 发展了一类 **10** 与 α,β -不饱和醛 **15** 之间的不对称[3+2]环加成反应, 简洁高效地构建含有四个连续手性中心的螺环吡啶衍生物 **16** (Scheme 2). 该反应条件温和, 对底物不同位置和电性的取代基具有良好的兼容性. 同时, 作者基于产物的绝对构型推测出反应的过渡态模型: 脯氨酸硅醚作为手性二级胺催化剂与烯胺形成亚胺离子中间体, 由于 *Re*-面芳基位阻的影响, 环加成反应则发生在三氟乙基酮亚胺的 *Si*-面.

同年, 该课题组^[7]又探究了 β -硝基烯 **17** 作为 2π 体系, 与三氟乙基吡啶酮亚胺 **10** 之间的催化不对称[3+2]环加成反应, 该方法通过手性叔胺-方酰胺双功能催化剂 **C2** 对底物的双重活化与立体选择性控制, 以优异的非对映选择性($\text{all} > 20:1$ *dr*)和对映选择性(94%~>99% *ee*)合成了一系列含有硝基、三氟甲基等多官能团化的手性螺环吡啶衍生物 **18** (Scheme 3). 该方法以简洁高效的催化不对称策略, 实现了连续四个手性中心的控制和手性螺环的构建. 并且该催化反应具有广泛的底物普适性, 仅当吡啶酮骨架4-位为氯原子时, 反应无法进行.

图式1 常见三氟乙基酮亚胺的类型及反应

Scheme 1 Types and reactions of common trifluoroethylketimines

图式2 催化三氟乙基吲哚酮亚胺与烯醛不对称[3+2]环加成反应

Scheme 2 Catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of trifluoroethylisatin ketimines and enals

图式3 有机催化硝基烯与三氟乙基吲哚酮亚胺不对称环加成反应

Scheme 3 Organocatalytic asymmetric cycloaddition of nitroalkenes with trifluoroethylisatin ketimines

2018年, 袁伟成课题组^[8]成功实现了三氟乙基吲哚酮亚胺 **10** 与 β -三氟甲基- α,β -烯酮 **19** 的不对称[3+2]环

加成反应(Scheme 4). 经过条件筛选, 确立了以奎宁衍生的方酰胺 **C2** 为催化剂, 二氯甲烷为溶剂, 5 mol% 的催化剂量, 0 °C 下为该催化体系的最优条件. 在最优条件下, 该反应表现出对底物取代基的电子效应和空间位阻良好的耐受性, 顺利地以高达 99% 的产率, >20:1 的 *dr* 值及 >99% 的 *ee* 值获得含双三氟甲基手性吡咯烷螺环吡啶衍生物 **20**. 同时, 作者进行了克级规模实验, 产率和立体选择性均可保持, 表明了该方法具有良好的实用性.

2019 年, 陈应春课题组^[9]利用手性脯氨酸硅醚催化

剂 **C3** 和 **C4** 通过多共轭亚胺离子最低空分子轨道(LUMO)降低的策略实现了乙烯基取代芳香醛 **21** 的活化, 并发展了其与三氟乙基吡啶酮亚胺 **10** 的不对称环加成反应(Scheme 5). 该反应条件温和且具有优异的底物普适性, 适用于含有不同电性、位置取代的酮亚胺底物. 但是, 对于乙烯基取代芳香醛而言, 醛基和乙烯基的位置对于反应活性和立体选择性有很大影响. 对于邻乙烯基苯甲醛底物, 须在 3-位引入 NO₂ 才能使反应顺利进行. 通过螺环吡啶产物 **22** 的绝对构型, 作者提出相应的反应机理: 手性二级胺催化醛 **21** 形成多共轭亚胺离

图式 4 三氟乙基吡啶酮亚胺与 β -三氟甲基烯酮的不对称环加成反应

Scheme 4 Asymmetric cycloaddition of trifluoroethylisatin ketimines and β -trifluoromethylenones

图式 5 乙烯基取代芳香醛与三氟乙基吡啶酮亚胺不对称环加成反应

Scheme 5 Asymmetric cycloaddition of trifluoroethylisatin ketimines with vinyl substituted aryl aldehydes

子活化 γ,δ -位 π 体系, 进而与酮亚胺 **10** 发生环加成反应并完成立体选择性的控制。

最近, 叶金星课题组^[10]报道了利用手性伯胺 **C5** 作为催化剂, 催化环状 2,4-二烯酮 **23** 与三氟乙基酮亚胺 **10** 之间的远程区域选择性的不对称[3+2]环加成反应 (Scheme 6), 以最高 94% 的产率和最高 95% ee、>19:1 dr 值获得一系列手性四氢吡咯烷螺环吡啶衍生物 **24**。该方法可实现多个新的碳-碳键简洁高效的构建, 也可应用于合成含有手性环己烯酮结构单元的复杂螺环化合物。

图式 6 环状 2,4-二烯酮与三氟乙基吡啶酮亚胺的远程区域选择性的不对称环加成反应

Scheme 6 Remote regioselective asymmetric cycloaddition of trifluoroethylisatin ketimines with cyclic 2,4-dienones

1.2 与单杂环外烯炔的不对称[3+2]环加成反应

由于环外烯炔的碳-碳双键与缺电子烯炔具有相似的化学活性, 被认为是构建手性螺环骨架的行之有效的合成子, 因此, 备受合成及药物化学家的关注, 并迅速成为有机合成领域的研究热点之一。通过多个课题组研

究人员的不懈努力, 近年来该领域的研究成果颇丰。研究表明, 环外烯炔在金鸡纳碱衍生的方酰胺或双功能硫脲活化下可与三氟乙基吡啶酮亚胺构建类型丰富、结构复杂的新型手性螺环衍生物, 本节将根据环外烯炔的类型对这部分的研究工作进行详细介绍。

含有丁烯酸内酯骨架的 3-烯基-5-芳基呋喃 2(3*H*)-酮 **25** 是一类重要的合成子, 在有机及药物合成化学中应用广^[11]。2016 年, 袁伟成等^[12]利用 **25** 作为缺电子烯炔试剂, 实现了在低催化剂负载量(**C5**, 1 mol%)条件下其与三氟乙基吡啶酮亚胺 **10** 的不对称[3+2]环加成反应 (Scheme 7)。该方法高效、高立体选择性地合成了含有三氟甲基并具有四个连续手性中心(包括两个相邻手性螺季碳中心)的复杂吡咯烷双螺环吡啶化合物 **26**。作者通过克级反应和进一步的化学转化证实了所发展方法的潜在实用性, 为复杂螺环骨架的不对称构建提供了全新策略。同时, 基于实验数据和产物的绝对构型, 提出了反应的过渡态模型, 进一步阐释了该反应是通过叔胺-硫脲催化的双功能活化模式实现底物活化以及立体选择性控制。

图式 7 三氟乙基吡啶酮亚胺与 3-烯基-5-芳基呋喃 2(3*H*)-酮的不对称[3+2]环加成反应

Scheme 7 Asymmetric [3+2] cycloaddition of 3-alkenyl-5-aryl furan-2(3*H*)-ones with trifluoroethylisatin ketimines

2018 年, 杜大明课题组^[13a]发展了一类金鸡纳碱双功能催化剂 **C6** 催化的罗丹明衍生环外烯炔 **27** 与三氟乙

基吡咯酮亚胺 **10** 之间的高非对映选择性(up to 99:1 *dr*)和对映选择性(up to 99% *ee*)的 Michael/Mannich 串联 [3+2] 环加成反应. 2019 年, 该课题组先后利用相同的催化策略实现了亚芳基吡内酯 **28**^[13b] 和巴比妥酸衍生烯炔 **29**^[13c] 与三氟乙基吡咯酮亚胺 **10** 之间的不对称环加成反应 (Scheme 8). 该催化策略条件温和, 均可在最优催化条件下顺利地实现结构复杂的含 CF₃ 的双螺环吡咯-

吡咯烷衍生物 **30** 的对映选择性合成, 拓展了化学生物学和药物研发中候选药物分子的多样性与选择性.

闫文锦和王凯荣等继续拓展了环外双键体系与三氟乙基吡咯酮亚胺的不对称环加成反应的研究. 发展了有机催化的橙酮 **31**^[14a] 和 α,β -不饱和吡唑啉酮 **32**^[14b] 与三氟乙基吡咯酮亚胺 **10** 的不对称 [3+2] 环加成反应 (Scheme 9). 实现了在温和的条件下简洁高效地合成

图式 8 杜大明课题组关于环外烯炔与三氟乙基吡咯酮亚胺不对称环加成反应的研究

Scheme 8 Asymmetric cycloaddition of exocyclic olefins with trifluoroethylisatin ketimines by Du's group

图式 9 有机催化橙酮和 α,β -不饱和吡唑啉酮与吡咯酮亚胺的不对称环加成反应

Scheme 9 Organocatalytic asymmetric cycloaddition between isatin ketimines and aurones & α,β -unsaturated pyrazolones

具有优异立体选择性的新型含有苯并呋喃和吡啶啉酮骨架的双螺环吡啶化合物 **33** 和 **34**。

2019 年, 蒋先兴课题组^[15]将 2,3-二羰基吡咯烷 **35** 成功应用到非对映选择性发散的不对称[3+2]环加成反应之中(Scheme 10)。在最优条件下, 所有反应均可顺利进行并以最高 96% 的产率和最高 99% *ee* 值的对映选择性得到系列具有两个相邻季碳中心的手性螺双吡咯烷衍生物 **36**。值得注意的是, 该方法在单一催化条件下, 可通过控制反应时间分别获得单一构型非对映异构体。作者通过控制实验深入地研究了非对映选择性转换的机理: 方酰胺 **C9** 通过双活化模式活化吡咯烷 **35** 和吡啶酮亚胺 **10** 并控制 Michael(*Si*-attact)/Mannich(*Re*-attact) 串联反应(TS-1)的立体选择性获得化合物 **36b**, 同时也可通过 Michael(*Si*-attact)/Mannich(*Si*-attact) 串联反应(TS-2)获得等量非对映体 **36a** (Path A)。若延长反应时间, **36b** 中相邻螺季碳之间的碳碳键在酸性条件下断键,

并发生分子内 Mannich 反应(*Si*-attact)转化为 **36a** (TS-3, Path B)。

最近, 王天利课题组^[16]基于手性二肽发展了一类手性双功能季磷盐相转移催化剂 **C10**, 并成功将其应用于三氟乙基吡啶酮亚胺 **10** 与 2,3-二羰基吡咯烷 **35** 的不对称 1,3-偶极环加成反应中。该方法对各类型底物具有良好的耐受性, 均可高效地获得光学纯的环加成产物 **36a** (Scheme 11)。同时, 作者通过控制实验证实了手性季磷盐是通过离子对/氢键效应的协同作用对底物进行活化以及立体选择性控制。

1.3 与 3-甲烯基吡啶酮类化合物的不对称[3+2]环加成反应

3-甲烯基吡啶酮 **37** 结构中含有活性碳碳双键, 作为 2π 给体被广泛应用于催化不对称合成, 尤其是不对称环加成反应中^[17], 是构建手性螺环吡啶衍生物的优良有机合成子, 因此, 引起国内外多个研究组的关注并

图式 10 2,3-二羰基吡咯烷非对映选择性发散的不对称[3+2]环加成反应
Scheme 10 Diastereodivergent asymmetric [3+2] cycloaddition of 2,3-dioxopyrrolidines

图式 11 手性双功能季磷盐催化的不对称 1,3-偶极环加成反应

Scheme 11 Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition via chiral bifunctional phosphonium salt

将其作为重点研究内容. 2017 年以来, 鲁桂课题组^[18a]、Enders 课题组^[18b]、杜大明课题组^[18c]和王敏灿课题组^[18d]先后将 **37** 成功地引入到与三氟乙基吲哚酮亚胺 **10** 的有机催化不对称 [3+2] 环加成反应中 (Scheme 12). 高效、高立体选择性地合成了一系列具有潜在生物活性的含三氟甲基的 3,3-吡咯烷-双螺环吲哚酮衍生物 **38**, 为

拓展构建复杂手性吡咯烷-双螺环吲哚酮骨架提供了新方法, 也为发现具有较好生理活性的新型杂环化合物奠定基础.

袁伟成课题^[8]和鲁桂课题组^[19]继续深入研究, 相继报道了 3-三氟亚乙基吲哚酮 **39** 与吲哚酮亚胺 **10** 之间的不对称环加成反应 (Scheme 13), 两种方法均采用方酰

图式 12 吲哚酮亚胺与 3-甲烯基吲哚酮催化不对称环加成反应

Scheme 12 Catalytic asymmetric cycloaddition of isatin-based ketamines with 3-metheneindolinones

图式 13 有机催化 3-三氟亚乙基吲哚酮与吲哚酮亚胺之间的不对称环加成反应

Scheme 13 Organocatalytic asymmetric cycloaddition of isatin-based ketamines with 3-trifluoroethylideneoxindoles

胺类催化剂, 并均可顺利地合成含有两个三氟甲基的手性吡咯烷-双螺环吲哚酮衍生物 **40**。突显了这些研究工作(Schemes 12, 13)在一步构建光学纯的复杂螺环骨架的重要作用。

2 三氟乙基吲哚酮亚胺作为亲核试剂的催化不对称反应

三氟乙基吲哚酮亚胺除了作为甲亚胺叶立德广泛参与到 1,3-偶极环加成反应中, 近来研究表明其也可作为单一的亲核试剂充当合成手性 α -三氟甲基胺衍生物的合成砌块。2016 年, 王锐等^[20]报道了 β -6'-羟基异辛可

宁 **C15** 作为有机催化剂, 催化的 Morita-Baylis-Hillman 酯(MBH 酯)**40** 与 **10** 的催化不对称 S_N2' - S_N2' 反应(Scheme 14), 高效地合成了系列具有光学活性的 α -三氟甲基胺类化合物 **41**。该方法条件温和, 普适性广泛, 并且 **41** 在浓盐酸条件下即可构建抗癌药物中常见的手性 α -三氟甲基丁内酰胺骨架 **42**。

王春江课题组^[21]在 2019 年首次报道了三氟乙基吲哚酮亚胺具有极性反转的特性, 并发展了手性铈催化 **10** 与苯丙基碳酸甲酯 **43** 之间的极性反转的烯丙基化/2-杂氮-Cope 重排的串联反应(Scheme 15), 该方法为对映选择性获得含有 α -三氟甲基的高烯丙基胺化合物 **44**

图式 14 MBH 型碳酸酯与吲哚酮亚胺之间的催化不对称 S_N2' - S_N2' 反应Scheme 14 Catalyzed asymmetric S_N2' - S_N2' reaction between MBH type carbonates and isatin-based ketamines

图式 15 三氟乙基吲哚酮亚胺的催化不对称极性反转烯丙基化/2-氮杂-Cope 重排串联反应

Scheme 15 Catalytic asymmetric cascade umpolung allylation/2-aza-Cope rearrangement reactions of isatin-based ketamines

提供高效、简洁的合成策略。值得注意的是,作者通过 ^{19}F NMR、控制实验及X单晶衍射多种途径对反应机理进行了深入细致的研究,揭示了极性反转烯丙基化反应中的关键中间体和2-氮杂-Cope重排反应中的立体中心转移过程,为后续相关反应的研究和应用奠定了扎实的理论基础。

不久之后, Malcolmson 课题组^[22]发展了一类钯催化吲哚酮亚胺 10 与末端二烯 45 之间的高区域选择性不对称加氢烷基化反应(Scheme 16)。该方法首次利用内烯烃高效、高立体选择性地合成 α -三氟甲基的高烯丙基胺类衍生物 44, 进一步拓展了手性高烯丙基胺的合成方法。

最近, 鲁桂课题组^[23]报道了三氟乙基吲哚酮亚胺 10 在手性方酰胺双功能催化剂 C6 催化下通过极性反转策略与环状酮亚胺 46 发生交叉 Mannich 反应(Scheme 17), 该反应在最优催化条件下, 可以最高 98% 的产率、最高 $>20:1$ dr 值和 $>99\%$ ee 值合成含有相邻手性季碳的二胺衍生物 47。该方法具有底物范围广泛、适用于克级制备以及化学/区域选择性优秀等特点, 为其在生物活性评价研究等实际应用提供先决条件。同时也进一步拓展了利用极性反转的策略合成手性胺类化合物的方法。

近年来, 基于苄基衍生的酮亚胺应用于催化不对称构建手性胺的相关研究工作陆续见诸报道^[24]。2019 年, 钮大文课题组^[25a]和王春江课题组^[25b]相继报道了手性

图式 16 末端二烯与吲哚酮亚胺的催化不对称加氢烷基化反应

Scheme 16 Catalytic asymmetric hydroalkylation of terminal diene with isatin-based ketamines

钪催化苄基衍生的三氟乙基酮亚胺 48 与丙烯酸碳酸酯 43 之间的极性反转的烯丙基化/2-氮杂-Cope 重排的串联反应(Scheme 18)。两个课题组所发展的方法均具有广泛的底物普适性, 且均可以优秀的产率和对映选择性合成 α -三取代 α -三氟甲基的高烯丙基胺化合物 44, 为进一步拓展多取代手性高烯丙基胺的合成方法奠定了坚实基础。

图式 17 催化三氟乙基吲哚酮亚胺的不对称极性反转交叉 Mannich 反应

Scheme 17 Catalytic asymmetric umpolung cross-Mannich reaction of trifluoroethylisatin ketimines

图式 18 手性铱催化三氟乙基吲哚酮亚胺的不对称极性反转烯丙基化/2-氮杂-Cope 重排串联反应

Scheme 18 Chiral iridium catalyzed asymmetric cascade umpolung allylation/2-aza-Cope rearrangement reactions of isatin-based ketimines

张霞、蓝宇和刘捷等^[26]利用茚衍生三氟乙基酮亚胺 **48** 发展了一类区域选择性和对映选择性铱催化不对称烯丙基化反应(Scheme 19)。此方法可广泛高效地合成具有相邻手性中心的三氟乙胺化合物 **50**，并经简单合成转化即可获得类型丰富的手性杂环骨架，展示了该方法良好的应用前景。更为重要的是，该催化体系可通过手性配体 ^tBu-PHOX **C17** 构型的改变控制反应的区域选择性和产物的绝对构型，作者通过控制实验和密度泛函理论(DFT)计算对反应机理进行了深入的阐释。

3 丙二酸酯衍生的三氟乙基酮亚胺的催化不对称反应

由于三氟乙基吲哚酮亚胺在环加成等反应的广泛

应用，促使研究人员持续对高活性三氟乙胺衍生的酮亚胺的开发与研究探索。2016年王锐等^[27]首次利用酮基丙二酸二乙酯发展了一类新型三氟乙基酮亚胺 **12**，并将其成功应用于有机催化不对称环加成反应中。在手性方酰胺 **C18** 催化下，**12** 与 3-甲基吲哚酮 **37** 可顺利地发生不对称[3+2]环加成反应，以最高 96%的产率、最高 >20:1 dr 值和>99% ee 值获得一系列手性吡咯烷螺环吲哚酮类化合物 **51** (Scheme 20)。作者也通过目标产物的绝对构型提出相应的反应机理：手性方酰胺作为双功能催化剂对三氟乙基酮亚胺 **12** 进行极性反转催化和控制反应的立体选择性。

随后，Enders 课题组^[5]和王锐课题组^[6]先后报道了手性脯氨酸硅醚 **C1** 催化三氟乙基酮亚胺 **12** 与 α,β -不

图式 19 钯催化三氟乙基芳基酮亚胺的不对称烯丙基化反应

Scheme 19 Palladium-catalyzed asymmetric allylation of trifluoroethylfluorene ketimines

图式 20 催化酮亚胺极性反转的不对称[3+2]环加成反应

Scheme 20 Catalytic asymmetric umpolung and [3+2] cycloaddition of ketimines

饱和醛 **15** 之间的不对称串联 Michael/Mannich[3+2]环加成反应(Scheme 21). 在相同催化策略和温和的条件下, 均可顺利地获得手性 α -CF₃ 四氢吡咯衍生物 **52**, 为对映选择性构建复杂高度官能团化的吡咯烷骨架提供了全新策略. 2017 年, Enders 等^[28]又将 β -硝基烯 **17** 作为 2π 体系, 实现了其与三氟乙基酮亚胺 **12** 间的有机催化 Michael/aza-Henry[3+2]环加成反应(Scheme 21), 进一步丰富和拓展了手性多取代吡咯烷的合成方法.

2019 年, 闫文锦和王凯荣等^[29]报道了三氟乙基酮亚胺 **12** 与 5-烯基噻唑酮 **54** 间的不对称[3+2]环加成反

应(Scheme 22), 首次发展了有机催化构建含三氟甲基的手性螺环吡咯烷-噻唑酮骨架的方法. 该方法催化剂负载量仅为 1 mol% 时, 即可高效地催化环加成反应顺利发生. 但在最优催化条件下, 5-烯基噻唑酮双键 β -位的取代基为芳基时, 反应表现出良好的普适性, 均可以优秀的对映选择性获得螺环吡咯烷-噻唑酮类化合物 **55**. 但是, 当 β -位的取代基脂肪烃基时, 反应不发生.

鲁桂课题组^[30]近期报道了一类合成含三氟甲基的手性螺环噻唑烷化合物 **57** 与 1,2-氨基醇 **58** 的新型有机催化策略, 该方法以叔胺-硫脲催化剂 **C20** 作为催化剂,

图式 21 有机催化三氟乙基酮亚胺不对称环加成反应构建手性吡咯烷

Scheme 21 Asymmetric construction of chiral pyrrolidines via organocatalytic cycloaddition of trifluoroethylfluorene ketimines

图式 22 催化不对称[3+2]环加成反应构建手性螺环吡咯烷-噻唑酮化合物

Scheme 22 Construction of chiral spiro-thiazolone-pyrrolidine compounds via catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition

可顺利催化三氟乙基酮亚胺 **12** 与靛红 **9** 和吡唑啉酮 **56** 等羰基化合物发生环加成反应(Scheme 23)。在最佳催化条件下, 该反应表现出对底物取代基类型和电性良好的耐受性, 可以最高 98% 的产率、最高 98% ee 值和全部 >20:1 dr 值的立体选择性获得目标产物。值得注意的是, 作者通过控制实验证实丙二酸酯-三氟乙基酮亚胺 **12** 结构中的双酯基团对于该类型的环加成反应的顺利发生至关重要, 同时利于进一步转化为手性 1,2-氨基醇。

4 总结和展望

综上所述, 三氟乙基酮亚胺作为具有优良活性的

1,3-偶极子、亲核试剂以及含有三氟甲基的合成砌块被广泛应用于催化不对称反应之中, 用于构建结构新颖、复杂的手性有机杂环骨架与手性三氟乙胺分子。到目前为止, 国内外多个课题组围绕着有机催化的三氟乙基酮亚胺不对称环加成反应而展开的合成方法学研究主要集中在[3+2]环加成反应, [3+1]和[3+3]环加成的研究工作相对较少, 而可用于构建大环的[4+3]环加成的研究还未曾涉及, 特别是将发展的合成方法学应用到活性药物分子或复杂天然产物的合成更是鲜有报道。随着有机合成研究工作的深入, 在各类型手性有机催化剂作用下进一步探索和拓展三氟乙基酮亚胺的环加成反应并

图式 23 有机催化酮亚胺与羰基化合物的不对称 1,3-偶极环加成反应

Scheme 23 Organocatalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of ketimines with carbonyl compounds

将其应用于构建活性药物分子或其骨架, 甚至将其应用于天然产物分子的合成研究将成为今后研究的热点和具有挑战性的研究课题。相信通过科研工作者的努力, 将可开发出更加丰富的有机催化体系, 拓展三氟乙酰酮亚胺参与的各式各样的反应类型, 进一步推动不对称合成的发展。

References

- [1] (a) Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, *473*, 470.
(b) Merino, F.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6598.
(c) Usachev, B. I. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *175*, 36.
(d) Huang, S.-C.; Schlinquer, C.; Poisson, T.; Pannecoucke, X.; Charette, A. B.; Jubault, P. *Chem.-Eur. J.* **2018**, *24*, 10339.
(e) He, X.-H.; Ji, Y.-L.; Peng, C.; Han, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1923.
- [2] (a) Corbett, J. W.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Gearhart, L. A.; Magnus, N. A.; Bacheler, L. T.; Diamond, S.; Jeffrey, S.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Garber, S.; Logue, K.; Trainor, G. L.; Anderson, P. S.; Erickson-Viitanen, S. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2019.
(b) Jialia, I.; Lensen, N.; Chaume, G.; Dzhambazova, E.; Astasidi, L.; Hadjiolova, R.; Bocheva, A.; Brigaud, T. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *62*, 122.
(c) Liu, Y.; Chen, J.-L.; Wang, G.-H.; Sun, P.; Huang, H.; Qing, F.-L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5541.
(d) Guillaume, M.; Benoit, C.; Sebastien, C.; Philippe, G.; Pierre, B. J.; Daniele, B. D. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2694.
(e) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.
- [3] (a) Timperley, C. M.; Waters, M. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 1144.
(b) Morandi, B.; Carreira, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 119.
(c) Morandi, B.; Mariampillai, B.; Carreira, C. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1101.
(d) Li, F.; Nie, J.; Dun, L.; Zheng, Y.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6255.
(e) Molander, G. A.; Ryu, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 14181.
(f) Brusoe, A. T.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8460.
(g) Li, S.; Cao, W.-J.; Ma, J.-A. *Synlett* **2017**, *28*, 673.
(h) Kotozaki, M.; Chanthamath, S.; Fujii, T.; Shibatomi, K.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5110.
(i) Zhang, X.-W.; Hu, W.-L.; Chen, S.; Hu, X.-G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 860.
(j) Gui, H.-Z.; Wei, Y.; Shi, M. *Chem.-Asian J.* **2020**, *15*, 1225.
- [4] Ma, M.-X.; Zhu, Y.-Y.; Sun, Q.-T.; Li, X.-Y.; Su, J.-H.; Zhao, L.; Zhai, Y.-Y.; Qiu, S.; Yan, W.-J.; Wang, K.-R.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 8789.
- [5] Zhi, Y.; Zhao, K.; Liu, Q.; Wang, A.; Enders, D. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14011.
- [6] Dong, Z.-H.; Zhu, Y.-Y.; Li, B.-Y.; Wang, C.; Yan, W.-J.; Wang, K.-R.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3482.
- [7] Sun, Q.-T.; Li, X.-Y.; Su, J.-H.; Zhao, L.; Ma, M.-X.; Zhu, Y.-Y.; Zhao, Y.-Y.; Zhu, R.-R.; Yan, W.-J.; Wang, K.-R.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3187.
- [8] You, Y.; Lu, W.-Y.; Wang, Z.-H.; Chen, Y.-Z.; Xu, X.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4453.
- [9] Gao, X.-Y.; Yan, R.-J.; Xiao, B.-X.; Du, W.; Albrecht, L.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9628.
- [10] Zhou, C.-C.; Han, Y.-Y.; Zeng, C.-K.; Zhang, T.-Y.; Ye, J.-X. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 377.
- [11] Choudhury, A. R.; Mukherjee, S. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6755.
- [12] Wang, Z.-H.; Wu, Z.-J.; Yue, D.-F.; Hu, W.-F.; Zhang, X.-M.; Xu, X.-Y.; Yuan, W.-C. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11708.
- [13] (a) Song, Y.-X.; Du, D.-M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 9278.
(b) Lin, Y.; Song, Y.-X.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1064.
(c) An, T.-L.; Du, D.-M. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 11302.
- [14] (a) Li, B.-Y.; Gao, F.-Y.; Feng, X.; Sun, M.-M.; Guo, Y.-F.; Wen, D.-W.; Deng, Y.-B.; Huang, J.-Q.; Wang, K.-R.; Yan, W.-J. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1567.
(b) Wang, C.; Wen, D.-W.; Chen, H.; Deng, Y.-B.; Liu, X.-T.; Liu, X.; Wang, L.; Gao, F.-Y.; Guo, Y.-F.; Sun, M.-M.; Wang, K.-R.; Yan, W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 5514.
- [15] Zhao, X.-Y.; Xiong, J.-L.; An, J.-K.; Yu, J.-C.; Zhu, L.-P.; Feng, X.; Jiang, X.-X. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1989.
- [16] Liu, X.; Lu, D.-M.; Wu, J.-H.; Tan, J.-P.; Jiang, C.-H.; Gao, G.-W.; Wang, T.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1490.
- [17] (a) Sun, Q.-S.; Zhu, H.; Chen, Y.-J.; Yang, X.-D.; Sun, X.-W.; Lin, G.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13253.
(b) Zhu, L.-Y.; Chen, Q.-L.; Shen, D.; Zhang, W.-H.; Shen, C.; Zeng, X.-F.; Zhong, G.-F. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2387.
(c) Ren, J.-W.; Wang, J.; Xiao, J.-A.; Li, J.; Xiang, H.-Y.; Chen, X.-Q.; Yang, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6441.
(d) Yang, Q.-Q.; Xiao, W.; Du, W.; Qin, Q.-Y.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 1129.
(e) Wang, C.-Y.; Wang, Z.-Y.; Yang, J.; Shi, S.-H.; Hui, X.-P. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4440.
- [18] (a) Huang, W.-J.; Chen, Q.; Lin, N.; Long, X.-W.; Pan, W.-G.; Xiong, Y.-S.; Weng, J.; Lu, G. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 472.
(b) Zhi, Y.; Zhao, K.; Essen, C. V.; Rissanen, K.; Enders, D. *Synlett* **2017**, *28*, 2876.

- (c) Zhao, B.-L.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3412.
(d) Li, Yang, Hua, Y.-Z.; Lu, H.-J.; Liu, L.-T.; Wan, M.-C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2527.
- [19] Zhu, W.-R.; Zhang, Z.-W.; Huang, W.-H.; Lin, N.; Chen, K.-B.; Wang, B.-C.; Weng, J.; Lu, G. *Synthesis* **2019**, *51*, 1969.
- [20] Li, X.-Y.; Sun, J.-H.; Liu, Z.-R.-J.; Zhu, Y.-Y.; Dong, Z.-H.; Qiu, S.; Wang, J.-Y.; Lin, L.; Shen, Z.-Q.; Yan, W.-J.; Wang, K.-R.; Wang, R. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 956.
- [21] Shi, L.-M.; Sun, X.-S.; Chen, C.; Wang, Z.-F.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4842.
- [22] Onywagusi, C. I.; Shao, X.-X.; Malcolmson, S. J. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 681.
- [23] Zhu, W.-R.; Liu, K.; Weng, J.; Huang, W.-H.; Huang, W.-J.; Chen, Q.; Lin, N.; Lu, G. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5014.
- [24] (a) Zhu, Y.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4500.
(b) Liu, J.; Cao, C.-G.; Sun, H.-B.; Zhang, X.; Niu, D.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13103.
- [25] (a) Wang, Y.-W.; Deng, L.-F.; Zhang, X.; Niu, D.-W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6951.
(b) Shen, C.; Wang, R.-Q.; Wei, L.; Wang, Z.-F.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 6940.
- [26] Wang, W.; Xiong, Q.; Gong, L.; Wang, Y.-W.; Liu, J.; Lan, Y.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5479.
- [27] Sun, J.-H.; Ma, Z.-L.; Li, X.-Y.; Li, L.; Shen, Z.-Q.; Yang, P.-J.; Li, Y.; Wang, H.-L.; Yan, W.-J.; Wang, K.-R.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3777.
- [28] Liu, Q.; Zhao, K.; Zhi, Y.; Raabe, G.; Enders, D. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1416.
- [29] Li, B.-Y.; Liu, J.-K.; Gao, F. Y.; Sun, M.-M.; Guo, Y.-F.; Zhou, Y.; Wen, D.-W.; Deng, Y.-B.; Chen, H.; Wang, K.-R.; Yan, W.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2892.
- [30] Zhu, W.-Y.; Su, Q.; Lin, N.; Chen, Q.; Zhang, Z.-W.; Weng, J.; Lu, G. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3452.

(Cheng, F.)