手性醛催化的非对映选择性发散式不对称
1,6-共轭加成和 Mannich 反应

王 冉 邵志会*

(云南大学化学科学与工程学院 自然资源药物化学教育部重点实验室 昆明 650091)

Diastereodivergent Chiral Aldehyde Catalysis for Asymmetric
1,6-Conjugated Addition and Mannich Reactions

Wang, Ran Shao, Zhihui*

(Key Laboratory of Medicinal Chemistry for Natural Resource, Ministry of Education, School of Chemical Science and Technology, Yunnan University, Kunming 650091)

含有多个手性中心的化合物在天然产物、药物和生物活性分子中普遍存在。化合物手性中心的绝对和相对构型的改变对其生理活性有着极大的影响, 因此开发不同立体异构体的多样性合成的有效方法对于制药和药物发现具有重要的意义。

通常, 通过使用一对对映异构体的催化剂就能够实现化合物对映选择性的合成。在合成具有多个立体中心的分子时, 单个非对映异构体的选择性合成往往更具挑战性: 通常一种非对映体的生成具有固有的选择性。近年来, 有多种关于发散式非对映选择性合成策略被报道, 如改变反应条件或底物结构, 采用不同的催化体系^[1]以及利用双催化剂控制^[2]等。总的来说, 目前实现的转化类型还比较有限。基于催化剂控制的合成策略具有更高的结构可预测性, 因此发展催化剂控制的不对称催化发散式非对映选择性合成的新策略极其必要。

基于亚胺活化机制的手性醛催化是一种实现 *N*-未保护的伯胺化合物不对称 α -官能化的新策略, 近年来越来越受到人们的关注和重视^[3]。但到目前为止, 还只有少数几例的不对称转化被报道, 包括氨基丙二酸酯与 3-吡啶甲醇的 α -烷基化反应^[4], 甘氨酸酯与醛亚胺的仿生 Mannich 反应^[5], 甘氨酸酯与 α,β -不饱和酮的加成反应^[6], 以及氨基酸酯的 α -烯丙基化反应(Scheme 1)^[7]。

近期, 西南大学化学化工学院郭其祥课题组利用两类手性醛催化剂其催化位点分布的不同, 通过调控氢键和位阻作用, 实现了氨基酸酯与对亚甲基苯醌的 1,6-共

轭加成以及吡啶甲胺与亚胺的 Mannich 反应的发散式非对映选择性转化(Scheme 2)^[8]。

已有研究表明: 手性醛催化剂 **I** 和 **II** 均通过结构中的甲酰基活化伯胺化合物。在手性醛 **I** 中, 催化剂与受体间氢键的形成对获得良好的立体选择性至关重要(Scheme 2a); 而当以手性醛 **II** 作为催化剂时, R 基团的空间位阻效应是导致高立体选择性的关键因素(Scheme 2b)。基于以上结果, 作者提出如果分别利用手性醛 **I** 和 **II** 的氢键作用和位阻效应, 使受体从不同的方向靠近给体, 将有望实现手性醛催化的发散式立体选择性合成。

基于以上思路, 作者首先以甘氨酸叔丁酯和对亚甲基苯醌作为模板反应底物, 研究了手性醛催化的 1,6-共轭加成反应(Scheme 2c)。结果表明, 当以手性醛 **I** 或 **II** 催化该反应时, 能够分别得到以 *anti*-和 *syn*-为主的加成产物。经过条件的进一步优化, 最终能够以 90 : 10 *dr*, 74% 收率, 97% *ee* 获得 *anti*-加成产物; 以 95 : 5 *dr*, 70% 收率, 90% *ee* 获得 *syn*-加成产物。紧接着, 作者又尝试利用相同的策略开发更多的发散式非对映选择性合成的反应。经研究发现, 手性醛 **I** 和 **II** 同样能够有效催化吡啶甲胺与醛亚胺的不对称仿生 Mannich 反应, 并实现其非对映选择性的调控(Scheme 2d)。通过优化反应条件, 以 97 : 3 *dr*, 83% 收率, 90% *ee* 实现 *syn*-Mannich 产物的合成, 而以 84 : 16 *dr*, 71% 收率, 93% *ee* 获得 *anti*-Mannich 产物。底物拓展研究表明在最优的反应条件下, 这两个化学反应均有较好底物适用范围。

* Corresponding author. E-mail: zhihui_shao@hotmail.com. Published online December 31, 2020.

图式 1 手性醛催化的不对称反应
Scheme 1 Asymmetric reactions catalyzed by chiral aldehyde

图式 2 手性醛催化的反应模型及发散式非对映选择性合成
Scheme 2 Reaction models and the diastereodivergent reactions catalyzed by chiral aldehyde

作者通过与陆军军医大学欧阳勤合作, 利用密度泛函理论(DFT)计算对两个反应的立体选择性控制进行了详细研究. 计算表明, 在手性醛 I 和 II 中, 其甲酰基、羟基以及空间位阻基团的取向是实现非对映选择性调节的关键因素, 催化剂与底物间的氢键作用、位阻效应、 π - π 以及 C—H- π 效应共同影响了反应的立体选择性控制.

总之, 郭其祥课题组利用结构不同的两类手性醛催化剂, 实现了氨基酸酯与对亚甲基苯醌的 1,6-共轭加成以及吡啶甲胺与亚胺的 Mannich 两类反应的发散式非对映选择性转化. 这是首例关于手性醛催化的发散式非对映选择性合成的报道, 同时也是首次实现手性醛催化芳基甲基化合物的不对称 α -官能化反应, 为将手性醛催化从手性氨基酸的合成拓展到手性胺的合成提供了良好

的思路. 这项工作报道了一种新的不对称催化发散式非对映选择性合成策略, 基于该策略有望发展更多手性醛催化的发散式立体选择性合成的不对称转化.

References

- [1] Beletskaya, I. P.; Nájera, C.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 5080.
- [2] (a) Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafroth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2008**, *340*, 1065.
(b) Krautwald, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5627.
(c) Lin, L.; Feng, X. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 6464.
- [3] (a) Wang, Q.; Gu, Q.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6818.
(b) Sun, L.; Chen, X. Y.; Enders, D. *Chem* **2018**, *4*, 2026.
(c) Yuan, Z.; Liao, J.; Jiang, H.; Cao, P.; Li, Y. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 35433.
- [4] Xu, B.; Shi, L.-L.; Zhang, Y.-Z.; Wu, Z.-J.; Fu, L.-N.; Luo, C.-Q.; Zhang, L.-X.; Peng, Y.-G.; Guo, Q.-X. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1988.
- [5] Chen, J.; Gong, X.; Li, J.; Li, Y.; Ma, J.; Hou, C.; Zhao, G.; Yuan, W.; Zhao, B. *Science* **2018**, *360*, 1438.
- [6] Wen, W.; Chen, L.; Luo, M.-J.; Zhang, Y.; Chen, Y.-C.; Ouyang, Q.; Guo, Q.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9774.
- [7] Chen, L.; Luo, M.-J.; Zhu, F.; Wen, W.; Guo, Q.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5159.
- [8] Wen, W.; Luo, M.-J.; Yuan, Y.; Liu, J.-H.; Wu, Z.-L.; Cai, T.; Wu, Z.-W.; Ouyang, Q.; Guo, Q.-X. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5372.

(Lu, Y.)