基于烯丙基-Au(I)中间体的不对称杂-Ene 型反应

曹伟地 刘小华*

(四川大学化学学院 成都 610064)

Asymmetric Formal Hetero-Ene Reaction of Allylgold Intermediates

Cao, Weidi Liu, Xiaohua*

(College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064)

噁唑/噁唑啉骨架广泛存在于天然产物和合成生物活性分子中, 备受到化学工作者的关注^[1]. 在众多合成方法中, 炔丙基酰胺的分子内环化反应被认为是合成 1,3-噁唑衍生物最直接和最具原子经济性的途径(Scheme 1, path a). 反应的催化剂可以是酸、碱或过渡金属, 如金、银、钯和铜等^[2]. 其中 Au 配合物作为一类重要的软金属催化剂, 能够有效活化碳碳叁键, 促进炔丙基酰胺发生 5-*exo-dig* 环化, 生成 *E*-烯基噁唑啉-Au 中间体 **I**^[3], 再质子化回芳化生成 5-甲基噁唑; 该烯基噁唑啉-Au 中间体还能发生官能团化, 生成 5-取代-1,3-噁唑衍生物.

近几年, Feng^[4-6]、Hashmi^[7]和 You^[8]等相继利用具有环外双键的 5-烯基噁唑啉的双键端位碳的亲核性, 与不同亲电试剂反应, 发展了一些合成 C-5 取代 1,3-噁唑类手性化合物的不对称催化反应, 但直接利用噁唑啉烯基-Au⁺³⁺物种 **I** 以及回芳化烯丙基-Au⁺³⁺物种 **II**(特别是 C-4 位)参与的不对称催化反应很少涉及.

活性中间体的捕捉, 包括叶立德和两性离子. 最近, 他们设想利用碱促进中间体 **I** 发生分子内氢转移、回芳化后形成烯丙基-Au 中间体 **II**, 继而在 1,3-噁唑惰性的 C-4 位与亲电试剂发生串联反应, 从而构建具环外双键的手性噁唑啉类化合物^[9](Scheme 1, path b), 发展了一类通过其它途径很难实现的构筑多取代噁唑啉的新方法.

在一价 Au-磷配合物与奎宁衍生的芳酰胺催化剂 QN-SQA 的协同催化下, 高效高选择性地实现了靛红或靛红亚胺与炔丙基酰胺的不对称烯丙基化反应, 得到一系列手性 2,4-二取代-5-烯基噁唑啉衍生物(Scheme 2). 反应条件温和, 底物普适性强, 炔酰胺上取代基的类别可包括苯基、杂环、烯基、烷基, 靛红或靛红亚胺芳环在不同位置有不同电子效应的取代基. 当底物用量放大到 1 mol 规模时, 催化反应依然能够保持好结果. 催化产物经过简单衍生, 可以很容易地转化为含有伯胺、环丙烷以及多个环的手性噁唑啉-吡啶酮衍生物, 且立体选择性均能够保持.

为了研究反应机理, 作者做了一系列控制实验. 首先在不加 Au 催化剂或不加芳酰胺小分子催化剂的条件下, 反应均不能发生, 证实两种催化剂组合的重要性. 接下来, 为了研究 Au 与芳酰胺是协同还是接力催化, 作者合成了 5-烯基噁唑啉 **4a**, 利用芳酰胺催化其与靛红亚胺的反应, 只得到小于 10% 的收率. 有趣的是, 利用得到的烯丙基-Au 中间体 **II**(单晶确定)代替 Au 催化剂或使用等物质的量的中间体与靛红亚胺反应, 均能够高收率地得到目标产物, 从而证明烯丙基-Au 是反应的关键中间体, 反应是协同催化过程. 此外, 氘代实验排除了反应经过联烯中间体的可能性, 同时证明烯基-Au 中间体 **I** 向烯丙基-Au 中间体 **II** 的转化是不可逆的.

图式 1 金催化炔丙基酰胺的环化/官能团化反应

Scheme 1 Gold-catalyzed cyclization/functionality of *N*-propargylamides

中山大学药学院胡文浩和徐新芳课题组一直致力于

* Corresponding author. E-mail: liuxh@scu.edu.cn. Published online January 12, 2021.

图式 2 金/芳酰胺协同催化靛红(亚胺)衍生物的不对称烯丙基化反应

Scheme 2 Asymmetric allylation of isatins or isatin-derived ketimines via gold/squaramide cooperative catalysis

基于以上实验结果及已有文献报道, 作者提出了可能的反应机理(Scheme 3): 炔丙基酰胺在一价金催化剂

的作用下发生 5-*exo-dig* 环化生成烯基-Au 中间体 **I**, 该中间体在奎宁衍生的芳酰胺有机催化剂(QN-SQA)存在下, 回芳化成烯丙基-Au 中间体 **II**, 接下来与靛红(亚胺)发生 C-4 位的杂-ene 反应, 得到手性 2,4-二取代-5-烯基噁唑啉衍生物。该烯丙基-Au 物种的发现对金催化反应是很好的证实, 是双催化剂协同催化反应的优秀案例, 为进一步发展金催化转化提供了指导。

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism

References

- [1] Zhang, H.-Z.; Zhao, Z.-L.; Zhou, C.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *144*, 444.
- [2] Lauder, K.; Toscani, A.; Scalacci, N.; Castagnolo, D. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 14091.
- [3] Hashmi, A. S. K.; Weyrauch, J. P.; Frey, W.; Bats, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4391.
- [4] Luo, W. W.; Zhao, J. N.; Yin, C. K.; Liu, X. H.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7524.
- [5] Luo, W. W.; Zhao, J. N.; Ji, J.; Lin, L. L.; Liu, X. H.; Mei, H. J.; Feng, X. M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10042.
- [6] Liu, W.; Cao, W. D.; Hu, H. P.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8901.
- [7] Nalivela, K. S.; Rudolph, M.; Baeissa, E. S.; Alhagbi, B. G.; Mkhallid, I. A. I.; Hashmi, A. S. K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2183.
- [8] Liu, X.-J.; Zheng, C.; Yang, Y.-H.; Jin, S.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10493.
- [9] Dong, G.; Bao, M.; Xie, X.; Jia, S.; Hu, W.; Xu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 1992.

(Zhao, C.)