

镍/手性羧酸钠双催化体系实现羟胺的不对称 *O*-炔丙基化

孙洪宝 钮大文*

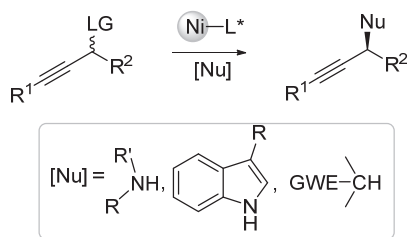
(四川大学华西医院 生物治疗国家重点实验室 成都 610041)

Asymmetric *O*-Propargylation of Hydroxylamines via Ni/Chiral Sodium Carboxylate Dual Catalytic System

Sun, Hongbao Niu, Dawen*

(State Key Laboratory of Biotherapy, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041)

不对称炔丙基化反应作为有机化学中最基本的反应之一, 已经被广泛应用于药物和天然产物合成中^[1]. 近年来, 过渡金属催化的不对称炔丙基化反应取得了重大进展, 成为构建含对映体富集炔基骨架的有效手段^[2]. 在之前工作中, Tsuji 和 Kawatsura 课题组^[3-4]报道了镍催化的不对称炔丙基化反应作为引入内炔的重要策略 (Scheme 1). 然而, 能够高效、高对映选择性地参与该反应的亲核试剂范围仍旧狭窄, 需要开发新颖的催化体系. 此外, *O*-炔丙基羟胺是合成多样化生物活性分子和天然产物的重要合成子, 也是作为更多化学转化的重要中间体^[5]. 因此, 需要开发更多高效的合成方法. 然而, 高对映选择性地构建含有内炔的 *O*-炔丙基骨架仍旧具有很大挑战.

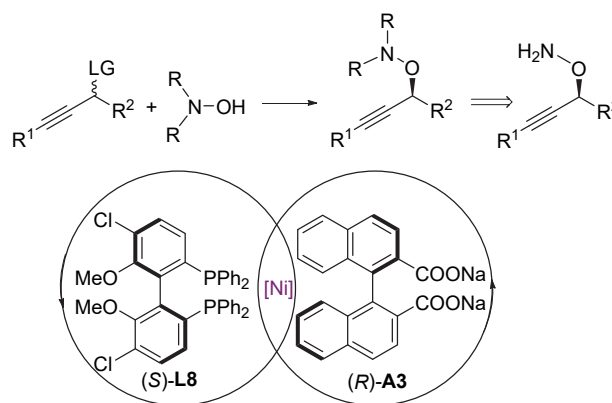


图式 1 镍催化不对称炔丙基化

Scheme 1 Nickel-catalyzed asymmetric propargylation

近年来, 中国科学技术大学合肥微尺度物质科学国家研究中心郭昌课题组^[6-7]利用镍参与的双催化体系在不对称炔丙基化反应研究中做了很多突出工作. 最近, 该课题组^[8]又提出利用镍/手性羧酸钠双催化体系控制 C—O 键形成的立体化学, 实现了 *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺和炔丙基碳酸酯的不对称 *O*-炔丙基化反应 (Scheme

2), 为合成手性 *O*-炔丙基羟胺提供了有效手段, 并将其应用于构建生物活性分子和天然产物.



图式 2 镍/手性羧酸钠双催化不对称炔丙基化

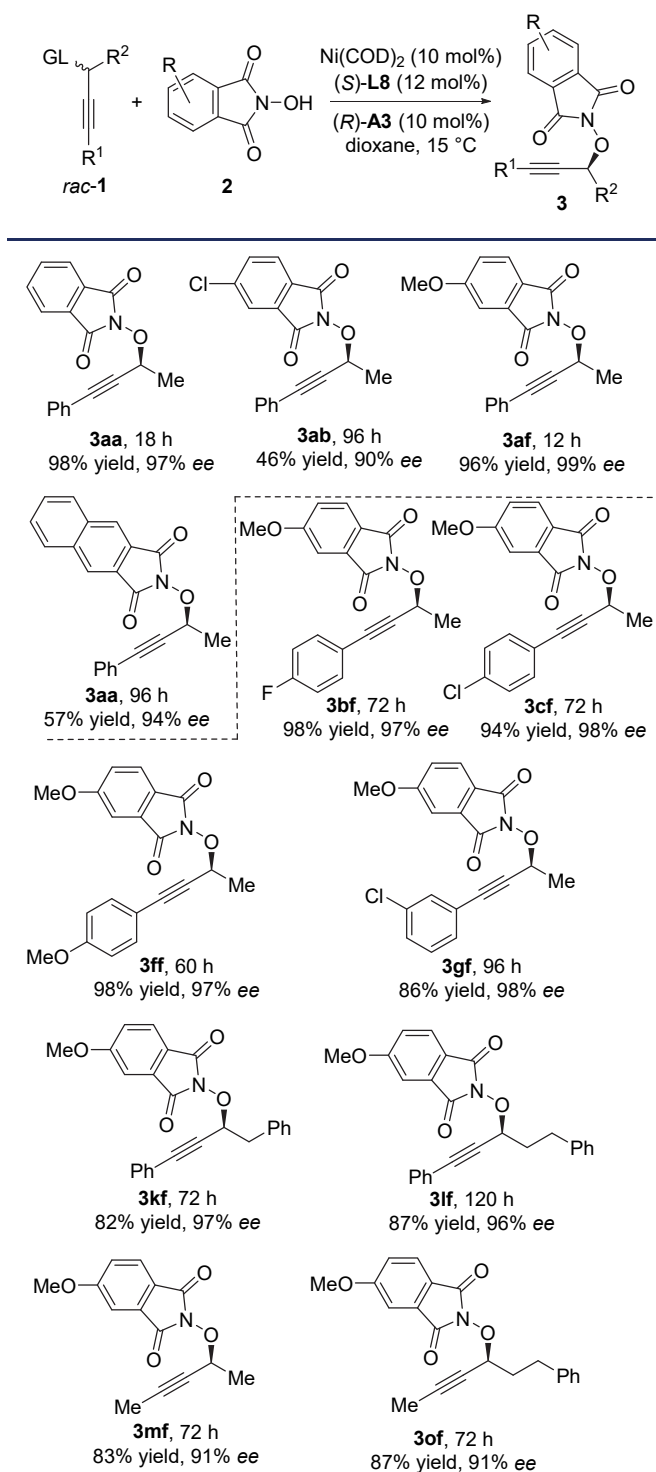
Scheme 2 Nickel/chiral sodium carboxylate dual catalyzed asymmetric propargylation

为了验证该策略的可行性, 该课题组首先对反应配体进行了考察. 在不加手性羧酸盐的情况下, 使用配体 (S)-L8 能够以 79% 的产率和 89% *ee* 得到目标产物. 随后对手性羧酸盐进行了考察, 发现在手性羧酸钠 (R)-A3 参与下, 产率提升到 98%, 对映选择性提高到 97% *ee*.

在最优反应条件下考察了底物适用范围 (表 1). 该反应体系具有良好的官能团兼容性. 对于邻苯二甲酰亚胺底物, 苯环上带有给电子基团更有利于获得高产率和对映选择性; 对于炔丙基碳酸酯底物, 苯环对位吸电子和给电子基团都能很好兼容, 并且邻位和间位取代也能顺利反应. 值得一提的是, 该反应对低活性的双烷基炔丙基碳酸酯也能兼容.

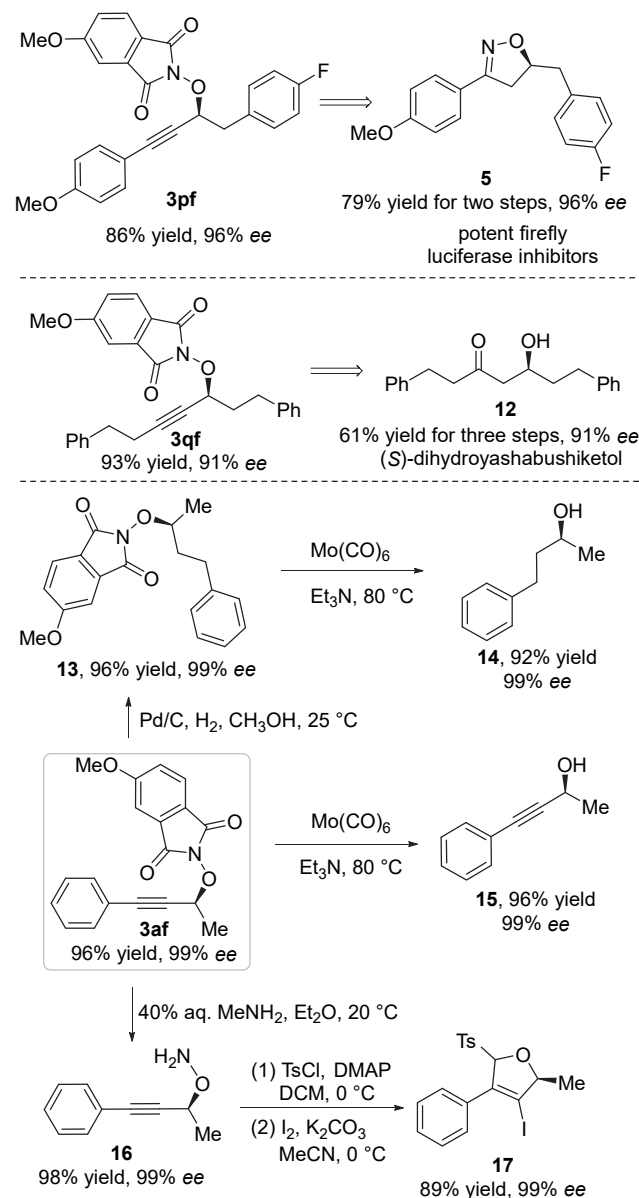
* Corresponding author. E-mail: niudawen@scu.edu.cn. Published online February 9, 2022.

表 1 部分底物拓展
Table 1 Part of the substrate scope



为了验证该策略的合成应用价值, 该课题组将该方法应用于生物活性分子和天然产物全合成中, 并且对产物进行了多样化衍生(Scheme 3). 炔丙基产物 **3pf** 经过邻苯二甲酰亚胺去保护和环化反应可以快速、高产率、高对映选择性地合成萤火虫荧光素酶抑制剂 **5**(两步总收率 79%, 96% ee). 用该策略得到的产物 **3qf** 经过脱保

护、成环和开环反应, 以 61% 的三步总收率实现了天然产物 (*S*)-dihydroyashabushiketol (**12**, 91% ee) 的全合成. 产物 **3af** 可以经过多样化衍生, 高产率和高对映选择性合成烷基醇 **14**、手性炔醇 **15** 和异噁唑啉 **17**.



图式 3 生物活性分子和天然产物的合成以及产物衍生化
Scheme 3 Synthesis of bioactive molecules and natural product, and the derivatization of the products

最后, 经过一系列的机理实验, 推测了反应历程. 首先镍复合物活化炔丙基碳酸酯形成联烯镍物种. 随后, 手性羧酸钠参与阴离子交换. 同时, 手性羧酸盐可以作为辅助配体, 微调催化体系中镍中心周围的手性口袋, 以调节立体控制程度. 最后, *N*-羟基邻苯二甲酰亚胺参与取代反应, 得到手性炔丙基化产物, 同时再生了镍催化剂和羧酸钠(*R*)-A3.

总之, 郭昌课题组发展了镍/手性羧酸钠双催化体

系, 实现了羟胺的不对称 *O*-炔丙基化, 高效、高对映选择性地构建了一些列 *O*-炔丙基羟胺. 该策略具有良好的官能团兼容性, 所得到的产物可以很便捷地进行多样化衍生, 并且能够应用于合成生物活性分子和实现天然产物全合成. 该策略为手性 *O*-炔丙基羟胺的构建提供了新途径.

References

- [1] Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914.
- [2] Huo, H.; Gorsline, B. J.; Fu, G. C. *Science* **2020**, *367*, 559.
- [3] Watanabe, K.; Miyazaki, Y.; Okubo, M.; Zhou, B.; Tsuji, H.; Kawatsura, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5448.
- [4] Miyazaki, Y.; Zhou, B.; Tsuji, H.; Kawatsura, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2049.
- [5] Nakamura, I.; Zhang, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7884.
- [6] Chang, X.; Zhang, J.; Peng, L.; Guo, C. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 299.
- [7] Peng, L.; He, Z.; Xu, X.; Guo, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14270.
- [8] Xu, X.; Peng, L.; Chang, X.; Guo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 21048.

(Zhao, C.)