

基于一价铜催化的 Kinugasa/C—C 偶联串联反应策略实现螺[氮杂环丁烷-3,3'-吲哚啉]-2,2'-二酮的不对称合成

王琳璇 徐政虎*

(山东大学化学与化工学院 济南 250100)

Asymmetric Synthesis of Spiro[azetidine-3,3'-indoline]-2,2'-diones via Copper(I)-Catalyzed Kinugasa/C—C Coupling Cascade

Wang, Linxuan Xu, Zhenghu*

(Department of Chemistry, Shandong University, Jinan 250100)

2-吲哚酮和氮杂环丁烷这两种杂环骨架广泛存在于天然产物以及药物分子中,通过类似于活性拼接的原理将此两种特殊骨架进行融合,构建结构更加复杂多样的螺(氮杂环丁烷-二氢吲哚)及其类似物,引起了合成以及药物化学家的广泛关注(图 1)。目前的相关研究表明,此类兼具 2-吲哚酮及氮杂环丁烷的螺环骨架具有广泛的药用活性,在抗菌、抗癌和消炎等方面均有较好表现。

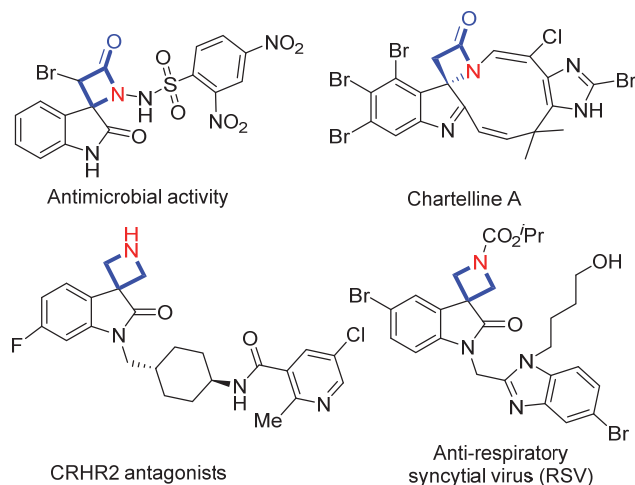


图 1 含螺[氮杂环丁烷-吲哚啉]骨架的生物活性物质

Figure 1 Examples of spiro[azetidine-indoline]-related bioactive compounds.

针对此类骨架的合成方法主要集中在螺[氮杂环丁烷-2,3'-吲哚]骨架的不对称合成,针对螺[氮杂环丁烷-

3,3'-吲哚]骨架的不对称合成方法目前研究较少,且停滞在消旋反应阶段。2021 年, Li 课题组^[1]通过氮氧杂烯丙基阳离子与硫叶立德的[3+1]环加成反应,以高产率和优异的非对映选择性得到类似结构。最近, Bach 等^[2]通过可见光介导的吲哚脱芳构/氢原子提取/环化串联反应合成了螺[氮杂环丁烷-3,3'-吲哚]-2-酮或 2,4-二酮。但两者都是消旋反应。

1972 年, Kinugasa 反应首次被报道^[3],该反应以吡啶作为溶剂,通过化学计量的炔铜和硝酮反应构建 β -内酰胺。1995 年 Miura 等^[4]实现了一价铜催化的末端炔烃和硝酮的反应,此反应具有原子经济性高、原料简单易得以及反应条件温和等优点。2003 年,唐勇课题组^[5]通过三噁唑啉(TOX)配体以较好的非对映选择性以及对映选择性得到了 β 内酰胺骨架,证明了边臂修饰后的双噁唑啉配体调控不对称 Kinugasa 反应的可行性。多官能团修饰后的 β 内酰胺骨架具有更广泛的生物活性,引入官能团大致过程即通过亲电试剂捕获关键烯醇亚铜中间体,抑制质子化过程,即可得到多官能团修饰的 β 内酰胺骨架。2003 年, Fu 课题组^[6]通过烯丙基碘捕获反应产生的烯醇亚铜中间体,实现了分子内中断 Kinugasa 反应,但仅有两例底物。2018 年, Enders 课题组^[7]通过 Kinugasa/分子内 Michael 串联反应,构建了手性螺环内酰胺。2021 年我们课题组^[8]在 Kinugasa 反应的基础上加入电性适配的硫亲电试剂,成功实现了第一例分子间的三组分中断的 Kinugasa 反应,实现了 α -硫代 β -内酰胺的手性合成(Scheme 1, a)。随后利用 Cu/Pd 双金属协同

* Corresponding author. E-mail: xuzh@sdu.edu.cn. Published online November 10, 2022.

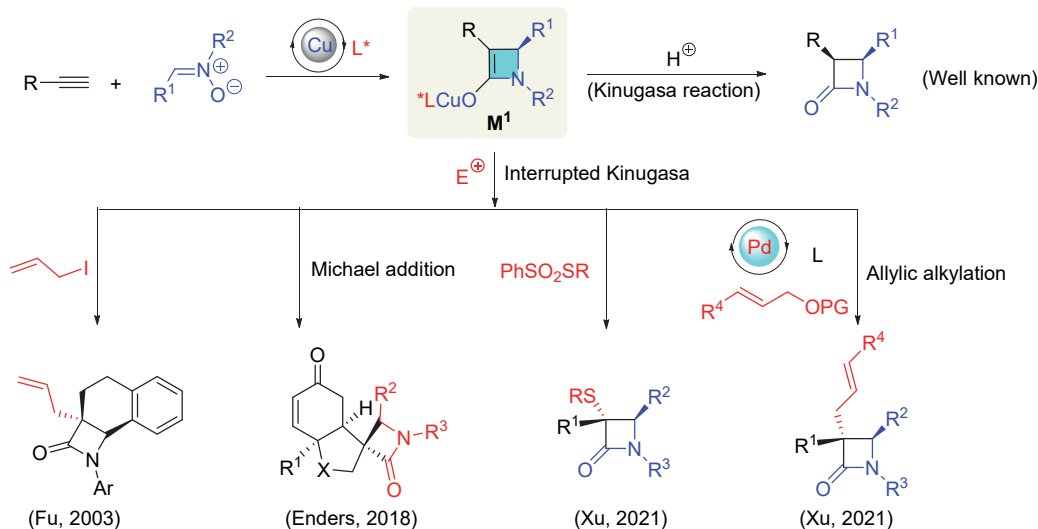
催化策略, 成功合成了一系列含有全碳季碳中心的 α -烯丙基化 β -内酰胺骨架^[9].

暨南大学药学院蔡倩团队长期致力于铜催化的 Ullman 偶联等反应研究. 近日该研究团队^[10]将不对称的 Kinugasa 反应与分子内 C—C 偶联反应相结合, 构建了螺[氮杂环丁烷-3,3'-吡啶]骨架. 通过边臂修饰的双噁唑啉(Box)配体调控实现此反应的不对称合成, 解决了 2-吡啶酮螺 β -内酰胺结构在不对称合成上的研究空白问题(Scheme 1, b). 该反应的主要挑战在于 C—C 键的偶联以及质子化反应的竞争影响.

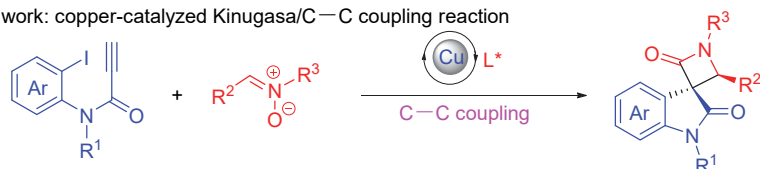
作者以硝酮和 *N*-苄基-*N*-(2-碘苯基)丙炔酰胺为模板底物, 通过对催化剂、溶剂以及碱等条件筛选, 确定了最优的反应条件. 反应采用易得的双苄基双噁唑啉作为手性配体, 并且反应条件温和, 原料简单易得, 且底物普适度广(Scheme 2).

作者提出了一个可能的反应机理(Scheme 3), 首先末端炔烃和硝酮在一价铜和碱的作用下发生 3+2 环化得到异噁唑亚铜中间体 **II**, 再异构化为关键的烯醇亚铜中间体 **III**. 相关控制实验表明, 质子化的产物在标准条件下也可进一步转化到目标产物, 所以 C—C 偶联有两

(a) Previous work: copper-catalyzed Interrupted Kinugasa reactions

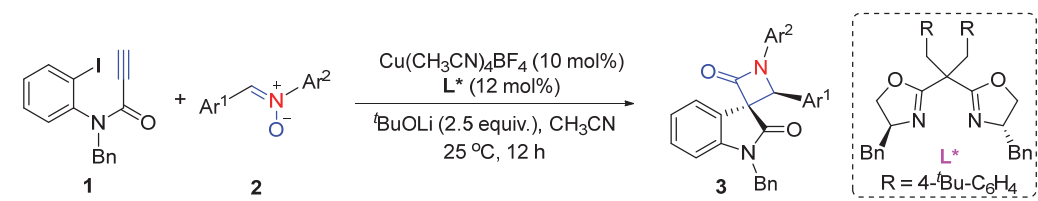


(b) This work: copper-catalyzed Kinugasa/C—C coupling reaction

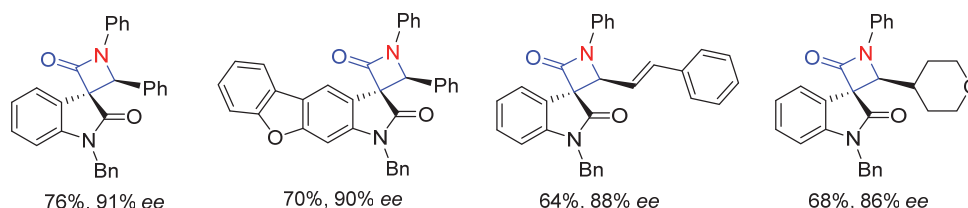


图式 1 一价铜催化的不对称中断 Kinugasa 反应

Scheme 1 Copper(I)-catalyzed asymmetric interrupted Kinugasa reaction

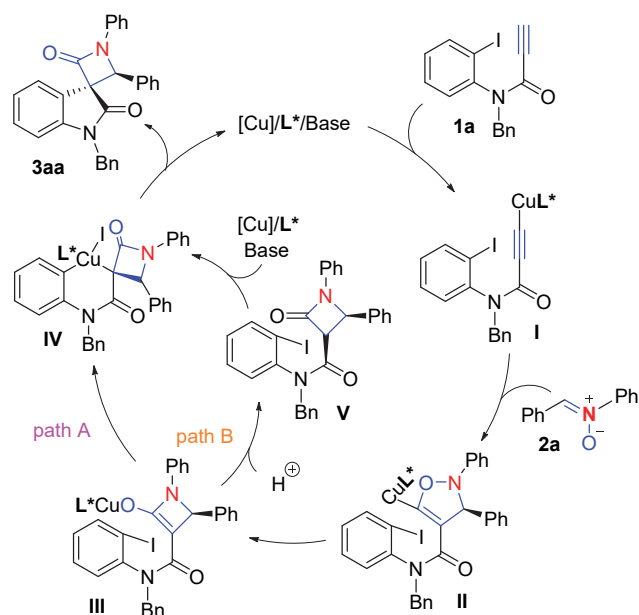


Selected example



图式 2 部分代表底物

Scheme 2 Typical substrates



图式 3 机理设想
Scheme 3 Proposed mechanism

种可能的路径, 路径 A 是直接捕获生成的烯醇亚铜中间体用于芳基偶联. 路径 B 是先质子化后, 再发生铜催化的 Hurtley-type 的 C—C 偶联反应, 且中间体 V 中的两个双羰基十分重要, 通过两个羰基的拉电子作用, 增强了中间位置的 CH 酸性, 使之能够顺利得到产物.

References

- [1] Leng, H.-J.; Li, Q.-Z.; Xiang, P.; Qi, T.; Dai, Q.-S.; Jia, Z.-Q.; Gou, C.; Zhang, X.; Li, J.-L. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1451.
- [2] Xiong, Y.; Großkopf, J.; Jandl, C.; Bach, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202200555.
- [3] Kinugasa, M.; Hashimoto, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466.
- [4] Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4999.
- [5] Ye, M.-C.; Zhou, J.; Huang, Z.-Z.; Tang, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 2554.
- [6] Shintani, R.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4082.
- [7] Shu, T.; Zhao, L.; Li, S.; Chen, X.-Y.; von Essen, C.; Rissanen, K.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 10985.
- [8] Qi, J.; Wei, F.; Huang, S.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 4561.
- [9] Qi, J.; Wei, F.; Tung, C.-H.; Xu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 13814.
- [10] Zhong, X.; Huang, M.; Xiong, H.; Liang, Y.; Zhou, W.; Cai, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202208323.

(Zhao, C.)