

一价铜催化的不对称插烯与插二烯炔丙基取代反应

李 晖^{*,a} 殷 亮^{*,b} 姚陈忠^a^(a) 运城学院应用化学系 山西运城 044000)^(b) 中国科学院上海有机化学研究所 中国科学院天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)

Copper(I)-Catalyzed Asymmetric Vinylogous and Bisvinylogous Propargylic Substitution

Li, Hui^{*,a} Yin, Liang^{*,b} Yao, Chenzhong^a^(a) Department of Applied Chemistry, Yuncheng University, Yuncheng, Shanxi 044000)^(b) CAS Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

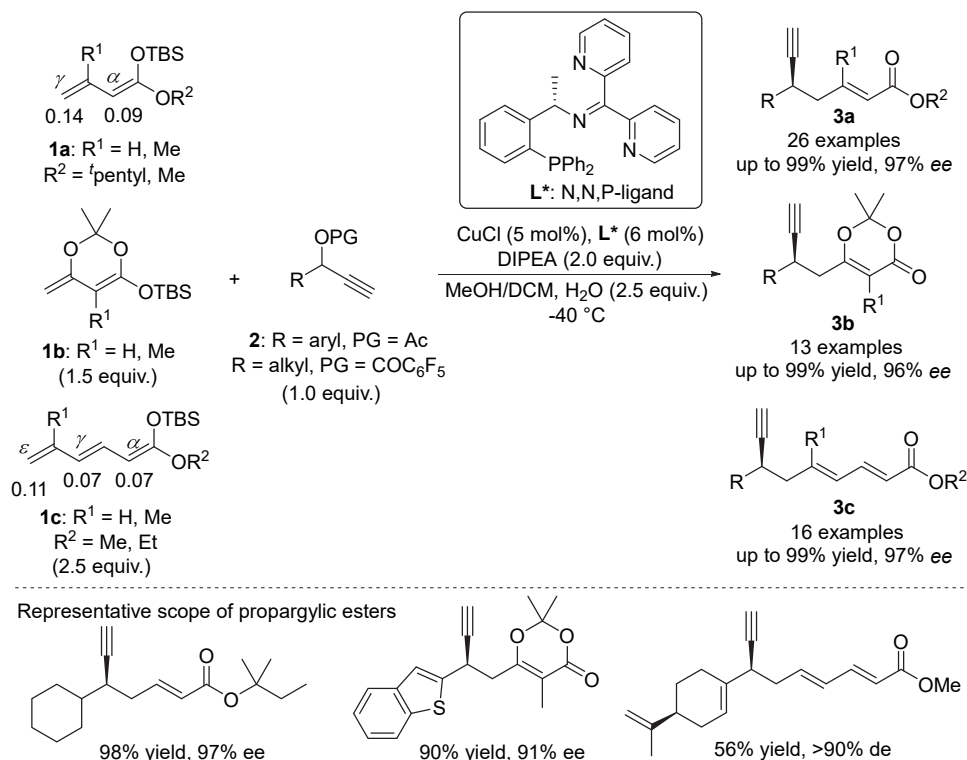
发展高效和高立体选择性构建含有多官能团化合物的新策略是现代有机合成化学的核心目标之一。插烯反应是一类可以构建多官能团化合物的有效方法^[1]。多烯醇硅醚是一种良好的可用于插烯反应的亲核试剂,其与多种亲电试剂的不对称插烯反应可直接生成含有至少三种官能团的手性化合物,因而其参与的不对称插烯反应受到合成化学家的广泛关注^[1]。然而,目前的研究主要集中在 Mukaiyama 型羟醛缩合反应、曼尼希反应和迈克尔加成反应,即多烯醇硅醚对醛、亚胺以及不饱和羰基化合物的亲核加成反应^[1]。在插烯反应领域,除将催化不对称的 Mukaiyama 型插烯反应进一步发展为直接型的插烯反应^[2]以及从亲核型的插烯反应发展到亲电型的插烯反应^[3]外,拓宽亲核性插烯反应中亲电试剂的范围并探索新的多烯醇硅醚参与的插烯反应的类型是一个极其重要的研究方向。

铜催化的不对称炔丙基取代反应是合成手性炔丙基化合物的重要方法^[4]。在这些反应中,简单易得的炔丙醇衍生物被用作炔丙基化试剂,在温和的条件下被转变为相应的手性产物^[5]。但是多烯醇硅醚作为碳亲核试剂参与的铜催化的不对称插烯炔丙基取代反应目前未见文献报道,这是因为多烯醇硅醚至少含有两个反应位点,同时精准控制反应的区域选择性、立体选择性以及新生成的产物中碳碳双键的构型是一项极具挑战性的工作^[6]。此外,反应需要在温和的碱性条件下进行,强碱性条件会导致多烯醇硅醚以及炔丙醇衍生物的分解^[7]。

近日,华中师范大学化学学院徐浩课题组^[8]设计了一种新型的手性二吡啶基 N,N,P-三齿配体,并将其与一价铜的络合物作为催化剂,成功实现了二烯醇硅醚(**1a**, **1b**)与炔丙醇酯的插烯炔丙基取代反应,以优秀的收率(高达 99%)、区域选择性(大于 20 : 1 *rr*)和对映选择性(高达 97% *ee*)合成了一系列 *E*-构型的手性炔基取代的不饱和羧酸衍生物(Scheme 1)。三烯醇硅醚 **1c** 的亲核性比 **1a** 差,因此需要更高效的催化体系来促进 **1c** 的双插烯反应的进行。由于 **1c** 具有三个亲核位点,相邻位点(包括 α 、 γ 和 ε 位)的亲核性差异相较于 **1a** 更小,因而 **1c** 的插二烯炔丙基取代反应的区域选择性更难控制^[9]。然而,该催化体系同样以优异的选择性实现了更具挑战性的 **1c** 的不对称插二烯炔丙基取代反应。值得指出的是,该催化体系反应条件温和,对含有多种官能团(如卤素、氰基、醛基、酯基)的芳基炔丙基酯和脂肪基炔丙基酯均具有较好的兼容性。与药物、天然产物以及具有生物活性的分子相连的炔丙基酯也可顺利地参与该反应。此外,该反应可以以优秀的收率和立体选择性地实现插烯和双插烯产物的克级规模制备,产物中的端位炔基、烯基以及酯基均可通过简单的反应转变为多种类型的官能团,这说明该反应在有机合成中具有很好的应用前景。

基于文献背景和一系列机理实验,作者提出了一条合理的插烯炔丙基取代反应的途径。首先,氯化亚铜与 N,N,P-三齿配体结合生成单分子配合物并作为该反应的金属催化剂。炔丙基酯在弱碱性条件下与之反应生成

* Corresponding authors. E-mail: lihuiwf@ycu.edu.cn; liangyin@sioc.ac.cn. Published online November 10, 2022.

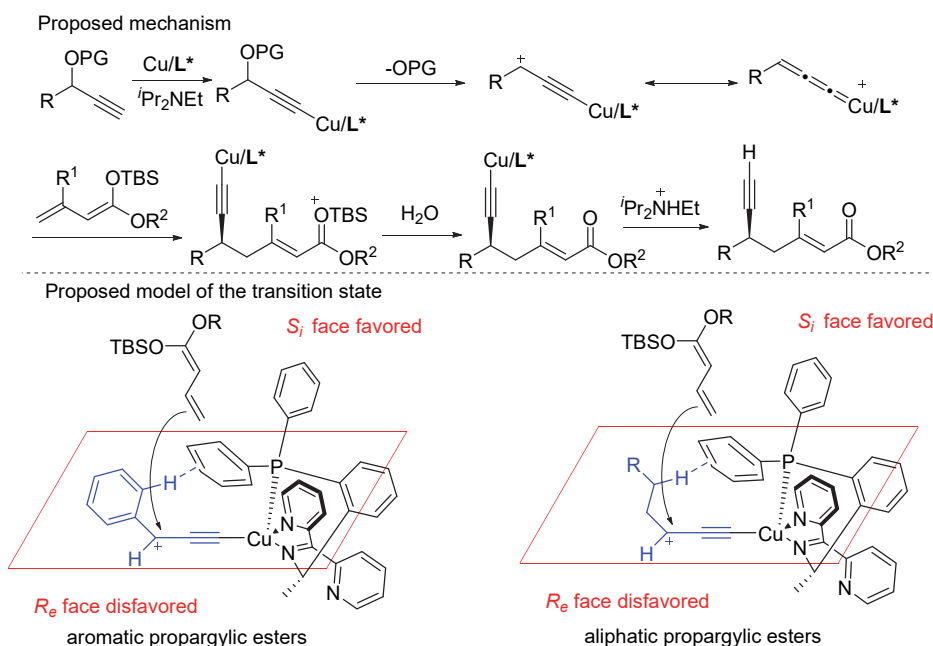


图式 1 一价铜催化的不对称插烯与双插烯炔丙基取代反应

Scheme 1 Copper(I)-catalyzed asymmetric vinylogous and bisvinylogous propargylic substitution

炔铜中间体, 后者脱除酯基生成亚丙二烯基铜配合物正离子。研究表明, 手性配体上两个吡啶基的吸电子效应有助于提高生成的亚丙二烯基铜正离子中间体的亲电活性。随后, 二烯醇硅醚优先进攻亚丙二烯基铜正离子中间体的 S_i 面生成相应的手性炔铜配合物。该步骤是反

应的对映选择性控制步骤, 在优势过渡态中, 亚丙二烯基铜正离子中间体 β 位上的氢原子与手性配体中苯环之间的 $\text{CH}\cdots\pi$ 边-面相互作用在控制插烯炔丙基取代反应过程中的面选择性方面起到了至关重要的作用(Scheme 2)。最后, 在水的作用下叔丁基二甲基硅基离去并发生



图式 2 反应机理与对映选择性控制

Scheme 2 Mechanism and control of enantioselectivity

质子转移反应生成最终的手性插烯炔丙基取代产物。

综上,徐浩课题组利用所开发的手性二吡啶基N,N,P-三齿配体,首次实现了一价铜催化的不对称插烯与插二烯炔丙基取代反应。该反应以立体选择性可控的方式在母体官能团(酯基)的 γ 位(甚至更远的 ε 位)引入炔丙基基团,合成了通过其它途径很难制备的手性炔基取代的不饱和羰基化合物。显然,该工作为简单快捷地合成多官能团手性化合物提供了一条新的路径。

References

- [1] Curti, C.; Battistini, L.; Sartori, A.; Zanardi, F. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 2448.
- [2] Li, H.; Yin, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1573 (in Chinese).
- (李晖, 殷亮, 有机化学, **2022**, *42*, 1573.)
- [3] (a) Shi, C.-Y.; Pan, Z.-Z.; Tian, P.; Yin, L. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5480.
(b) Shi, C.-Y.; Eun, J.; Newhouse, T. R.; Yin, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 9493.
- [4] Roh, S. W.; Choi, K.; Lee, C. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4293.
- [5] Guo, W.; Zuo, L.; Cui, M.; Yan, B.; Ni, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7629.
- [6] Matsuda, I.; Komori, K.-I.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9072.
- [7] Li, R.-Z.; Liu, D.-Q.; Niu, D. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 672.
- [8] Qian, H.-D.; Li, Z.-H.; Deng, S.; Yao, C.; Xiang, H.-M.; Xu, G.; Geng, Z.-Q.; Wang, Z.; Chen, L.; Liu, C.; Zhu, C.; Qi, X.; Xu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 15779.
- [9] Ratjen, L.; García-García, P.; Lay, F.; Beck, M. E.; List, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 754.

(Zhao, C.)