

铜催化叠氮-炔酰胺的对映选择性 Doyle-Kirmse 反应

熊 阳^{*,a} 张国柱^{*,b}^(a) 重庆大学药学院 重庆 401331^(b) 华中师范大学化学学院 武汉 430079

Copper-Catalyzed Enantioselective Doyle-Kirmse Reaction of Azide-Ynamides

Xiong, Yang^{*,a} Zhang, Guozhu^{*,b}^(a) School of Pharmacy, Chongqing University, Chongqing 401331^(b) College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079

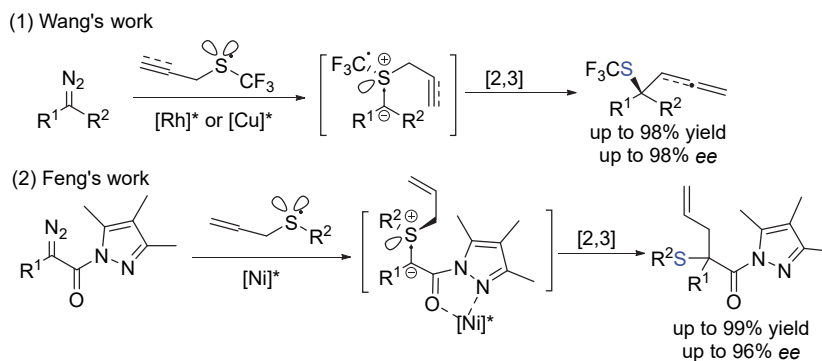
过渡金属催化的 Doyle-Kirmse 反应是一种高效构建碳-硫键和碳-碳键的方法, 广泛应用在天然产物和药物分子的合成中. 虽然对该反应的研究取得了较大进展, 但目前关于其不对称催化的研究仍然相对较少. 主要的科学难点有: (1) 反应过程需通过手性金属卡宾络合物来精准区分硫原子上的孤对电子, 从而调控硫叶立德中间体的手性硫中心; (2) 反应可能经历游离的硫叶立德中间体, 同时游离硫叶立德中间体的手性硫中心外消旋化也会导致产物对映选择性降低; (3) 硫化物与过渡金属催化剂有较强的配位作用, 易致使催化剂失活.

虽然过渡金属催化的 Doyle-Kirmse 反应的不对称转化有所报道, 但是高对映选择性控制一直都是待解决的难题. 目前, 王剑波课题组^[1]和冯小明课题组^[2]分别利用重氮化合物实现了该反应的优异对映选择性控制 (Scheme 1). 此外, 虽然利用氮宾和炔炔来产生 α -亚胺金属卡宾的方法有所报道, 但是主要研究都集中在金催

化或外消旋的反应, 反应形式还需丰富^[3].

厦门大学化学化工学院叶龙武课题组^[4]以手性廉价铜催化剂, 基于炔酰胺利用原位生成的 α -亚胺铜卡宾, 巧妙地实现了叠氮-炔酰胺的优异对映选择性的 Doyle-Kirmse 反应, 可高效简洁构建多种手性 [1,4]-噻嗪并吡啶类化合物. 该反应首先在铜催化下产生 α -亚胺铜卡宾, 随后被分子内烯丙基/炔丙基硫醚捕获, 得到手性的游离硫叶立德中间体, 进而发生后续的 [2,3]- σ 重排反应得到目标产物 (Scheme 2).

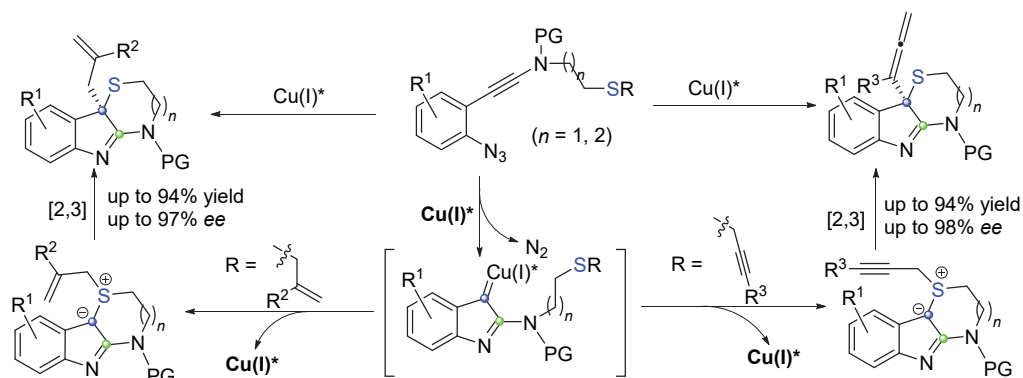
通过对反应条件的筛选, 最终发现以 $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$ 作催化剂, 双膦配体作手性配体, NaBARF_4 和 3 Å 分子筛作添加剂, 1,4-二氧六环作溶剂, 在 40 °C 下反应, 可以优秀对映选择性实现不对称 Doyle-Kirmse 反应. 在最优反应条件下, 通过对底物普适性研究, 发现该反应具有良好的官能团兼容性 (Scheme 3).



图式 1 代表性的过渡金属催化不对称 Doyle-Kirmse 反应

Scheme 1 Representative transition metal-catalyzed asymmetric Doyle-Kirmse reaction

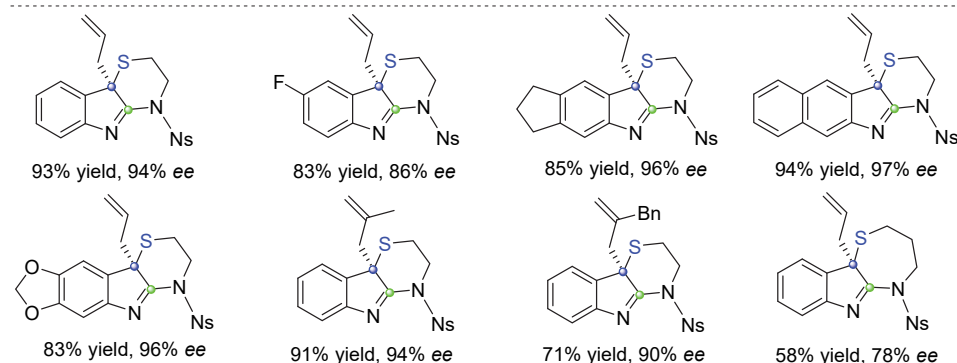
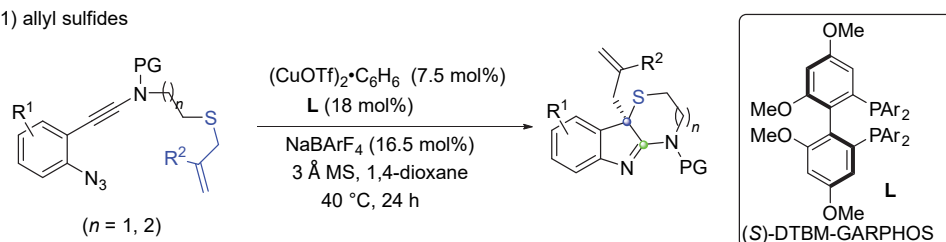
* Corresponding authors. E-mail: yxiong@cqu.edu.cn; guozhuzhang@mail.ccnu.edu.cn. Published online May 10, 2023.



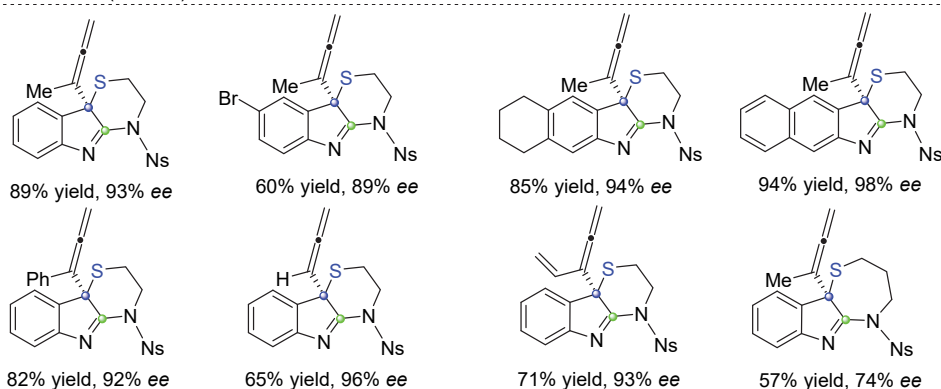
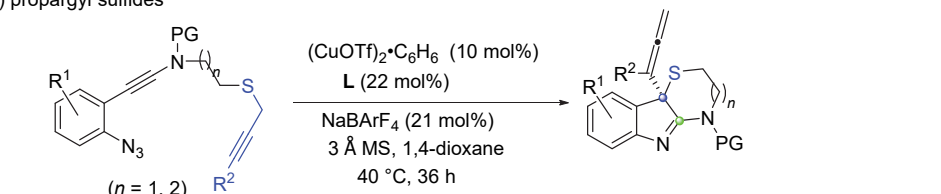
图式 2 铜催化叠氮-炔酰胺的对映选择性 Doyle-Kirmse 反应

Scheme 2 Copper-catalyzed enantioselective Doyle-Kirmse reaction of azide-ynamides

(1) allyl sulfides



(2) propargyl sulfides



图式 3 代表性的铜催化对映选择性 Doyle-Kirmse 的底物研究

Scheme 3 Representative reaction scope of copper-catalyzed enantioselective Doyle-Kirmse reaction

该方法具有以下特点: (1)利用炔烃(非重氮)作卡宾前体实现了不对称 Doyle-Kirmse 反应; (2)为 α -亚胺铜卡宾的不对称转化提供了新策略; (3)克服了强配位硫醚对过渡金属催化剂的毒化作用而导致催化剂失活的难点.

综上所述, 叶龙武课题组发展了一种铜催化的炔酰胺的不对称 Doyle-Kirmse 反应, 不仅可以高效简洁地构建手性[1,4]噻嗪并吡啶类化合物, 而且为 α -亚胺铜卡宾的不对称转化提供了新思路.

References

- [1] Zhang, Z.; Sheng, Z.; Yu, W.; Wu, G.; Zhang, R.; Chu, W.-D.; Zhang, Y.; Wang, J. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 970.
- [2] Lin, X.; Tang, Y.; Yang, W.; Tan, F.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3299.
- [3] (a) Ye, L.-W.; Zhu, X.-Q.; Sahani, R. L.; Xu, Y.; Qian, P.-C.; Liu, R.-S. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9039.
(b) Zheng, Z.; Ma, X.; Cheng, X.; Zhao, K.; Gutman, K.; Li, T.; Zhang, L. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 8979.
(c) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4567.
(d) Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 9134.
- [4] Liu, X.; Liu, L.-G.; Chen, C.-M.; Li, X.; Xu, Z.; Lu, X.; Zhou, B.; Ye, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202216923.

(Zhao, C.)