中国科学: 化学 2023 年 第 53 卷 第 3 期: 572 ~ 578
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
论 文 庆祝林国强院士80华诞专刊

氨基酸衍生的硫脲-有机膦/铜催化不对称(3+2)环加成和动力学拆分

余龙辉[1], 潘仁明[1], 刘俊[1], 郑昌武[2*], 赵刚[1,2*]

1. 中国科学院天然产物合成化学重点实验室, 中国科学院上海有机化学研究所, 上海 200032
2. 创新中药研究院, 上海中医药大学, 上海 201203
*通讯作者, E-mail: zhaog@sioc.ac.cn; zhengcw@shutcm.edu.cn

收稿日期: 2022-10-27; 接受日期: 2023-01-17; 网络版发表日期: 2023-02-22
国家自然科学基金(编号: 21871282)资助项目

摘要 过去十年中, 硫脲-有机膦通过有机膦或双试剂催化模式已被广泛用于各种不对称反应的催化体系中. 本文通过氨基酸衍生的膦-硫脲配体和金属铜盐结合发展了一种协同催化策略, 并且用于不对称(3+2)环加成和动力学拆分中, 以高产率(83%~96%)和良好的对映选择性(49%~93% ee)高效地合成了一系列吡唑啉酮化合物. 进一步进行了机理研究, 并制备了具有催化活性Cu(I)物种的晶体, 为铜离子与膦-硫脲的相互作用进行了有价值的探索.

关键词 协同催化, 硫脲-有机膦, (3+2)环加成, 动力学拆分, 铜催化

1 引言

手性硫脲-有机膦作为一种易得的有机催化剂, 因其可高效催化不对称反应合成结构多样的手性有机分子而受到广泛关注(图1a)[1]. 本课题组[2]最近开发了不对称双试剂有机催化体系, 拓展了它们在Mannich反应、Strecker反应、Michael加成等方面的应用(图1b). 在这种新的催化模式取得成功的基础上, 我们尝试将手性硫脲-有机膦中磷原子、硫原子和金属离子络合配位, 硫脲和底物通过氢键作用充当亲电活化剂形成一种新型不对称催化体系(图1c). 这种协同催化可以充分发挥硫脲-有机膦和金属催化剂的优点[3].

Zhang等[4]在2013年报道了铑/双膦-硫脲催化的不对称还原反应, 可制备高达99% ee的目标化合物. 2017年, Yao等[5]报道了手性硫脲-膦和钯催化的(3+2)环加成反应, 得到的产物仅有非对映选择性而没有对映选择性. 使用钯作为金属盐, 资伟伟课题组[6]最近实现了不对称(3+2)环加成反应, 制备了具有高对映选择性的环戊酮类化合物. 2019年, 张敏课题组[7]报道了膦-脲和铜催化的(3+2)环加成反应, 以高产率和对映选择性及非对映选择性地制备了手性吡咯烷类(示意图1a). 虽然铜盐与硫脲结合可以催化包括Conia-ene环化、卡宾插入、Mannich反应、Aldol反应等多类不对称反应[8], 但其与氨基酸衍生的硫脲-膦的协同催化, 以及过渡金属和硫脲-膦如何配位和配合物结构目前未有报道.

引用格式: Yu L, Pan R, Liu J, Zheng C, Zhao G. Phosphine-thiourea as ligand for copper-catalyzed asymmetric (3+2) cycloaddition and kinetic resolution. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 572–578, doi: 10.1360/SSC-2022-0206

© 2023 《中国科学》杂志社

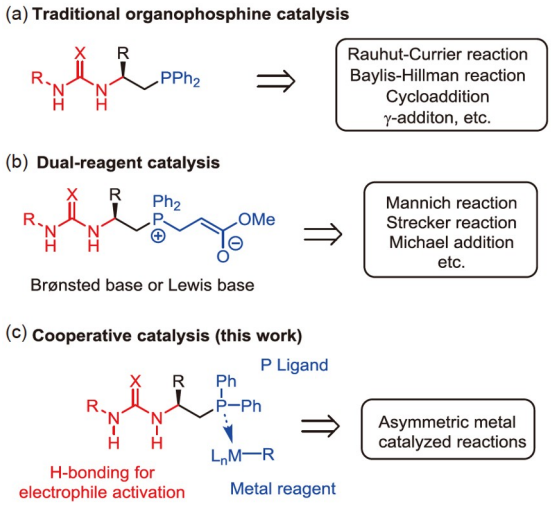


图 1　有机膦催化策略(网络版彩图)

Figure 1　Strategies for asymmetric organophosphine catalysis (color online).

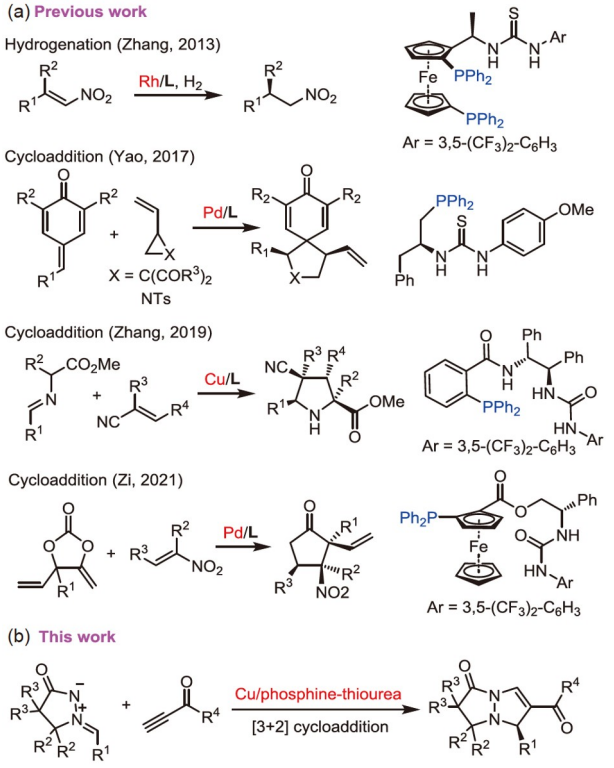


示意图 1　金属/(硫)脲协同催化(网络版彩图)

Scheme 1　Cooperative catalysis by metal/phosphine-thiourea/urea (color online).

甲亚胺叶立德的不对称(3+2)环加成是构建双环吡唑并[1,2-a]吡唑啉酮骨架直接而有效的方法，这类骨架广泛存在于各种天然产物，并应用于染料、纺织品、化妆品以及药品生产中[9]. Fu课题组[10]报道了甲亚胺叶立德与末端炔烃的催化不对称环加成. 随后，由于其在药物化学中的重要性，针对这种核心结构的各种合成策略有大量报道[11]. 在不断探索不对称硫脲-膦催化的过程中，我们推测膦-硫脲与铜盐形成的催化体系，可能可以用于催化甲亚胺叶立德和末端炔类化合物的不对称(3+2)环加成反应(示意图1b).

2　实验部分

实验部分具体详见网络版补充材料.

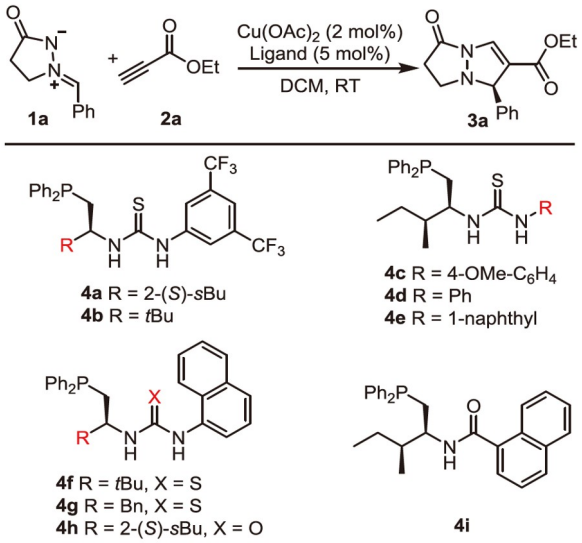
3　结果与讨论

首先使用不同氨基酸骨架的常用硫脲-膦(**4a**，**4b**)和乙酸铜结合来催化反应，虽然产物对映选择性很低，但都能以良好的产率得到产物(表1，条目1~2). 随后对异亮氨酸衍生的催化剂硫脲部分的芳基进行了调节(表1，条目3~5)，可能是由于其有利的空间位置，新制备的配体**4e**成为最优配体，使得产物**3a**的产率和对映选择性同时提高到优异水平(92%，89% ee，表 1，条目5). 接着考察具有相同1-萘基硫脲-膦骨架或脲-膦配体时，产物对映选择性均较差(表1，条目6~8). 而当考察酰胺-膦配体**4i**时，观察到相反的对映选择性(表1，条目9). 最后，考察了溶剂和铜盐(表1，条目10~17)对产物收率和对映选择性的影响，确定了二氯甲烷和乙酸铜是最好的选择. 通过将旋光度与已报道的值进行比较，确定**3a**的绝对构型为R[10].

在最优反应条件下，研究了不同甲亚胺叶立德的底物范围. 芳基环上的各种取代基都具有良好的耐受性，无论位置和电子效应如何，都以高产率和中等至良好的对映选择性制备目标化合物(表2，**3a**~**3m**). 杂芳基和2-萘基取代甲亚胺叶立德对该反应体系也可以耐受，产物具有良好的收率和对映选择性(**3n**~**3p**). 在反应中还考察了具有偕二甲基的甲亚胺叶立德，尽管由于反应性低(**3q**，**3r**)，反应时间较长，其产物依然具有良好的对映选择性. 烷基取代甲亚胺叶立德也能以高产率和中等至良好的对映选择性得到目标化合物(**3s**~**3u**). 此外，末端炔烷酮作为亲核试剂也可以制备具有高产率和良好对映选择性的环状产物(**3v**，**3w**)，这有力地证明了这种新型协同催化的效率.

表 1 反应条件优化[a)]

Table 1 Optimization of the conditions[a)]



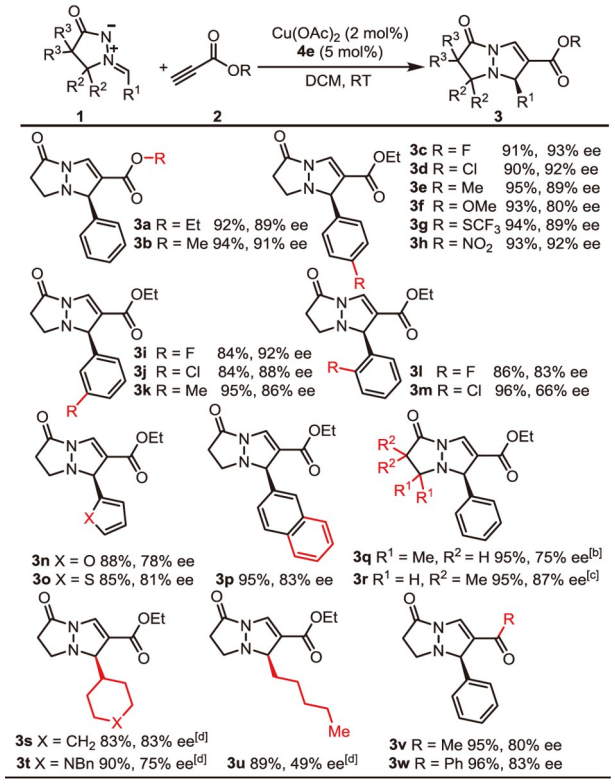
条目	金属	L	溶剂	时间(h)	产率(%)	ee (%)
1	$Cu(OAc)_2$	**4a**	DCM	8	95	19
2	$Cu(OAc)_2$	**4b**	DCM	8	95	13
3	$Cu(OAc)_2$	**4c**	DCM	8	95	45
4	$Cu(OAc)_2$	**4d**	DCM	8	92	52
5	$Cu(OAc)_2$	**4e**	DCM	8	92	89
6	$Cu(OAc)_2$	**4f**	DCM	8	93	73
7	$Cu(OAc)_2$	**4g**	DCM	8	93	86
8	$Cu(OAc)_2$	**4h**	DCM	8	90	10
9	$Cu(OAc)_2$	**4i**	DCM	8	92	−19
10	Cu(OAc)	**4e**	DCM	6	92	73
11	$Cu(OAc)_2{\cdot}H_2O$	**4e**	DCM	6	90	81
12	CuI	**4e**	DCM	12	22	<10
13	$Cu(CH_3CN)_4BF_4$	**4e**	DCM	12	trace	–
14	$Cu(CH_3CN)_4PF_6$	**4e**	DCM	12	trace	–
15	$Cu(OTf)_2$	**4e**	DCM	12	trace	–
16	$Cu(OAc)_2$	**4e**	Toluene	24	68	50
17	$Cu(OAc)_2$	**4e**	CH_3CN	16	62	60

a) 反应条件: **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.24 mmol), 金属铜盐(2 mol%), 配体(5 mol%), 溶剂(2.0 mL), 室温. 分离产率. 使用手性固定相通过高效液相色谱分析测定ee值

进一步研究发现, 通过(3+2)环加成, 还可以将协同催化策略应用于外消旋的甲亚胺叶立德(±)-**5**的不对称动力学拆分, 制备手性甲亚胺叶立德**5**和环化产物**6** (表3). 目前, 只有少数研究实现甲亚胺叶立德的类似转化[2f,12]. 在与表3所列相似的条件下, 可以以高产率和良好的选择性实现不同取代的甲亚胺叶立德的动力学拆分, 并且同时可以获得具有中等至良好对映选择性的环化产物. 通过将旋光度与已报道化合物进行比较来确定**6a**的绝对构型, 并通过类比确定其他产物的立体化学[12b].

表 2　底物适用范围[a)]

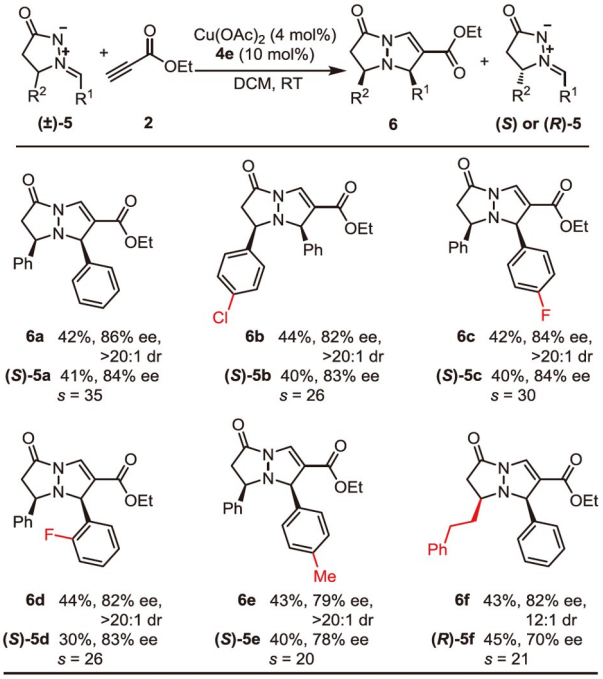
Table 2　The reaction scope[a)]



a) 反应条件: **1** (0.2 mmol), **2** (0.24 mmol), $Cu(OAc)_2$ (2 mol%), **4e** (5 mol%), CH_2Cl_2 (2.0 mL), 室温反应8 h. 产率由单独化合物**3**计算. 使用手性固定相通过高效液相色谱分析测定ee值. b) 24 h. c) 12 h. d) 10 h

表 3　动力学拆分[a)]

Table 3　Kinetic resolution via asymmetric (3+2) cycloaddition[a)]



a) 反应条件: **5**(0.4 mmol), **2**(0.22 mmol), $Cu(OAc)_2$ (4 mol%), **4e** (10 mol%), CH_2Cl_2(4.0 mL), 室温反应8~12 h. 产率由单独**6**或**5**计算. 使用手性固定相通过高效液相色谱分析测定ee值. s=ln[(1−C)(1−ee_s)]/ln[(1−C)(1+ee_s)], 转化率: C=ee_s/(ee_s+ee_p)

尽管有课题组报道了氢键催化剂与其他金属的协同催化(示意图1), 但是通过硫脲-有机膦和金属盐的复合物进行催化反应的详细机理和立体选择性控制仍然未知. 为进一步探究反应机理, 对配体**4**上与硫脲结构相连的R基团进行了考察, 将氢键被保护的催化剂**4l**也进行了对照. 结果表明, 空间位阻效应和硫脲部分的氢键供体对反应起着重要作用(示意图2a). 同时, 催化剂和甲亚胺叶立德的混合核磁共振氢谱(^{1}H NMR)实验显示, 混合后配体硫脲部分的H1、H2和甲亚胺叶立德底物上的Ha、Hb的化学位移发生变化, 这表明甲亚胺叶立德可能通过硫脲部分内的双氢键被活化(示意图2b, 请参阅补充材料). 因此, 我们可以认为有机膦与铜盐发生了配位, 硫脲活化了甲亚胺叶立德.

在对照实验的基础上, 为了进一步阐明铜盐-配体相互作用, 对配体与金属形成的单晶进行了大量研究. 成功地获得了由**4b**与$Cu(OAc)_2$形成的复合物的单晶(示意图3a). 值得注意的是, 这是首次分离报道铜盐和硫脲-膦复合物晶体结构, 诠释了在协同催化过程中观察到的高对映选择性. 单晶分析清楚地表明硫原子和磷原子都与铜发生配位, 这为硫原子与Cu(I)的配位提供了直接证据, 验证了之前的参考文献中的假设和DFT计算构建的模型[8a,8b,8d,13a~13e]. 毫无疑问, 配位增强了硫脲部分氢键的酸性[8d], 与可能的膦单独配位相比, 磷、硫原子的双配位可能使产物的对映选择性更高. 此外, 单晶结构分析显示, 当硫脲-有机膦和$Cu(OAc)_2$结合时, 形成Cu(I)-络合物, 证实了先前的假设, 即反应首先通过还原制备Cu(I)-乙酰化物[11a,14]. 基于这些事实, 我们提出了一个合理的反应机理(示意图3b).

4　结论

综上所述, 我们利用氨基酸衍生的硫脲-有机膦为

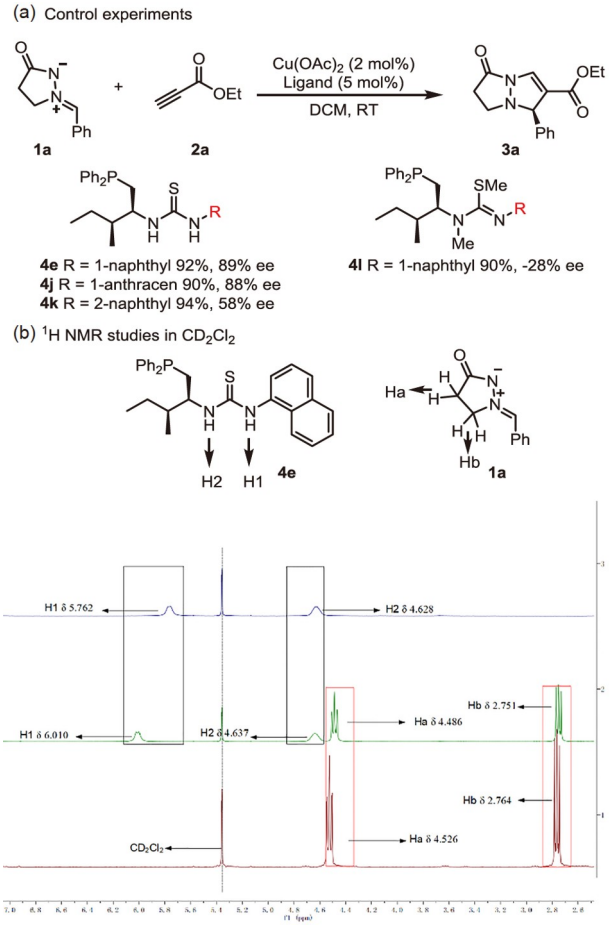


示意图 2 对照实验和核磁检测(网络版彩图)

Scheme 2 Control experiments and ^{1}H NMR studies in CD_2Cl_2 (color online).

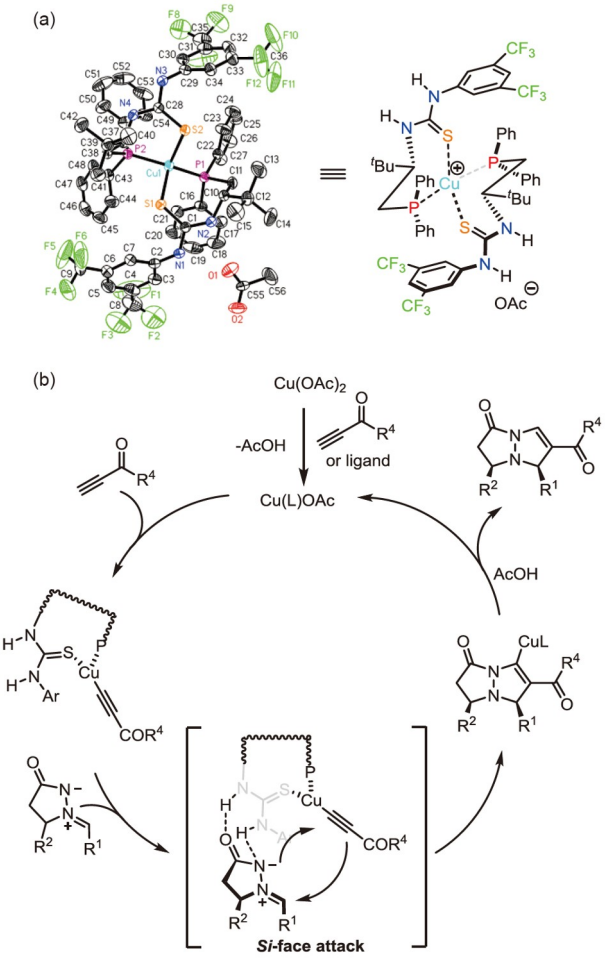


示意图 3 配合物单晶结构和可能的反应过程 (网络版彩图)

Scheme 3 The crystal structure and the proposed mechanism (color online).

配体, 开发了一种新型的不对称协同催化体系. 这是首次将氨基酸衍生的手性硫脲-有机膦与铜盐协同催化不对称催化反应体系. 以高产率和良好的对映选择性实现了甲亚胺叶立德与丙炔酸酯的不对称(3+2)环加成和外消旋甲亚胺叶立德的动力学拆分. 更重要的是, 获得的手性硫脲-有机膦与铜盐配合物的晶体结构, 揭示了配体与活性催化物种之间的配位情况, 这些新发现拓宽了不对称硫脲-膦/金属催化的应用范围.

补充材料

本文的补充材料见网络版chemcn.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

1 (a) Cowen BJ, Miller SJ. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 10988–10989; (b) Guo H, Fan YC, Sun Z, Wu Y, Kwon O. *Chem Rev*, 2018, 118: 10049–10293; (c) Han X, Wang Y, Zhong F, Lu Y. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 1726–1729; (d) Li W, Zhang J. *Chem Soc Rev*, 2016, 45: 1657–1677; (e) Wang T, Han X, Zhong F, Yao W, Lu Y. *Acc Chem Res*, 2016, 49: 1369–1378; (f) Wei Y, Shi M. *Chin J Chem*, 2020, 38: 1395–1421; (g) Wei Y, Shi M. *Org Chem Front*, 2017, 4: 1876–1890; (h) Xiao H, Chai Z, Zheng CW, Yang YQ, Liu W, Zhang JK, Zhao G. *Angew Chem Int Ed*, 2010,

49: 4467–4470; (i) Xie C, Smaligo AJ, Song XR, Kwon O. *ACS Cent Sci*, 2021, 7: 536–558

2 (a) Du M, Yu L, Du T, Li Z, Luo Y, Meng X, Tian Z, Zheng C, Cao W, Zhao G. *Chem Commun*, 2020, 56: 1581–1584; (b) Hong H, Wang H, Zheng C, Zhao G, Shang Y. *Chin Chem Lett*, 2021, 32: 708–712; (c) Huang B, Li C, Wang H, Wang C, Liu L, Zhang J. *Org Lett*, 2017, 19: 5102–5105; (d) Lou YP, Zheng CW, Pan RM, Jin QW, Zhao G, Li Z. *Org Lett*, 2015, 17: 688–691; (e) Wang HY, Zhang K, Zheng CW, Chai Z, Cao DD, Zhang JX, Zhao G. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1775–1779; (f) Wang HY, Zheng CW, Chai Z, Zhang JX, Zhao G. *Nat Commun*, 2016, 7: 12720; (g) Zhang H, Jiang C, Tan JP, Hu HL, Chen Y, Ren X, Zhang HS, Wang T. *ACS Catal*, 2020, 10: 5698–5706

3 (a) Allen AE, MacMillan DWC. *Chem Sci*, 2012, 3: 633–658; (b) Chen DF, Han ZY, Zhou XL, Gong LZ. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 2365–2377; (c) Du Z, Shao Z. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 1337–1378; (d) Shao Z, Zhang H. *Chem Soc Rev*, 2009, 38: 2745–2755

4 (a) Yang T, Sun Y, Wang H, Lin Z, Wen J, Zhang X. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 6108–6114; (b) Zhao Q, Li S, Huang K, Wang R, Zhang X. *Org Lett*, 2013, 15: 4014–4017

5 Yuan Z, Wei W, Lin A, Yao H. *Org Lett*, 2016, 18: 3370–3373

6 Zheng Y, Qin T, Zi W. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 1038–1045

7 (a) Jiang D, Tang P, Tan Q, Yang Z, He L, Zhang M. *Chem Eur J*, 2020, 26: 15830–15834; (b) Xiong Y, Du Z, Chen H, Yang Z, Tan Q, Zhang C, Zhu L, Lan Y, Zhang M. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 961–971; (c) Zhang C, Yang J, Zhou W, Tan Q, Yang Z, He L, Zhang M. *Org Lett*, 2019, 21: 8620–8624

8 (a) Balaji PV, Brewitz L, Kumagai N, Shibasaki M. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 2644–2648; (b) Balaji PV, Li Z, Saito A, Kumagai N, Shibasaki M. *Chem Eur J*, 2020, 26: 15524–15527; (c) Barber DM, Ďuriš A, Thompson AL, Sanganee HJ, Dixon DJ. *ACS Catal*, 2014, 4: 634–638; (d) Li ML, Yu JH, Li YH, Zhu SF, Zhou QL. *Science*, 2019, 366: 990–994; (e) Sladojevich F, Fuentes de Arriba ÁL, Ortín I, Yang T, Ferrali A, Paton RS, Dixon DJ. *Chem Eur J*, 2013, 19: 14286–14295; (f) Yang T, Ferrali A, Sladojevich F, Campbell L, Dixon DJ. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 9140–9141; (g) Zhao C, Seidel D. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 4650–4653

9 (a) Gothelf KV, Jørgensen KA. *Chem Rev*, 1998, 98: 863–910; (b) Grošelj U, Požgan F, Štefane B, Svete J. *Synthesis*, 2018, 50: 4501–4524; (c) Karlsson S, Hogberg HE. *Org Prep Proc Int*, 2001, 33: 105–172; (d) Varvounis G, FIamegos Y, Pilidis G. *Adv Heterocyclic Chem*, 2001, 80: 73–156

10 Shintani R, Fu GC. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 10778–10779

11 (a) Arai T, Ogino Y, Sato T. *Chem Commun*, 2013, 49: 7776–7778; (b) Chen W, Du W, Duan YZ, Wu Y, Yang SY, Chen YC. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 7667–7670; (c) Chen W, Yuan XH, Li R, Du W, Wu Y, Ding LS, Chen YC. *Adv Synth Catal*, 2006, 348: 1818–1822; (d) Hashimoto T, Maeda Y, Omote M, Nakatsu H, Maruoka K. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 4076–4077; (e) Sibi MP, Rane D, Stanley LM, Soeta T. *Org Lett*, 2008, 10: 2971–2974; (f) Suga H, Funyu A, Kakehi A. *Org Lett*, 2007, 9: 97–100

12 (a) Bongers A, Moon PJ, Beauchemin AM. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 15516–15519; (b) Suárez A, Downey CW, Fu GC. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 11244–11245; (c) Wang M, Huang Z, Xu J, Chi YR. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 1214–1217; (d) Wei L, Wang ZF, Yao L, Qiu G, Tao H, Li H, Wang CJ. *Adv Synth Catal*, 2016, 358: 3955–3959

13 (a) Kumagai N, Shibasaki M. *Isr J Chem*, 2012, 52: 604–612; (b) Kumagai N, Shibasaki M. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 4760–4772; (c) Yin L, Bao Y, Kumagai N, Shibasaki M. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 10338–10341; (d) Yin L, Takada H, Lin S, Kumagai N, Shibasaki M. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 5327–5331; (e) Yue W, Xiao J, Zhang S, Yin L. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 7057–7062

14 (a) Kamata K, Yamaguchi S, Kotani M, Yamaguchi K, Mizuno N. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 2407–2410; (b) Oishi T, Yoshimura K, Yamaguchi K, Mizuno N. *Chem Lett*, 2010, 39: 1086–1087

Phosphine-thiourea as ligand for copper-catalyzed asymmetric (3+2) cycloaddition and kinetic resolution

Longhui Yu[1], Renming Pan[1], Jun Liu[1], Changwu Zheng[2*], Gang Zhao[1,2*]

[1] *Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China*
[2] *Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China*
**Corresponding authors (email: zhaog@sioc.ac.cn; zhengcw@shutcm.edu.cn)*

Abstract: Over the last decade, phosphine-(thio)ureas have been extensively used as bifunctional catalysts in a variety of asymmetric reactions *via* organophosphine or dual-reagent catalysis. By combination of phosphine-thioureas and copper salts in this article, we developed asymmetric cooperative catalysis which served as an efficient strategy for asymmetric (3+2) cycloaddition and kinetic resolutions. The reactions gave the pyrazolone scaffolds with high yields and good enantioselectivities. Broad substrate scope was demonstrated. Notably, the crystal structure of the active Cu(I)-species was obtained, providing valuable insight into the interaction of copper and phosphine-thioureas.

Keywords: cooperative catalysis, phosphine-thiourea, (3+2) cycloaddition, kinetic resolution, copper catalysis

doi: 10.1360/SSC-2022-0206