



Rh₂(OAc)₄-AuCl₃ 协同催化三组分串联反应高效构建 异色烯衍生物

江俊, 郭震球, 张志勇, 刘顺英, 马晓初, 曾云想, 胡文浩*

华东师范大学上海市分子治疗与新药创制工程技术研究中心, 上海 200062

* 联系人, E-mail: whu@chem.ecnu.edu.cn

2013-04-02 收稿, 2013-04-15 接受

国家自然科学基金重点项目(20932003)、国家杰出青年科学基金(21125209)、国家重点基础研究发展计划(2011CB808600)、全国优秀博士学位论文培育行动计划(PY2011015)和上海市科委基础重点基金(12JC1403800)资助

摘要 多组分串联反应能从简单原料实现复杂目标化合物的快速、高效合成, 最大限度地提高了反应效率. 本文研究了重氮化合物、醇以及邻炔基芳醛的三组分串联反应, 通过 Rh₂(OAc)₄ 与 AuCl₃ 协同催化, 成功实现了单催化策略不能发生的反应, 一步高效构建了多官能团异色烯骨架并且反应有较好的化学选择性和中等至较好的非对映选择性.

关键词

协同催化
多组分
羟基叶立德
串联反应
异色烯

人类社会进入 21 世纪以来, 社会的可持续发展所面临的资源、生态、环境等方面的问题越来越成为社会关注的焦点. 这对科技发展提出新的要求, 也对有机合成化学提出了新的挑战. 最大限度地提高反应效率是现代有机合成面临的必然趋势^[1], 包括: (1) 缩短反应时间; (2) 提高成键效率, 一步构建多个化学键, 从而利用原子经济性和步骤经济性的反应, 从简单易得的原料简捷快速地实现复杂目标化合物的高效合成.

为满足高效有机合成的需要, 急需发展具有高效成键方式的有机化学单元反应, 设计在一步反应中能形成多个化学键的反应. 这也是原子经济性合成和绿色化学合成法研究中具有吸引性和挑战性的课题之一. 多组分反应通过多个组分同时参与, 一步生成多个新的化学键, 是一类高效构建复杂结构目标化合物的理想方法, 也是当前有机合成研究中的新方向^[2,3]. 多组分反应具有上述优点, 但其反应的选择性控制一直是这一研究领域亟待解决的关键课题之一. 反应体系中各组分要按一定的反应途径进

行, 并且实现立体选择性控制, 从而实现高选择性地合成目标产物.

最近, 我们课题组发展了一类基于捕捉活泼叶立德中间体的多组分反应. 重氮化合物在醋酸铑催化下生成金属卡宾, 该金属卡宾原位与醇生成羟基叶立德. 通过金属或者手性小分子协同催化策略, 羟基叶立德被醛或亚胺捕捉, 发生加成反应, 一步高效构建了含季碳中心的多官能团化合物^[4-7]. 羟基叶立德是一类非常活泼的有机中间体^[8,9], 易发生 1,2-质子迁移^[10-12]. 该捕捉过程非常快, 反应瞬间完成, 因此这类基于活泼中间体捕捉的多组分反应提供了一种快速高效、步骤经济性地合成结构复杂化合物方法.

异色烯类化合物是天然产物中的基本骨架, 同时展示出广泛的生物活性, 比如 Cyathusals A, B, C 以及 Pulvinatal 能在发酵型蘑菇(粪生黑蛋巢菌)中提取, 并有较好的抗氧化特性^[13]. BCH-2051 对体内敏感和抗药细胞株中显示出比阿霉素(一种抗肿瘤药)更好的抗药活性^[14](图 1).

用 Lewis 酸活化 2-炔基芳醛并与不同的亲核试

引用格式: 江俊, 郭震球, 张志勇, 等. Rh₂(OAc)₄-AuCl₃ 协同催化三组分串联反应高效构建异色烯衍生物. 科学通报, 2013, 58: 1695-1700

Jiang J, Guo Z Q, Zhang Z Y, et al. Rh₂(OAc)₄-AuCl₃ synergistic catalysis in cyclization/three-component reactions for concise synthesis of isochromenes (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 1695-1700, doi: 10.1360/972013-388

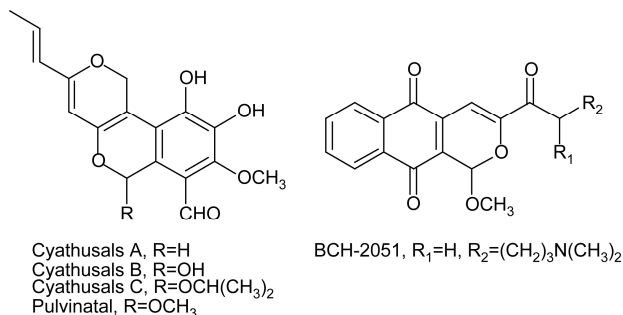


图1 生物活性异色烯类化合物

剂, 如醇、炔烃化合物等发生加成反应是合成异色烯衍生物的快捷方法, 其反应途径通常有两种可能的机理(图2). 2002年, Yamamoto 研究组^[15]最早发现了一种钼(II)催化的 2-炔基醛和亲核试剂醇发生加成反应生成异色烯类衍生物, 他们认为该反应是经过亲核试剂与羰基加成, 再与金属活化的炔基经过分子内环化进行的, 即羰基加成-分子内环化过程(Route a).

Li 课题组^[16]也报道了一例金催化的 2-炔基苯甲醛和端炔化合物的炔基化/环化反应. 在该反应中, 催化剂金作为 Lewis 酸起双活化作用, 弱碱条件下金活化炔基形成螯合物, 该螯合物活化羰基. 端炔化合物和醛(羰基)反应生成中间体, 随后与炔基螯合物发生环化生成烯基金的中间体, 再质子化释放金催化

剂, 整个反应途径仍然是经过先发生加成反应后再炔键环化(Route a).

Belmont 课题组^[17]发现 AgSbF₆, AgPF₆ 和 AgOTf 等金属催化剂能催化 2-炔基喹啉-3-甲醛和亲核试剂醇发生加成反应, 合成吡喃喹啉衍生物(图3). 作者认为该反应很可能是通过环化-羰基加成的机理进行(Route b).

迄今为止, 该类反应是先通过环化再发生加成反应, 还是先通过加成反应再环化的途径, 对于不同的亲核试剂, 串联反应机制仍然不能确定. 我们在前期研究基础上设想, 能否将重氮化合物与醇现场制备的羟基叶立德作为亲核试剂和 Lewis 酸活化的 2-炔基芳醛反应, 通过协同催化策略, 立体选择性地合成异色烯衍生物, 从而对该类反应机理进行探索. 同时, 这类新型多组分反应也可以快速、高效地提供一步生成含 α , β -二羟基酸酯骨架的异色烯衍生物的新方法. 在这个多组分反应中, 我们拟采用金属-金属催化剂的协同催化策略^[18], 醋酸铯催化重氮化合物分解生成羟基叶立德, 共催化剂活化炔基和羰基. 两金属催化剂相互协同作用, 共同实现多组分反应的选择性调控.

1 材料与方法

(i) 材料. Rh₂(OAc)₄ 购自 Stream 试剂公司,

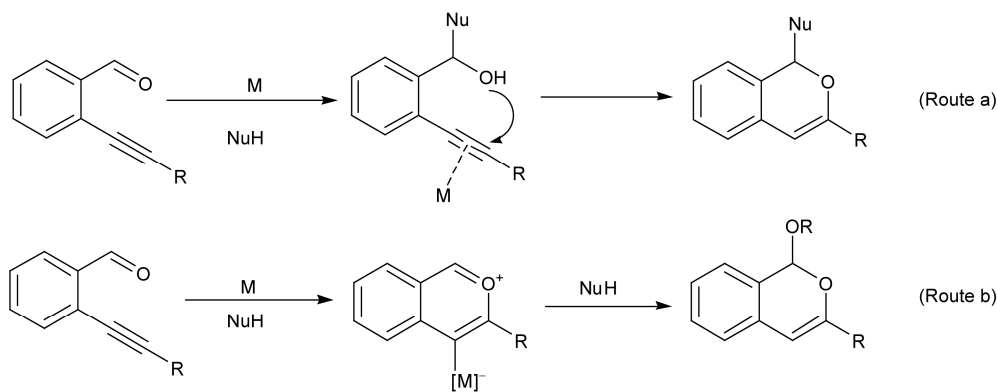


图2 亲核试剂与 2-炔基芳醛反应的两种主要途径

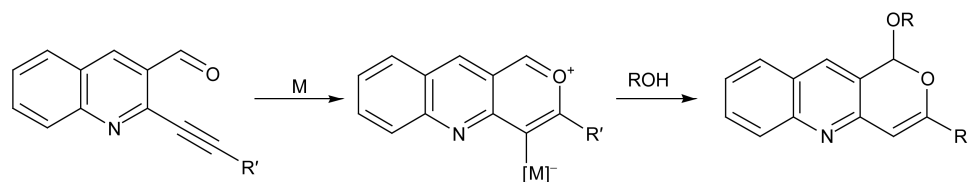


图3 环化-羰基加成反应途径

三氯化金(AuCl₃, Au≥64.4%), 4 Å 分子筛均购自 Alfa Aesar 试剂公司. 实验中所用的甲苯, 二氯甲烷, 1,2-二氯乙烷等溶剂均先经氢化钙回流除水.

(ii) 实验方法. 以苯基重氮甲酯、苄醇和邻炔基对氟苯甲醛作为反应起始原料, 以催化分解重氮的醋酸铑与另外一个金属共催化剂作为催化体系, 开始探索我们设想的三组分反应(图 4). 在氩气保护下, 室温时将化合物 **1a** (0.30 mmol)和 **2a** (0.30 mmol)溶于 1.0 mL 二氯甲烷溶液并于 1 h 内缓慢加入到化合物 **3a**(0.20 mmol)、4 Å 分子筛(0.1 g)、醋酸铑 (2.0% 摩尔分数)、共催化剂(Co-catalyst) (5.0%摩尔分数)以及 1.0 mL 的二氯甲烷的混合反应体系中.

2 结果与讨论

2.1 催化剂、溶剂、温度以及添加剂对反应选择性的影响

首先, 在 25℃ 条件下, 以二氯甲烷为溶剂, 苯基重氮甲酯(**1a**)、苄醇(**2a**)以及 4-氟-2-苯乙炔基苯甲醛(**3a**)为反应底物, 在醋酸铑的催化下筛选金属共催化

剂(表 1, entries 1~6). 已有文献报道的活化炔键的催化剂如 AgSbF₆, In(OTf)₃, AgOTf, Pd(PPh₃)₄ 等 Lewis 酸, 在此反应中并没有催化起始原料生成预期产物, 而是得到重氮化合物和苄醇的 O-H 插入产物. 我们发现, 金作为共催化剂相对于上述几个 Lewis 酸有很好的反应效果. 其中三氯化金和醋酸铑协同催化的三组分反应最好(表 1, entry 6): 在室温条件下得到 77% 的收率和 72:28 的非对映选择性.

对比实验结果表明, 反应中如果不添加共催化剂, 醋酸铑单一催化该反应几乎只能检测到 O-H 插入产物, 没有预期的三组分产物生成; 如果只用 AuCl₃ 单一催化, 反应中重氮不分解, 也没有预期三组分产物生成. 这些结果说明醋酸铑和三氯化金的协同催化, 实现了单一催化不能反应的起始原料按照预期的途径生成了三组分串联产物, 并且有较好的非对映选择性控制.

2.2 底物普适性研究

基于以上优化的反应条件, 对反应底物芳基重氮甲酯、醇以及 2-苯乙炔基芳醛进行拓展(图 5). 反应

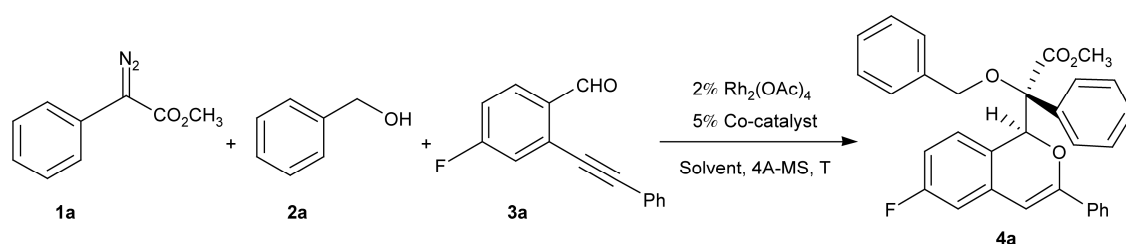


图 4 三组分环化反应

表 1 反应条件的优化

Entry ^{a)}	Co-catalyst	Solvent	T _c (°C)	Yield ^{b)}	dr ^{c)}
1	AgSbF ₆	CH ₂ Cl ₂	25	<5%	NR
2	In(OTf) ₃	CH ₂ Cl ₂	25	<5%	NR
3	AgOTf	CH ₂ Cl ₂	25	NR	NR
4	Pd(PPh ₃) ₄	CH ₂ Cl ₂	25	NR	NR
5	AuCl	CH ₂ Cl ₂	25	53%	76:24
6	AuCl ₃	CH ₂ Cl ₂	25	77%	72:28
7	AuCl ₃	ClCH ₂ CH ₂ Cl	25	36%	71:29
8	AuCl ₃	toluene	25	31%	64:36
9	AuCl ₃	CHCl ₃	25	26%	72:28
10	AuCl ₃	THF	25	NR	NR
11	AuCl ₃	THF	40	NR	NR

a) 除非特别说明, 该反应通过在以下条件进行: 在氩气保护下, 室温时将化合物 **1a** (0.30 mmol)和 **2a** (0.30 mmol)溶于 1.0 mL 二氯甲烷溶液并于 1 h 内缓慢加入到化合物 **3a**(0.20 mmol)、4 Å 分子筛(0.1 g)、醋酸铑(2.0%摩尔分数)、共催化剂(5.0%摩尔分数)以及 1.0 mL 的二氯甲烷的混合反应体系中. b) 分离收率. c) 非对映选择性比例数据由 ¹H NMR(400 MHz)核磁数据检测得到

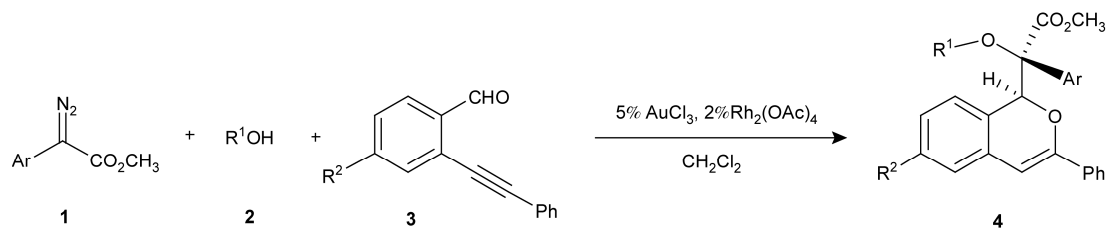


图5 三组分环化反应

底物的普适性考察结果见表 2. 首先我们在上述优化反应条件下考察了 2-炔基芳基甲醛的取代基对反应选择性影响(表 2, entries 1, 2). 对位 F 取代的底物 3 生成的产物非对映选择性比 H 取代的底物高. 选择 4-氟-2-炔基苯甲醛作为第三组分, 考察第二组分醇的适用范围(表 2, entries 2~7). 实验结果显示, 位阻较小的甲醇能以较好的收率得到三组分产物, 但是非对映选择性下降; 苄醇以及对位取代的苄醇可以明显提高反应的非对映选择性; 大位阻的 2-萘甲醇和 9-蒽甲醇都使反应的非对映选择性比值大于 70:30. 该反应对于不同电性和不同取代基重氮化合物都有很好的反应活性和中等的非对映选择性(表 2, entries 8~11). 另外, 我们还尝试将金催化剂的用量降至更低. 当三氯化金的用量从 5% 摩尔分数降为 2% 时, 反应收率有所降低(从 66% 降至 49%), 非对映选择性则略有提高(从 60:40 提高至 66:34)(表 2, entry 2 vs 12).

2.3 产物的构型确认

三组分反应产物 4h 的相对构型通过单晶衍射

(图 6) 确认. 其他产物构型以此类推, 从而确定这类三组分加成产物以苏式构型为主.

2.4 反应机理讨论

该类三组分反应主要有两种可能途径: (1) 金活化炔基增强炔基的亲电性, 活化的炔基被叶立德捕捉, 发生类 Aldol 反应生成含羟基的产物 5, 然后羟基与活化的炔键环化; (2) 金先活化炔键, 与邻位的炔基环化, 生成氧鎓中间体; 醋酸铑分解重氮生成的叶立德被氧鎓中间体捕捉; 两种途径最终产物都是一样.

为了探索该反应途径, 我们设计合成了炔基加成-分子内环化过程(Route a)的中间产物 5, 将其在相同的协同反应体系下反应, 16 h 内未观察到环化的产物生成(图 7). 也就是说即使是通过 Route a 过程, 亲核加成生成的中间体在这种协同的催化体系下是不会再发生环化生成目标产物. 因此, 我们更相信这类反应通过 Route b 过程, 即先发生分子内环化再发生亲核加成的过程.

表 2 底物拓展

Entry ^{a)}	Ar	R ¹	R ²	Product	Yield (%) ^{b)}	dr ^{c)}
1	Ph	Bn	F	4a	77	77:23
2	Ph	Bn	H	4b	66	60:40
3	Ph	Me	F	4c	78	56:44
4	Ph	4-BrPhCH ₂	F	4d	74	72:28
5	Ph	4-CH ₃ OPhCH ₂	F	4e	63	64:36
6	Ph	2-naphthyl	F	4f	78	70:30
7	Ph	9-anthracenemethyl	F	4g	63	72:28
8	4-ClPh	Bn	F	4h	69	67:33
9	4-BrPh	Bn	F	4i	67	75:25
10	4-FPh	Bn	F	4j	72	77:23
11	3-BrPh	Bn	F	4k	77	63:37
12 ^{d)}	Ph	Bn	H	4b	49	66:34

a) 除非特别说明, 该反应通过在以下条件进行: 在氩气保护下, 室温时将化合物 1 (0.30 mmol) 和 2 (0.30 mmol) 溶于 1.0 mL 二氯甲烷溶液并于 1 h 内缓慢加入到化合物 3 (0.20 mmol)、4 Å 分子筛(0.1 g)、醋酸铑(2.0% 摩尔分数)、三氯化金(5.0% 摩尔分数)以及 1.0 mL 的二氯甲烷的混合反应体系中. b) 分离收率. c) 非对映选择性比例数据由 ¹H NMR (400 MHz) 核磁数据检测得到. d) 该反应三氯化金催化剂的用量是 2% 摩尔分数

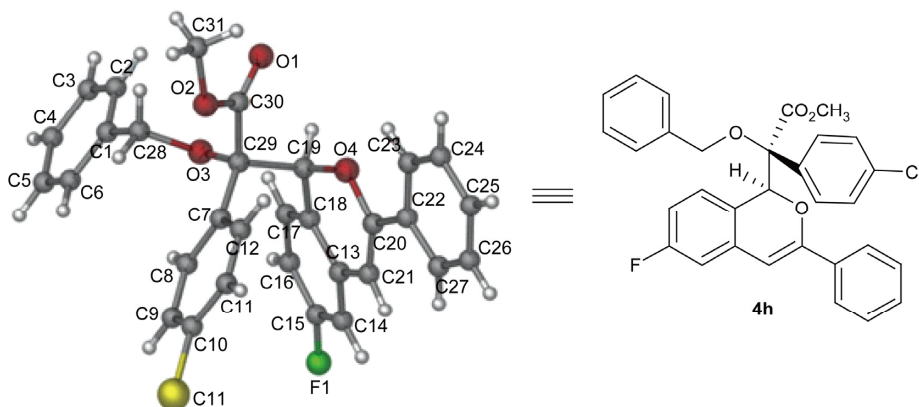


图6 产物的相对构型

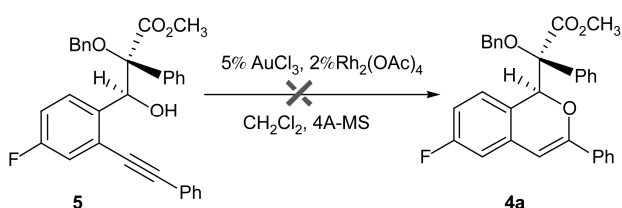


图7 三组分产物的环化反应

该反应最可能的反应途径是(图8): 重氮化合物经金属催化剂 $Rh_2(OAc)_4$ 的催化分解, 生成金属卡宾, 然后和醇生成羟基叶立德中间体 I 或 II。同时, 在金属催化剂 $AuCl_3$ 对炔键的活化下, 2-炔基芳香醛发生环化得到氧鎓中间体 III。活泼中间体 III 与催化循环中的活泼中间体 I 或 II 发生亲核加成反应, 实现氧鎓中间体对羟基叶立德的捕捉而避免了羟基叶立德

发生 1,2-质子快速迁移。两活泼中间体发生加成反应后再进行质子迁移, 释放出 $AuCl_3$ 继续进入催化循环, 同时生成目标产物异色烯衍生物。

3 结论

通过引入金属-金属协同催化的策略, 成功解决了传统单催化方式不能实现的新型多组分串联反应, 以较好的收率和非对映选择性合成了异色烯类衍生物。借助活泼中间体捕捉的多组分反应方式, 通过对比实验, 间接证明了该反应的途径是经过协同的环化-羰基加成的串联过程。该方法为一步构建多官能团含季碳中心的异色烯类衍生物提供了快速、温和、简捷的途径, 同时也丰富了复杂异色烯类骨架结构。

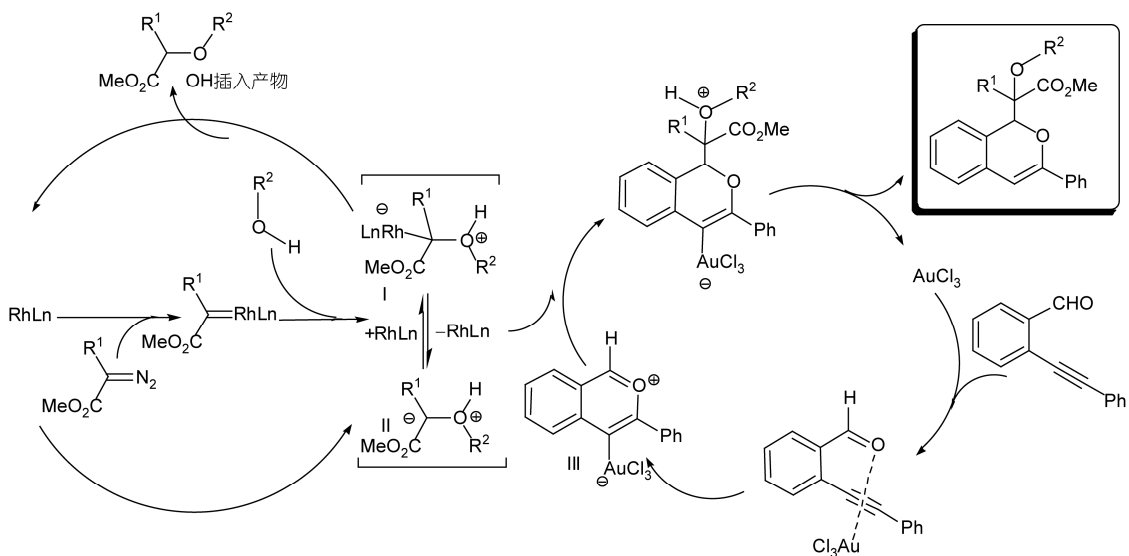


图8 反应机理

参考文献

- 1 Wender P A, Handy S T, Wright D L. Towards the ideal synthesis. *Chem Ind (London)*, 1997, 765–769
- 2 Dömling A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chem Rev*, 2006, 106: 17–89
- 3 Zhu J, Bienaymé H. *Multicomponent Reactions*. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2005
- 4 Zhang X, Huang H X, Guo X et al. Catalytic enantioselective trapping of an alcoholic oxonium ylide with aldehydes: RhII/ZrIV-co-catalyzed three-component reactions of aryl diazoacetates, benzyl alcohol and aldehydes. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 6647–6649
- 5 Hu W H, Xu X F, Zhou J, et al. Cooperative catalysis with chiral brønsted acid-Rh₂(OAc)₄: Highly enantioselective three-component reactions of diazo compounds with alcohols and imines. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 7782–7783
- 6 Xu X F, Zhou J, Yang L P, et al. Selectivity control in enantioselective four-component reactions of aryl diazoacetates with alcohols, aldehydes and amines: An efficient approach to synthesizing chiral β -amino- α -hydroxyesters. *Chem Commun*, 2008, 48: 6564–6566
- 7 Qian, Y, Xu X F, Yang L P, et al. A new strategy to synthesize taxol side chain and (–)-*epi* cytoxazone via chiral brønsted acid-Rh₂(OAc)₄ co-catalyzed enantioselective three-component reactions. *J Org Chem*, 2010, 75: 7483–7486
- 8 Padwa A, Weingarten M D. Cascade processes of metallo carbenoids. *Chem Rev*, 1996, 96: 223
- 9 Doyle M P, McKervey M A, Ye T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*. New York: Wiley, 1998
- 10 Maier T C, Fu G C. Catalytic enantioselective O–H insertion reactions. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 4594–4595
- 11 Zhu S F, Chen C, Cai Y, et al. Catalytic asymmetric reaction with water: Enantioselective synthesis of α -hydroxyesters by a copper-carbenoid O–H insertion reaction. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 932–934
- 12 Doyle M P, Yan M. Chiral catalyst enhancement of diastereocontrol for O–H insertion reactions of styryl- and phenyldiazoacetate esters of pantolactone. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 5929–5931
- 13 Kang H S, Jun E M, Park S H, et al. Cyathusals A, B, and C, antioxidants from the fermented mushroom cyathus stercoreus. *J Nat Prod*, 2007, 70: 1043–1045
- 14 Wang W Y, Li T C, Milburn R, et al. 6-Amino-8-(2-bromophenyl)-1,7,8,8a-tetrahydro-3*H*-isothiochromene-5,7,7-tricarbonitrile dimethylformamide solvate. *Bioorg Med Chem Lett*, 1998, 8: 1579–1584
- 15 Asao N, Nogami T, Takahashi K, et al. Pd(II) acts simultaneously as a lewis acid and as a transition-metal catalyst: Synthesis of cyclic alkenyl ethers from acetylenic aldehydes. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 764–765
- 16 Yao X Q, Li C J. Water-triggered and gold(I)-catalyzed cascade addition/cyclization of terminal alkynes with *ortho*-alkynylaryl aldehyde. *Org Lett*, 2006, 8: 1953–1955
- 17 Godet T, Vaxelaire C, Michel C, et al. Silver versus gold catalysis in tandem reactions of carbonyl functions onto alkynes: A versatile access to furoquinoline and pyranoquinoline cores. *Chem Eur J*, 2007, 13: 5632–5641
- 18 Allen A E, MacMillan D W C. Synergistic catalysis: A powerful synthetic strategy for new reaction development. *Chem Sci*, 2012, 3: 633–658

Rh₂(OAc)₄-AuCl₃ synergistic catalysis in cyclization/three-component reactions for concise synthesis of isochromenes

JIANG Jun, GUO ZhenQiu, ZHANG ZhiYong, LIU ShunYing, MA XiaoChu,
ZENG YunXiang & HU WenHao

Shanghai Engineering Research Center of Molecular Therapeutics and New Drug Development, East China Normal University, Shanghai 200062, China

Multicomponent domino reactions can most unlimitedly improve reaction efficiency to construct complex molecules from simple materials. The intriguing Rh₂(OAc)₄ and AuCl₃ synergistic catalysis in domino cyclization/three-component reactions of 2-alkynylarylaldehydes with diazo compounds and alcohols are reported to successfully afford isochromenes skeleton in good yield and moderate to good diastereoselectivity, which can not realized with monocatalyst.

synergistic catalysis, multicomponent reactions, oxonium ylide, domino reactions, isochromenes

doi: 10.1360/972013-388