

手性路易斯碱和过渡金属协同催化反应的进展

周 铛 陆 平*

(复旦大学化学系分子合成与识别科学中心 上海 200433)

摘要 近年来过渡金属与以苯并四咪唑类化合物为代表的手性路易斯碱协同作用下的不对称催化反应取得了重要的进展, 包括芳基醋酸酯 α 衍生化及乙内酰脲、二氢喹啉酮等结构的合成、双手性中心烯丙基化反应和 α -氨基酸衍生物合成等。这些反应在有机合成中有广阔的应用前景。本文将对这类反应的研究进展做简要的介绍。

关键词 路易斯碱催化; 过渡金属催化; 协同催化; α -位官能团化; 烯丙基化反应

Recent Advances in Cooperative Catalysis of Chiral Lewis Base and Transition Metal Catalyst

Zhou, Qiang Lu, Ping*

(Research Center for Molecular Recognition and Synthesis, Department of Chemistry, Fudan University, Shanghai 200433)

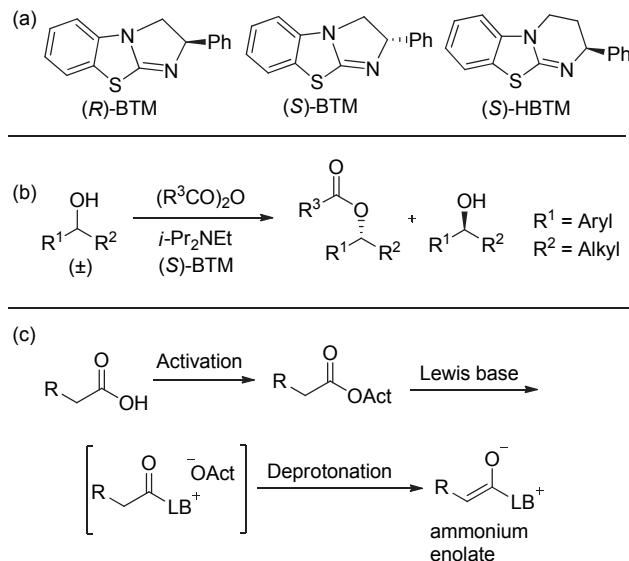
Abstract Recent developments in the field of asymmetric α -functionalization of arylacetic acids and derivatives by combining chiral Lewis base and transition-metal catalyst are summarized. The unique character of Lewis bases, specifically, chiral benzotetramisole derivatives, plays a crucial role in these innovative strategies.

Keywords Lewis base catalyst; transition metal catalyst; cooperative catalysis; α -functionalization; allylation reaction

1 引言

在有机化合物的转化中, 选择合适的催化体系是至关重要的。过渡金属催化无疑是其中的璀璨明珠, 本世纪以来共有三次诺贝尔奖颁发给了在这一领域中做出突出贡献的化学家^[1]。有机小分子同样是一类重要的催化剂, 从上世纪末开始, 有机小分子催化逐渐成为有机催化反应的研究热点, 在不同的方向均取得了重大突破^[2]。路易斯碱(Lewis base, LB)由于其具有给出一对孤对电子的能力, 被广泛地应用于不对称反应研究中^[3]。尽管这两类催化体系都有巨大的发展潜力, 但在反应的类型、底物适用范围等方面仍存在一定的局限性。为此, 化学家们做了一系列努力, 其中包括设计使用多种催化剂的协同催化体系。在协同催化反应中, 通常存在两种及以上的催化剂, 不同催化剂之间存在分工与协作。协同催化可实现一些利用单一催化剂难以完成的转化, 同时基于协同过程和多功能位催化, 能够有效的提高反应产率和立体选择性, 是一种极具应用价值和发展潜力的催化策略^[4]。近年来, 一类以过渡金属和苯并四咪唑骨架的路易斯碱为催化剂的共催化反应引起化学家们的广泛关注^[5]。

苯并四咪唑(Benzotetramisole, BTM)类化合物是一类具有手性的异硫脲类路易斯碱化合物(图式 1a), 最早



图式 1 (a) 几种 BTM 类化合物的结构, (b) 芳基仲醇的动力学拆分, (c) LB 催化烯醇铵盐中间体的生成

Scheme 1 (a) Several BTM compounds; (b) Kinetic resolution of secondary benzylic alcohols catalyzed by BTM; (c) The generation of ammonium enolates catalyzed by LB

被报道用于芳基仲醇的动力学手性拆分^[6,7](图式 1b)。此类路易斯碱可以作为一种高效的酰化催化剂与活化的

* E-mail: plu@fudan.edu.cn; Tel.: 021-65648443; Fax: 021-65648443

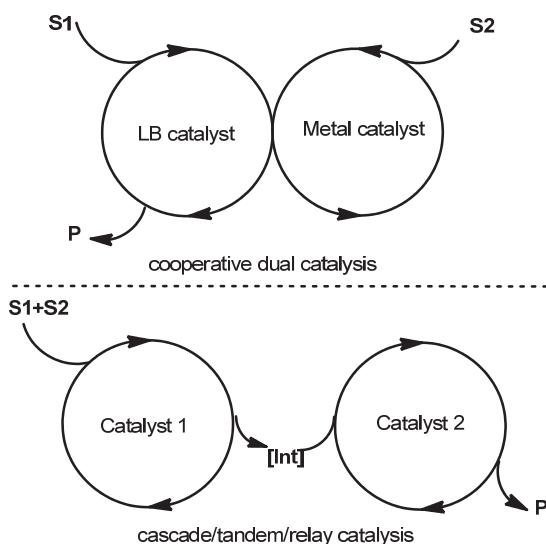
Received June 15, 2018; published August 24, 2018.

Project supported by CURE (Hui-Chun Chin and Tsung-Dao Lee Chinese Undergraduate Research Endowment) and Fudan University (for the start-up grant).

项目受秦惠君与李政道中国大学生见习进修基金和复旦大学人才引进启动经费资助。

羧酸或羧酸衍生物结合生成烯醇铵盐中间体，从而使其酰基 α 位在弱碱的作用下生成烯醇中间体，进一步发生高立体选择性的亲电反应^[3a,7](图式 1c)。

此类手性路易斯碱和过渡金属的共催化反应有两种常见的催化循环模式：协同双功能催化(cooperative dual catalysis)和串联催化(cascade/tandem/relay catalysis)^[4b](图式 2)。在协同双功能催化中，两个底物 S1 和 S2 在各自独立的催化循环中由手性异硫脲类路易斯碱和过渡金属催化剂单独活化，两个活化底物直接结合生成活性中间体，最终生成产物 P。而在串联催化中，两种催化剂是先后单独作用的，即两个底物 S1 和 S2 在一种催化剂的作用下被活化，形成活性中间体[Int]，[Int]参与下一个催化循环，在另一个催化剂的作用下完成最终转化生成产物 P。在该过程中，反应底物经历了两个串联的催化循环，有时需要改变反应条件来推动第二个催化循环的发生。



图式 2 两种常见的共催化模式

Scheme 2 Two general multicatalytic systems

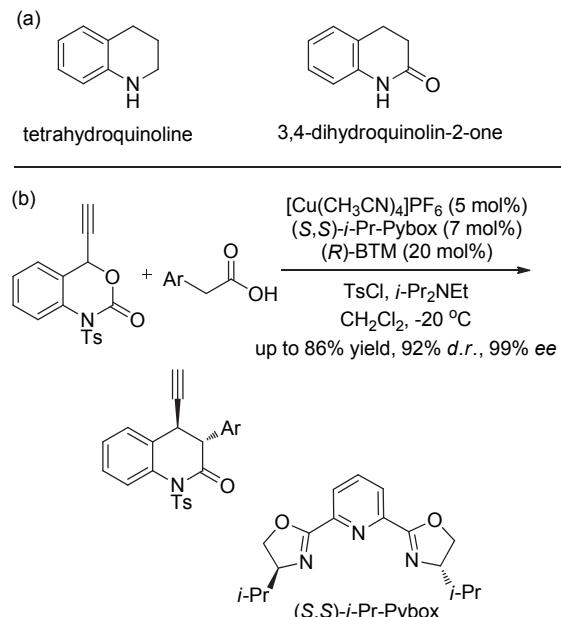
基于过渡金属与以 BTM 类化合物为代表的手性异硫脲类路易斯碱共催化策略，化学家们相继报道了一系列极具应用价值的工作，其中包括铜催化的高选择性二氢喹啉酮合成^[5c,5d]、芳基醋酸酯的 α -官能团化反应^[5a,5e]、Ir 催化的双手性中心烯丙基化反应^[5f]等。本文将对这些进展进行简要介绍。

2 Cu/LB 协同催化的二氢喹啉酮合成

3,4-二氢喹啉酮的结构是一系列天然产物和生物活性分子中重要结构单元，具有重大的合成价值(图式 3a)。3,4-二氢喹啉酮结构具有 C(3), C(4) 两个手性中心，合成方法报道较少。2014 年 Lautens 小组^[8a]和 Scheidt 小组^[8b]分别报道了通过 Rh/氮杂卡宾 (NHC) 和 Pd/NHC 催化的高产率和高立体选择性的二氢喹啉酮合成。这两种方

法仅能构建一个手性中心，具有相当的局限性。2017 年 Gong 小组^[5c]和 Wu 小组^[5d]先后独立报道了使用 Cu-Pybox 配合物与手性胺路易斯碱 BTM 化合物协同催化的二氢喹啉酮及其衍生物的手性合成，成功地实现了光学纯 3,4-二氢喹啉酮的合成(图式 3b)。

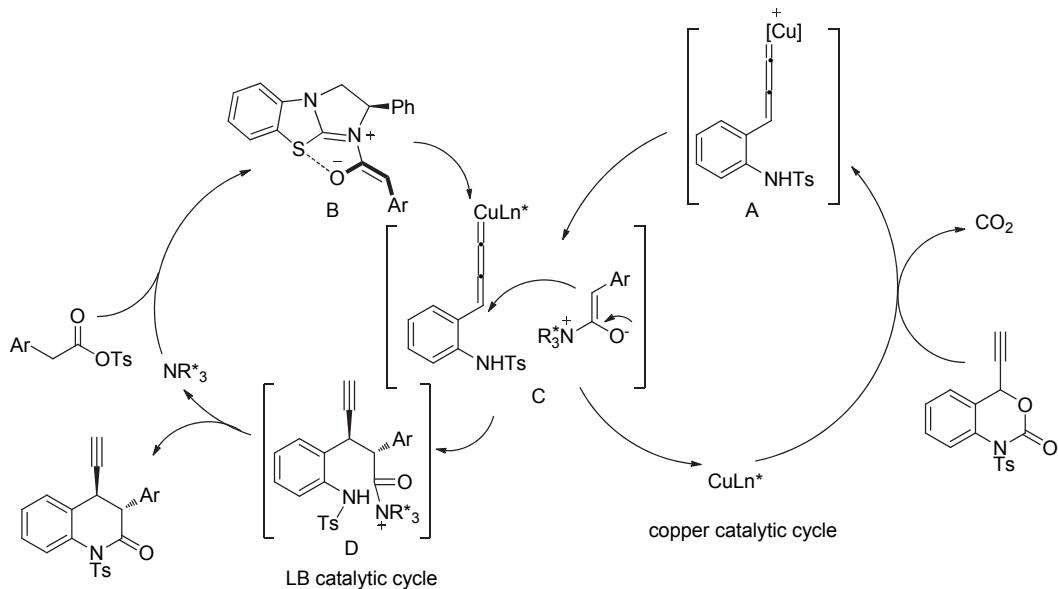
Gong 小组^[5c]发现， α -芳基醋酸在过量二异丙基乙基胺存在下，经 TsCl 活化，通过 Cu-Pybox 配合物与 BTM 协同催化，与乙炔基苯并噁唑酮反应，高效地合成了 4-乙炔基二氢喹啉酮衍生物，从而一步构建了 C(3), C(4) 两个手性中心。在该反应中乙炔基苯并噁唑酮与 Cu-Pybox 配合物结合，发生脱羧反应，形成累积双烯铜卡宾中间体 A (Copper-Allynylenes)。同时羧酸经 TsCl 活化，与 BTM 路易斯碱反应生成烯醇铵盐中间体 B。B 对中间体 A 中 Cu 的 γ 位碳原子发生亲核进攻，Cu-Pybox 配合物离去再生并进入催化循环，生成手性中间体 D。该步骤的立体选择性决定了产物的立体构型。随后磺酰胺基团对羰基碳发生分子内的亲核进攻，BTM 路易斯碱离去发生内酰胺化反应，生成最终产物(图式 4)。该反应适用于不同的 α -芳基羧酸和不同取代基的乙炔基苯并噁唑酮底物。



图式 3 (a) 四氢喹啉和二氢喹啉酮的结构，(b) Gong 小组提出的二氢喹啉酮合成途径

Scheme 3 (a) Structures of tetrahydroquinoline and 3,4-dihydroquinolin-2-one; (b) Synthesis of 3,4-dihydroquinolin-2-one carried out by Gong's Group

该反应经历了协同双功能催化过程，即 BTM 路易斯碱起到增强羰基 α 位富电性的作用，Cu-Pybox 配合物通过累积双键铜卡宾中间体的形式增强 C5 碳原子的电性，同时催化脱羧。在烯醇铵盐 B 中，由于氧原子与硫原子之间存在静电作用力^[9a]，其倾向于呈 Z 式构型，同时 BTM 中由于苯基位阻影响，烯醇铵盐 B 的 Re 面从



图式 4 可能的反应机理
Scheme 4 Proposed mechanism

间体 A 的 Si 面进攻 γ 碳原子, 一步构建两个手性中心。该反应中形成的双核 Cu-Pybox 配合物中一个 Cu(I) 原子参与反应催化, 另一个 Cu(I) 原子与烯醇铵盐的氧原子配位^[9b], 更利于烯醇铵盐的 Si 面发生亲核进攻, 形成最终的(R,R)构型。

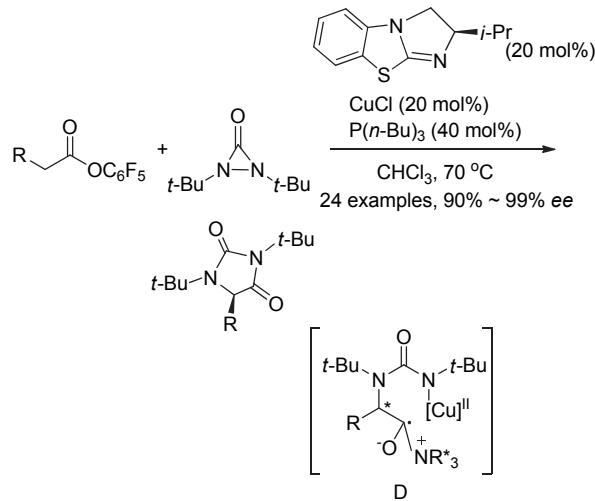
3 芳基醋酸酯的 α -氨基化反应: 乙内酰脲的合成

乙内酰脲是许多天然产物的核心结构, 并具有很好的衍生潜力, 在有机合成和药物化学中被广泛研究。2008 年, Shi 小组^[10]报道了一种利用 Cu(I) 催化甲酯与 *N,N*-二叔丁基二氮环甲酮一步合成乙内酰脲的方法。该方法原子经济性高, 条件温和, 能高产率地合成一系列乙内酰脲衍生物。2018 年, Gong 小组^[5a]通过 BTM 路易斯碱与 Cu(I) 协同催化的策略, 提出了一条高立体选择性乙内酰脲及其衍生物的合成路线(图式 5)。

在该协同双功能催化历程中, BTM 路易斯碱与芳基醋酸酯结合生成; 二氮环甲酮 N—N 键在 Cu(I) 配合物催化下发生均裂后生成自由基中间体对烯醇铵盐活性中间体发生亲电进攻, 生成手性中间体 D。随后 D 经历关环反应, 生成乙内酰脲衍生物并再生催化剂。

4 芳基醋酸酯的 α -烯丙基化反应

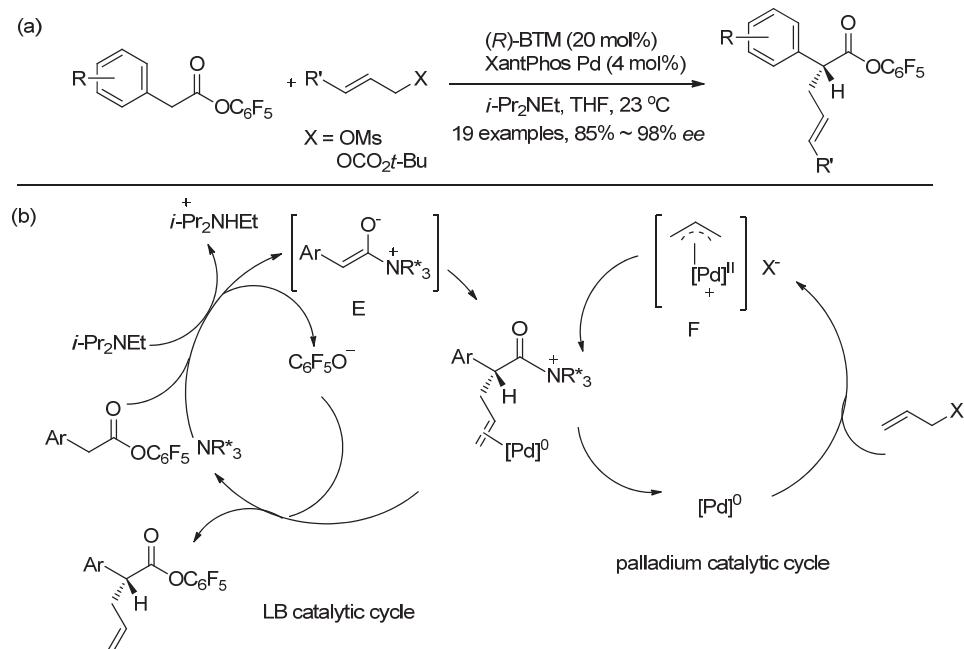
在第 2, 3 节中介绍的传统的烯醇铵盐反应模式中, BTM 催化剂的再生依赖分子内的亲核进攻, 这大大限制了该反应的范围。为了突破这一局限, 需要寻找一种合适的外源性亲核试剂对中间体进行亲核进攻以再生 BTM 催化剂。2009 年, Scheidt 小组^[11]报道了氮杂卡宾催化的硝基苯酯的不对称 Mannich 反应。在该反应中, 对



图式 5 Gong 小组提出的乙内酰脲合成途径
Scheme 5 Synthesis of Hydantoins carried out by Gong's Group

硝基苯酚负离子既作为离去基团形成中间体, 在反应结束后作为亲核试剂完成催化剂的再生。基于该研究 Smith 小组^[12]报道了一系列基于 BTM- 烯醇铵盐的 [2,3]- σ 重排反应。Snaddon 小组^[5e]基于以上工作, 提出了一条温和高效的芳基醋酸酯的 α -烯丙基化策略(图式 6a)。

在该协同双功能催化过程中, 烯醇铵盐中间体 E 与 π -烯丙基 Pd 络合物 F 结合生成相应的烯丙基化产物。作为离去基团的五氟苯酚负离子亲核进攻碳基碳原子, 再生 BTM 催化剂, 从而完成催化循环(图式 6b)。在这类离去基团“回弹(Rebound)”策略的基础上, Snaddon 小组于 2018 年进一步报道了末端硅基取代烯丙基^[5g]以及 2-取代烯丙基亲电试剂参与的不对称烯丙基化反应^[5h]。



图式 6 (a) Snaddon 小组关于芳基醋酸酯的 α -烯丙基化的研究成果, (b)一种可能的包含离去基团“回弹”策略的机理

Scheme 6 (a) Asymmetric α -allylation of aryl acetic acid esters carried out by Snaddon and co-workers; (b) Proposed mechanism with phenolate “re-bound”

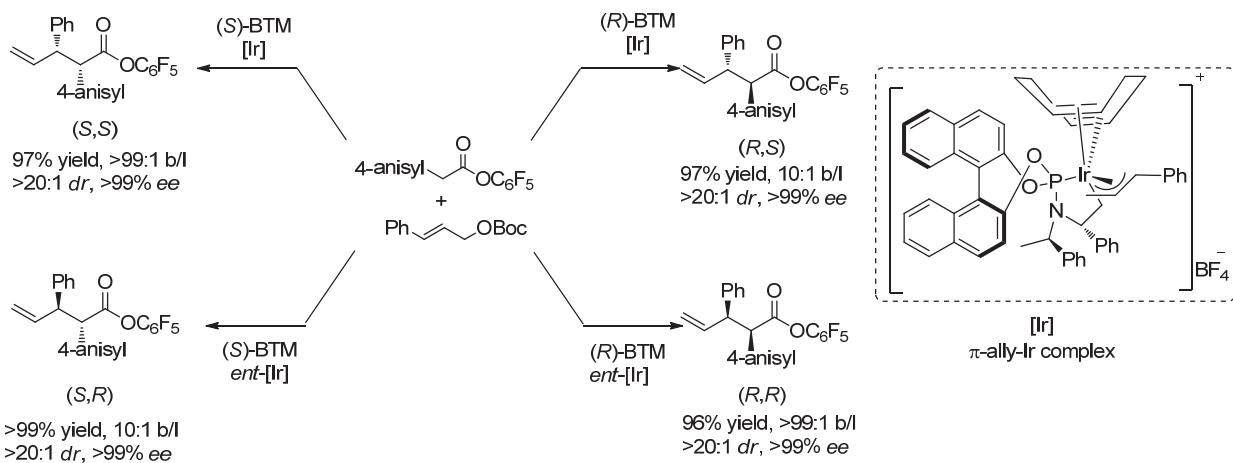
5 Ir/LB 催化芳基醋酸酯双手性中心烯丙基化反应

利用过渡金属催化的不对称烯丙基化是有机合成中的有力手段, 但当底物与烯丙基化试剂均具有前手性位点时, 传统策略很难合成所有的异构体。Hartwig 小组^[5f]于 2017 年报道了一种使用手性 Ir 配合物与 BTM 路易斯碱催化剂共催化的芳基醋酸酯烯丙基化反应来构建连续的双手性中心。通过两种催化剂的协作, 他们能够自由的控制两个手性中心的构型, 成功地合成了所有的异构体(图式 7)。其反应历程与第 4 节中 Snaddon 小组的工作相似, 差异在于所使用的过渡金属催化剂不同,

手性 Ir 配合物催化的烯丙基化反应生成了支链产物。该共催化过程所展现的高度自由的立体选择性是使用单一催化剂难以达成的。

6 利用[2,3]-σ 重排反应合成氨基酸 α -烯丙基衍生物

对 α -氨基酸羰基 α 位的手性衍生化是极具应用价值的研究课题。Tambar 小组^[13]在 2011 年报道了使用 Pd 催化剂催化烯丙基醇衍生物与甘氨酸酯的反应。在该反应中生成的烯丙基铵盐原位发生了[2,3]-σ 重排反应, 得到了 α -支链烯丙基- α -氨基酸衍生物。但该反应仅能控

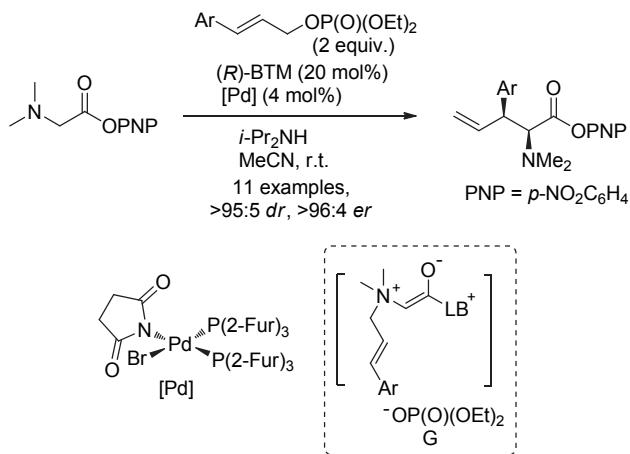


图式 7 Hartwig 小组关于芳基醋酸酯双手性中心烯丙基化反应的研究

Scheme 7 Stereodivergent allylic substitutions with aryl acetic acid esters carried out by Hartwig and co-workers

制烯丙基支链的手性而无法控制羰基 α 碳的手性，使得应用受到了限制。在此基础上，Smith 小组^[12]于 2014 年报道了使用 BTM 催化剂催化该[2,3]- σ 重排反应，得到了较好的非对映选择性，但其存在适用范围窄、产率低和难以实现一锅法反应的缺陷。2017 年 Smith 小组^[5b]改进了他们的工作，提出 Pd/LB 共催化的策略，完成了一锅法的高立体选择性的转化(图式 8)。

该反应经历了一个串联的协同催化过程。首先 Pd 与烯丙基醇衍生物结合形成 π -烯丙基-Pd 配合物与甘氨酸衍生物形成烯丙基铵盐。该铵盐随即进入路易斯碱催化循环，与 BTM 衍生物形成烯醇铵盐中间体 G，紧接着原位发生[2,3]- σ 重排反应得到目标产物，同时对硝基酚基“回弹”释放 BTM 催化剂。该反应同样适用于不对称的 *N,N*-二烷基甘氨酸。



图式 8 Smith 小组提出的氨基酸 α -烯丙基衍生物合成策略
Scheme 8 Enantioselective synthesis of α -Amino acid derivatives carried out by Smith and co-workers

7 小结与展望

本文主要介绍了传统过渡金属催化剂与一类苯并四咪唑路易斯碱共催化反应的研究进展，借助二氢喹啉酮和乙内酰脲等结构的合成、芳基醋酸酯的 α -衍生化反应以及双手性中心的构建等成果展示了这一共催化策略的独特优势，揭示了这一热点领域广阔的研究前景。

单一催化策略往往存在只能活化某一反应底物、适用面窄、反应活性与反应选择性无法兼顾等局限性，而共催化策略可以通过两种甚至多种催化剂的协作，取长补短，各司其职，突破上述局限。尽管共催化策略能够实现单一催化剂无法完成的转化或选择性控制，但其仍存在亟待解决的问题，例如如何减少催化剂用量，如何进一步拓展反应底物将其应用在烷基取代乙酸酯底物中，如何减少甚至消除催化剂之间的不良影响开发更多的共催化体系，许多反应机理仍存在疑问等。传统单一催化策略与共催化策略并不是竞争关系，互补地应用它们必将促进有机合成化学的发展。

作者简介



周锐，1997 年生，复旦大学化学系本科在读，于 2017 年进入陆平研究员组学习至今。2018 年受到复旦大学本科生学术研究资助计划项目资助，目前主要研究兴趣为去对称化反应与活性分子合成化学。



陆平，2009 年在上海有机所麻生明研究员的指导下取得了博士学位。先后在慕尼黑工业大学以及加州大学圣芭芭拉分校进行博士后研究。2016 年加入复旦大学化学系任研究员开展独立科研工作。陆平小组的主要研究兴趣集中在导向天然产物和活性药物分子的方法学发展及应用。

References

- [1] (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445; (b) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932; (c) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974; (d) Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6796; (e) Grubbs, R. H.; Brunck, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2538; (f) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518; (g) Baba, S.; Negishi, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; (i) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437;
- [2] (a) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304; (b) Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; (c) Mukherjee, S.; Yang, W. J.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471; (d) Erkkila, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416; (e) Qu, M.; He, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, *31*, 1388 (in Chinese). (屈孟男, 何金梅, 有机化学, **2011**, *31*, 1388.)
- [3] (a) Morrill, L. C.; Smith, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6214; (b) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560.
- [4] (a) Chen, D. F.; Han, Z. Y.; Zhou, X. L.; Gong, L. Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365; (b) Afewerki, S.; Cordova, A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 13512; (c) Shao, Z. H.; Zhang, H. B. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745; (d) Yang, Z. P.; Zhang, W.; You, S. L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7785; (e) Wu, Y.; Li, M.; Gong, L. Z. *Acta Chim. Sinica* **2013**, *71*, 1091 (in Chinese). (吴祥, 李丽明, 龚流柱, 化学学报, **2013**, *71*, 1091.)
- [5] (a) Song, J.; Zhang, Z. J.; Chen, S. S.; Fan, T.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3177; (b) Spoehrle, S. S. M.; West, T. H.; Taylor, J. E.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11895; (c) Song, J.; Zhang, Z. J.; Gong, L. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5212; (d) Lu, X.; Ge, L.; Cheng, C.; Chen, J.; Cao, W.; Wu, X. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7689; (e) Schwarz, K. J.; Amos, J. L.; Klein, J. C.; Do, D. T.; Snaddon, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5214; (f) Jiang, X.; Beiger, J. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 87; (g) Fyfe, J. W. B.; Kabia, O. M.; Pearson, C. M.;

- Snaddon, T. N. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5383; (h) Schwarz, K. J.; Pearson, C. M.; Cintron-Rosado, G. A.; Liu, P.; Snaddon, T. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 7800.
- [6] Birman, V. B.; Li, X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1351.
- [7] (a) Birman, V. B. *Aldrichim. Acta* **2016**, *49*, 23; (b) Taylor, J. E.; Bull, S. D.; Williams, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2109; (c) Merad, J.; Pons, J. M.; Chuzel, O.; Bressy, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 5589.
- [8] (a) Zhang, L.; Qureshi, L.; Sonaglia, L.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 13850; (b) Lee, A.; Younai, A.; Price, C. K.; Izquierdo, J.; Mishra, R. K.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10589.
- [9] (a) Belmessieri, D.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3472; (b) Diez, J.; Gamasa, M. P.; Panera, M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 10043.
- [10] Zhao, B.; Du, H.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7220.
- [11] Kawanka, Y.; Phillips, E. M.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18028.
- [12] West, T. H.; Daniels, D. S. B.; Slawin, A. M. Z.; Smith, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4476.
- [13] Soheili, A.; Tambar, U. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12956.

(Cheng, F.)