

C₁-对称手性氮杂环卡宾(NHC)配体的不对称合成及其催化性能研究^{*}孟庆端^{†,a,b} 韩佳宏^{†,a,b} 潘一骁^a 郝伟^{*,a,b} 范青华^{*,a,b}^(a) 中国科学院化学研究所 中国科学院分子识别与功能重点实验室 北京分子科学国家研究中心 北京 100190^(b) 中国科学院大学 北京 100049

摘要 以喹啉醛与芳胺化合物的不对称还原胺化作为关键步骤,设计合成了一类 C₁-对称且兼具手性并环与大位阻 N-取代基两种优势结构单元的手性氮杂环卡宾配体。进一步以钯催化的分子内 α -芳基化反应和铜催化的功能化烯烃质子硼化反应为模型反应,详细研究了该类配体的结构与催化性能的关系,发现四氢喹啉骨架上的 8-位取代基以及大位阻手性 N-取代基均对提升配体的手性诱导能力具有重要作用。

关键词 手性氮杂环卡宾配体; 不对称催化; 钯催化; 铜催化; 还原胺化

Asymmetric Synthesis of C₁-Symmetric Chiral N-Heterocyclic Carbene (NHC) Ligands and Their Applications in Asymmetric Catalysis^{*}Meng, Qingduan^{†,a,b} Han, Jiahong^{†,a,b} Pan, Yixiao^a Hao, Wei^{*,a,b} Fan, Qing-Hua^{*,a,b}^(a) Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, CAS Key Laboratory of Molecular Recognition and Function, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

Abstract A class of C₁-symmetric chiral N-heterocyclic carbene (NHC) ligands, incorporating both chiral fused-ring and sterically hindered N-substituted groups, were designed and synthesized, with the asymmetric reductive amination of quino-line aldehyde with arylamine compounds as the key step. Subsequently, using palladium-catalyzed intramolecular α -arylation and copper-catalyzed protoboration of functionalization of alkenes as the model reactions, the relationship between the structure of these ligands and their catalytic performance was systematically investigated. It was found that the 8-substituted groups on the tetrahydroquinoline scaffold and the bulky chiral N-substituted groups played important roles in enhancing the chiral induction ability of the ligands.

Keywords chiral N-heterocyclic carbene ligand; asymmetric catalysis; Pd catalysis; Cu catalysis; reductive amination

1 引言

手性氮杂环卡宾(NHC)配体作为一类稳定的强 σ 给电子配体在过渡金属催化反应中有着广泛的应用^[1]。1992年,Arduengo等^[2]合成出IMes卡宾配体之后,许多手性NHC配体被设计合成出来,但仅有少部分被称为优势结构配体(Scheme 1, a)^[3]。另外,目前发展的手性配体中,C₂-对称配体仍旧占据多数^[4],而高效的C₁-对称配体则发展较少^[3d,5]。但事实上,C₁-对称结构可以为手性配体提供更精细的电子分布和空间微环境,并且原则上,与C₂-对称的手性配体相比,允许更有效的立体选择性控制。然而,该类配体通常需要从手性原料出发经历多步反应合成^[6],且较难进行结构修饰,这为C₁-对称

手性NHC配体的结构拓展与应用开发带来了挑战。因此,进一步发展合成简便高效、结构灵活多变的新型C₁-对称手性NHC配体是很有必要的。

基于我们在手性二胺钌配合物催化氮杂芳香化合物不对称氢化方面的研究基础^[7],本工作采用不对称催化合成策略^[7c],设计合成了一类C₁-对称的手性NHC配体(Scheme 1, b, c),通过在四氢喹啉环状骨架8-位引入取代基、在环状骨架中引入多个手性中心以及引入大位阻(手性)N-芳基等三个方面构建了一个小型的手性NHC配体库,并且将这一类C₁-对称的手性NHC配体应用于钯催化的 α -芳基化反应和铜催化肉桂酸甲酯的质子硼化反应中,详细研究了手性配体结构与催化性能的关系。

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: weihao@iccas.ac.cn; fanqh@iccas.ac.cn

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

Received June 2, 2023; published July 6, 2023.

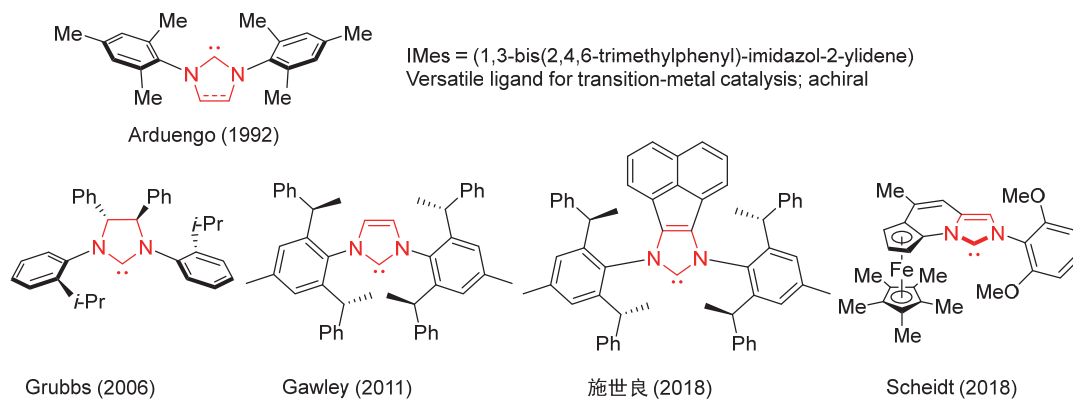
Supporting information for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

Project supported by the National Key R&D Program of China (No. 2021YFA1500200) and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 92056108, 92256303).

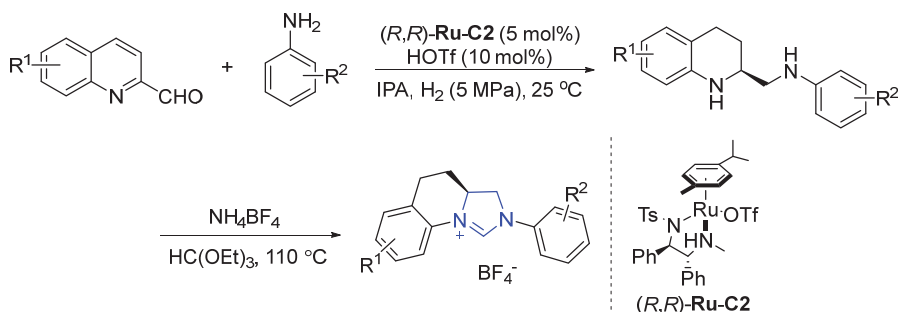
^{*} 庆祝《化学学报》创刊90周年。

项目受国家重点研发计划(No. 2021YFA1500200)和国家自然科学基金(Nos. 92056108, 92256303)资助。

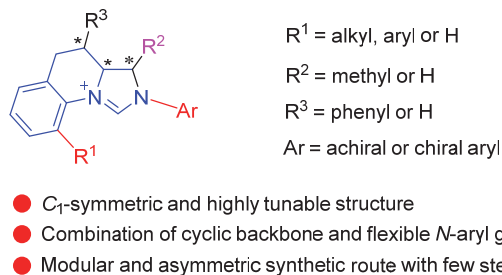
(a) IMes and representative chiral IMes-type ligands:



(b) Our previous work: asymmetric synthetic method for C_1 -symmetric chiral IMes-type ligands



(c) This work: design and systematic synthesis of C_1 -symmetric chiral IMes-type ligands



图式 1 代表性 IMes 型手性配体和 C_1 -对称手性 NHC 配体的设计合成

Scheme 1 Representative IMes-type chiral ligands, design and synthesis of C_1 -symmetric chiral NHC ligands

2 结果与讨论

2.1 含四氢喹啉骨架的手性二胺合成

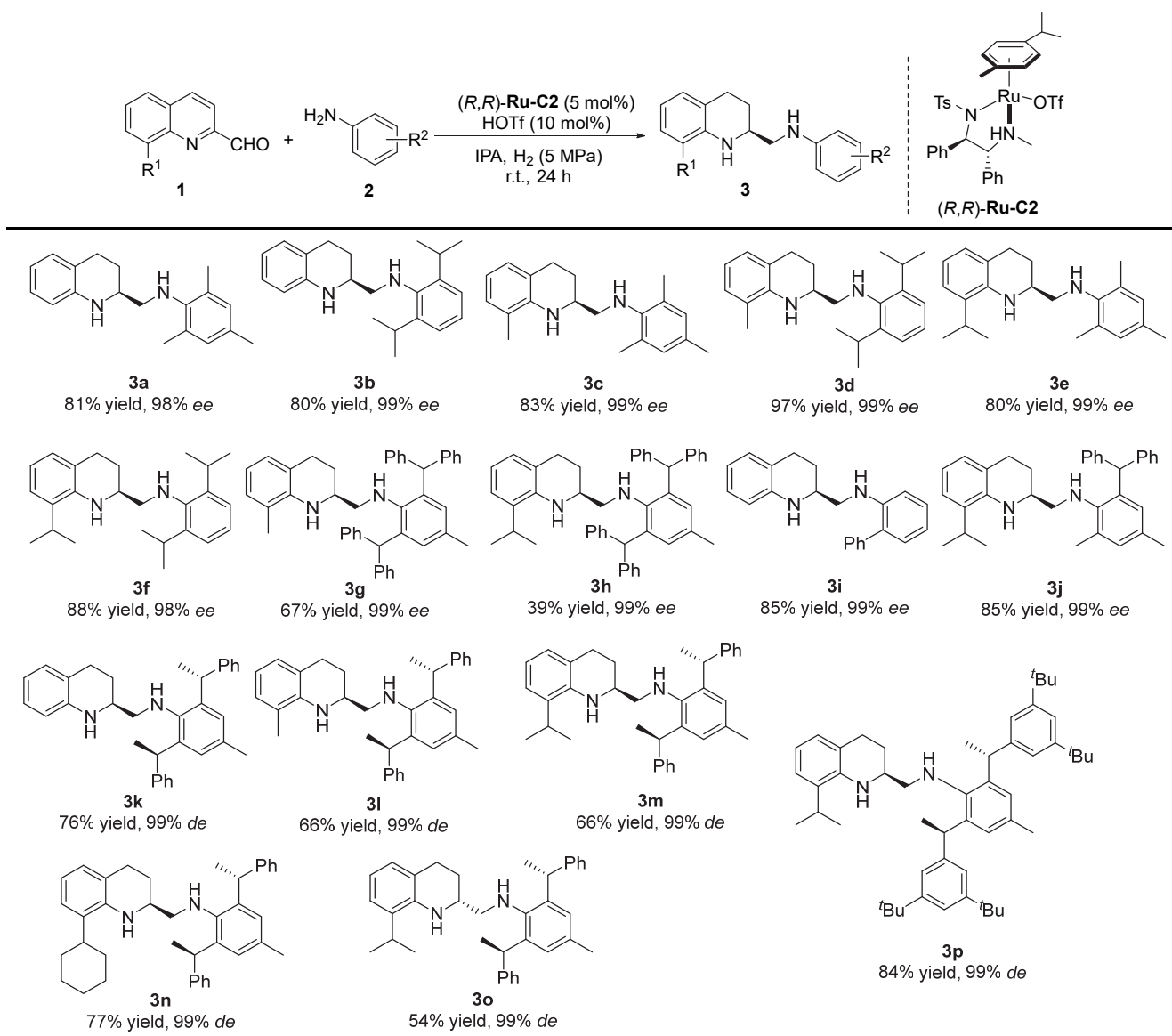
在我们前期报道的最优反应条件下^[7c], 使用 (R,R) -Ru-C2 作为催化剂, 三氟甲磺酸(HOTf)作为添加剂, 异丙醇作为溶剂, 在 5 MPa 的氢气氛围中室温反应 24 h, 完成了系列底物的还原胺化/不对称氢化串联反应. 实验结果表明, 所有前期研究过的底物均可以顺利地进行放大量实验(3a~3f), 并且保持了优秀的对映选择性. 同时, 我们还设计了一些新的底物, 发现在该体系中也具有很好的兼容性, 无论是进一步增大芳胺的位阻(3g~3h), 还是选用非对称结构的大位阻芳胺(3i~

3j), 反应都能以较高的分离产率和优异的对映选择性获得目标手性二胺产物(表 1). 进一步, 我们将手性芳胺作为反应原料, 分别与不同结构的 8-取代喹啉-2-甲醛进行还原胺化/不对称氢化串联反应, 最终能以不错的收率得到手性二胺产物(3k~3o)(表 1). 而我们在上述手性芳胺的骨架上修饰多个大位阻的叔丁基时, 反应依然可以顺利进行(3p).

接下来, 为了进一步拓展手性二胺结构, 我们选择了在前期工作中未曾尝试的 3-苯基喹啉-2-甲醛(1q)和 2,4,6-三甲基苯胺(2a)进行了还原胺化/不对称氢化串联反应. 在前述标准条件下, 反应最终以中等的收率和优秀的立体选择性得到目标产物(见支持信息, Scheme

表1 钌催化还原胺化/不对称氢化串联反应合成手性二胺化合物^a

Table 1 Synthesis of chiral diamine compounds via Ru-catalyzed reductive amination/asymmetric hydrogenation cascade reaction

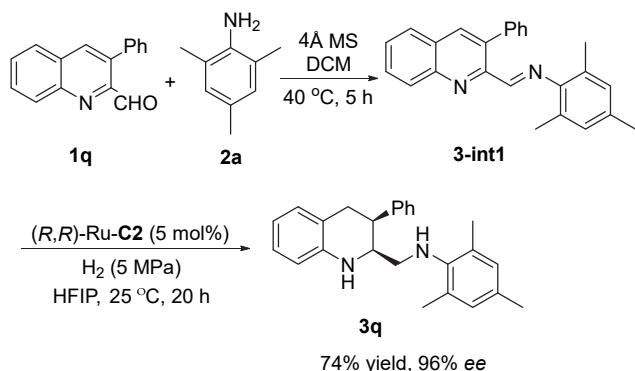


^a Reaction conditions: **1** (1.0 mmol), **2** (1.0 mmol), IPA (3.0 mL), **(R,R)-Ru-C2** (5 mol%), HOTf (10 mol%), H₂ (5 MPa), stirred at 25 °C for 24 h. Yields correspond to isolated products.

S2). 我们观察到反应结束后体系中的喹啉醛已完全转化, 但芳胺有大量剩余, 且生成了大量喹啉醛类底物被全部或部分氢化的副产物. 这说明喹啉 3-位的大位阻取代基会大大降低反应体系中亚胺的生成效率, 继而降低了反应的化学选择性.

为了解决这一问题, 我们先将相关的亚胺底物制备出来, 再对其进行不对称氢化反应研究. 结果发现, 目标产物的收率有了明显的改善(见支持信息, Table S1, Entry 1). 接下来, 为了进一步提升反应的活性, 我们考察了温度和催化剂用量对反应的影响. 实验结果表明, 在增大催化剂的用量并升高反应温度后, 反应收率会显著提升, 但是升高温度会使反应的立体选择性有所下降(见支持信息, Table S1, Entries 2, 4). 此外, 对于预制备

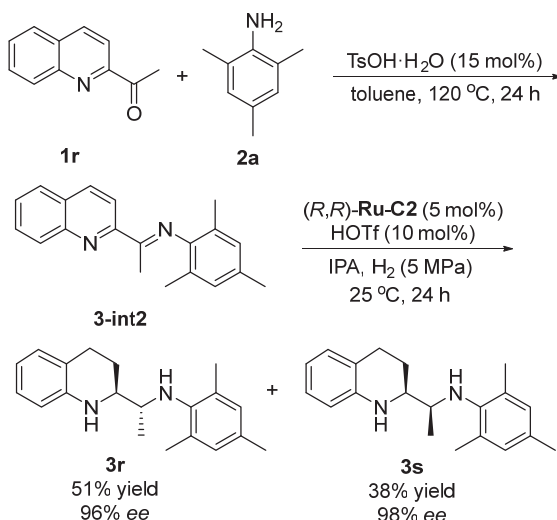
的亚胺底物, 不添加 HOTf 会使反应在保持优秀的对映选择性的基础上取得更高的反应活性. 随后, 为了进一步提高该反应体系的活性和对映选择性, 我们对反应溶剂进行了进一步的筛选. 考虑到提高反应温度会降低反应的对映选择性, 溶剂筛选工作在室温下展开. 筛选结果发现, 氟醇溶剂六氟异丙醇(HFIP)的反应效果最好, 可以将亚胺底物以 99%的核磁收率全部转化为目标产物分子, 且产物的 ee 值能达到 95%. 至此, 我们得到了 3-苯基喹啉-2-甲醛分步还原胺化、不对称氢化反应的最优反应条件(见支持信息, Table S2, Entry 7). 我们在上述最优反应条件下进行了放大量实验, 顺利地得到了相应的手性二胺产物(Scheme 2).



图式 2 3-苯基取代四氢喹啉骨架的手性二胺合成

Scheme 2 Synthesis of chiral diamines with a 3-phenyl-substituted tetrahydroquinoline scaffold

我们继续尝试将喹啉醛底物进一步拓展到喹啉酮, 希望通过喹啉酮与苯胺衍生物的还原胺化/不对称氢化串联反应来制备含多个手性中心的邻二胺及相应的 C_1 -对称手性 NHC 配体. 初步实验结果表明, 由于多引入了一个手性中心, 反应的立体选择性更加难以控制; 且由于酮亚胺的生成活性更低, 反应体系中还存在大量原料酮被还原为醇的副产物, 化学选择性相对较差. 我们将两个底物在 $TsOH \cdot H_2O$ 的促进作用下, 于甲苯中加热回流 24 h, 完成相应亚胺化合物的预制备工作, 以此来解决反应化学选择性较差的难题. 随后, 无需进一步分离纯化, 我们以预制备的亚胺化合物作为反应底物, 对其不对称氢化反应的最优反应条件进行了考察. 最终, 我们选用现有的对映选择性最优的条件(见支持信息, Table S3, 4)制备含多手性中心的邻二胺化合物(**3r**, **3s**), 通过柱层析分离技术得到手性邻二胺产物的两种非对映异构体(Scheme 3).



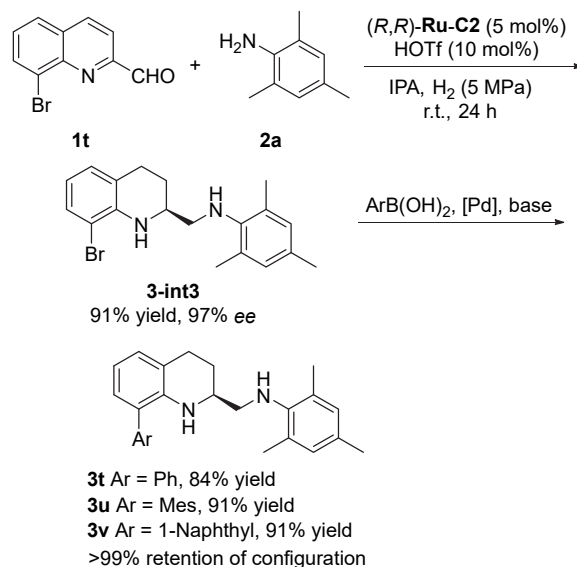
图式 3 基于喹啉酮的手性二胺合成

Scheme 3 Synthesis of chiral diamines based on quinolinone

在上述已合成的手性二胺化合物中, 喹啉骨架的 8-位均是烷基取代的结构, 为了进一步对靠近配位金属中

心的喹啉 8-位进行修饰, 我们设计了另一种合成路线: 以 8-溴喹啉-2-甲醛(**1t**)与大位阻 2,4,6-三甲基苯胺(**2a**)的还原胺化/不对称氢化产物为原料, 通过 Suzuki 偶联反应对喹啉 8-位进行芳基化修饰.

类似地, 我们首先对 8-溴喹啉-2-甲醛(**1t**)与 2,4,6-三甲基苯胺(**2a**)的还原胺化/不对称氢化串联反应进行了放大实验, 在克级规模下以 91%的收率和 97%的 *ee* 值得到相应的手性二胺化合物(**3-int3**). 随后, 我们选择了不同的芳基硼酸进行 Suzuki 偶联反应尝试(Scheme 4). 当我们选择位阻较小的苯基硼酸进行反应时, 反应可以在 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ 的催化下顺利进行. 然而, 当我们换用位阻更大的硼酸底物时, 反应活性会大大降低. 为了解决这一问题, 我们将体系中的膦配体换成给电子能力更强的 $P(t-Bu)_3$ 配体, 发现可以顺利地得到偶联产物. 为了确保 Suzuki 反应的加热条件不会降低喹啉骨架上中心手性的 *ee* 值, 我们通过高效液相色谱(HPLC)对产物(**3t**)的 *ee* 值进行了表征, 结果发现, 其 *ee* 值仍为 97%. 这一实验结果说明, 在 Suzuki 偶联反应的高温条件下, 原料的手性结构可以在产物中得到很好的保持.



图式 4 8-芳基取代四氢喹啉骨架的手性二胺合成

Scheme 4 Synthesis of chiral diamines with an 8-aryl-substituted tetrahydroquinoline scaffold

2.2 含四氢喹啉骨架的手性 NHC 前体的合成

在顺利合成了上述手性二胺化合物后, 我们以原甲酸三乙酯为反应溶剂, 在加入四氟硼酸铵或者氯化铵的条件下, 110 °C 反应 12 h, 完成了 22 个含有手性四氢喹啉骨架的 C_1 -对称 NHC 配体的前体的合成(表 2). 反应结果显示大部分 NHC 配体前体都可以获得较高的收率, 二胺前体的位阻和电性并不会阻碍 NHC 配体前体的合成效率.

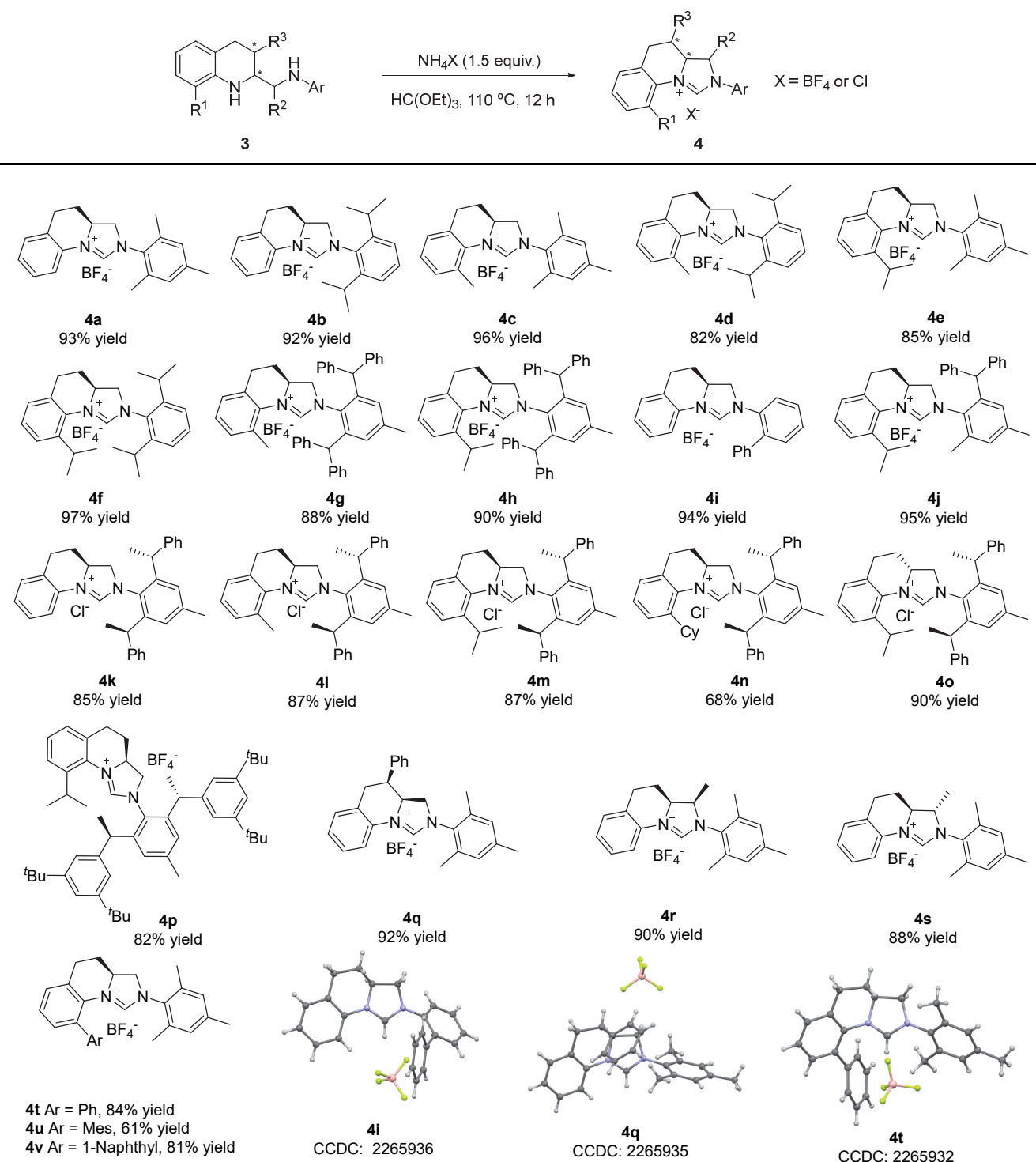
为了对这些配体的结构有一个更直观的了解, 我们尝试对它们进行了单晶培养. 在室温条件下, 我们将氯

仿与正己烷以10/1的体积比混合, 利用挥发法成功得到了**4i**, **4q**和**4t**的单晶结构(表2)。单晶结构显示*N*-苯基邻位的取代基将影响着卡宾配位的位阻环境, 当邻位是苯基取代时, 苯环取代基与卡宾平面成垂直状态(**4i**),

当*N*-苯基取代基的2,6-位为甲基时, 则提供空间位阻, 直接影响着卡宾的配位环境(**4q**)。而喹啉8位增加苯基取代基时, 单晶结构显示进一步限制了卡宾的配位空间(**4t**)。

表2 C_1 -对称手性 NHC 配体前体的不对称合成^a

Table 2 Asymmetric synthesis of C_1 -symmetric chiral precursors of NHC ligands



^a Reaction conditions: substrate **3** (0.5 mmol) and NH_4X ($\text{X} = \text{BF}_4$ or Cl) (1.5 equiv.) in $\text{HC}(\text{OEt})_3$ (1.0 mL) were stirred at 110 °C for 12 h. Yields of isolated products are given.

2.3 钯催化的分子内不对称 α -芳基化反应

为了考察配体的反应性能及构效关系, 我们参考文献条件^[8], 选择化合物 **5** 作为模型底物, 在乙二醇二甲醚中将前述合成的新型 C_1 -对称手性 NHC 配体与醋酸钯、叔丁醇钠作用, 在 60 °C 下反应 24 h, 进行钯催化的分子内不对称 α -芳基化这一模型反应的尝试(表 3)。

首先, 我们考察了配体喹啉骨架 8-位取代基对催化反应效果的影响。结果表明, 当配体喹啉骨架 8-位不含取代基时, 反应产物接近消旋(**4a**, **4b**); 而当配体喹啉 8-位带有烷基取代基时, 产物的对映选择性有所改善, 且该取代基体积越大, 反应的对映选择性越高(**4a** vs **4c** vs

4e 或 **4b** vs **4d** vs **4f**)。这说明, 增大配体喹啉 8-位烷基取代基的位阻有利于提升配体的手性诱导能力。其次, 我们考察了配体 N-取代基侧基对该反应的影响。类似地, 我们发现当增大 N-取代基的位阻, 不论该取代基是否为对称结构, 都可以使反应的对映选择性大幅提升(**4e** vs **4f** vs **4h** vs **4j**)。但是, 我们遗憾地发现: 在配体的喹啉骨架 3-位或者咪唑啉骨架上修饰取代基都不能改善该反应的对映选择性(**4q**~**4s**), 说明这两处的碳中心手性是无法在反应中有效传递到配位金属中心的。

接下来, 我们考察了含 8-芳基取代手性四氢喹啉骨架的 C_1 -对称 NHC 配体在这一模型反应中的表现。按照

表 3 C_1 -对称 NHC 配体在 α -芳基化反应中的应用^aTable 3 Application of C_1 -symmetric NHC ligands in α -arylation reaction

4a 81% yield, 14% ee	4b 98% yield, 6% ee	4c 38% yield, 35% ee	4d 84% yield, 61% ee	4e 96% yield, 46% ee
4f 99% yield, 65% ee	4g 23% yield, 42% ee	4h 85% yield, 72% ee	4i 73% yield, -13% ee	4j 82% yield, 62% ee
4k 91% yield, 4% ee	4l 27% yield, 67% ee	4m 88% yield, 82% ee	4n 99% yield, 74% ee	4o 99% yield, -70% ee
4p 86% yield, 83% ee	4q 82% yield, 5% ee	(<i>R,S</i>)- 4r , 29% yield, 2% ee (<i>S,S</i>)- 4s , 12% yield, 25% ee	4t Ar = Ph, 32% yield, 10% ee 4u Ar = Mes, 82% yield, -28% ee 4v Ar = 1-Naphthyl, 64% yield, 5% ee	

^a Reaction conditions: **5** (0.2 mmol), **L** (10 mol%), Pd(OAc)₂ (10 mol%) and NaOtBu (1.5 equiv.) in dimethoxyethane (DME) (1 mL) were stirred at 60 °C for 24 h. Yields of products were determined by ¹H NMR analysis.

前面得出的结论,我们认为当配体喹啉骨架 8-位的取代基为位阻更大的芳基取代基时,反应的对映选择性应该得到进一步提升.然而,实验结果显示,该类配体会使反应的对映选择性有所下降,甚至当喹啉骨架 8-位的取代基为 2,4,6-三甲基苯基时,产物的绝对构型发生了反转(4t~4v).我们推测存在两种可能的原因:一方面,配体喹啉骨架 8-位取代基的位阻与其手性诱导能力并不是简单的正相关线性关系,还要考虑到反应对催化剂的实际空间结构需求;另一方面,由于该类配体中 8-芳基取代四氢喹啉骨架存在轴手性,该轴手性骨架的构象并不稳定,且与配体手性四氢喹啉骨架存在手性匹配问题,导致产物的对映选择性降低,甚至出现了绝对构型的反转.最后,我们利用这一模型反应,考察了大位阻手性 N-取代基对该类配体手性控制能力的影响.实验结果显示,含手性大位阻 N-芳基取代的配体更适用于这一反应.对于 N-芳基取代的 NHC 配体来说,大位阻芳基骨架上手性元素的引入会显著提高反应的对映选择性(4f vs 4m, 4p),但是,这一过程需要配体喹啉骨架 8-位带有合适位阻的取代基才能实现(4k~4n).此外,当我们将配体四氢喹啉骨架的绝对构型反转时,反应产物的绝对构型同样会发生反转,这说明对于这类含有多个手性中心的 NHC 配体而言,能决定产物绝对构型的关键元素是配体四氢喹啉骨架上的碳中心手性(4m vs

4o).

综合上述三类配体在钯催化分子内 α -芳基化反应中的表现,我们得出以下结论:(1)该类配体四氢喹啉骨架 8-位上的取代基对其手性诱导能力影响很大.对于这一反应而言,8-位为异丙基时效果最好.(2)在配体四氢喹啉骨架 8-位上带有合适取代基的前提下,N-芳基取代基的位阻越大,配体立体控制能力越好,而 N-芳基取代基电性的改变对反应效果没有显著影响.(3)在 N-芳基取代基上添加手性元素可以有效提升配体的手性诱导能力,但最终决定反应产物绝对构型的依旧是配体手性四氢喹啉骨架上碳中心手性的绝对构型.

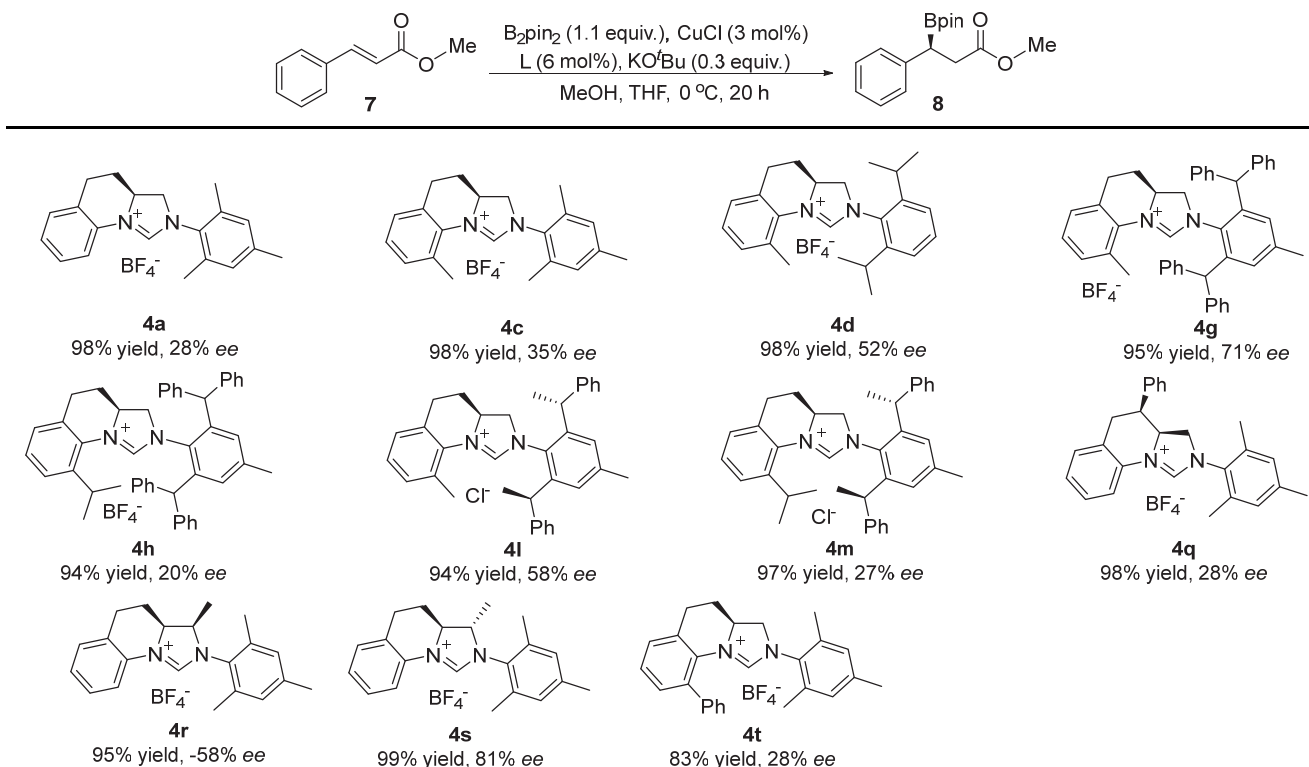
2.4 铜催化肉桂酸甲酯的不对称质子硼化反应

为了进一步探究该类 NHC 配体与不同金属配位后的构效关系,我们继续尝试了第二类模型反应,即铜催化肉桂酸甲酯的质子硼化反应^[9].基于从钯催化 α -芳基化反应中总结出的该类配体的构效关系规律,我们在前述合成的新型 C₁-对称手性 NHC 配体库中选择了部分有代表性的配体,并参考文献条件,将其与氯化亚铜在叔丁醇钾的作用下于四氢呋喃(THF)中预搅,再转移至溶有反应底物、B₂pin₂ 和甲醇的 THF 反应液中,在 0 °C 条件下反应 20 h,进行该模型反应尝试.

首先,我们考察了喹啉骨架结构及非手性 N-取代基对于配体在质子硼化反应中性能的影响(表 4).与钯

表 4 C₁-对称 NHC 配体在质子硼化反应中的应用^a

Table 4 Application of C₁-symmetric NHC ligands in protoboration reaction



^a Reaction conditions: 7 (0.3 mmol), CuCl (3 mol%), L (6 mol%), B₂pin₂ (1.1 equiv.) and KO^tBu (0.3 equiv.) in THF (1 mL) were stirred at 0 °C for 20 h. Yields of products were determined by ¹H NMR analysis.

催化的 α -芳基化反应所表现出来的规律类似, 四氢喹啉骨架 8-位上的取代基对该类配体的手性诱导能力至关重要. 而对于铜催化的质子硼化反应而言, 含 8-位甲基取代四氢喹啉骨架 NHC 配体的催化效果优于 8-位异丙基取代的配体(**4g** vs **4h**, **4l** vs **4m**). 而对于喹啉骨架 3-位或 8-位的修饰依然不会改善催化反应效果(**4q**, **4t**). 不过, 令人惊喜的是, 在钯催化的 α -芳基化反应中表现平平的配体 **4s** 在这一反应中可以以 99% 的收率和 81% 的 *ee* 值得到质子硼化产物. 我们推测可能是对于直线型配位的金属铜来说, 咪唑啉骨架上的甲基靠近 N-取代基, 可以辅助配合物的 C—Cu 键阻碍 N-取代基的旋转, 从而有效地为金属中心提供了更好的手性环境.

接下来, 我们考察了 N-取代基的 NHC 配体在质子硼化反应中的反应效果. 当配体喹啉骨架 8-位是催化效果最好的甲基取代基时, 在 N-取代基上引入不同位阻芳基时发现位阻增大, 可以大幅提升质子硼化反应的对映选择性(**4c** vs **4d**, **4g**, **4l**). 其中 N-取代基位阻最大的 **4g** 可以以 95% 的收率和 71% 的 *ee* 值得到质子硼化目标产物. 最后, 综合上述模型反应的结果, 我们认为该类新型 NHC 配体的立体控制作用主要通过其喹啉骨架 8-位的取代基和 N 原子上的大位阻取代基协同配合来实现的.

3 结论

通过喹啉衍生物的不对称氢化是关键反应, 设计合成了系列 C_1 -对称手性 NHC 配体. 并将合成的手性 NHC 配体应用于钯催化的分子内 α -芳基化反应和铜催化的质子硼化反应, 通过催化反应详细考察了该类配体的化学结构-催化性能关系. 综合两类模型反应的实验结果, 我们认为该类新型手性 NHC 配体有能力与多种过渡金属进行配位, 将在不对称催化领域有着较为广阔的应用前景. 其中, 结合了 8-取代手性四氢喹啉骨架与手性大位阻 N-取代基的 NHC 配体更有可能为反应提供更加精巧的手性口袋^[7e], 从而提升其在不对称催化反应中的手性诱导能力.

4 实验部分

4.1 不对称氢化

在 15 mL 氢化反应试管中加入催化剂(*R,R*)-**Ru-C2** (0.05 mmol, 5 mol%), 添加剂 HOTf (0.1 mmol, 10 mol%), 喹啉 2-甲醛类化合物 **1** (1.0 mmol) 和苯胺类化合物 **2** (1.0 mmol), 随后与高压釜一起进入无水无氧的手套箱中. 向试管中加入经过除水除氧处理的溶剂异丙醇 (3.0 mL), 再将试管装入高压釜中, 关闭反应釜后带出手套箱. 经过五次氢气置换后, 向高压釜中充入 5 MPa H_2 , 并于 25 °C 下搅拌 24 h. 反应完毕于通风橱内缓慢释放高压釜中氢气, 反应混合物旋干溶剂后得到粗产

物, 利用柱层析色谱分离纯化(洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯, $V: V=50:1\sim10:1$)得到纯氢化产物, 对其进行相应的表征.

4.2 钯催化的不对称 α -芳基化反应

在 25 mL 反应管中加入 $Pd(OAc)_2$ (0.02 mmol, 10 mol%), 配体 **L** (0.1 mmol), NaO^tBu (0.3 mmol, 1.5 equiv.), 将反应管带入手套箱中, 加入无水 DME (1 mL), 在氮气氛围下, 室温搅拌 15 min. 随后, 将反应底物 **5** 加入反应体系, 将反应管封闭后带出手套箱, 于 60 °C 反应 24 h. 反应停止后, 冷却至室温, 用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭反应. 反应体系用乙酸乙酯萃取三次, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 然后旋干得到反应粗产品. 通过对反应粗产品的 1H NMR 分析测定反应的收率, 同时通过 HPLC 表征来测定产物的 *ee* 值. 产物绝对构型由与文献报道的该化合物 HPLC 谱图对比确认.

4.3 铜催化的不对称质子硼化反应

在 10 mL 圆底瓶中加入 $CuCl$ (0.009 mmol, 3 mol%), 配体 **L** (0.018 mmol, 6 mol%), KO^tBu (0.09 mmol, 0.3 equiv.), 带入手套箱. 在圆底瓶中加入 0.5 mL THF, 在氮气氛围下室温搅拌 15 min. 同时, 在 25 mL 反应管中加入反应底物 **7** (0.3 mmol), B_2pin_2 (0.33 mmol, 1.1 equiv.), 无水甲醇 0.4 mL 和无水 THF 1 mL, 将该反应体系置换为氮气氛围后降温至 0 °C. 随后, 将圆底瓶中的催化剂预搅体系转移到反应管中, 保持 0 °C 反应 20 h. 反应停止后, 用硅藻土滤去体系中不溶物, 然后旋干得到反应粗产品. 通过对反应粗产品的 1H NMR 分析测定反应的收率, 同时通过高效液相色谱(HPLC)表征来测定产物的 *ee* 值. 产物绝对构型由与文献报道的该化合物 HPLC 谱图对比确认.

References

- [1] (a) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3612. (b) Wang, F.; Liu, L.-J.; Wang, W.; Li, S.; Shi, M. *Coord. Chem. Rev.* **2012**, *256*, 804. (c) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485.
- [2] Arduengo, A. J. III; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530.
- [3] (a) Funk, T. W.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1840. (b) Albright, A.; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19680. (c) Cai, Y.; Yang, X.-T.; Zhang, S.-Q.; Li, F.; Li, Y.-Q.; Ruan, L.-X.; Hong, X.; Shi, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1376. (d) Schwamb, C. B.; Fitzpatrick, K. P.; Brueckner, A. C.; Richardson, H. C.; Cheong, P. H.-Y.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10644.
- [4] (a) Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2805. (b) Seiders, T. J.; Ward, D. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3225. (c) Glorius, F.; Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2704. (d) Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344. (e) Wu, L.; Falivene, L.; Drinkel, E.; Grant, S.; Linden, A.; Cavallo, L.; Dorta, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2870. (f) Wang, Z.-C.; Gao, J.; Cai, Y.; Ye, X.; Shi, S.-L. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 1169.
- [5] Foster, D.; Borhanuddin, S. M.; Dorta, R. *Dalton Trans.* **2021**, *50*, 17467.

- [6] Czerwiński, P. J.; Michalak, M. *Synthesis* **2019**, *51*, 1689.
- [7] (a) Wang, T.; Chen, F.; Qin, J.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7172. (b) Ma, W.; Zhang, J.; Xu, C.; Chen, F.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12891. (c) Chen, Y.; Pan, Y.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16831. (d) Han, J.; Pan, Y.; Hao, W.; Fan, Q.-H. *Synthesis* **2023**, *55*, 2206. (e) Han, J.; He, Y.-M.; Pan, Y.; Li, F.; Li, D.; Hao, W.; Fan, Q.-H. *CCS Chem.* **2023**, DOI: 10.31635/ccschem.023.202302781.
- [8] (a) Lee, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3402. (b) Arao, T.; Kondo, K.; Aoyama, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 1743. (c) Kündig, E. P.; Seidel, T. M.; Jia, Y.-X.; Bernardinelli, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484. (d) Luan, X.; Mariz, R.; Robert, C.; Gatti, M.; Blumentritt, S.; Linden, A.; Dorta, R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5569. (e) Würtz, S.; Lohre, C.; Fröhlich, R.; Bergander, K.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8344. (f) Liu, L.; Ishida, N.; Ashida, S.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1666.
- [9] (a) Lee, J.-E.; Yun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 145. (b) O'Brien, J. M.; Lee, K.-S.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10630. (c) Huang, L.; Cao, Y.; Zhao, M.; Tang, Z.; Sun, Z. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6554. (d) Koppenwallner, M.; Rais, E.; Uzarewicz-Baig, M.; Tabassum, S.; Gilani, M. A.; Wilhelm, R. *Synthesis* **2015**, *47*, 789. (e) Wang, L.; Chen, Z.; Ma, M.; Duan, W.; Song, C.; Ma, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10691. (f) Miwa, Y.; Kamimura, T.; Sato, K.; Shishido, D.; Yoshida, K. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14291. (g) Dahiya, G.; Pappoppula, M.; Aponick, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19604. (h) Xi, L.; Shi, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 1264 (in Chinese). (席龙龙, 史壮志, 有机化学, **2021**, *41*, 1264.)

(Zhao, C.)