钯催化芳基三氟甲磺酸酯与炔烃的不对称 Heck 偶联反应

蔡 援 施世良*

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

Palladium-Catalyzed Asymmetric Heck Coupling of Aryl Triflates and Alkynes

Cai, Yuan Shi, Shi-Liang*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

带有轴手性的联烯化合物是一类重要的合成中间体^[1], 同样存在于各类天然产物和药物中^[2]. 鉴于其重要性, 近二十多年来, 化学家们报道了各种各样的手性联烯合成方法^[3], 包括动力学拆分、不对称去对称化、不对称 Wittig 反应及炔丙基化合物的羧基化等.

另一方面, 炔烃与芳基卤代物的 Heck 反应是构建碳碳键的一个极为重要手段. 然而, 相应的用于合成联烯的炔烃与芳基卤代物的 Heck 反应却发展缓慢 (Scheme 1), 其原因在于: (1) 反应活性低, 即烯基钯物种较难发生 β -H 消除, 尽管邻位带有取代基的芳基卤代物可以一定程度上促进该过程^[4], 但是反应的底物范围受到限制; (2) 化学选择性存在问题, 由于 β -H 消除困难导致烯基钯物种的还原消除相对容易, 从而生成四取代的烯基卤代物^[5]; (3) 由于 β -H 消除困难, 烯基钯物种可能发生质子化生成苯乙烯类化合物; (4) 联烯产物不稳定, 容易进一步异构化生成共轭二烯^[6]或者进一步发生第二次 Heck 反应生成四取代联烯^[7]. 目前通过催化剂的控制只能实现消旋的炔烃 Heck 反应^[8]. 如何实现反应的活性、化学选择性及对映选择性的同时调控得到手性三取代联烯化合物至今未有报道. 为实现该类重要的不对称反应, 新型手性配体和催化剂的发展和应用占有关键的地位.

麻生明^[3]团队长期致力于联烯化学研究, 发展了一系列联烯类化合物的高效合成、转化的方法和策略. 复旦大学张俊良团队^[9]一直致力于一类带有亚磺酰胺片段的手性膦配体 Sadphos 的设计、合成及在重要不对称催化反应中的应用研究 (图 1). 最近, 麻生明和张俊良团队合作成功解决了上述诸多挑战, 报道了 Xu-Phos/Pd 催

图式 1 不对称 Heck 反应合成手性三取代联烯的挑战

Scheme 1 Challenges in asymmetric Heck reaction to chiral trisubstituted allenes

图 1 代表性的带有亚磺酰胺片段的手性膦配体

Figure 1 Representative chiral phosphine ligands with a sulfinamide moiety

化的芳基三氟甲磺酸酯与炔烃的不对称 Heck 反应^[10],

* Corresponding author. E-mail: shiliangshi@sioc.ac.cn. Published online March 10, 2020.

以良好的收率和优秀的对映选择性得到手性的三取代联烯化合物(Scheme 2). 反应具有良好的底物范围(>32个实例), 可以兼容常见的芳基氯、烷基氯、酯基、醛基、酮及保护的胺基等官能团(图2). 另外, 反应可以顺利放大至克级规模, 具有良好的合成应用价值和潜力. 值得一提的是, 轴手性的三取代联烯可通过不同的转化得到中心手性的化合物, 例如手性的 2,5-二氢呋喃和带有 α

图式2 钯催化芳基三氟甲磺酸酯和炔烃的不对称 Heck 偶联反应

Scheme 2 Pd-catalyzed asymmetric Heck coupling of aryl triflates and alkynes

图2 钯催化不对称 Heck 偶联反应合成轴手性联烯
Figure 2 Pd-catalyzed asymmetric Heck coupling for the synthesis of axial chiral allene compounds

手性中心的烯炔(Scheme 3). 此外, 作者对机理进行了研究, 发现不加碱同样可以得到目标产物, 从而排除了碱辅助的不对称去质子化过程.

图式3 轴手性联烯转化为中心手性化合物

Scheme 3 Transformation of axially chiral allene to centrally chiral compounds

总之, 麻生明和张俊良团队发展了一类氮原子上带有大位阻取代基的 Xu-Phos 手性配体, 与钯结合成功实现了简单易得的芳基三氟甲磺酸酯与炔烃的不对称 Heck 偶联反应, 以良好的收率和优秀的对映选择性获得了轴手性三取代联烯产物. 该类轴手性联烯产物可以转化成中心手性的化合物. 该研究为手性联烯的高效合成提供了新途径, 进一步丰富了不对称钯催化偶联化学.

References

- [1] Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074.
- [2] Röder, A. H.; Krause, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.
- [3] Huang, X.; Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1301.
- [4] Art, S.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 823.
- [5] Lee, Y.; Morandi, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6444.
- [6] Crouch, I.; Dreier, T.; Frantz, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6128.
- [7] Fu, C.; Ma, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1605.
- [8] Neff, R.; Frantz, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17428.
- [9] Zhang, Z.; Chen, P.; Li, W.; Niu, Y.; Zhao, X.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4350.
- [10] Zhu, C.; Chu, H.; Li, G.; Ma, S.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19246.

(Lu, Y.)