手性铝配合物远程精准控制镍催化合成手性茚衍生物

王文亮 谢 劲*

(南京大学化学化工学院 南京 210023)

Chiral Al-Complex Remote-Controlled Ni-Catalyzed Enantioselective Construction of Indenes

Wang, Wenliang Xie, Jin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023)

具有全碳取代四级立体中心的手性茚化合物是生物活性分子及有机材料的重要结构基体之一^[1]。目前此类化合物的立体选择性构筑方法主要有两种,一是对茚衍生物的直接不对称官能化(Scheme 1a), Boche-Hoeppe^[2], Jorgensen^[3]和张俊良^[4]等在这方面进行了一系列卓有成效的探索。但由于茚环本身难以制备且茚环具有的刚性以及位阻碳中心使不对称控制较为困难。一些学者另辟蹊径,利用多米诺反应催化苯乙烯合成子与炔烃偶联,在高效构筑茚环的同时引入全碳取代四级立体中心。栾新军^[5]、游书力^[6]以及 Lam^[7]等分别发展了轴手性到中心手性转移(axial-to-central chirality transfer)以及导向的碳氢键活化策略,高效地构建出含全碳取代四级立体中心的手性茚螺环化合物(Scheme 1b)。

南开大学叶萌春课题组此前发展出了锚定催化策略^[8,9],即使用 Ni-P-O-Al 结构基体的催化剂时,作为 Lewis 酸的 Al 可以和底物中的杂原子结合,从而拉近底物与催化中心 Ni 的距离,降低活化能垒,确保反应顺利发生。在这一思想的指导下,叶萌春和彭谦课题组合作创新性地提出是否可以利用手性铝配合物去控制 Ni 催化 C—C 键活化多米诺反应过程,巧妙构筑非螺环茚衍生物^[10]。该反应无需导向基团以及额外氧化剂,并且具有较高的原子利用率。

在条件筛选过程中,作者发现手性单膦、双膦以及此前成功发展的二级膦氧(SPO)配体^[9]均无法获得良好的不对称催化效果(Scheme 2a)。作者认为:单膦配体可以自由旋转,在此体系中无法提供良好的不对称空间环境,导致 ee 值较低;双膦配体使 Ni 配位饱和,阻碍烯烃靠近催化剂,不利于反应发生;而 SPO 配体在与底物

(a) Asymmetric synthesis of indenenes bearing all-carbon quaternary centers

(b) Ring construction: chiral TM-catalyzed domino reaction

图式 1 立体选择性合成含全碳四级立体中心的手性茚化合物: 策略与代表性工作

Scheme 1 Strategies and representative works for stereoselective syntheses of indenenes bearing all-carbon quaternary stereocenters

作用时,会与线型 Ni-CN-Al 物种形成结构张力较大的

* Corresponding author. E-mail: xie@nju.edu.cn. Published online March 28, 2020.

六元环中间体, 因此催化效果也不尽如人意。

图式 2 手性铝控制镍催化立体选择性合成含全碳四级立体中心的手性茚化合物

Scheme 2 Chiral aluminum complex controlled stereoselective synthesis of indenenes bearing all-carbon quaternary stereocenters

基于以上实验结果, 作者非常巧妙地提出把不对称控制因素转移到承担 Lewis 酸作用的 Al 配合物上, 而对产率提升有促进作用的单膦配体只用来调控催化中心的电子及空间性质, 以解决活性与选择性控制难以协调的问题。在进一步条件筛选中, 作者最终发现大位阻 Taddol 配体 L^* 与单膦配体 $(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ 共同使用时可以在常温条件下以较高产率高立体选择性地得到手性茚衍生物(Scheme 2c)。反应普适性较好, 在最佳反应条件下可顺利构建出一系列结构多样的手性茚化合物, ee 值最高可达 98%。未来研究若能解决不对称炔烃的区域选择性问题这一重大挑战, 将推动此策略在手性茚衍生物合成方面的进一步应用。

结合前期文献以及密度泛函(DFT)计算, 作者提出了 Scheme 3 所示机理。计算结果表明, 中间体 **Int1** 通过不可逆的炔烃插入过程得到构象确定的中间体 **Int2**。随后的烯烃插入过程对应的自由能仅为 $1.67\text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, 因此 **Int2** 可快速转化为 **Int3**。这说明反应的立体选择性应该是由 **Int2** 自身结构决定, 而不受传统的炔烃迁移插入

步骤影响。在 **Int2** 中, 底物烯烃部分的 *Re* 面朝向金属催化中心, 从而提供了最终的 *S*-构型产物。最后的还原消除过程是反应的决速步。

图式 3 手性铝控制镍催化多米诺反应构筑手性茚衍生物的可能机理

Scheme 3 Plausible mechanism of chiral indene derivatives constructed by chiral aluminum controlled nickel catalyzed domino reaction

总之, 叶萌春课题组开发了一种手性铝控制镍催化的立体选择性构筑含全碳取代四级立体中心手性茚化合物的方法, 反应条件温和, 底物来源广泛, 原子经济性高。实现立体选择性的关键是手性铝配合物与 Ni 催化反应中心的远程整合, 这一手性控制策略对未来的不对称催化研究有着重要意义。

References

- [1] Prusov, E. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14356.
- [2] Hoppe, I.; Marsch, M.; Harms, K.; Boche, G.; Hoppe, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2158.
- [3] Donslund, B. S.; Nielsen, R. P.; Mønsted, S. M. N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 11124.
- [4] Zhang, J.; Wu, H.-H.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6080.
- [5] Yang, L.; Zheng, H.; Luo, L.; Nan, J.; Liu, J.; Wang, Y.; Luan, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4876.
- [6] Zheng, J.; Wang, S.; Zheng, C.; You, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4880.
- [7] Chidipudi, S. R.; Burns, D. J.; Khan, I.; Lam, H. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13975.
- [8] Wang, Y.; Qi, S.; Luan, Y.; Han, X.; Wang, S.; Chen, H.; Ye, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5360.
- [9] Liu, Q.; Wang, D.; Yang, Z.; Luan, Y.; Yang, J.; Li, J.; Pu, Y.; Ye, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18150.
- [10] Zhang, T.; Luan, Y.; Zhang, S.; Peng, Q.; Ye, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7439.

(Zhao, C.)