基于铑催化的 C—H 键活化/轴手性到中心手性转化策略的螺环构筑

马小军 栾新军*

(西北大学化学与材料科学学院 合成与天然功能分子教育部重点实验室 西安 710127)

Rh(III)-Catalyzed Asymmetric Access to Spirocycles: C—H Activation and Axial-to-Central Chirality Transfer

Ma, Xiaojun Luan, Xinjun*

(Key Laboratory of Synthetic and Natural Functional Molecule of the Ministry of Education, College of Chemistry & Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127)

螺环化合物是一类具有三维立体结构的化合物, 因其优异的光物理性质及光学性质广泛地应用于材料科学领域中, 尤其由萘酚衍生而来的螺环化合物的应用得到了科学家们的广泛研究^[1,2]。随着对螺环化合物的合成需求的增加, 化学家们需要发展快速、高效构建螺环的合成方法。C—H 键活化因其使用简单易得的原料, 且反应过程具有极高的步骤经济性, 已经成为合成高附加值分子的重要手段, 利用 C—H 键活化反应还能够将简单平面的芳香化合物转化为具有三维立体结构的螺环。

轴手性到中心手性转化策略是一种可以高对映选择性地制备含有至少一个手性中心的螺环化合物的方法, 已经得到化学家的广泛关注^[3,4], 但该方法常常需要阻转异构体稳定的轴手性底物(Eq. 1)。对于阻转异构体而言, 只有在室温条件下旋转能垒较大(一般 $\Delta G > 100$ kJ/mol)的阻转异构体才能分离得到, 能垒较小的阻转异构体则容易发生消旋而无法分离, 因此在室温条件下无法分离获得高对映体纯度的亚稳定的阻转异构体。对轴手性到中心手性转化过程来说, 底物中部分对映体纯度的丧失会导致产物对映体纯度的降低。因此对阻转异构体亚稳定的轴手性试剂来说, 实现其轴手性到中心手性的转化面临着巨大的挑战。

近年来, 新发展的手性 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ 催化剂开启了一种

新颖的构建手性联芳基化合物的方法, 其中重氮醌参与构建手性联芳基轴手性试剂的例子仅有两个^[5,6], 反应局限于多取代芳烃的芳基化或者芳烃的去对称化芳基化。除此之外, Lam^[7], You^[8], Waldmann^[9]等利用此类三价铑催化剂以优异的对映选择性实现了不对称[3+2]螺环化反应, 但偶联片段仅适用于炔烃底物。

在已发表的三价铑催化的不对称螺环化反应中, 利用亚稳定的阻转异构体的轴手性试剂的反应很少有人报道。近期, 陕西师范大学化学化工学院李兴伟课题组^[10]提出 C—H 键活化与轴手性到中心手性转移结合的策略, 首先在 C—H 键活化反应中原位生成亚稳定的联芳基轴手性中间体, 继而在氧化剂促进的条件下发生轴手性到中心手性的转移, 实现 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ 催化的不对称[4+1]螺环化反应合成手性硝酮类螺环化合物。

虽然, 中心手性的构建相比于轴手性更容易形成, 但是如果在反应过程中首先通过手性 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ 催化 C—H 键活化构建易于形成的亚稳定的阻转异构体, 而且不进行分离, 直接发生轴手性到中心手性的转化得到目标螺环化合物(Scheme 1), 如果按照设想进行, 就要求第一步反应具有高的对映选择性, 同时生成的中间体被快速地捕获, 进行第二步手性的转移, 这就意味着产生的联芳基化合物具有合适的构象, 确保手性转移能够实现。因此导向基的大小对于反应也是至关重要的, 官能团太小会发生消旋, 太大则无法实现手性转化。

为了验证反应策略的可行性, 作者首先在 $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ 催化条件下, 尝试了含有不同亲核性导向基团(DG)的芳烃和重氮醌类化合物的[4+1]螺环化反应。当使用

* Corresponding author. E-mail: xluan@nwnu.edu.cn. Published online April 24, 2020.

图式2 C—H键活化/轴手性到中心手性转化策略构筑螺环化合物

Scheme 2 C—H activation/chirality transfer strategy to construct spirocycles

N-苯基硝酮(**1a**)时, 能够以良好的反应产率(69%)和中等的对映选择性(61% *ee*)得到目标产物. 通过对反应条件的进一步优化, 作者发现 7-位含有取代基的重氮醌类化合物对反应的对映选择性影响极大. 在最优反应条件下实现了 43 种不同底物的对映选择性[4+1]螺环化反应, 以中等到优秀的产率和优秀的对映选择性得到螺环

化合物, 最高可达 97% *ee*.

最后作者对反应机理进行探究, 在适当修改的反应条件下能够以 25%的产率和 94% *ee* 得到手性的 2-萘酚中间体 **7**, 并且通过加热消旋化实验测得该中间体的旋转能垒, 仅有 102.6 kJ·mol⁻¹, 进一步说明中间体 **7** 的对映异构体的亚稳定性. 接下来的控制实验证明, 反应中存在单电子氧化过程, 同时实验结果也表明 C—H 键活化并非反应的速率控制步骤. 基于对反应机理的探究, 作者提出了两种可能的反应机理: (1) C—H 芳基化-环化-单电子转移氧化过程; (2) 环化-单电子转移氧化的反应过程(Scheme 2).

总之, 李兴伟课题组提出了 C—H 键活化与轴手性到中心手性转移策略, 首先在反应过程中原位产生亚稳定的联芳基轴手性中间体, 然后发生轴手性到中心手性转化, 高对映选择性的构建具有螺环骨架的手性硝酮类化合物. 同时结合实验及理论计算, 证明了该反应策略的可行性, 阐明了反应可能的机理, 为手性螺环化合物的构筑提供了新的途径.

图式2 铑催化的螺环构筑可能的反应机理

Scheme 2 Proposed mechanism for the Rh-catalyzed asymmetric spiroannulation

References

- [1] Han, T.; Yao, Z.; Qiu, Z.; Zhao, Z.; Wu, K.; Wang, J.; Poon, A.; Lam, J.; Tang, B. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5483.
- [2] Hamada, H.; Itabashi, Y.; Shang, R.; Nakamura, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2059.
- [3] Campolo, D.; Gastaldi, S.; Roussel, C.; Bertrand, M. P.; Nechab, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8434.
- [4] Alonso, J. M.; Quirós, M. T.; Muñoz, M. P. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 118.
- [5] Jia, Z.; Merten, C.; Gontla, R.; Daniliuc, C. G.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429.
- [6] Jang, Y.; Wozniak, L.; Pedroni, J.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12901.
- [7] Reddy Chidipudi, S.; Burns, D. J.; Kham, I.; Lam, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 13975.
- [8] Zheng, J.; Wang, S.; Zheng, C.; You, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4880.
- [9] Li, H.; Gontla, R.; Flegel, J.; Merten, C.; Ziegler, S.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 307.
- [10] Kong, L.; Han, X.; Liu, S.; Zou, Y.; Lan, Y.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7188.

(Cheng, F.)