手性多取代环戊二烯配体的合成及应用

梁昊 汪君*

(中山大学化学学院 广州 510275)

Synthesis and Application of Chiral Multisubstituted Cyclopentadienyl Ligands

Liang, Hao Wang, Jun*

(School of Chemistry, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510275)

2012年, Cramer 小组^[1]与 Rovis 和 Ward 小组^[2]几乎同时报道了手性环戊二烯(Cp)铑催化剂可以高效、高对映选择性地实现不对称碳氢键活化反应. 其中, 前者使用的是甘露醇衍生的具有手性骨架的 Cp 铑催化剂, 而后者则是利用生物素(biotin)与亲和素(avidin)的强结合作用, 将非手性五甲基 Cp 铑络合物牢固绑定在人工酶的手性空腔中, 进而形成手性催化剂. 自此, 手性 Cp 金属络合物催化成为科学家们探索不对称碳氢活化的重要策略之一.^[3]

另一方面, Rovis 等^[4]多个研究小组发现, Cp 结构上取代基的电子效应及位阻效应对碳氢活化反应的速率和各种选择性有着显著影响. 因此, 开发手性多取代 Cp 配体对不对称碳氢活化研究具有重要科学意义. 近年来, 科学家们在新型手性 Cp 金属催化剂开发上取得了可喜的进展, 但研究焦点主要集中在手性骨架的创新上, 而对于手性多取代 Cp 配体的合成研究却很少^[5]. 近日, 中国科学院上海有机化学研究所游书力课题组^[6]在该方面取得了重要进展, 实现了手性多取代 Cp 配体的发散性合成, 并将相关 Cp 金属催化剂成功应用于手性异吲哚酮的对映选择性合成中.

如 Scheme 1 所示, 从手性联萘二炔(R)-1 出发, 利用[2+2+1]成环反应^[7]制得了关键手性中间体环戊二烯酮(R)-2. 随后, 使用各种格氏试剂或锂试剂对其羰基进行亲核加成, 便引入了不同的 R² 取代基(如甲基、异丙基和苯基). 而三甲基硅基(TMS)则可方便地转化为不同的 R³ 取代基(如氢或甲基). 待合成得到手性多取代 Cp 配体后, 将其与三氯化铑反应, 可制得相应的铑络合物(R)-Cp^mRh1 ~ (R)-Cp^mRh6. 值得一提的是, 与联萘

Cp 配体的经典合成方法^[8]相比, 该合成策略在 Cp 环的取代基调控方面具有巨大优势, 为合成品种丰富的手性多取代 Cp 配体提供了有效方法.

图式 1 多取代手性环戊二烯铑络合物的合成

Scheme 1 Synthesis of multisubstituted chiral cyclopentadienyl rhodium complexes

随后对上述手性多取代 Cp 催化剂的应用开展了研究, 并实现了第一例苯甲酰胺类底物 **3** 和烯烃 **4** 的高对映选择性碳氢活化[4+1]环化反应, 得到了手性异吲哚酮类化合物 **6** (Scheme 2b). 值得注意的是, 在 CpRh^{III} 催化下, 苯甲酰胺类底物与末端烯烃通常发生[4+2]环化反应生成二氢异喹啉酮 **5** (Scheme 2a)^[1]. 催化剂筛选实验表明(R)-Cp^mRh4 效果最佳. 进一步优化条件后, 他们

* Corresponding author. E-mail: wangjun23@mail.sysu.edu.cn. Published online May 3, 2020.

发现最佳可以 82% 的收率和 90% 的 *ee* 值得到标准产物。底物普适性研究表明, 4-位和 3-位取代的苯乙烯反应效果较好(68%~92% 收率, 89%~93% *ee*), 而 2-位取代的苯乙烯对映选择性较低(89%~91% 收率, 0~31% *ee*)。另外, 酰胺底物的兼容性也较好, 大多能获得 80%~94% 收率和 77%~90% *ee*。当把反应规模扩大到 1.0 mmol(酰胺底物)时, 反应结果与小规模实验时相当(Scheme 2b)。

(a) [4+2]反应 (已有报道)

(b) 不对称[4+1]反应 (游书力课题组)

部分产物示例:

图式 2 手性异吲哚酮的不对称合成

Scheme 2 Asymmetric synthesis of isoindolinones

基于 Scheme 3 所示的同位素示踪实验, 作者提出了可能的催化循环。首先, 铑催化酰胺底物发生 C—H 键活化形成铑杂五元环物种。其次, 烯烃与铑配位并发生迁移插入反应得到铑杂七元环物种。再次, 它经过 β -H 消除和迁移插入反应生成铑杂六元环中间体。最后, 该中间体经过还原消除, N—O 键对铑(I)氧化加成以及质子化生成手性异吲哚酮产物, 同时再生铑催化剂。需要指出的是, 该反应机理明显不同于以往报道的苯甲酰胺类底物与缺电子烯烃[4+1]环化反应所经历的氧化烯基化/麦克尔加成串联反应机理。

图式 3 同位素示踪实验

Scheme 3 Isotope labeling experiment

综上所述, 游书力课题组报道了一种新颖的合成手性 Cp 配体的方法, 特别是为手性多取代 Cp 配体合成提供了新思路和新路径。另外, 他们利用该类手性催化剂首次实现了苯甲酰胺类底物与烯烃的高对映选择性 [4+1] 环化反应, 为手性异吲哚酮的不对称合成提供了新方法。

References

- [1] Ye, B.; Cramer, N. *Science* **2012**, 338, 504.
- [2] Hyster, T. K.; Knörr, L.; Ward, T. R.; Rovis, T. *Science* **2012**, 338, 500.
- [3] Newton, C. G.; Kossler, D.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 3935.
- [4] Piou, T.; Rovis, T. *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 170.
- [5] (a) Smits, G.; Audic, B.; Wodrich, M. D.; Corminboeuf, C.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 7174.
(b) Sun, Y.; Cramer, N. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2981.
- [6] Cui, W.-J.; Wu, Z.-J.; Gu, Q.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 7379.
- [7] Shibata, T.; Yamashita, K.; Takagi, K.; Ohta, T.; Soai, K. *Tetrahedron* **2000**, 56, 9259.
- [8] Ye, B.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 636.

(Cheng, F.)