钯催化炔烃的 Heck 反应制备手性三取代联烯

侯雪龙*

(中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 沪港化学合成联合实验室 上海 200032)

Synthesis of Enantioenriched Trisubstituted Allenes via Pd-Catalyzed Heck Reaction of Alkynes

Hou, Xuelong*

(State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai-Hong Kong Joint Laboratory in Chemical Synthesis, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

联烯是很重要的合成砌块, 其结构也存在于很多天然产物中. 轴手性的联烯在转化的过程中会将轴手性转化为手性, 这为一些特定结构的手性分子合成提供了有效途径. 由此光学活性联烯的合成受到人们广泛关注^[1].

在烯炔合成中具有广泛应用的 Heck 反应也可使用炔烃为原料而生成联烯化合物. 早在 1989 年, Heck 小组^[2]利用芳基卤化物与炔烃反应生成三取代联烯, 但产率非常低(Scheme 1a). 这是由于反应中间体烯基钯发生 β -H 消除远比烷基钯要困难得多, 也由于反应过程中可能有烯基钯中间体碳卤化反应, 以及联烯产物进一步发生氢钯化 β -H 消除生成 1,3-共轭二烯产物或与卤代物发生 Heck 反应生成烯炔等副反应^[3]. 1997 年 Miura 等^[4]发现邻位取代基与烯基钯中心存在一定斥力, 使得 C—Pd 键发生一定程度的扭转, 有利于 β -H 消除, 从而在较高温度下反应(130 °C), 产率较高(Scheme 1b). 2010 年 Hamblett 等^[5]通过调控配体选择地生成联烯或者共轭二烯, 实现了分子内芳基氯化物与炔烃的 Heck 型反应, 在对烯基钯 β -H 消除方面没有很好地改善, 反应同样需要 140 °C 的高温(Scheme 1c). 2014 年, Larini 和 Jazzar 等^[6]利用新合成的芳基邻位连有位阻较大的 DFOTP 配体, 实现了芳基溴化物和炔烃的反应, 且底物范围不再局限于邻位有取代的溴化物(Scheme 1d). 理论计算发现, 碱辅助去质子化在能量上比烯基钯直接 β -H 消除更

有利. 2018 年 Frantz 小组^[7]以位阻较大的膦配体及水溶性的二亚苄基丙酮(dba)配体, 生成 Pd(0)催化剂 Bobcat, 在温和条件下实现了三氟甲磺酸芳酯与炔烃之间的 Heck 反应, 底物范围不局限于邻位取代芳基化合物, 但炔烃方面 1-芳基-1-烷基炔则不能反应(Scheme 1e). 2019 年, 程国林小组^[8]用邻位取代的芳基碘化物与 1-芳基-1-烷基炔反应, 实现了区域选择性的碳钯化反应, 生成了三取代联烯, 但是底物受限于邻位有取代基的芳基化合物, 且产率不高(Scheme 1f). 尽管如此, 通过炔烃的不对称 Heck 反应生成多取代手性联烯仍然未知, 也是这一领域一个很大的挑战.

最近, 张俊良和麻生明小组^[9]通过调节他们发展的 Xu-phos 配体中 N 上取代基的立体位阻, 成功实现了钯催化下 ArOTf 与炔烃的不对称 Heck 反应, 反应在 65 °C 下即可进行, 各种取代类型的芳基试剂都适用于这一反应, 以良好的收率和良好的对映选择性得到了三取代联烯化合物. 反应可以放大到克级规模. 他们通过等物质的量实验排除了碱促进不对称去质子化的可能, 这也表明 Xu-phos 配体确实有利于烯基钯中间体的 β -H 消除.

这个结果首次实现了过渡金属催化下炔烃的不对称 Heck 反应, 代表了过渡金属催化 Heck 反应的一个重要突破, 也是光学活性联烯合成的一个重大进展, 在光学活性联烯的合成, 不对称催化及金属有机化学等方面均具有很重要的意义和价值.

* Corresponding author. E-mail: xlhou@sioc.ac.cn. Published online March 21, 2020.

图式 1 钯催化芳基化合物与炔烃的 Heck 反应

Scheme 1 Pd-catalyzed Heck reactions of aryl derivatives with alkynes

图式 2 钯催化 ArOTf 与炔烃的不对称 Heck 反应

Scheme 2 Pd-catalyzed asymmetric Heck reaction of ArOTf with alkynes

References

- [1] Huang, X.; Ma, S. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 1301.
- [2] Tao, W.; Silverberg, L.; Rheingold, A.; Heck, R. *Organometallics* **1989**, *8*, 2550.
- [3] (a) Lee, Y.; Morandi, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6444.
(b) Crouch, I.; Dreier, T.; Frantz, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 61282.
(c) Knoke, M.; Meijere, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2259.
- [4] Art, S.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 823.
- [5] Chapman, L.; Adams, B.; Kliman, L.; Makriyannis, A.; Hamblett C. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1517.
- [6] Nella, N.; Parker, E.; Hitce, J.; Larini, P.; Jazzar, R.; Baudoin, O. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13272.
- [7] Neff, R.; Frantz, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17428.
- [8] Lv, W.; Chen, Y.; Zhao, Z.; Wen, S.; Cheng, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7795.
- [9] Zhu, C.; Chu, H.; Li, G.; Ma, S.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 19246.

(Cheng, F.)