手性订制: 立体发散的 Pd/Cu 双金属催化动态动力学不对称转化

王娅宁 罗三中*

(清华大学化学系 基础分子科学中心 北京 100084)

Chirality Tailor: Stereodivergent Pd/Cu Dual Metal Catalysis for the Dynamic Kinetic Asymmetric Transformation

Wang, Ya'ning Luo, Sanzhong*

(Center of Basic Molecular Science, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084)

消旋体的拆分与转化是手性合成化学持续不变的主题。传统的动力学拆分理论上只能得到 50% 的目标手性化合物, 原子经济性较差; 而随后发展的动态动力学拆分引入底物快速消旋化过程, 理论上能够以 100% 产率获得目标手性化合物, 但该策略受限特定的官能团转化, 适用性有限。新近发展的动态动力学不对称转化 (DyKAT) 为消旋化合物的手性转化提供了理想选择。该策略中底物消旋化和产物形成同时受催化剂调控, 只要消旋化速度 (k) 远大于产物形成速度 (k_p) (Scheme 1, 1), 就可将外消旋化的底物转化为单一的手性产物, 具有优越的反应经济性和底物适用性, 因而备受化学家们的青睐, 成为催化不对称合成中的一类重要反应类型。

1999 年, Trost 等^[1]首次在不称烯丙基烷基化反应中报道提出了这一不对称催化策略。自此以后, DyKAT 策略在不称烯丙基烷基化反应 (AAA) 中以及其他类不对称催化反应中得到了极大的拓展。作为一类重要的 C—C 键形成反应, AAA 反应中常用单取代的烯丙基酯和对称的 1,3-二取代烯丙基酯作为烯丙基给体。由于存在选择性调控的难题, 非对称 1,3-二取代烯丙基酯的 AAA 反应仍面临着诸多挑战。近年来, 化学家们通过 DyKAT 过程相继实现了非对称 1,3-取代烯丙基酯类底物的不对称烷基化反应^[2-3], 这些反应都只涉及非手性的亲核试剂 (Scheme 1, 2a), 生成单一的手性中心。最近, 上海交通大学化学化工学院张万斌课题组与中国科学院成都生物研究所廖健课题组合作, 使用 Pd/Cu 双金属催化策略, 成功实现了 1,3-非对称二取代烯丙基酯与取代甘氨酸酯的不对称烯丙基烷基化反应, 首次通过 DyKAT 过程实现了连续手性中心的构建^[4] (Scheme 1, 2b)。更重要的是, 通

1. Dynamic kinetic asymmetric transformations (DyKAT)

2. DyKAT of asymmetric allylic alkylation (AAA)

(b)

Zhang and Liao's work:

图式 1 基于不对称烯丙基烷基化反应的动态动力学不对称转化

Scheme 1 DyKAT of asymmetric allylic alkylation

* Corresponding author. E-mail: luosz@tsinghua.edu.cn. Published online May 20, 2020.

过改变手性配体的构型, 可以高立体选择性地单一生成 4 种可能立体异构体中的任一异构体。

此前, 张万斌团队围绕双金属协同催化体系开展了一系列的研究工作。2016 年, 该研究团队^[5]报道了基于 Ir/Zn 手性双金属催化羟基酮的立体发散性烯丙基化反应。2017 年, 他们^[6]又开发了 Pd/Cu 双金属协同催化体系, 并使用单取代烯丙基酯将其用于氨基酸和寡肽的不对称烯丙基化修饰。随后, 该团队^[7,8]又成功开发了 Ir/Cu 双金属协同催化体系, 实现了氨基酸酯的立体发散性合成。2019 年, 资伟伟课题组^[9]使用 Pd/Cu 双金属催化策略实现了 1,3-二烯与亚胺酯的立体发散性偶联。在本研究中, 张万斌和廖健合作进一步将反应拓展到消旋的 1,3-非对称取代烯丙基酯类, 挑战消旋底物的动态动力学不对称催化转化。根据底物和催化剂手性的匹配性, 消旋烯丙基酯会生成两种非对映异构的 π -烯丙基金属中间体。在本研究中, 底物与金属 Pd 络合物作用, 构型翻转生成一对非对映异构的 π -烯丙基钯中间体(Scheme 2, A 和 B), 只有当 A/B 可快速互变, 才有可能通过 DyKAT 实现高效的立体控制(Scheme 2)。该团队使用的 Pd/Cu 双金属催化体系中, Cu 催化体系参与形成金属整合的类亚胺叶立德中间体。一方面可调控该中间体的亲核活性, 使之与 Pd 中间体活性匹配, 满足 DyKAT 的动力学要求, 通过外层(out-sphere)机制实现 C—C 键形成; 另一方面可调控外层(out-sphere)进攻时中间体的面选择

性, 进而控制立体中心的构型。最终通过排列组合双金属体系不同构型的手性配体, 可实现目标产物的立体发散性合成, 高选择性地得到任一立体异构体(Scheme 2)。

作者通过筛选得到了的手性配体 **L₁** 和 **L₂** 分别作为 Pd 和 Cu 最优配体。前者是廖健研究员团队开发的手性 P,S 配体(Scheme 2)^[10]。反应中, 作者将金属催化剂与其相应配体分别预先混合再合并使用, 以解决金属中心与配体的竞争性络合问题, 在实验中取得了优异的结果(Scheme 3)。考虑到配体 **L₁**/**L₂** 的类似性, 这一结果的取得令人叹为观止。控制实验表明, 双金属协同作用, 二者缺一不可。当只用一种金属催化剂时, 反应均无法顺利进行。在最优条件下, 通过更改 **L₁** 和 **L₂** 的构型, 作者实现了对目标产物的立体发散性合成, 高产率、高立体选择性的得到产物的所有四种立体异构体(Scheme 3)。该反应还可适用于不同取代的席夫碱底物以及 1,3-非对称取代的烯丙基醋酸酯。立体发散性合成也具有相当的普适性, 可适用于多种不同结构的烯丙基底物和氨基酸席夫碱底物。

张万斌和廖健团队的工作成功实现了立体发散的 DyKAT 反应, 展示了双手性金属催化体系的精妙组合, 解决了外消旋 1,3-二取代烯丙基酯 AAA 反应的难题, 可高产率和高立体选择性地获得手性 α,α -双取代的 α -氨基酸。该反应通过 DyKAT 过程立体选择性构筑相邻手性中心, 对发展类似手性催化反应具有重要借鉴意义。

图式 2 DyKAT 中 Pd/Cu 双金属催化策略
 Scheme 2 Pd/Cu bimetallic catalytic strategy in DyK

Stereodivergent synthesis:

Selected examples:

图式 3 立体发散合成和底物展示

Scheme 3 Illustrations of the stereodivergent synthesis and scope of substrates

References

- [1] Trost, B. M.; Patterson, D. E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10834.
- [2] Kukkadapu, K. K.; Ouach, A.; Lozano, P.; Vaultier, M.; Pucheault, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4132.
- [3] Du, L.; Cao, P.; Xing, J.; Lou, Y.; Jiang, L.; Li, L.; Liao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4207.
- [4] He, R.; Huo, X.; Zhao, L.; Wang, F.; Jiang, L.; Liao, J. Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8097.
- [5] Huo, X.; He, R.; Zhang, X.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11093.
- [6] Huo, X.; He, R.; Fu, J.; Zhang, J.; Yang, G.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9819.
- [7] Huo, X.; Zhang, J.; Fu, J.; He, R.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **20018**, *140*, 2080.
- [8] Wei, L.; Zhu, Q.; Xu, S.-M.; Chang, X.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1508.
- [9] Zhang, Q.; Yu, H.; Shen, L.; Tang, T.; Dong, D.; Chai, W.; Zi, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14554.
- [10] Du, L.; Cao, P.; Xing, J.; Lou, Y.; Jiang, L.; Liao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 420.

(Sun, H.)