镍催化的丙二腈类化合物的去对称化构建含氰基取代
全碳季碳手性中心的环状烯基酮

周 锋 周 剑*

(华东师范大学化学与分子工程学院 上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室 上海 200062)

Ni-Catalyzed Desymmetrization of Malononitriles to Cycloenones with
a Nitrile-Containing All-Carbon Quaternary Center

Zhou, Feng Zhou, Jian*

(Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Processes, School of Chemistry and
Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062)

氰基是一类重要的药效基团,其生物兼容性和新陈代谢稳定性,有利于药物分子与受体间的极性、氢键等相互作用,同时能够改善分子的毒理学性能,在药学研究中具有重要应用价值^[1]。氰基取代的全碳季碳手性中心在天然产物和生物活性分子中广泛存在,该类结构单元能够有效防止氰基 α -碳的氧化,进而避免有毒氰化物的释放^[2]。此外,氰基是有机合成中最为重要的官能团之一,能够方便地转化为羧酸、醛、胺等多种基团。因此,发展不对称催化的方法,高立体选择性地构建含氰基取代的全碳季碳手性中心具有重要意义。

去对称化反应是构建季碳手性中心最为直接的方法之一^[3]。但基于方便易得的 α,α -双取代丙二腈的去对称化来构建含氰基取代季碳手性中心的研究却鲜有报道^[4]。这主要是因为直线型的氰基空间位阻小,且容易与过渡金属配位使催化剂中毒,要区分两个氰基获得理想的立体选择性具有很大的挑战;同时,在过渡金属催化剂或有机金属试剂存在下,容易发生氰基的脱除反应^[5]。

最近,武汉大学化学与分子科学学院刘文博课题组利用手性镍催化,从炔基取代的丙二腈与芳基硼酸出发,经分子间芳基硼酸对炔烃的加成反应,烯基镍异构化,以及所得丙二腈中间体的分子内去对称化加成反应,成功地实现了含氰基取代季碳手性中心的环状烯基酮的高立体选择性合成^[6]。

作者经过系统的条件筛选发现,手性 PHOX 配体明显优于手性双膦配体 QuinoxP*或双氮配体 PyOx,其与

Ni(OTf)₂形成的络合物能够顺利催化反应取得高达 89% 的产率和 90% 的 *ee* 值(Scheme 1)。值得一提的是,水对该反应有着至关重要的作用,无水的条件下反应不能发生。在最优的反应条件下,作者对底物范围进行了考察,结果表明反应具有很好的底物普适性,对于富电子和缺电子的芳基硼酸,以及各种类型的炔基取代丙二腈均能够以较好的收率和对映选择性得到含氰基取代季碳手性中心的环己烯酮或环戊烯酮类化合物(Scheme 1)。针对七元环类似物的合成进行研究时发现,相同条件下能够以 98% 的 *ee* 值得到系列环状烯基亚胺,其在酸性条件下可顺利水解为相应的烯基酮。反应可顺利实现克级规模制备,且所得手性环己烯酮能容易地进行系列转化,充分说明了该反应在有机合成中的重要应用价值。

为了进一步了解反应机理,作者做了一系列对照实验,并通过 ¹³C 动力学同位素效应(Kinetic isotope effect, KIE)和 ³¹P NMR 对反应过程进行了研究,最终提出了如 Scheme 2 所示的可能催化循环。首先在水的作用下芳基硼酸与现场产生的手性镍催化剂发生金属交换产生芳基镍中间体 **II**,随后与镍配位的炔基插入到 C—Ni 键得到顺式的烯基镍络合物 **III**,其能够可逆地异构化为反式的烯基镍物种 **IV**,之后对其中一个氰基的分子内选择性加成得到环状亚胺中间体 **V**,最后经质子化再生催化剂,所得环状烯基亚胺经水解得到手性烯基酮。其中对氰基的选择性加成不仅是反应的对映选择性决定步骤,同时可能是反应的决速步。

总之,刘文博课题组基于手性镍催化的炔基加成/

* Corresponding author. E-mail: jzhou@chem.ecnu.edu.cn. Published online June 9, 2020.

图式 1 代表性手性配体和代表性底物
Scheme 1 Representative chiral ligand and substrates

图式 2 可能的催化循环
Scheme 2 Postulated catalytic cycle

分子内环化串联反应策略, 成功实现了含氰基取代季碳手性中心的环状烯基酮类化合物的合成. 手性 PHOX/ $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ 络合物能够很好地催化 α,α -双取代丙二腈的去

对称化反应, 取得良好的收率和中等到良好的对映选择性. 反应具有广谱的底物普适性和良好的官能团兼容性, 为氰基取代季碳手性中心的高立体选择性构建提供了新的有效方法.

References

- (a) Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L.; Shook, B. J. *Med. Chem.* **2010**, *53*, 7902.
(b) Michel, J.; Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15403.
- (a) Wang, Y.; Du, Y.; Huang, N. *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 2713.
(b) Hideji, T.; Kazuo, H. *Toxicol. Lett.* **1984**, *22*, 267.
- (a) Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474.
(b) Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330.
- (a) Tanaka, K.; Suzuki, N.; Nishida, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3917.
(b) Kamezaki, S.; Akiyama, S.; Kayaki, Y.; Kuwata, S.; Ikariya, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1169.
(c) Wu, W.-B.; Yu, J.-S.; Zhou, J. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 7668.
- (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, New York, **1994**, p 696.
(b) Alazet, S.; West, M. S.; Patel, P.; Rousseaux, S. A. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 10300.
- Lu, Z.; Hu, X.-D.; Zhang, H.; Zhang, X.-W.; Cai, J.; Usman, M.; Cong, H.; Liu, W.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16, 7328.

(Sun, H.)