二聚锰络合物催化的选择性内炔氢芳基化反应

刘旭芳 刘 强*

(清华大学化学系 基础分子科学中心 北京 100084)

A Highly Efficient Dimeric Manganese-Catalyzed Selective Hydroarylation of Internal Alkynes

Liu, Xufang Liu, Qiang*

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

过渡金属催化的内炔氢官能团化反应是合成多取代烯烃分子的一种重要方法, 实现化学选择性、区域选择性以及立体选择性的协同控制是其中的难点所在^[1]. 芳基硼酸试剂因其商业可得以及易于操作等特性, 已经被广泛应用于炔氢芳基化反应(Scheme 1a). 目前, 通过采用电子效应或者导向基团策略, 利用钯^[2]、铑^[3]、铜^[4]、镍^[5]等催化剂均可以实现该反应转化. 然而, 这些金属的高反应活性在一定程度上降低了反应的化学选择性. 此外, 导向基团的引入以及移除通常需要多步的分离纯化过程, 从而导致此类反应效率较低, 原子经济性较差.

γ -芳基取代的三级烯丙基醇化合物是一类重要的有机合成砌块, 并且普遍存在于众多生物活性分子中. 然而, 对于此类化合物的高效合成方法却鲜有报道. 因此, 南京大学化学化工学院谢劲课题组设想通过大位阻的三级炔丙基醇与芳基硼酸的 γ -选择性氢芳基化反应实现目标分子的高效直接构建.

锰元素是地壳中储量第三的丰产过渡金属元素, 由于其毒性低、官能团兼容性好, 金属锰配合物已被广泛用于催化芳炔导向碳氢键活化-炔氢芳基化反应^[6]. 而利用芳基硼酸试剂替代含有导向基团的芳炔底物可以进一步拓展芳基化产物类型. 此前, 谢劲团队报道了锰催化的芳基硼酸与炔丙基醇的 β -选择性氢芳基化反应^[7](Scheme 1b). 然而, 该反应体系仅适用于空间位阻较小的炔丙基醇底物, 并且反应的区域选择性极大地受限于取代基的电子效应. 最近, 谢劲课题组提出了一类“双重控制”策略, 结合立体位阻效应以及羟基导向作用, 成功实现了锰催化的炔丙基醇的 γ -选择性氢芳基

化反应^[8].

(a) The current status of transition metal-catalyzed hydroarylation

major challenges: chemo-, regio- and stereo-selectivity

(b) Previous work: β -selective hydroarylation of propargyl alcohols (c) This work: γ -selective hydroarylation of bulky propargyl alcohols

图式 1 过渡金属催化的内炔氢芳基化反应

Scheme 1 Transition metal-catalyzed hydroarylation of internal alkynes

* Corresponding author. E-mail: qiang_liu@mail.tsinghua.edu.cn. Published online August 3, 2020.

如 Scheme 1c 所示, θ 夹角越小, γ 选择性越高, 当底物分子中引入三级醇结构时, 仅获得 γ -芳基化产物, 而不含有羟基的大位阻炔底物则完全没有反应活性, 由此可以说明“位阻因素”和“羟基配位”对于反应的高 γ 选择性控制缺一不可.

使用二聚 $\text{Mn}_2(\text{CO})_8\text{Br}_2$ (5 mol%)作为催化剂前体, 加入 2.5 equiv. KHCO_3 以及 10 equiv. H_2O , 在空气条件下可顺利实现一系列 γ -芳基-三级烯丙基醇类化合物的高化学选择性、区域选择性以及立体选择性合成 (Scheme 2). 该催化反应体系对于各类取代内炔及芳基

图式 2 内炔及芳基硼酸底物拓展

Scheme 2 Substrate scope of internal alkynes and aryl acids

硼酸均体现出广泛的底物适用性, 共计合成超过 90 个

氢芳基化目标产物分子, 产率最高可达 95%. 值得一提的是, 反应的选择性控制并不依赖于底物中取代基团的“电子效应”, 脂肪族以及芳香族炔烃均可兼容.

此外, 作者也开展了相关的合成应用研究, 利用锰催化 γ -氢芳基化反应策略, 通过 4 步反应即可实现降血脂活性药物 Bervastatin 的高效合成(Scheme 3).

图式 3 药物分子合成

Scheme 3 Synthesis of drug molecule bervastatin

综上所述, 谢劲课题组发展了首例锰催化的大位阻炔丙基醇的 γ -选择性氢芳基化反应, 为一系列 γ -芳基-三级烯丙基醇类化合物的高效合成提供了新的方法和思路. 该策略的发展对于取代烯烃合成以及药物分子的研发具有重要启发意义与应用价值.

References

- [1] (a) Robbins, D. W.; Hartwig, J. F. *Science* **2011**, 333, 1423.
- [2] (a) Oh, C. H.; Jung, H. H.; Kim, K. S.; Kim, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 805.
(b) Liu, Z.; Derosa, J.; Engle, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 13076.
- [3] Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 169.
- [4] Yamamoto, Y.; Kirai, N.; Harada, Y. *Chem. Commun.* **2008**, 2010.
- [5] Hari Babu, M.; Ranjith Kumar, G.; Kant, R.; Sridhar Reddy, M. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3894.
- [6] Hammarback, L. A.; Clark, I. P.; Sazanovich, I. V.; Towrie, M.; Robinson, A.; Clarke, F.; Meyer, S.; Fairlamb, I. J. S.; Lynam, J. M. *Nat. Catal.* **2018**, 1, 830.
- [7] Yan, Z.; Yuan, X.-A.; Zhao, Y.; Zhu, C.; Xie, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 12906.
- [8] Pang, Y.; Liu, G.; Huang, C.; Yuan, X. A.; Li, W.; Xie, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 12789.

(Li, L.)