自由基接力铜催化不对称苄位碳氢键炔基化反应

刘心元*

(南方科技大学化学系 广东深圳 518055)

Enantioselective Copper-Catalyzed Alkynylation of Benzylic C—H Bonds via Radical Relay

Liu, Xinyuan*

(Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)

光学纯的炔丙基化合物广泛地存在于天然产物和活性药物分子中,同时炔烃官能团在合成化学中有着非常丰富的转化,如炔烃可选择性还原转化成相应的烯烃和烷烃,还可以氧化成羧酸,此外炔烃在点击化学中也有广泛应用等,因此如何合成光学纯的炔烃类化合物一直是化学家关注的热点.在众多方案中,从碳氢底物出发,直接通过碳氢键的不对称炔基化来实现这一转化具有非常高的效率,一直是合成化学的热点.

2004年,李朝军课题组^[1]通过发展交叉脱氢偶联策略,首次实现了四氢异喹啉氮原子邻位碳氢键不对称炔基化反应,反应涉及碳氢键的氧化和原位生成的亚胺正离子中间体与手性炔基铜亲核试剂的不对称加成反应.随后多种不对称催化体系先后被报道,但反应底物均局限于四氢异喹啉或氮原子上芳基保护的甘氨酸酯类底物.最近,史炳峰课题组^[2]通过利用手性联萘二酚配体和2-(吡啶-2-基)异丙胺(PIP)辅助基团的共同作用,实现了二价钯催化的C(sp³)—H的不对称炔基化反应,其关键反应经历金属钯对C(sp³)—H的不对称活化过程.值得一提的是,近期刘心元课题组^[3]利用一价铜与手性阴离子配体协同催化的策略,开发了一系列自由基参与的不对称反应,从末端炔烃出发构建了一系列手性炔基化合物.

刘国生课题组^[4]长期致力于自由基不对称化学的研究,他们发现手性二价铜物种可以选择性地捕捉苄位自由基,并以很高的对映体选择性成键;通过发展铜催化自由基接力策略,该课题组成功地实现了苄位及烯丙位碳氢键的不对称氰化和芳基化等反应;另外,他们^[5]还发展了烯烃的不对称炔基化反应,在此基础上,通过发

展新Box配体和氮自由基前体,实现了苄位碳氢键的直接不对称炔基化反应,高对映体选择性地得到手性炔烃类化合物;与林振阳课题组^[6]合作展开密度泛函(DFT)计算研究,结果表明二价炔基铜物种与苄位自由基反应经历三价铜过渡态的内核(innersphere)反应机制.

作者选用 α -乙基萘和三甲氧基[(三甲基硅基)乙炔基]硅烷(**2a**)为反应底物进行条件筛选发现,CuI和Box配体**L1**为催化体系,修饰的N-氟代双芳基磺酰胺(NSFI-2)为氮自由基前体,无水碳酸钠为碱,在1,2,4,5-F₄C₆H₂和二甲基乙酰胺(DMAc)(V:V=4:1)的混合溶剂中,以89%的产率和93% ee值得到目标产物.值得注意的是,DMAc作为助溶剂非常关键,一方面可以提高反应的收率,但同时也会降低反应的对映选择性;相对而言,在纯四氟苯溶剂中,反应以60%的收率和99% ee生成手性炔化合物.另外,氮自由基前体(NSFI)的结构对反应的对映体选择性也会产生比较明显的影响,作者认为NSFI反应产生的氮负离子可能与二价铜物种中心配位,从而影响了自由基反应成键的对映体选择性.

作者对反应的底物范围进行了考察,发现标准条件下 α -烷基取代的萘类底物(**3a~3e**)均展现出良好的收率和优秀的对映选择性(90% ee),然而对于普通烷基苯类底物(**3f~3i**),以Box为配体,NSFI为自由基前体时,反应表现出更好的收率和高对映选择性(Scheme 1).其他种类的炔基硅试剂,也同样适用于该反应,但是要比**2a**的活性略低.需要特别指出的是,作者探索了底物**4**的不对称炔基化反应,发现反应具有非常好的区域选择性,以中等收率(49%)和优秀的对映体选择性(94% ee)

* Corresponding author. E-mail: liuxy3@sustech.edu.cn. Published online September 2, 2020.

图式 1 不对称苄位碳氢键炔基化
Scheme 1 Asymmetrical benzylic C—H alkynylation

得到单一的产物 **5**, 经过进一步转化, 实现了重要活性分子 AMG 837 的不对称形式合成(Scheme 2). 随后作者对手性碳氢键炔基化产物进行转化, 可以得到手性联烯、烯烃、烷烃以及手性羧酸等。

作者对反应的机理做了深入的研究. 在标准反应中添加自由基捕捉剂时反应被抑制, 表明反应可能经历了一个自由基历程, 而且苄位碳氢键断裂是反应的决速步骤. 另外, 针对苄位自由基与二价炔基铜活性中间体的机制, 与林振阳等合作展开了密度泛函(DFT)计算, 研究表明, 与前期报道的[Cu(II)+自由基→Cu(III)→Cu(I)+产物]模式不同, 苄位自由基与二价炔基铜物种的铜中心相结合, 经由三价铜还原消除机制形成碳-碳键; 计算所得的 *R* 和 *S* 构型的能差为 2.6 kcal/mol, 与实验结果相一致(Scheme 3).

综上, 刘国生与林振阳课题组合作报道了基于铜催化自由基接力策略的不对称苄位碳氢键炔基化反应, 该反应底物范围广泛、官能团兼容性好和反应条件温和. 实验和计算结果表明, 二价炔基铜活性物种与苄位自由基的结合经历了三价铜过渡态的过程. 这为后期探索碳氢键的不对称转化反应提供新的思路.

图式 2 碳氢键的选择性反应及转化
Scheme 2 Site-selective alkynylation and synthetic application

图式 3 DFT 计算
Scheme 3 DFT calculations

References

- [1] (a) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335.
(b) Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997.
- [2] Han, Y.-Q.; Ding, Y.; Zhou, T.; Yan, S.-Y.; Song, H.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 4558.
- [3] (a) Dong, X.-Y.; Zhang, Y.-F.; Ma, C.-L.; Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Jiang, S.-P.; Liu, X.-Y. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 1158.
(b) Zhang, Z.-H.; Dong, X.-Y.; Du, X.-Y.; Gu, Q.-S.; Li, Z.-L.; Liu, X.-Y. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5689.
(c) Dong, X.-Y.; Cheng, J.-T.; Zhang, Y.-F.; Li, Z.-L.; Zhan, T.-Y.; Chen, J.-J.; Wang, F.-L.; Yang, N.-Y.; Ye, L.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9501.
(d) Xia, H.-D.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Dong, X.-Y.; Fang, J.-H.; Du, X.-Y.; Wang, L.-L.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 16926.
- [4] (a) Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036.
(b) Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S. S.; Liu, G. *Science* **2016**, *353*, 1014.
(c) Li, J.; Zhang, Z.; Wu, L.; Zhang, W.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Nature* **2019**, *574*, 516.
(d) Zhang, W.; Wu, L.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6425.
- [5] Fu, L.; Zhou, S.; Wan, X.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10965.
- [6] Fu, L.; Zhang, Z.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12493.
- [7] Yazaki, R.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 952.

(Zhao, C.)