基于马来酰亚胺的不对称硅氢化一步实现碳手性、轴手性的构建

贺乔星^{a,b} 黄正^{*a,b,c}^(a) 上海科技大学 物质科学与技术学院 上海 201210)^(b) 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 上海 200032)^(c) 中国科学院杭州高等研究院 化学与材料科学学院 杭州 310024)

Single-Step Construction of Carbon Chirality and Axial Chirality by Enantioselective Hydrosilylation of Maleimides

He, Qiaoxing^{a,b} Huang, Zheng^{*a,b,c}^(a) School of Physical Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 201210)^(b) State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^(c) School of Chemistry and Material Sciences, Hangzhou Institute for Advanced Study, Hangzhou 310024)

手性硅烷及其衍生物因其在不对称催化以及功能材料领域有着非常广泛的应用前景, 近年来越来越受到合成化学家的重视和广泛关注, 此外手性硅化合物在含硅候选药物以及手性硅基材料上也被广泛报道^[1-3]. 但是与传统的通过碳硅键的偶联来构筑手性硅化合物相比, 高对映选择性地合成带有极性官能团的手性硅化合物目前仍然面临巨大的挑战. 例如, 对于活化的烯烃如 α,β -不饱和羰基化合物, 在发生不对称硅氢化反应时, 其主要难点在于反应中不可避免地生成双键还原产物以及 α -加成物和 β -加成物等, 除此以外反应还需要考虑到官能团兼容性以及手性控制等问题^[4-6](Scheme 1). 因此如何在更为广泛的底物类型上实现高对映选择性的硅氢化, 仍然是该研究领域里亟需解决的问题.

图式 1 传统硅氢化对 EWG-活化烯烃的还原和氧-硅化
Scheme 1 Reduction and O-silylation of EWG-activated alkenes for traditional hydrosilylation

近年来, 催化不饱和碳碳键的不对称硅氢化为构建手性硅化合物提供了一种全新的策略^[7-8]. 然而目前该

类合成方法局限于末端烯烃或炔烃类底物, 对于内烯烃或活化的烯烃仍然存在比较大的挑战. 马来酰亚胺及其衍生物是合成化学中一类非常重要的合成砌块, 同时存在于潜在的生物活性分子以及候选药物中^[9-10]. 如果能实现对马来酰亚胺碳碳双键的不对称硅氢化, 将为后期的具有生物活性的含硅候选药物的筛选提供了可能. 材料与化学化工学院徐利文课题组^[11]认为可以通过调节手性配体的结构及其空腔来调控金属中心的性质, 从而改变不对称硅氢化反应的化学选择性, 抑制双键还原等副反应的发生, 使其专一地发生硅碳键偶联反应.

近日该研究团队^[11]利用 TADDOL-衍生的膦配体活化的钯催化体系实现了对于马来酰亚胺立体专一性的硅碳键偶联反应, 构筑了一系列手性硅化合物. 值得注意的是, 该方法能够在实现不对称硅氢化的同时, 通过在马来酰亚胺的 *N*-芳基的邻位上引入两个不同位阻大小取代基以稳定阻转异构体, 从而一步构建具有碳手性和轴手性的有机硅化合物(Scheme 2).

在初始的条件筛选过程中, 作者考察了一系列 (*R*)-BINAP, (*R*)-SEPHOS 和其他膦配体, 发现得到的均是双键还原产物. 在进一步的配体筛选中作者发现, 采用带有大位阻芳基取代基的 TADDOL-衍生的膦配体能够以 93% 的收率和 96% 的 *ee* 值得到不对称硅氢化产物. 作者认为手性膦配体空间位阻的排斥作用对于抑制

* Corresponding author. E-mail: huangzh@sioac.ac.cn. Published online September 2, 2020.

图式 2 *N*-芳基马来酰亚胺催化不对称硅氢化用于远程控制轴手性Scheme 2 Desymmetric hydrosilylation catalyzed by *N*-aryl-maleimides for remote control of axial chirality

碳碳双键的还原起到了关键作用。在随后的条件优化中,作者进一步考察了钯催化剂前体、反应温度及反应溶剂等因素对反应的影响。在确定好最优的反应条件后,作者能够在较为温和的反应条件下以良好的产率高立体选择性地得到一系列结构多样的手性硅化合物, *ee* 值最高可达 99%。

在进一步的底物扩展中,作者设想,能否通过在马来酰亚胺上的芳基邻位引入两个不同位阻大小的取代基,使得反应在发生不对称硅氢化的同时通过限制 C—N 键的旋转达到远程控制轴手性的目的,最终使得反应可以一步构筑同时具备碳手性、轴手性的有机硅化合物。通过对 *N*-芳基上两个取代基大小的调节,作者成功实现了这一设想,制备了一系列同时具备碳手性、轴手性

的含硅化合物。随后作者也进行了克级规模的放大实验并对其进行合成的手性硅化合物的应用进行了尝试。实验结果证明该类手性硅化合物可以进行一系列丰富的化学转化(Scheme 3)。

综上所述,徐利文课题组创新性地发展了一类新型的不对称钯催化硅氢加成反应,通过对手性配体结构的精密调节及优化构建了新型钯催化体系,成功实现了第一例对马来酰亚胺立体专一的硅碳键偶联反应,一步构筑兼具碳手性和轴手性的新型有机硅化合物。该策略具有专一的化学选择性和优异的立体选择性、温和的反应条件和良好的底物普适性等优点。基于该方法生成的手性硅化合物能够适用于多样性的转化反应进行丰富的后续转化。

图式 3 含手性硅基琥珀酰亚胺的化学转化

Scheme 3 Transformations of enantiomerically enriched silyl succinimides

References

- [1] Franz, A. K.; Wilson, S. O. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388.
- [2] Singh, S.; Sieburth, S. M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4422.
- [3] Ramesh, R.; Reddy, D. S. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 3779.
- [4] Sumida, Y.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7986.
- [5] Benohoud, M.; Tuokko, S.; Pihko, P. M. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 8404.
- [6] Gandhamsetty, N.; Park, J.; Jeong, J.; Park, S. W.; Park, S.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6832.
- [7] Wen, H.; Wan, X.; Huang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6319.

- [8] Tang, R. H.; Xu, Z.; Nie, Y. X.; Xiao, X. Q.; Yang, K. F.; Xie, J. L.; Guo, B.; Yin, G. W.; Yang, X. M.; Xu, L. W. *iScience* **2020**, *23*, 101268.
- [9] Li, F.; Li, X.; Wang, Y.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 17994.
- [10] St Amant, A. H.; Huang, F.; Lin, J.; Rickert, K.; Oganessian, V.; Lemen, D.; Mao, S.; Harper, J.; Marelli, M.; Wu, H.; Gao, C.; Read de Alaniz, J.; Christie, R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8489.
- [11] Gu, X. W.; Sun, Y. L.; Xie, J. L.; Wang, X. B.; Xu, Z.; Yin, G. W.; Li, L.; Yang, K. F.; Xu, L. W. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2904.

(Zhao, C.)