阳极产生苯炔中间体与环状 β -酮羰基化合物的催化 不对称电化学 α -芳基化反应

张庆林 郭 昌*

(中国科学技术大学 合肥微尺度物质科学国家研究中心 合肥 230026)

Catalytic Asymmetric Electrochemical α -Arylation of Cyclic β -Ketocarboxyls with Anodic Benzyne Intermediates

Zhang, Qinglin Guo, Chang*

(Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

自 1830 年法拉第完成第一个制备性有机电化学实验——乙酸电解实验以来^[1], 电化学以其对有机化合物独特的氧化还原能力而被广泛的应用在有机合成中, 其避免有毒有害的氧化还原试剂的使用、对化合物某一位点可进行选择性的氧化还原、可原位产生不稳定及危险试剂等优势, 得到了科研工作者的广泛关注, 并逐渐发展为有机化学中的一个重要分支^[2]. 而催化不对称电化学有机合成虽早在 1966 年就已见报道^[3], 但与传统不对称催化相比, 并未得到广泛的关注, 虽然近几年催化不对称电合成呈现兴起的趋势, 但电化学中手性催化剂的稳定性、高离子性介质体系、电极表面发生的电子/物质的转移, 都对催化不对称电化学反应中的立体控制带来巨大的挑战^[4].

苯炔中间体以其高的反应活性和反应多样性, 被广泛应用于天然产物的全合成中^[5], 但因其短暂的寿命及不稳定性, 使其在不对称催化过程中很难实现立体选择性控制^[6], 至今, 关于苯炔中间体的对映选择性反应仍然很少报道^[7].

近日, 清华大学化学系罗三中课题组^[8]利用电化学能原位产生不稳定及危险试剂的特性, 在阳极氧化作用下原位生成高活性苯炔或环己炔中间体, 并与手性伯胺催化活化的环状 β -酮羰基化合物相结合, 实现了环状 β -酮羰基化合物的催化不对称电化学 α -芳基化反应 (Scheme 1).

在该反应过程中, 催化剂及催化活性中间体在电化学作用下的稳定性仍然是关注要点. 作者通过循环伏安

图式 1 不对称电化学烯胺-苯炔偶联

Scheme 1 Asymmetric electrochemical enamine-benzyne coupling

曲线研究发现, 底物氨基苯并三唑 ($E_{\text{ox}} = 0.84 \text{ V}$) 比手性伯胺催化剂 ($E_{\text{ox}} = 1.54 \text{ V}$) 及其活化的烯胺中间体 ($E_{\text{ox}} = 1.15 \text{ V}$) 更容易在电的氧化作用下发生氧化, 从而确保了伯胺催化剂及与烯胺中间体在反应体系中的稳定.

在 1969 年, 氨基苯并三唑首次被 Campbell 和 Rees 在氧化剂作用下产生苯炔中间体^[9]. 随后 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 作为氧化剂被广泛使用^[10], 为发展更高效、绿色的有机合成方法, 作者通过电化学阳极氧化的方法首次成功实现了高活性苯炔中间体的生成, 但如何使催化活化的烯胺中间体更好地捕获苯炔中间体, 仍然是不对称催化反应的难点. 作者发现 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 作为添加剂的加入, 会促进反应的进行, 达到较高的产率和很好的对映选择性, 随后作者对 $\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 在反应中所起的作用分别从循环伏安曲线、高活性苯炔中间体的捕获 (Scheme 2)、密度泛函理论 (DFT) 计算进行了一系列的研究, 发现

* Corresponding author. E-mail: guochang@ustc.edu.cn. Published online October 6, 2020.

$\text{Co}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 的加入, 不仅会对苯炔中间体产生稳定的作用, 还能很好地促进苯炔中间体与烯胺中间体的偶联。

图式 2 苯炔及环己炔中间体捕获实验

Scheme 2 Benzyne- or cyclohexyne-capture experiments

随后作者进行一系列底物扩展, 发现五元环状及六元环状 β -酮羰基化合物都能实现很好的兼容性, 对不同取代基的苯炔中间体实现很好的反应位点控制。将环己炔前体替代苯炔前体时, 也能在阳极氧化得到相应的环己炔中间体, 得到良好的产率, 较高的对映选择性 (Scheme 3)。

罗三中课题组首次实现了利用电化学方法生成高活性苯炔或环己炔中间体, 并巧妙的用醋酸钴与苯炔或环己炔中间体相结合, 提高了苯炔中间体的稳定性, 成功与该课题组自己开发的手性伯胺催化剂活化的环状

β -酮羰基化合物相结合, 实现了各种高对映选择性的 α -芳基、 α -环己烯基衍生物的合成。

图式 3 底物扩展示例

Scheme 3 Part of the substrate scope

References

- [1] Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [2] Frontana-Urbe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2099.
- [3] Gourley, R. N.; Grimshaw, J.; Millar, P. G. *Chem. Commun.* **1967**, 1278.
- [4] (a) Lin, Q.; Li, L.; Luo, S. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10033.
(b) Chang, X.; Zhang, Q.; Guo, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12612.
- [5] Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2008**, *112*, 3550.
- [6] He, J.; Qiu, D. C.; Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 508.
- [7] Mohanan, K.; Coquerel, Y.; Rodriguez, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4686.
- [8] Li, L. J.; Li, Y.; Fu, N. K.; Zhang, L.; Luo, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 14347.
- [9] Campbell, C. D.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc. C.* **1969**, 742.
- [10] Corbani, F.; Rindone, B.; Scolastico, C. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 2597.

(Lu, Y.)