钯/手性降冰片烯协同催化高效构建轴手性化合物

张子玉 王晓晨*

(南开大学化学学院 天津 300071)

Construction of Axial Chirality via Palladium/Chiral Norbornene Cooperative Catalysis

Zhang, Ziyu Wang, Xiaochen*

(College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

轴手性联芳基结构^[1]常见于各类功能材料、天然产物、药物分子和手性配体/催化剂. 因此, 联芳基化合物的对映选择性合成一直备受关注, 相关研究已取得较大进展, 然而, 已知方法均采用官能团化的特定底物或复杂结构的催化剂, 所以应用范围受限. Itami^[2]、Waldmann^[3]和 Cramer^[4]等课题组的开创性工作表明, 不对称 C(sp²)-H 芳基化反应是直接合成轴手性联芳基化合物的一种高效而简便的方法, 然而, 由于原料的空间位阻较大, 反应很难兼顾活性和立体选择性.

Catellani 反应是金属-有机小分子协同催化的典型代表, 可通过 C(sp²)-H 芳基化构筑联芳基结构^[5]. 然而, 催化不对称 Catellani 反应是一个极具挑战性的全新研究领域, 目前仅有少数的研究报道. 近日, 武汉大学化学与分子科学学院周强辉课题组^[6]利用钯和手性降冰

片烯(Pd/NBE*)协同催化成功构建轴手性联芳基化合物 (Scheme 1). 反应经历如下几步: 芳基碘化物与钯催化剂和 NBE*反应形成手性 ANP 中间体 **I**; **I** 与 2,6-二取代芳基溴化物发生氧化加成生成中间体 **II**; **II** 发生还原消除和 β -C 消除生成关键的轴手性钯中间体 **III** 并释放 NBE*; **III** 可以与外加终止试剂反应生成轴手性联芳基化合物 **4**, 也可以发生分子内终止反应生成手性茈萘化合物 **5**.

该方法具有广泛的底物兼容性. 首先, 作者对终止试剂的适用性进行了考察, 带有拉电子基团和给电子基团的烯烃都可以得到目标产物, 且反应兼容酯基、醛基、酰胺基、苯磺酰基、醇、硝基、杂芳基等官能团, 对映选择性都非常优异(96%~99% ee). 反应也可以兼容一些药物分子衍生的苯乙烯, 得到复杂结构的轴手性联芳

图式 1 钯/手性降冰片烯协同催化不对称 C-H 芳基化反应

Scheme 1 Asymmetric C-H arylation through Pd/NBE* cooperative catalysis

* Corresponding author. E-mail: xcwang@nankai.edu.cn. Published online October 23, 2020.

基化合物. 除烯烃之外, 其他类型的终止试剂也能适用, 如炔烃、烷基硼酸、芳基硼酸、氰化物、酮等. 随后, 作者考察了芳基碘化物的适用性, 卤素、烷氧基、酯基等不同官能团取代的底物都能以优秀的对映选择性得到目标产物. 最后, 作者研究了芳基溴化物的普适性, 发现底物至少含有一个拉电子基团, 如酯基、酰胺基、羧基和硝基等, 才可以兼顾反应活性和对映选择性. 另外, 作者还发现当溴的邻位是酰基时, 可以实现轴手性向中心手性的高效转移, 以极高的对映选择性得到手性茚醇类化合物.

更重要的是, 反应所得的轴手性联芳基产物可以方便地转化为新型的轴手性配体/催化剂. 例如, 产物 **6** 经过一步转化得到轴手性磷-烯配体 **7**, 该配体在钯催化的不对称烯丙基化反应中表现出优秀的反应活性和对映选择性(Scheme 2). 此外, 产物 **8** 经过简单转化, 不仅可以得到 Guo 催化剂的类似物^[7], 还可以得到轴手性二醛化合物 **10** (Scheme 3); 从化合物 **10** 出发, 可以很方便地制备其他结构的手性催化剂和手性配体^[8].

周强辉课题组发展的 Pd/NBE*协同催化方法可以模块化地构建轴手性联芳基化合物, 并且在制备手性配体/催化剂方面具有很大的应用潜力. 由于芳基卤化物来源广泛, 终止反应类型丰富, 该工作为合成手性联芳

基化合物提供了重要的新策略. 此外, 该工作也将推动催化不对称 Catellani 反应的进一步发展.

图式 2 所得轴手性配体在不对称烯丙基化反应中的应用
Scheme 2 Applications of axially chiral ligands in asymmetric allylation reactions

图式 3 轴手性联芳基产物的修饰
Scheme 3 Modification of axially chiral biaryls

References

- [1] Kumarasamy, E.; Raghunathan, R.; Sibi, M. P.; Sivaguru, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239.
- [2] Yamaguchi, K.; Yamaguchi, J.; Studer, A.; Itami, K. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2165.
- [3] Jia, Z.-J.; Merten, C.; Gontla, R.; Daniliuc, C. G.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 2429.
- [4] Jang, Y.-S.; Wozniak, L.; Pedroni, J.; Cramer, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12901.
- [5] Catellani, M.; Motti, E.; Della Cá, N. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512.
- [6] Liu, Z.-S.; Hua, Y.; Gao, Q.; Ma, Y.; Tang, H.; Shang, Y.; Cheng, H.-G.; Zhou, Q. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 727.
- [7] Wen, W.; Chen, L.; Luo, M.-J.; Zhang, Y.; Chen, Y.-C.; Ouyang, Q.; Guo, Q.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9774.
- [8] Witzig, R. M.; Fäseke, V. C.; Häussinger, D.; Sparr, C. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 925.

(Lu, Y.)