2,2-二芳基乙腈和(杂)芳环不对称氧化偶联构建全碳季碳手性
三芳基甲烷林 进^{a,b} 孙 伟^{*,a}^(a) 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室

兰州化学物理研究所 兰州 730000)

^(b) 中国科学院大学 北京 100049)Construction of Chiral All-Carbon Quaternary Stereocenters via
Catalytic Asymmetric Oxidative Cross-Coupling of
2,2-Diarylacetonitriles and (Hetero)arenesLin, Jin^{a,b} Sun, Wei^{*,a}^(a) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics,
Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

三芳基甲烷在药物化学、材料科学和有机合成中都是重要的结构模块^[1]。由于芳环间缺乏足够的空间差异,催化不对称合成这些分子是有机合成中一个长期的挑战^[2]。在这一领域, Sun 课题组^[3]发展了一种 1,1-二芳基三级醇或含 1,1-二芳基烯烃的杂芳烃对映选择性芳基化的策略,但该策略需要对底物进行预官能团化。

氰基是常见的官能团,广泛存在于生物活性天然产物和合成药物中。此外,氰基可简单转化为其他官能团,有较好的合成用途^[4]。对映选择性地构建氰基取代的全碳季碳中心,现有的策略主要采用 α -氰基碳负作为亲核试剂的方法^[5]。与之相比,不对称氧化偶联两个不同组分的 C—H,实现全碳季碳中心的形成,则研究较少。最近,山东大学化学与化工学院刘磊课题组^[6]报道了外消旋 2,2-二芳基乙腈和一系列富电子的(杂)芳烃的不对称氧化偶联,可高效构建三芳基氰基取代的手性全碳季碳中心结构。同时,该三芳基氰基甲烷可作为平台分子,通过氰基转化合成相应的手性三芳基甲烷衍生物。

首先,作者以不对称偶联外消旋的 2,2-二芳基乙腈 **1** 和吡啶 **2** 生成 **3a** 作为模型反应,优化了反应条件。在 2,3-二氧基-5,6-二氯苯醌(DDQ)作氧化剂,碱性 Al_2O_3 作添加剂,二氯甲烷为反应介质, C_2 -对称的亚胺二磷酸为催化剂, -78°C 的条件下获得最高收率和对映选择性

(Scheme 1)。

随后,作者考察了该方法的底物扩展性。其中,芳基含不同取代基的 2,2-二芳基乙腈(**3a**~**3e**)获得 72%~93% 的收率以及 99% *ee*。此外,吡啶不同位置[C(4), C(5), C(6)及 C(7)]带吸电子或供电子基团均能顺利地 and **1a** 氧化偶联(**3f**~**3h**),也适合 C(2)位取代的吡啶底物。此外,该方法也适合其它(杂)芳烃底物,如 1-萘酚、苯酚以及 2-取代的吡咯。除了 2,2-二芳基乙腈,2,2-二芳基乙酸酯也能用此方法与吡啶偶联,生成三芳基取代的羧酸酯衍生物。

在此基础上,作者对该方法的合成应用进行了考察(Scheme 2)。酚羟基可通过三氟甲磺酸酐($\text{ Tf}_2\text{O}$)活化,再用 Pd 催化加氢除去(**9**);此外, **3a** 在 $\text{ Tf}_2\text{O}$ 除去酚羟基后可进一步在 Pd 催化下与 PhB(OH)_2 发生偶联反应(**10**)。氰基也可以转化成其他有价值的官能团。比如氰基可被 DIBAL-H 还原成醛(**11**)。另外,氰基还能用叔戊醇在碱性条件下水解生成相应的胺(**12**)。在这些转化中,没有观察到明显的对映异构纯度下降,证明相应的方法在进一步转化为手性全碳季碳三芳基甲烷衍生物的可靠性。

最后,作者通过一系列控制实验对反应机理进行了考察(Scheme 3)。外消旋的 2,2-二芳基乙腈 **1a** 用 DDQ 氧化,得到 90% 产率的氰基- δ -苯基取代的 *p*-醌甲基化物

* Corresponding author. E-mail: wsun@licp.cas.cn. Published online December 4, 2020.

图式 1 反应最优条件和部分底物实例

Scheme 1 Optimal reaction conditions and some examples of substrates

图式 2 合成应用

Scheme 2 Synthetic applications

(*p*-QM, **13**)和2,3-二氯-5,6-二氧基氢醌(DDQH₂). **13**在不加氧化剂 DDQ 的标准反应条件下也能得到 **3a**, 并且 *ee* 值可与单次操作过程中的相当, 从而表明 **13** 是反应涉

及的中间体(Scheme 3). 然后作者分步进行不对称氧化偶联, 以了解这个反应的细节. 首先, 在 **1a** 中只加氧化剂 DDQ, 通过薄层色谱(TLC)监控发现底物氧化完全; 再将催化剂和 **2a** 加入反应混合物中, **3a** 的分离收率仅有 6%, 而以 86% 的收率回收到了 **1a**, 表明此氧化过程是可逆的. **13** 和 DDQH₂ 不反应, 因此 **15** 在碱性氧化铝中生成 **13** 是不可逆的. 甲基保护的 2,2-二芳基乙腈底物不发生氧化偶联反应, 表明 2,2-二芳基乙腈底物中羟基部分在产生 *p*-QM 中间体中起重要作用. 基于以上结果, 作者提出了一个合理的反应机理. **1a** 以可逆方式被 DDQ 氧化得到中间体 **15**, 该中间体在反应体系中可能是稳定的. Al₂O₃ 可能会促进 **15** 的不可逆转化, 生成的 DDQH₂ 和 *p*-QM **13** 一起参与随后的对映选择性 1,6-共轭加成, 该加成反应不受 DDQH₂ 的影响, 但这种新奇的加成作用方式的起因尚不清楚^[7]. N-甲基保护的吲哚比 **2a** 的偶联活性差, 因此底物 NH 基团也很重要, 可能是作为氢键供体. 基于以上分析, 作者提出了一个可能的过渡态, 这个过渡态中手性磷酸扮演双功能角色: 活化两个耦合组分以及通过氢键控制远端立体中心的功能.

综上所述, 刘磊课题组发展了一种外消旋 2,2-二芳基乙腈与(杂)芳烃对映选择性氧化偶联的方法, 可以高效地构建具有全碳季碳立体中心的三芳基甲烷, 并具有出色的化学和对映选择性. 该方法具有出色的官能团耐受性, 并且对于 2,2-二芳基乙腈和(杂)芳烃组分均具有广阔的应用范围. 氰基的化学性质丰富, 可进一步方便地合成带有全碳季碳中心的手性三芳基甲烷衍生物.

图式 3 可能的机理

Scheme 3 Possible mechanism

References

- [1] Shchepinov, M. S.; Korshun, V. A. *Chem. Rev.* **2003**, 32, 170.
- [2] Ellman, J.-A.; Owens, T.-D.; Tang, T.-P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984.
- [3] Zhao, W.; Wang, Z.; Chu, B.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1910.
- [4] Kukushkin, V.-Y.; Pombeiro, A.-J.-L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1771.
- [5] Zheng, J.; Lin, L.; Dai, L.; Tang, Q.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 13107.
- [6] Wang, Z.; Zhu, Y.; Pan, X.; Wang, G.; Liu, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 3053.
- [7] Chu, W.-D.; Zhang, L.-F.; Bao, X.; Zhao, X.-H.; Zeng, C.; Du, J.-Y.; Zhang, G.-B.; Wang, F.-X.; Ma, X.-Y.; Fan, C.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 9229.

(Cheng, F.)