协同活化策略实现双核铑催化的不对称烯炔环异构化反应

刘向荣 徐新芳* 胡文浩*

(中山大学药学院 广州 510006)

Synergistic Activation Strategy to Achieve $\text{Rh}_2(\text{II})$ -Catalyzed Asymmetric Cycloisomerization of 1, n -Enynes

Liu, Xiangrong Xu, Xinfang* Hu, Wenhao*

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006)

炔烃作为一类廉价易得的化学原料,在合成化学中是一种非常有用的有机合成砌块。因此,炔烃叁键的催化官能团化反应作为一类非常实用的有机化学反应备受关注^[1]。在近几十年中,系列新颖的炔烃催化官能团化反应被发现,并在许多生物活性分子的合成中得到应用。其中以炔烃作为卡宾前体,随后发生卡宾转移反应是实现炔烃催化官能团化的重要手段。例如,炔烃催化氧化可以构建 α -羰(亚胺)基卡宾。在这一领域,Zhang等^[2]首次报道了利用亚砷类化合物作为氧化剂,通过金催化炔烃氧化成功构建了 α -羰基卡宾中间体(Scheme 1a)。此外,其他以炔烃作为卡宾前体的方法也得到了广泛的研究,包括烯炔酮的环异构化反应(Scheme 1b),炔丙酯的 Rautenstrauch 重排反应(Scheme 1c)等。这些卡宾中间体可进行一系列转化,实现多种具有生物活性的化合物骨架尤其是碳环、杂多环类化合物的高效合成^[3]。

近年来,炔烃经由卡宾过程的不对称催化转化取得了一系列突破性进展,如利用高炔丙醇作为卡宾前体的不对称曼尼希加成^[4-6]、不对称催化的卡宾/炔烃复分解反应(carbene/alkyne metathesis, CAM)^[7-8]等。通过不同模式的串联反应、多组分反应可以高效合成结构多样的手性杂环化合物。近日,华南理工大学化学与化工学院祝诗发课题组以炔烃作为卡宾前体,通过协同活化策略,实现了双核铑催化的不对称烯炔环异构化反应。在机理研究过程中,通过和北京大学化学与分子工程学院余志祥课题组合作,对该过程的活化原理进行了详细的研究^[9]。

双核铑配合物具有独特的车轴状结构,被广泛用于催化重氮化合物分解产生金属铑卡宾,尤其是在不对称卡宾转移反应中表现极为出色^[10]。然而,该类络合物具有较弱的亲炔性,很难用于活化石-碳叁键实现炔烃的

图式 1 炔烃经由卡宾中间体过程的催化反应

Scheme 1 Catalytic reactions of alkyne via metal carbene intermediates

* Corresponding author. E-mail: xuxinfang@mail.sysu.edu.cn; huwh9@mail.sysu.edu.cn. Published online December 4, 2020.

转化。祝诗发和余志祥合作通过设计协同活化策略: (1) 拉电子基活化和 2) 底物与催化剂配体间的 C—H···O 相互作用, 实现了首例双核铑催化的不对称烯炔环异构化反应, 反应效率高、对映选择性好(Scheme 2)。

鉴于醛基是小位阻拉电子基团, 且有可能与双核铑配体的氧原子形成 C—H···O 作用, 因此作者首先使用醛基取代的烯炔底物来验证他们的设计。作者发现金和铂催化剂都不能很好地催化该反应, 而在非手性羧酸铑的催化下高收率地得到产物。随后作者进行了手性条件的筛选, 得到了最佳反应条件: 以 $\text{Rh}_2(\text{S-BTPCP})_4$ 作为催化剂, 甲苯作为溶剂, 0 °C 下反应, 以 93% 的产率和 91% ee 得到目标产物。

在最优条件下, 该反应具有很好的官能团兼容性, 烷基、富电子芳基、贫电子芳基、卤素、酯基、醚都可以很好地兼容于该催化体系。内烯、氮上非芳基磺酰基保护、氧链底物以及 1,7-烯炔的底物也能顺利地得到产物, 但对映选择性较差。同时作者也对产物进行了多种转化, 包括合成 6/5, 6/6 环系产物等。

作者通过计算发现该反应的可能机理是: 铑首先和

底物结合, 然后经历决速步环丙烷化过程得到卡宾中间体, 再经历 1,2-H 迁移后催化剂离去得到最终产物, 这与氘代实验结果相符。另外, 作者还发现, 在决速步过渡态中, 底物上的醛基氢和催化剂羧酸配体氧之间的距离分别为 0.247 和 0.254 nm, 存在双重 C—H···O 相互作用。

进一步, 作者设想是否可以将 C—H···O 作用从 CHO 拓展到 CH_2Z 基团, 其中 Z 可极化邻位的 C—H 键, 同时对叁键也有一定的拉电子活化作用, 但比醛基要弱很多。最后, 作者通过理论计算和试验进一步验证了这一设想的正确性。

该研究工作实现了双核铑催化的不对称烯炔环异构化反应, 理论计算和控制实验证明了该反应是通过拉电子基活化和引入底物与铑催化剂配体间的 C—H···O 相互作用的协同活化策略实现的。该反应具有效率高, 条件温和, 产物可进行多样性转化等优点。该研究提出的双重活化策略为碳-碳叁键高效、高选择性地催化转化提供了一个新的策略, 同时也为新催化剂的设计提供了新的思路。

图式 2 手性双核铑催化的 1,*n*-烯炔不对称环异构化反应

Scheme 2 Asymmetric cycloisomerization of 1,*n*-enynes catalyzed by chiral dirhodium(II) complexes

References

- [1] Trost, B. M.; Li, C. J. *Modern Alkyne Chemistry: Catalytic and Atom-Economic Transformations*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2015.
- [2] Zheng, Z.; Wang, Z.; Wang, Y.; Zhang, L. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4448.
- [3] (a) Li, L.; Tan, T.; Zhang, Y.; Liu, X.; Ye, L. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 8483.
(b) Chen, L.; Chen, K.; Zhu, S. *Chem* **2018**, 4, 1208.
(c) Zi, W.; Toste, F. D. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 4567.
(d) Hashmi, A. S. K. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 864.
(e) Zhu, D.; Chen, L.; Fan, H.; Yao Q.; Zhu, S. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 908.
- [4] Wei, H.; Bao, M.; Dong, K.; Qiu, L.; Wu, B.; Hu, W.; Xu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 17200.
- [5] Lv, X.; Liu, S.; Xu, X.; Hu, W. *CCS Chem.* **2020**, 2, 1903.
- [6] Zhang, D.; Wang, X.; Zhang, M.; Kang, Z.; Xiao, G.; Xu, X.; Hu, W. *CCS Chem.* **2020**, 2, 432.
- [7] Pei, C.; Zhang, C.; Qian, Y.; Xu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 8677.
- [8] Dong, K.; Pei, C.; Zeng, Q.; Wei, H.; Doyle, M. P.; Xu, X. *ACS Catal.* **2018**, 8, 9543.
- [9] Wu, R.; Chen, K.; Ma, J.; Yu, Z. X.; Zhu, S. F. *Sci. China Chem.* **2020**, 63, 1230.
- [10] Dong, K.; Fan, X.; Pei, C.; Zheng, Y.; Chang, S.; Cai, J.; Qiu, L.; Yu, Z.; Xu, X. *Nat. Commun.* **2020**, 11, 2363.

(Cheng, F.)