Ni 催化不对称氢化高效合成手性 2-噁唑烷酮

陈建中 张万斌*

(上海交通大学化学化工学院 变革性分子前沿科学中心 上海市手性药物分子工程重点实验室 上海 200240)

Efficient Synthesis of Chiral 2-Oxazolidinones via Ni-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation

Chen, Jianzhong Zhang, Wanbin*

(Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, Frontiers Science Center for Transformative Molecules, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

手性 2-噁唑烷酮及其衍生物不仅是一类非常重要的手性辅剂(Evans 手性辅剂), 被广泛应用于构建各种手性化合物, 而且还是一种重要的杂环结构单元, 广泛存在于许多手性药物、天然产物和生物活性分子中。目前制备该手性 2-噁唑烷酮及其衍生物的常用方法是从手性原料 β -氨基酸及其衍生物出发, 利用亲电性的“C=O”试剂进行羰基化反应。但该方法往往涉及到使用光气及其衍生物、一氧化碳等剧毒和危险的羰基化试剂或者使用二氧化碳等作为羰基来源在高温高压的苛刻条件下反应。

不饱和杂环化合物的不对称氢化反应是合成手性杂环化合物最高效的方法之一, 目前不对称氢化反应主要是基于钌、铑、铱和钯等贵金属催化体系^[1], 并且取得了十分瞩目的成就, 但是这些贵金属存在着地球储量稀少、价格昂贵、环境污染等问题。因而, 发展地球储量丰富、价格低廉、无毒或低毒的丰产金属铁、钴、镍和铜的不对称氢化催化体系显得非常的重要, 也符合现代化学可持续发展的要求。镍是地壳中蕴藏量最丰富的金属元素之一, 运用廉价易得的丰产金属镍进行催化不对称氢化反应构建手性分子具有重要的研究意义, 因此近年来备受人们的关注^[2], 例如 Chirik、周建荣、张绪穆和张万斌等课题组^[3]在该领域做了积极的探索, 并取得了可喜的研究进展。考虑到手性 4-取代-2-噁唑烷酮杂环结构单元的重要性, 最近, 武汉大学化学与分子科学学院董秀琴、张绪穆课题组^[4]实现了金属镍催化 2-噁唑烷酮的不对称氢化反应, 为手性 2-噁唑烷酮类化合物的制备提供了一种高效的合成途径(Scheme 1)。

图式 1 Ni 催化的不对称氢化构建手性 2-噁唑烷酮
Scheme 1 Ni-catalyzed asymmetric hydrogenation to form chiral 2-oxazolidinones

经过条件筛选, 作者找到了温和的不对称氢化反应条件, 进而对底物的适用范围进行了考察(表 1)。该氢化反应体系对含有不同取代基的各种芳基底物具有良好的兼容性, 整体上取得了非常优异的对映选择性(99%~>99% ee)。另外, 作者进一步考察了具有挑战性的烷基取代底物, 也得到 95%~98%的产率和 97%~>99%的对映选择性。

为了探究该不对称氢化反应的机理, 作者进行了一系列的氘代实验和控制实验, 同时南京大学王敏燕对其进行了密度泛函理论(DFT)理论计算, 提出了 Scheme 2 所示的机理。该催化循环机理与反应的氢化结果和氘代实验结果是吻合的。

作者进而利用标准底物进行了克级规模的氢化反应和高催化剂催化转化数(TON)实验, 使用 0.02 mol%

* Corresponding author. E-mail: wanbin@sjtu.edu.cn. Published online December 4, 2020.

图式 2 部分底物实例

图式3 可能的催化循环过程

催化剂用量时,以63%分离产率和>99% *ee*值得到氢化产物,TON高达3350.另外,作者对氢化产物还进行了一系列的合成转化,充分显示出该方法具有比较高的合成应用价值.

综上所述,董秀琴、张绪穆课题组成功发展了金属镍催化2-噁唑酮的不对称氢化反应,拥有非常宽的底物普适性,以高产率和优异的对映选择性得到在不对称合成中应用广泛的手性2-噁唑烷酮.同时,他们通过氘代实验、控制实验和DFT理论计算对该反应的催化机理进行了研究.

References

- [1] (a) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
 (b) Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769.

- [2] Zhang, Z.; Butt, N. A.; Zhou, M.; Liu, D.; Zhang, W. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 443.
 [3] (a) Shevlin, M.; Friedfeld, M. R.; Sheng, H.; Pierson, N. A.; Hoyt, J. M.; Campeau, L.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 3562.
 (b) Yang, P.; Lim, L. H.; Chuanprasit, P.; Hirao, H.; Zhou, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 12083.
 (c) Liu, Y.; Yi, Z.; Tan, X.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *iScience* **2019**, *19*, 63.
 (d) Li, B.; Chen, J.; Zhang, Z.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7329.
 (e) Hu, Y.; Chen, J.; Li, B.; Zhang, Z.; Gridnev, I. D.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5371.
 (f) Liu, Y.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1096 (in Chinese).
 (刘元华, 董秀琴, 张绪穆. 有机化学, **2020**, *40*, 1096.)
 [4] Liu, Y.; Yi, Z.; Yang, X.; Wang, H.; Yin, C.; Wang, M.; Dong, X.-Q.; Zhang, X. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 11153.

(Cheng, F.)