铜催化的烷基卤化物不对称 Sonogashira 偶联反应

张 敏 苏伟平*

(中国科学院福建物质结构研究所 结构化学国家重点实验室 福州 350002)

Copper Catalyzed Asymmetric Sonogashira Coupling Reaction of Alkyl Halides

Zhang, Min Su, Weiping*

(State Key Laboratory of Structural Chemistry, Fujian Institute of Research on the Structure of Matter, Chinese Academy of Sciences, Fuzhou 350002)

Sonogashira 反应^[1]是一类重要的构建 C—C 键的交叉偶联反应. 该反应以(拟)卤化物与端炔为起始原料合成新的 C—C(sp)键, 是构建取代内炔烃的有效方法^[2]. 相较于芳基和烯基的卤化物, 烷基卤化物更富电子, 因而更难与中心金属发生氧化加成, 同时生成的烷基-金属中间体也很容易发生 β -H 消除等一系列副反应. 因此烷基卤化物参与的 Sonogashira 反应面临更大的困难^[3-5], 特别地不对称的 Sonogashira 偶联反应更是鲜有报道, 是该领域一个极具挑战性的课题.

南方科技大学化学系刘心元团队一直致力于金属手性阴离子策略实现自由基参与的不对称反应的研究. 最近, 该团队报道了 Cu(I) 与金鸡纳碱衍生的手性 *P,N,N*-三齿配体组成的催化体系, 成功实现了外消旋烷基卤化物和端炔的高效高对映选择性不对称 Sonogashira 偶联反应, 构建了一系列结构多样的手性炔烃化合物(图 1)^[6]. 配体的加入可以有效提供手性环境, 控制反应的对映选择性, 最高可达到 99% ee. 反应在室温下即可进行, 底物范围极其广泛(>120 个实例), 炔烃可以适用于多种芳基炔烃、杂环炔烃以及烷基炔烃. 值得一提的是, 工业原料丙炔和乙炔都可以高效参与反

应, 为将来寻求大规模工业应用提供了坚实的基础^[7]. 以乙炔为底物所得到的末端炔产物无需分离, 可以发生再次的 Sonogashira 偶联, 得到内炔烃化合物(图 2). 对于多种 α -芳基/杂芳基/炔丙基/烯丙基/氰基以及酰胺基取代的烷基卤化物, 都可以很好地参与反应, 体现了这一反应普适性.

图 1 铜催化的烷基卤化物不对称 Sonogashira 偶联反应
Figure 1 Copper-catalyzed asymmetric Sonogashira coupling

图 2 反应在工业原料乙炔气体转化中的应用
Figure 2 Application of industrial feedstock acetylene gas

* Corresponding author. E-mail: wpsu@fjirm.ac.cn. published online November 22, 2019.

此外, 作者也探索了该反应的合成应用, 实现了几种生物活性物质, 如 *L*-薄荷醇、雌酚酮、舒巴坦、维生素 H 核心结构中炔基基团的官能团化, 并成功将该方法用于药物分子 GPR40 拮抗剂 AMG837、mGluR 调节剂以及二氢叶酸还原酶抑制剂 UCP1172 等手性分子的合成, 为进一步的药物分子结构优化提供了可能. 同时, 利用该方法还实现了近二十个天然产物全合成或者形式上的全合成, 极大地体现了该方法潜在的应用价值 (图 3). 控制实验研究发现, 炔铜是参与反应的中间体,

配体的选用是促进反应发生及手性控制的关键因素, 同时机理研究表明反应经历了一个自由基的历程.

总之, 刘心元教授团队发展了基于金鸡纳碱衍生的手性 P,N,N-三齿配体/铜催化剂体系, 实现了烷基卤化物不对称 Sonogashira 偶联反应, 用廉价易得的外消旋原料高效地合成了多种手性炔烃化合物. 该反应条件温和、底物适用范围广、立体选择性优异, 是 Sonogashira 反应研究的一个重要突破, 有望在生物、医药、天然产物全合成、工业发展等领域取得重要应用.

图 3 反应在生物活性物质、药物分子及天然产物合成中的应用

Figure 3 Synthetic applications of the catalytic enantioselective Sonogashira cross-coupling

References

- [1] Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 16, 4467.
- [2] Chinchilla, R.; Najera, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 874.
- [3] Hazra, A.; Lee, M. T.; Chiu, J. F.; Lalic, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 5492.
- [4] Altenhoff, G.; Würtz, S.; Glorius, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2925.
- [5] Eckhardt, M.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642.
- [6] Dong, X.-Y.; Zhang, Y.-F.; Ma, C.-L.; Gu, Q.-S.; Wang, F.-L.; Li, Z.-L.; Jiang, S.-P.; Liu, X.-Y. *Nat. Chem.* **2019**, 11, 1158.
- [7] Trotus, I. T.; Zimmermann, T.; Schuth, F. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 1761.

(Cheng, F.)