

Rh^{II}/Zn^{II} 接力催化不对称[4+3]环加成反应

宋 璘 龚流柱*

(中国科学技术大学化学系 合肥 230026)

Rh^{II}/Zn^{II} Catalyzed Asymmetric [4+3] Cycloaddition Reaction

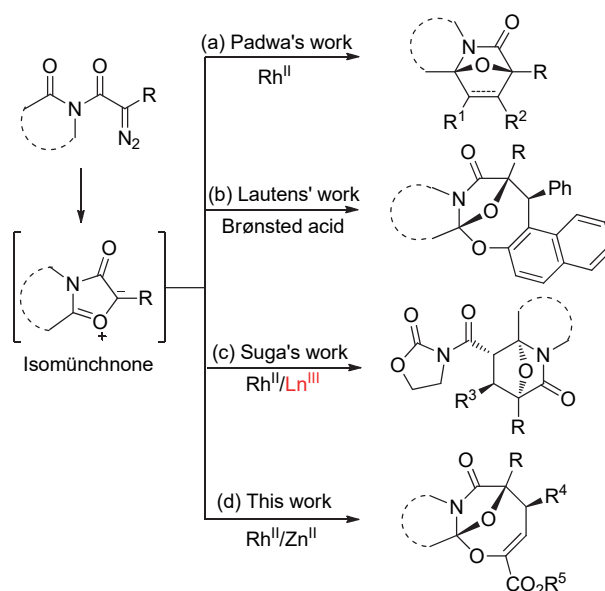
Song, Jin Gong, Liuzhu*

(Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

串联环化及环加成反应是合成具有复杂多环骨架化合物的重要手段^[1]。重氮酰胺类化合物可发生分子内环化生成 isomünchnone 中间体, 作为 1,3-偶极子中间体和亲偶极子发生环加成反应, 构建含氧桥环骨架的化合物(Scheme 1)^[2]。金属铑(II)催化剂能够与重氮酰胺化合物生成铑卡宾中间体, 通过羰基官能团分子内进攻铑卡宾生成 isomünchnone 中间体, 然后和双键或叁键发生串联环化反应, 形成氧桥环骨架。Padwa 课题组^[3]在该领域做了很多工作, 并应用该合成方法学实现了结构种类多样的生物碱合成(Scheme 1a)。Lautens 课题组^[4]发展了布朗斯特酸催化的邻亚甲基酮和 isomünchnone 中间体[4+3]环加成反应。当作者使用手性磷酸作为催化剂时, 目标产物的对映选择性最高只有 15% ee (Scheme 1b)。

多催化剂联合催化可以同时或连续活化多个化学键, 直接将简单原料转化为结构复杂的功能分子, 避免分离纯化不稳定的中间体, 在有机合成中显示出独特的优势, 受到合成化学家们的广泛关注^[5]。双金属接力催化近年来也引起了有机化学家们的关注^[6]。2013 年, Suga 课题组^[7]发展了 Rh^{II}/Ln^{III} 双金属催化的 isomünchnone 中间体参与的不对称[3+2]环加成反应, 以良好的产率和立体选择性实现了含氧桥环骨架手性双环化合物的构建(Scheme 1c)。由于 isomünchnone 是一类活性高、寿命短的中间体, 存在易生成副产物以及立体选择性控制难度大等诸多问题, 关于 isomünchnone 中间体参与的高立体选择性不对称[4+3]环加成反应还未见报道。

四川大学化学学院冯小明研究团队^[8]设计合成的手性双氮氧配体作为一类新型优势手性配体, 可与多种金属配位形成结构多样的手性金属配合物催化剂, 实现了

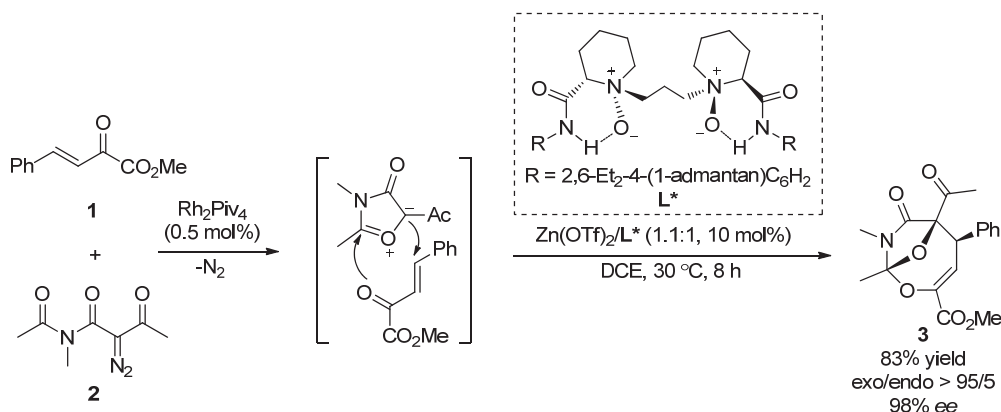


图式 1 Isomünchnone 中间体参与环加成反应类型
Scheme 1 Cycloadditions involving isomünchnones

种类多样的不对称催化反应。另外, 该手性双氮氧-金属配合物能够与多种过渡金属良好兼容, 可用于发展双金属接力催化的不对称反应^[9]。最近, 冯小明和林丽丽研究团队^[10]选用铑(II)/手性双氮氧配体-锌(II)配合物作为双金属接力催化剂, 以 β,γ -不饱和 α -酮酸酯作为亲偶极体, 成功实现了和 isomünchnone 中间体的不对称[4+3]环加成反应, 用于高效构建含氧桥环骨架的恶唑嗪化合物(Scheme 1d)。

首先, 作者以 β,γ -不饱和 α -酮酸酯(1)和重氮酰胺(2)为底物, 对反应条件进行了考察(Scheme 2)。实验结果表明, 当以 Rh₂Piv 和 Zn(OTf)₂ 为双金属催化剂, 手性双

* Corresponding author. E-mail: gonglz@ustc.edu.cn. Published online December 24, 2019.

图式 2 $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Zn}^{\text{II}}$ 接力催化不对称[4+3]环加成反应Scheme 2 $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Zn}^{\text{II}}$ catalyzed asymmetric [4+3] cycloaddition reaction

氮氧配体 L^* [$\text{R}=2,6\text{-Et}_2\text{-4-(1-admantan)C}_6\text{H}_2$]作为锌(II)盐配体, 1,2-二氯乙烷作为溶剂时, 反应能得到最佳的结果, 可以 83% 的收率, $>95/5$ 的 *endo/exo* 选择性以及 98% *ee* 的对映选择性得到目标产物 **3**。实验证实, 手性双氮氧配体 L^* 对反应效率有较大影响, 存在很强的配体加速催化效应(Ligand-accelerated catalysis)。在得到最优的反应条件后, 他们对反应底物的普适性进行了考察。研究证实, 该反应对于不同取代基的 β,γ -不饱和 α -酮酸酯和重氮酰胺类化合物都能够很好地兼容, 具有良好的底物适用性。作者还获得了手性双氮氧配体-锌(II)配合物催化剂的晶体结构, 并结合实验结果提出了可能的过渡态模型。

综上所述, 冯小明和林丽丽研究团队通过 $\text{Rh}^{\text{II}}/\text{Zn}^{\text{II}}$ 双金属接力催化策略成功实现了 β,γ -不饱和 α -酮酸酯和重氮酰胺的不对称串联反应, 高收率高立体选择性地得到了一系列含氧桥骨架的恶唑嗪化合物, 并提出了可能

的过渡态模型, 为发展双金属串联催化的不对称催化反应提供了新的研究策略和方案。

References

- [1] Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
- [2] Padwa, A. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 22.
- [3] Padwa, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3072.
- [4] Lam, H.; Qureshi, Z.; Wegmann, M.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 16185.
- [5] Chen, D.-F.; Han, Z.-Y.; Zhou, X.-L.; Gong, L.-Z. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2365.
- [6] Park, J.; Hong, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931.
- [7] Suga, H.; Hashimoto, Y.; Yasumura, S.; Takezawa, R.; Itoh, K.; Kakehi, A. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10840.
- [8] Liu, X. H.; Zheng, H. F.; Xia, Y.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2621.
- [9] Zheng, H. F.; Wan, Y.; Xu, C. R.; Xiong, Q.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5327.
- [10] Xu, C. R.; Wang, K. X.; Li, D. W.; Lin, L. L.; Feng, X. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 18438.

(Lu, Y.)