钴催化的环丙烯不对称氢烷基化反应

何 斌^a 钮大文^{*,a,b}^(a) 四川大学华西医院 成都 610041)^(b) 四川大学化学工程学院 成都 610041)

Cobalt-Catalyzed Asymmetric Hydroalkylation of Cyclopropenes

He, Bin^a Niu, Dawen^{*,a,b}^(a) West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041)^(b) School of Chemical Engineering, Sichuan University, Chengdu 610041)

环丙烷类化合物不仅广泛地存在于药物和生物活性分子中(Scheme 1)^[1], 同时环丙烷类化合物也可进行多种官能团转化, 因此该类化合物在有机合成领域是一种非常重要的合成子。在复杂分子的合成和药物开发中, 建立一种普适的方法构建手性的多官能团化环丙烷类化合物非常重要^[2]。

图式 1 含环丙烷结构的生物活性分子

Scheme 1 Bioactive molecules containing cyclopropane

目前已经发展了多种合成手性环丙烷类化合物的方法, 例如, 端烯的金属催化卡宾插入反应^[3]、烯丙醇和高烯丙醇的 Simmons-Smith 环丙烷化反应^[4]以及活化烯烃的共轭加成串联环化反应^[5]等。虽然利用这些方法可以高对映选择性地合成该类化合物, 但是也存在很多限制, 比如卡宾插入与活化烯烃反应均需要带有吸电子基团, Simmons-Smith 环丙烷化反应则需要存在导向基。

此外对映选择性环丙烯的氢烷基化制备手性环丙烷衍生物是一种更为便捷的方法, 该类反应可以在没有特定导向基存在下, 通过单一转化得到一系列多取代的环丙烷类化合物^[6]。然而, 对映选择性的环丙烯类化合物氢烷基化反应鲜有报道。Marek 课题组^[7]曾报道: 在铜催化条件下利用有机金属试剂实现氢烷基化。但底物范围有一定的限制, 并且会产生化学计量的副产物。

中国科学院上海有机化学研究所孟繁柯课题组对于钴催化的环丙烯对映选择性官能团化方面进行了深入的研究, 2019 年该课题组^[8]利用钴催化实现环丙烯的不对称氢烷基化反应。近日该课题组报道了一例钴催化的环丙烯不对称氢烷基化反应, 高立体选择性地构建了一系列烷基取代的环丙烷类化合物(Scheme 2)。该方法立体选择性优异、原子经济性好、使用的催化剂商业可得、底物范围广泛。

2019 年, Yoshikai 课题组^[9]报道了一篇钴催化的立体选择性环丙醇对氧杂桥环烯烃的加成反应, 但是该反应的底物范围仅限于氧杂桥环烯烃(Scheme 3)。

受到该工作的启发, 作者设想在钴催化条件下, 环丙醇开环产生的高烯醇钴物种可以对双键加成得到 β -官能团化酮, 如果尝试将钴和环丙醇加入环丙烯中, 则可得到含官能团的烷基多取代环丙烷。在这个过程中他们克服了三个困难: (1)底物的反应活性低, (2)对映选择性低, (3)高烯丙醇 β -H 消除。

在反应条件筛选的过程中作者发现与以往的工作不同, 在该体系中甲醇和三乙撑二胺(DABCO)是非必要的, 但此时钴盐的抗衡离子对反应的立体选择性和产率有明显影响。在最优条件下作者考察了底物范围, 环

* Corresponding author. E-mail: niudawen@scu.edu.cn. Published online February 22, 2021.

图式 2 钴催化的环丙烯不对称氢烷基化

Scheme 2 Cobalt-catalyzed asymmetric hydroalkylation of cyclopropenes

丙烯上不同电性的取代芳基、大位阻芳基以及杂芳基都可以兼容, 环丙醇上不论是吸电子、富电子取代芳基、杂芳基或是烯基均有高选择性和高收率。

值得一提的是, 环丙烷的 α -酮酯类化合物是一类很重要的合成中间体, 但是当环丙醇有吸电子酯基取代时, 导致形成的高烯醇钴与羰基氧的配位能力下降, 会降低高烯醇钴的反应活性, 作者通过调整碱、催化剂以及甲醇的用量实现了含酯基取代类型的环丙醇底物, 这对于生物活性分子的合成有重要意义(Scheme 4)。

图 3 立体选择性环丙醇与氧杂桥环烯加成反应

Scheme 3 Enantioselective and chemodivergent addition of cyclopropanols to oxabicyclic alkenes

除此之外, 作者还对该反应进行了一系列的衍生化探究, 将得到的多取代环丙烷进行了各种官能团转化: 利用科里-巴克什-柴田(Corey-Bakshi-Shibata)立体选择性还原酮到醇; 利用 Baeyer-Villiger 反应得到相应的酯; 将 α -酮酯类环丙烷化合物经氧化和胺化两步反应得到胺。为了探究该反应的机理, 作者进行了 α 代实验并提出了可能的催化循环, 他们认为质子转移步骤可能是该反应的决速步骤(Scheme 5)。

综上, 孟繁柯课题组开发了第一例钴催化的非对映和对映选择性构建烷基取代环丙烷类化合物的方法, 该方法选择性优异、原子经济性好、底物范围广、使用的催化剂商业可得。同时, 作者也进行了衍生化研究并提出了可能的机理。

图 4 代表性底物实例

Scheme 4 Representative examples of substrate

图 5 可能的催化循环

Scheme 5 Possible catalytic cycle

References

- [1] Schneider, T. F.; Kaschel, J.; Werz, D. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 5504.
- [2] Vachharajani, N. N.; Yeleswaram, K.; Boulton, D. W. *J. Pharm. Sci.* **2003**, *92*, 760.
- [3] Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 704.
- [4] Shitama, H.; Katsuki, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2450.
- [5] Papageorgiou, C. D.; de Dios, M. A. C.; Ley, S. V.; Gaunt, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4641.
- [6] Dian, L.; Marek, I. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 8415.
- [7] Müller, D. S.; Marek, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15414.
- [8] Zhang, H.; Huang, W.; Wang, T.; Meng, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 11049.
- [9] Yang, J.; Sekiguchi, Y.; Yoshikai, N. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5638.

(Cheng, F.)