Morita-Baylis-Hillman 型[3,3]- σ 重排实现的 Z 选择性 α -芳基化反应

王 敏 高洪银*

(山东大学化学与化工学院 济南 250100)

Morita-Baylis-Hillman Type [3,3]- σ Rearrangement Enabled Z-Selective α -Arylation

Wang, Min Gao, Hongyin*

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Shandong University, Jinan 250100)

[3,3]-重排反应是形成碳碳键的重要反应, 近年来, 芳基亚砷与特定亲核试剂(烯丙基/炔丙基硅烷、内炔烃、羰基化合物、酚、锡基腈以及烷基腈等)参与的[3,3]-重排反应引起了合成化学家的广泛关注^[4]. 其中, 浙江师

范大学化学与生命科学学院彭勃课题组提出“组装-脱质子”的重排策略, 先后实现了芳基亚砷与烷基腈^[5]、烯丙基腈^[6]的[3,3]-重排、[5,5]-重排, 反应成功的关键是原位构建烯酮亚胺硫鎓盐中间体(Scheme 1a). 这一原位

(a) Previous work: [3,3]- and [5,5]-rearrangement via an "assembly/deprotonation" sequence

(b) Working model of Morita-Baylis-Hillman reaction proposed by Hill and Isaacs (1986)

(c) This work: combining the MBH reaction with [3,3]-rearrangement

图式 1 研究背景及芳基亚砷 Morita-Baylis-Hillman (MBH)型[3,3]-重排反应

Scheme 1 Background and Morita-Baylis-Hillman (MBH)-type [3,3]-rearrangement of aryl sulfoxides

* Corresponding author. E-mail: hygao@sdu.edu.cn. Published online February 25, 2021.

多步构建重排前体的策略, 成为该课题组发展重排反应的独特方式。

Morita-Baylis-Hillman (MBH)反应在有机合成反应中有着广泛的应用. 该反应广为接受的机理包括四个步骤, Michael 加成、Aldol 加成、分子内质子转移和最终的 β -消除^[7-9] (Scheme 1b). 近日, 彭勃课题组与中国科学院大学化学与化学工程学院汪志祥课题组^[10]合作, 将 MBH 反应与[3,3]-重排反应联系起来, 借助原位多步构建重排前体的策略, 发展了芳基亚砷 MBH 型[3,3]-重排反应, 实现了 α,β -不饱和腈的 Z 选择性 α -芳基化 (Scheme 1c).

基于前期工作和最初设计, 作者以二苯基亚砷与丙烯腈为模板底物, 通过亲电试剂、碱等反应参数的筛选, 实现了该反应. 底物适用范围研究表明, 反应适用于广泛的芳基亚砷与 α,β -不饱和腈的底物, 且反应具有良好的官能团兼容性 (Scheme 2). 值得注意的是, 对于存在 E/Z 异构体 (E/Z=1/1) 的 α,β -不饱和腈, 反应给出为唯一的 Z-烯烃产物, 表现出优异的立体选择性。

为理解反应的机理和立体选择性, 作者进行了较为系统的机理研究. Scheme 3 为反应可能的机理. 其中, 反应的高效 Z 选择性归因于路易斯碱 2-氯吡啶对于组装

图式 2 代表性底物扩展

Scheme 2 Representative substrate scope

图式 3 基于中间体观察与密度泛函理论(DFT)计算推测的机理

Scheme 3 Proposed mechanism based on intermediate investigation and density functional theory (DFT) studies

中间体的非对映选择性加成, 以及 K_2CO_3 脱质子步骤的顺式选择性 E1cB 消除。

综上所述, 彭勃课题组与汪志祥课题组合作, 将 MBH 反应融合到 [3,3]-重排反应中, 发展了芳基亚砷的 MBH 型重排反应, 实现了 α,β -不饱和腈的 α -C-H 芳基化。该反应具有高区域选择性和高立体选择性, 优异的官能团兼容性, 以及广阔的底物范围。十克级规模反应和多样的产物转化, 突显了该方法的实用性。该工作作为 α -芳基- α,β -不饱和腈提供了新的合成方法。尤为重要的是, MBH 型重排反应模式的建立, 为发展新的重排反应提供了新研究思路。

References

[1] Zussman, B. D.; Benincosa, L. J.; Webber, D. M.; Clark, D. J.;

- Cowley, H.; Kelly, J.; Murdoch, R. D.; Upward, J.; Wyld, P.; Port, A.; Fuder, H. *J. Clin. Pharmacol.* **2001**, *41*, 950.
[2] Lone, A. M.; Bhat, B. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 242.
[3] Ganiek, M. A.; Becker, M. R.; Ketels, M.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 828.
[4] Kaiser, D.; Klose, I.; Oost, R.; Neuhaus, J.; Maulide, N. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8701.
[5] Shang, L.; Chang, Y.; Luo, F.; He, J.-N.; Huang, X.; Zhang, L.; Kong, L.; Li, K.; Peng, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4211.
[6] Zhang, L.; He, J. N.; Liang, Y.; Hu, M.; Shang, L.; Huang, X.; Kong, L.; Wang, Z. X.; Peng, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 5316.
[7] Wei, Y.; Shi, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6659.
[8] Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795.
[9] Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285.
[10] Chen, M.; Liang, Y.; Dong, T.; Liang, W.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Huang, X.; Kong, L.; Wang, Z.-X.; Peng, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 2339.

(Cheng, F.)