对映发散式接力不对称偶联策略：实现镍催化 环丙基锌试剂的立体选择性官能团化

程若诗^a 白大昌^{*,a,b}^(^a 河南师范大学化学化工学院 河南新乡 453007)^(^b 中国科学院上海有机化学研究所 金属有机化学国家重点实验室 上海 200032)

Enantiodivergent Relay Coupling for Nickel-Catalyzed Stereo-selective Functionalization of Cyclopropylzinc Reagents

Cheng, Ruoshi Bai, Dachang^{*}^(^a School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)^(^b State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

手性化合物在医药、农药、香料和材料等领域的研究和工业生产中有着非常广阔的应用, 开发手性分子单一对映体的高效合成方法具有重要的意义^[1]. 近些年, 镍催化不对称交叉偶联反应已发展为一种非常有效的合成手性化合物的方法. 该方法通常使用二级卤代烃为亲电试剂, 在手性镍催化下与不同的金属试剂(通常是一级金属试剂)发生偶联反应得到立体构型单一的手性化合物^[2-3]. 最近中国科学院上海有机化学研究所张新刚课题组^[4]首次提出了对映发散式接力不对称偶联的策略(Enantiodivergent relay coupling), 实现了镍催化下环丙基锌试剂与 1 级或 2 级(氟代)烷基卤代物的不对称偶联反应, “一锅法”得到两种具有不同取代的构型相反的手性产物(Scheme 1). 反应首先经过手性镍催化剂对环丙基锌试剂的动力学拆分, 得到一种手性三元环和构型相反的手性锌试剂, 随后一锅将光学活性的锌试剂与另一分子亲电试剂进行偶联反应, 得到另一种绝对构型相反的三元环产物. 这种手性发散接力不对称偶联策略能够一锅两步合成不同构型、不同取代的手性三元环.

作者首先实现了消旋环丙基锌试剂(二级金属试剂)在手性镍催化剂作用下与偕二氟炔丙基溴化物的不对称偶联反应(Scheme 2a). 经过氘代实验排除了 β -H 消除、迁移、插入的反应路径; 另外当使用光学纯的锌试剂时, 在不同绝对构型手性配体作用下的反应效率差别很大, 这一结果验证了反应是经过动力学拆分过程. 接

Ni-catalyzed enantiodivergent relay coupling

图式 1 对映发散接力不对称偶联策略

Scheme 1 Enantiodivergent relay coupling strategy

下来作者对该反应体系进行了对映发散接力不对称偶联研究(EDRC), 首先使用手性镍催化剂对环丙基锌试剂进行动力学拆分, 得到氟烷基取代的手性三元环 **3a** 与光学活性的锌试剂 **1a**, 随后一锅将手性锌试剂 **1a** 与芳基溴化物 **4** 进行钯催化 Negishi 偶联反应得到构型相反的手性三元环 **5a**, 实现了一锅两步得到两种光学活性的三元环产物 **3a** 和 **5a** (Scheme 2b).

随后, 作者拓展了该不对称偶联体系的底物适用范围, 不仅可以高立体选择性地制备不同偕二氟甲基取代的手性三元环, 也可以制备炔丙基取代、烯丙基取代的三元环产物(Scheme 3). 值得一提的是, 含相邻两个手性中心的三元环产物甚至含四个手性中心的手性三元环都能够以优秀的对映选择性获得. 接下来, 作者研究了环丙基锌试剂与两种不同亲电试剂的对映发散接力不对称偶联反应, 手性镍催化剂首先对环丙基锌试剂进

* Corresponding author. E-mail: baidachang@htu.edu.cn. Published online March 19, 2021.

图式 2 镍催化环丙基锌试剂与偕二氟炔丙基溴化物的不对称偶联反应

Scheme 2 Nickel-catalyzed enantioselective coupling of *cis*-cyclopropylzinc with *gem*-difluoropropargyl bromide

图式 3 底物拓展

Scheme 3 Substrates scope

行动力学拆分并与第一个亲电试剂加成得到一个手性三元环, 随后剩余的手性锌试剂与另一分子亲电试剂偶联得到构型相反的手性三元环. 亲电试剂可以是烯丙基溴、酰氯、炔基溴代物、*N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)、*N*-氯代丁二酰亚胺(NCS)以及碘等, 最终得到多种多样的手性三元环产物.

最后, 作者对 EDRC 得到的两种不同构型的手性环丙烷产物分别进行了衍生化研究(Scheme 4). 含炔基硅的手性三元环在四丁基氟化铵(TBAF)作用下顺利脱硅

图式 4 手性三元环的衍生化研究
 Scheme 4 Transformations of chiral cyclopropanes

得到端炔产物, 端炔可以被方便地转化, 包括 Sonogashira 偶联、与对氨基甲酰氯的亲核加成反应以及 Click 反应等. 同时获得的溴代手性三元环产物可以通过锂溴交换或者镁溴交换制备一系列手性保持的三元环衍生物, 包括芳基膦、硼酸酯、硫醚、硅烷、氰化物、羧酸以及酰胺等化合物, 这些转化体现了该方法非常高的合成价值

综上所述, 张新刚课题组通过对映选择发散式策略实现了环丙基锌试剂参与的镍催化不对称交叉偶联反应, 构建了不同手性环丙烷类化合物. 这一策略能够一锅两步同时合成两种不同构型的手性三元环, 为过渡金属催化的不对称偶联反应提供了新思路.

References

- [1] Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches, and Solutions*, 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- [2] For reviews, see:
 - (a) Huo, H.-H.; Gorsline, B. J.; Fu, G. C. *Science* **2020**, 367, 559.
 - (b) Wang, Z.; Yin, H.; Fu, G. C. *Nature* **2018**, 563, 379.
 - (c) Choi, J.; Fu, G. C. *Science* **2017**, 356, eaaf7230.
 - (d) Schmidt, J.; Choi, J.; Liu, A.T.; Slusarczyk, M.; Fu, G. C. *Science* **2016**, 354, 1265.
 - (e) Iwasaki, T.; Kambe, N. *Top. Curr. Chem.* **2016**, 374, 66.
 - (f) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, 509, 299.
 - (g) Fischer, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4594.
- [3] Chen, J.-Q.; Dong, Z.-B. *Synthesis* **2020**, 52, 3714.
- [4] An, L.; Tong, F.-F.; Zhang, S.; Zhang, X.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 11884.

(Lu, Y.)