镍催化串联借氢环化反应合成手性螺环化合物

张晗月 贾义霞*

(浙江工业大学化学工程学院 杭州 310014)

Enantioselective Nickel-Catalyzed Cascade Borrowing Hydrogen Cyclization to Access Spirocycles

Zhang, Hanyue Jia, Yixia*

(College of Chemical Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

螺环化合物是一类重要的有机分子, 常见于天然产物及药物活性分子中. 与单环或平面型芳环相比, 螺环骨架拥有更大的三维空间结构, 在药物开发中具有重要作用. 通过化学修饰在药物分子中引入螺环结构, 不仅可通过其刚性骨架增强三维结合位点与蛋白质靶标的相互作用, 还可调节其水溶性和代谢稳定性^[1-2]. 此外, 新颖的螺环骨架还被应用于新型手性配体和高效催化剂的设计、合成^[3]. 因此, 螺环骨架的催化不对称构筑方法备受合成化学家关注. 然而, 由于螺环季碳手性中心的构建不仅要克服较大的位阻及环张力, 还要控制反应的对映选择性和非对映选择性, 合成含有多个立体中心的手性螺环化合物依然是亟待解决的挑战性课题.

环状烯烃参与的 1,6-烯炔或 1,6-二烯的原子经济性不对称环化反应为合成手性螺环化合物提供了重要方法^[4-6]. 相比 1,6-烯炔, 由于 1,6-二烯的不对称环化反应需对分子内结构相似的两个碳-碳双键进行手性识别, 因此更具挑战性. 近年来, 尽管 1,6-二烯的不对称环化异构化反应得到迅速发展, 但同时构建两个相邻手性中心的反应鲜有报道. 此外, 以过量硅烷或高压氢气为还

原剂的 1,6-二烯还原环化反应已得到发展, 但高对映选择性反应尚未实现^[7-8].

鉴于此, 武汉大学高等研究院孔望清课题组^[9]近期发展了镍催化邻溴芳醛与 1,6-烯炔的还原串联环化反应. 在此基础上, 该课题组^[10]设计了邻甲酰基芳基硼酸与 1,6-烯炔的不对称串联环化反应, 在镍催化下经环化得到 1*H*-茚满-1-醇中间体 **A**, 再经 1,6-二烯中间体 **B** 的不对称还原环化获得螺茚满酮产物(Scheme 1). 通过筛选发现二茂铁骨架的手性膦-噁唑啉配体具有优异的手性诱导和控制性能, 可以高达 99% 的 *ee* 值和优异的非对映选择性合成一系列手性螺茚满酮衍生物, 为温和条件下螺环骨架的高效不对称构筑提供了新方法.

作者随后对反应机理进行了详细的探索. 标准反应条件下的反应动力学研究发现, 1*H*-茚满-1-醇中间体 **A** 能快速生成, 并最终转化为产物. 随后, 在一系列同位素标记实验的基础上, 作者提出了可能的反应途径(Scheme 2). 邻甲酰基芳基硼酸(**2a**)首先与手性 Ni(II)络合物 **I** 经转金属化反应得到中间体 **II**. **II** 随后与 1,6-烯炔的炔基配位、迁移插入得到中间体 **III**, **III** 中烯基-Ni(II)

图式 1 镍催化 1,6-烯炔与邻甲酰基芳基硼酸的不对称串联环化反应

Scheme 1 Nickel-catalyzed asymmetric cyclization of 1,6-enyne with *o*-formylarylboronic acids

* Corresponding author. E-mail: yxjia@zjut.edu.cn. Published online March 31, 2021.

图式 2 建议的催化循环图
Scheme 2 Envisioned catalytic cycle

键对醛基发生分子内亲核加成, 生成烷氧基-Ni(II)中间体 IV。如路径 A 所示, 中间体 IV 可通过 β -H 消除生成中间体 V 和 Ni(II)-H 物种。通过 Ni(II)-H 物种对 V 中末端烯烃的 1,2-迁移插入及随后的与茛酮环内双键的分子内迁移插入, 获得中间体 VII, 经质子解后得到产物螺茛满酮 3 并再生 Ni(II)络合物 I, 完成催化循环。此外, 另一条可能的反应途径为: 中间体 IV 经质子解获得 Ni(II)物种和中间体 4', 过量芳基硼酸将 Ni(II)还原成 Ni(0)。Ni(0)随即与中间体 4' 发生氧化环化获得金属镍环中间体 VIII, 经 β -H 消除得到中间体 IX, 最终通过还原消除获得螺茛满酮产物 3。

综上所述, 孔望清课题组发展了手性镍催化邻甲酰基芳基硼酸与 1,6-烯炔的不对称串联环化反应, 由简单易得的原料出发, 经多组分高效串联反应, 合成了含有两个相邻季碳手性中心的螺茛满酮衍生物。该反应在氧化还原中性条件下进行, 无需外加质子给体, 对带有各类取代基的芳醛及 1,6-烯炔底物均有良好的耐受性, 并且具有优异的区域选择性、对映选择性以及非对映选

择性。此外, 以氘代醛为底物, 在标准反应条件下中等的收率、优异的对映选择性和氘代率, 获得含一氘代甲基的手性螺茛满酮化合物, 为氘代手性螺环化合物的合成提供了新思路。

References

- [1] Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673.
- [2] Zheng, Y.; Tice, C. M. *Expert Opin. Drug Discovery* **2016**, *11*, 831.
- [3] Xie, J.; Zhou, Q. *Acta Chim. Sinica* **2014**, *72*, 778 (in Chinese). (谢建华, 周其林, 化学学报, **2014**, *72*, 778.)
- [4] Hatano, M.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4704.
- [5] Hatano, M.; Mikami, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 165.
- [6] Yamaura, Y.; Hyakutake, M.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7615.
- [7] Lo, J. C.; Yabe, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1304.
- [8] Kuang, Y.; Anthony, D.; Katigbak, J.; Marrucci, F.; Humagain, S.; Diao, T. *Chem* **2017**, *3*, 268.
- [9] Chen, Y.; Ding, Z.; Wang, Y.; Liu, W.; Kong, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5273.
- [10] Ding, Z.; Wang, Y.; Liu, W.; Chen, Y.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 53.

(Lu, Y.)