铜催化 1,4-戊二烯与酮的区域选择性不对称加成反应

顾幸威^a 徐利文^{*,a,b}^(a) 杭州师范大学 有机硅化学及材料技术教育部重点实验室 杭州 311121)^(b) 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)

Copper(I)-Catalyzed Regioselective Asymmetric Addition of 1,4-Pentadiene to Ketones

Gu, Xingwei^a Xu, Liwen^{*,a,b}^(a) Key Laboratory of Organosilicon Chemistry and Material Technology of Ministry of Education, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121)^(b) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

异构体纯的 1,3-二烯是天然产物和生物活性分子中常见的结构单元^[1-2], 越来越多的科研人员投入到该类骨架的合成研究当中。此外, 1,3-二烯是有机化学中一类用途广泛的合成砌块, 基于过渡金属催化和光氧化还原催化等策略, 科研人员可快速将 1,3-二烯转化为高度官能化的分子。过渡金属催化的 1,3-二烯与羰基或亚胺类化合物的还原偶联反应可以高效地构建一系列具有潜在应用价值的高烯丙基醇类和高烯丙基胺类化合物。文献中已经报道的催化体系主要是基于镍、钪、铈、铟和铜^[3-4]等过渡金属。其中一个值得注意的反应是一价铜催化的酮与 1,3-二烯的不对称还原烯丙基化。在相似的一价铜催化体系下, 该反应中酮类化合物可成功拓展到二氧化碳, 在经历彻底还原之后, 同样可以生成手性高烯丙基叔醇类化合物。

1,4-二烯的 1,3-迁移反应是合成共轭二烯最直接和有效的策略之一。在不同的反应体系下, 1,4-二烯既可以作为亲电试剂前体, 也可以作为亲核试剂前体。当作为亲电试剂前体参与反应时, 1,4-二烯的 C—H 键首先被金属钯催化剂活化, 得到亲电的烯丙基钯中间体, 之后在布朗斯特酸的协同催化下与亲核试剂反应获得高 (E)/(Z) 比的烯丙基 C—H 烷基化产物^[5]。当作为亲核试剂前体参与反应时, 1,4-二烯首先被正丁基锂去质子, 然后与 MX_n 发生转金属过程, 得到亲核的烯丙基金属试剂, 进而对醛和亚胺等亲电试剂进行加成, 反应通常生成线性产物和支链产物的混合物^[6-9]。在 1,4-二烯作为亲

核试剂前体参与的反应中, 对于区域选择性的控制仍然具有一定的挑战性。中国科学院上海有机化学研究所殷亮课题组^[10]认为烯丙位的亚甲基通常比普通的亚甲基更显酸性, 在铜与双膦配体络合物以及合适的碱存在下, 1,4-戊二烯可以生成 α -乙基烯丙基铜物种, 并对酮进行亲核加成而生成烷氧基铜物种, 该物种对另一分子的 1,4-戊二烯去质子即可再生烯丙基铜物种, 同时高立体选择性地生成高烯丙基醇类化合物 (Scheme 1)。

图式 1 铜催化 1,4-戊二烯与酮的不对称烯丙基化反应
Scheme 1 Copper(I)-catalyzed asymmetric allylation of ketones with 1,4-pentadiene

近日, 殷亮研究团队成功实现了均三苯基亚铜与双膦配体 (R)-DTBM-SEGPHOS 的络合物催化的 1,4-戊二烯与酮的不对称烯丙基化反应, 以高区域选择性和高立体选择性合成了一系列重要的含共轭二烯的手性叔醇类化合物^[10]。

作者以 1,4-戊二烯和苯乙酮作为模板底物进行反应

* Corresponding author. E-mail: liwenxu@hznu.edu.cn. Published online May 15, 2021.

条件优化. 首先, 对膦配体进行了考察, 作者发现大部分双膦配体可使反应生成痕量至中等产率的产物, 但仅有(*R*)-DTBM-SEGPHOS 作为配体时能使反应以良好的(*Z*)/(*E*)比和中等收率得到高烯丙基醇产物(产率 59%, (*Z*)/(*E*)=14:1). 作者认为不同的配体可能会影响 α -乙烯基烯丙基铜(I)物种的亲核性, 从而影响到该反应的产率. 在随后的条件优化中, 作者进一步对反应温度、时间及溶剂等因素进行了详细考察. 在最优条件下, 模板反应能以 17:1 的(*Z*)/(*E*)比和 91% *ee* 获得(*Z*)-1,3-二烯手性叔醇. 该一价铜催化体系反应条件温和、区域选择性和立体选择性高、底物普适性也十分优异. 无论是烷基酮还是芳基酮均能参与反应生成相应的(*Z*)-1,3-二烯手性叔醇, *ee* 值最高可达 97% (Scheme 2).

图式 2 反应普适性考察

Scheme 2 Evaluation of substrate scope

图式 3 端位(*Z*)-1,3-二烯手性叔醇的合成转化

Scheme 3 Synthetical transformations of chiral tertiary alcohols bearing a terminal (*Z*)-1,3-diene unit

References

- Hubert, P.; Seibel, E.; Beemelmans, C.; Campagne, J.-M.; de Figueiredo, R. M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 5532.
- Soengas, R. G.; Rodríguez-Solla, H. *Molecules* **2021**, 26, 249.
- Li, C.; Liu, R. Y.; Jesikiewicz, L. T.; Yang, Y.; Liu, P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 5062.
- Fu, B.; Yuan, X.; Li, Y.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Xiong, T.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3576.
- Lin, H.-C.; Wang, P.-S.; Tao, Z.-L.; Chen, Y.-G.; Han, Z.-Y.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14354.
- Gerard, F.; Miginiac, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1924.
- Courtois, G.; Mesnard, D.; Mahoungou, J. R.; Miginiac, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 449.
- Deck, J. A.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2610.
- Cheng, B.; Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2015**, 71, 7323.
- Zhong, F.; Pan, Z.-Z.; Zhou, S.-W.; Zhang, H.-J.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 4556.

(Cheng, F.)