

铜催化炔烃-联烯酮的区域和对映选择性控制的共轭还原

姚铭瀚 徐新芳*

(中山大学药学院 广州 510006)

CuH-Catalyzed Enantio- and Regio-selective Conjugated Reduction of Yne-Allenones

Yao, Minghan Xu, Xinfang*

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006)

不对称转移氢化反应是有机合成中高效构建手性分子的重要方法之一^[1-4]。目前,过渡金属催化 α,β -不饱和和类化合物的不对称氢化已经取得了突破性的进展,包括 α,β -不饱和羧酸、酯、酰胺、酮、芳基或者烷基取代的烯炔以及炔烃的氢化等^[5]。其中很多方法依赖于贵金属催化剂,包括Rh、Ru、Ir和Pd等手性配合物^[6]。这些贵金属催化剂一方面使得转化方法的成本提高,另一方面也对环境和公众健康构成一定的影响。与上述贵金属催化剂相比,手性铜催化剂具有廉价、低毒、绿色和可持续性的优点,并且已被证明在不对称催化氢化中是有效的^[7-8]。因此,发展绿色、高效、低成本的铜催化的不对称氢化逐渐受到更多关注。

近年来, α,β -不饱和羰基类化合物经铜催化的不对称还原反应取得了一系列突破性进展。2014年Buchwald课题组^[7]使用CuCl作为铜源,(*S*)-*p*-tol-BINAP作为手性配体,聚甲基氢硅氧烷(PMHS)作为氢源,实现了烯酮、不饱和酯、内酯和内酰胺的1,4-共轭不对称还原,以良好的收率和优异的对映选择性获得手性产物。同一时期,Lipshutz课题组^[8]采用(*R*)-DTBM-SEGPHOS衍生的手性铜氢物种,实现了 β -取代的非环烯酮高对映选择性控制的1,4-还原。但是迄今为止,针对原位生成的稠合三环烯酮的1,4-共轭还原,特别是针对具有多个共轭双键的选择性还原仍未有报道。

近期,江苏师范大学化学与材料科学学院姜波和屠树江课题组^[9]发现了一例基于炔烃-联烯酮类化合物的[2+2]环加成/自由基1,4-共轭加成串联反应,高效构建了一类萘酚并环丁烷骨架的化合物(图1, Path a)。在这一研究中,他们发现炔烃-联烯酮[2+2]环加成反应生

成的三环烯酮类化合物**2**是关键中间体。在此研究基础上,最近该课题组与南京大学李桂根^[10]合作,实现了这一关键中间体的不对称1,4-共轭还原反应,提供了一种以较高收率和高对映选择性地获得手性萘酮并环丁烯骨架化合物的方法(图1, Path b)。

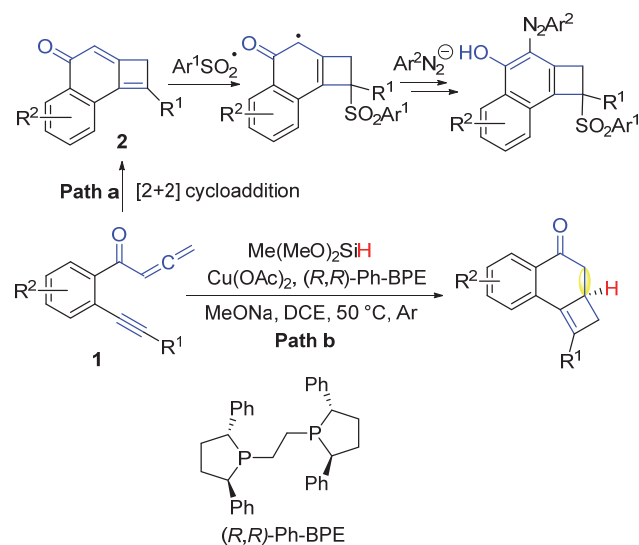


图1 炔烃-联烯酮的[2+2]环加成产物共轭加成/不对称共轭还原反应

Figure 1 [2+2] cycloaddition-conjugated addition/asymmetric conjugated reduction cascade of yne-allenones

该反应的区域选择性来源于底物中羰基对铜催化剂的配位,手性铜氢物种的还原有利于近端的1,4-还原而不利远端的1,6-还原。为了实现立体选择性,作者进行了手性铜催化剂的筛选,尝试了一系列手性双膦配

* Corresponding author. E-mail: xuxinfang@mail.sysu.edu.cn. Published online June 4, 2021.

体原位生成的手性铜配合物, 最终发现(*R*)-Ph-BPE 配体可以实现不错的产率和高的对映选择性. 在此基础上, 作者对反应条件进行了进一步的优化, 得到了最佳反应条件: 以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 作为铜源, $(\text{MeO})_2\text{MeSiH}$ 作为氢源, MeONa 作碱, 1,2-二氯乙烷(DCE)作为溶剂, 50°C 下在氩气保护气氛中反应. 在优化的条件下, 作者研究了不对称 1,4-还原反应的底物适用范围(图 2). 结果表明, 不同电性基团取代的芳基炔, 包括末端的芳基($\text{R}^1=\text{Ar}$)和作为连接片段的芳基(不同的 R^2 取代), 都取得了中等到高的收率和 96%~>99% *ee*. 同时, 萘基和噻吩基取代的炔烃分别以 61%和 70%的收率得到了>99% *ee* 的相应还原产物. 烯基和炔基取代的底物也能很好地适应这一反应条件, 取得了中等以上的收率和高到优异的对映选择性控制. 唯一不足之处是大位阻的烷基取代的底物, 除了原料分解, 未能得到目标产物.

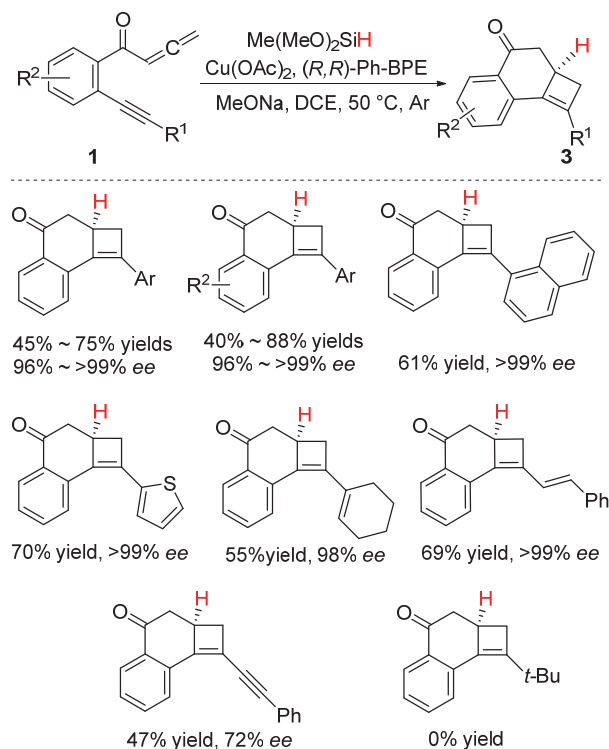


图2 炔-烯酮的底物适用范围
Figure 2 Substrate scope of yne-allenones

进一步, 作者通过一系列的控制实验和先前的研究基础, 提出了该反应可能的机理(图 3)^[7-9]. 首先, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、(*R*)-Ph-BPE 与化学计量的 $(\text{MeO})_2\text{MeSiH}$ 反应生成手性铜氢催化剂. 炔-烯酮通过分子内的[2+2]环加成反应生成 Michael 受体, 与手性铜氢催化剂形成 π 复合物, 而后发生氢迁移, 对 Michael 受体进行

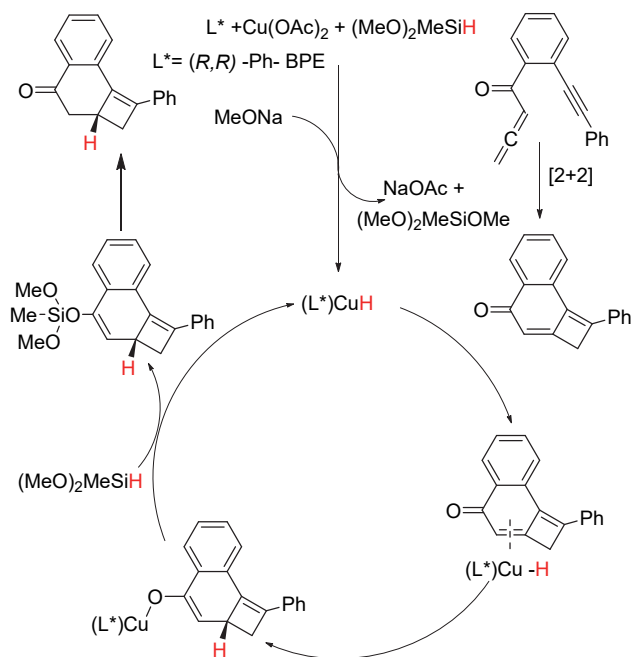


图3 合成手性萘酮并环丁烯衍生物的可能反应机理
Figure 3 Proposed mechanism for synthesis of chiral cyclobutene[a]-naphthalen-4(2H)-ones

1,4-加成, 催化剂迁移形成铜的烯醇负离子. 该复合物与硅烷反应, 重生手性铜氢催化剂并进入下一个催化循环, 而烯醇硅醚的产物在后处理中发生互变异构, 得到水解以后酮式产物. 在这一反应中, 实现了对原位生成的稠合三环烯酮的区域选择性和立体选择性的共轭还原, 高立体选择性地构建了一系列手性萘酮并环丁烯骨架化合物. 研究工作为进一步发展铜催化的不对称氢化, 特别是复杂结构的立体和区域选择性氢化, 提供了很好的范本.

References

- [1] Xie, J.; Zhu, S.; Zhou, Q. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713.
- [2] He, Y.; Feng, Y.; Fan, Q. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2894.
- [3] Li, S.; Li, Z.; You, C.; Lu, H.; Zhang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1568 (in Chinese). (李帅龙, 李庄星, 由才, 吕辉, 张绪穆, **2019**, *39*, 1568.)
- [4] Chen, Q.; Ye, Z.; Duan, Y.; Zhou, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 497.
- [5] Liu, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 1978.
- [6] Wang, Y.; Zhang, Z.; Zhang, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 528 (in Chinese). (王英杰, 张振锋, 张万斌, **2015**, *35*, 528.)
- [7] Rainka, M.; Aye, Y.; Buchwald, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2004**, *101*, 5821.
- [8] Lipshutz, B.; Servesko, J.; Taft, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8352.
- [9] Liu, F.; Wang, J.; Zhou, P.; Li, G.; Hao, W.; Tu, S.; Jiang, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15570.
- [10] Wang, J. Y.; Li, G.; Hao, W. J.; Jiang, B. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3828.

(Lu, Y.)