手性锑(V)阴/阳离子对催化的不对称转移氢化反应

冯向青^{a,b} 杜海峰^{*,a,b}^(a) 中国科学院化学研究所 北京国家分子科学研究中心 中国科学院分子识别与功能重点实验室 北京 100190^(b) 中国科学院大学 北京 100049

Asymmetric Transfer Hydrogenation via a Chiral Antimony(V) Cation/Anion Pair

Feng, Xiangqing^{a,b} Du, Haifeng^{*,a,b}^(a) Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, CAS Key Laboratory of Molecular Recognition and Function, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190^(b) University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

Pnictogen 键是氮族正静电势和受体上负静电势之间的非共价相互作用^[1-2], 这种相互作用在晶体结构、超分子组装以及阴离子识别等领域很常见, 然而在合成化学中的应用研究较少. Pnictogen 键催化^[3]可以实现不同于传统 Lewis 酸催化的反应性, 为发展新型的催化机理提供了可能. 近几年 Pnictogen 键催化取得了一些进展(图 1)^[4-5], 如攫卤反应、环氧开环反应和转移氢化反应等, 但是将其用于不对称催化的反应目前还没有报道. 近日, 南方科技大学化学系谭斌课题组^[6]在该领域取得了突破性的进展, 该研究团队使用手性锑阴/阳离子催化剂实现了苯并噁嗪衍生物的不对称转移氢化反应.

图 1 Pnictogen 键催化剂
Figure 1 Pnictogen-bonding catalysts

首先, 作者以手性扁桃酸衍生物作为手性来源, 合成了得到了一系列的手性 Sb(V)化合物 **3** (Scheme 1). 将其

用于 Hantzsch 酯为氢源的苯并噁嗪的转移氢化反应中, 发现纯化后的 **3** 的反应活性明显降低, 但是对映选择性基本没有影响. 进一步研究发现, 反应过程中实际反应活性物种是手性锑(V)阴/阳离子对 **4**, 通过配体的筛选对比和反应条件的考察, 对苯并噁嗪的不对称转移氢化反应可以高效高选择性地实现.

图式 1 手性 PnB-催化剂的合成
Scheme 1 Synthesis of chiral PnB-catalyst

在得到最佳条件后, 作者通过筛选底物范围考察了反应的普适性(Scheme 2). 对 6-, 7-位具有给电子或吸电子取代基的苯并噁嗪, 反应可以以良好的产率(93%~99%)和优秀的对映选择性(95%~98%)得到相应的产物, 更大的取代基如叔丁基等也具有很好的耐受性. 带有扩展 π 系统的蔡并噁嗪也可以得到 99%的产率和高达 95% ee. 3-位带有不同取代芳基的底物也可以以 92%的对映

* Corresponding author. E-mail: haifengdu@iccas.ac.cn. Published online June 19, 2021.

选择性定量地转化为相应产物,但是反应需要较长的时间.对于 2,2-二甲基取代苯并噁嗪,反应可以实现定量转化得到 94% *ee*,而其五元类似物展现出较差的对映选择性(85% *ee*).作为比较,作者还尝试了活性较低的 2-苯基喹啉和苯并噁嗪酮,反应可以得到良好的收率和 89% 的对映选择性.

图式 2 反应的普适性考察
Scheme 2 Scope of the substrates

随后,作者对反应机理进行了研究,通过时间反应和对照控制实验(表 1),探索了催化剂阴/阳离子的作用.在不加入任何催化剂的情况下,可以观察到缓慢的背景反应.为排除扁桃酸是活性催化物种的可能性,使用 (*R*)-2-氯扁桃酸(**2a**)作为催化剂进行尝试,反应虽然表现出很高的活性,但需要较长的反应时间,而且只能得到 12% 的对映选择性.四芳基溴化锑 **8** 和四芳基锑扁桃酸盐 **9** 都没有催化活性,而使用[Sb(Ar^{*t*}Bu)₄]⁺[B(Ar^F)₄]⁻ (**10**)作为催化剂时,反应活性明显提高,这证实了锑阳离子的催化活性.

表 1 控制实验

Table 1 Control experiments

Entry	Cat.	Solvent	Time/h	Yield/%	<i>ee</i> /%
1	2a	Toluene	12	99	12
2	4a	Toluene	2	99	82
4	9	C ₆ D ₆	12	<5	—

综上所述,谭斌课题组实现了首例由手性锑离子对促成的不对称 pnictogen 键催化.使用价格低廉、来源丰富的扁桃酸类似物作为手性配体进行不对称诱导.这类新开发的手性 PnB 催化剂在不对称转移氢化反应中表现出优良的性能,反应条件温和,使用较低的催化剂用量,可以得到优秀的对映选择性和反应活性,对不同取代基的底物都有很好的兼容性.作者还进行了机理研究,观察到配体交换现象,控制实验表明锑阴/阳离子对保证反应的高活性和高选择性是缺一不可的.锑阳离子具有更深的 σ -hole,可能是该手性 PnB 催化剂高性能的原因,锑抗衡阴离子具有路易斯碱性,体积大且柔软,是 PnB 催化剂高活性的保障.

References

- [1] Girolami, G. S. *J. Chem. Educ.* **2009**, *86*, 1200.
- [2] Scheiner, S. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 280.
- [3] Gini, A.; Paraja, M.; Galmés, B.; Besnad, C.; Poblador-Bahamonde, A. I.; Sakai, N.; Frontera, A.; Matile, S. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7086.
- [4] Bayne, J. M.; Stephan, D. W. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 765.
- [5] Yang, M.; Hirai, M.; Gabbaï, F. P. *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 6685.
- [6] Zhang, J.; Wei, J.; Ding, W.-Y.; Li, S.; Xiang, S.-H.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6382.

(Zhao, C.)