Pd/Cu 双金属协同催化用于立体发散性构建联烯轴手性和中心手性

霍小红 张万斌*

(上海交通大学化学化工学院 变革性分子前沿科学中心 上海市手性药物分子工程重点实验室 上海 200240)

Stereodivergent Pd/Cu Catalysis for the Construction of Allenyl Axial Chirality and Central Chirality

Huo, Xiaohong Zhang, Wanbin*

(Shanghai Key Laboratory for Molecular Engineering of Chiral Drugs, Frontiers Science Center for Transformative Molecules, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240)

含有两个或多个手性中心的分子骨架广泛存在于天然产物和生物活性分子中,而且它们的立体化学对其生物活性具有重要影响.因此合成目标手性分子的所有立体异构体对药物的开发以及研究其结构-活性的关系非常有意义.但是,目前的合成方法主要通过使用不同的添加剂及催化剂等反应条件来实现立体发散性合成.最近,协同催化受到化学家的广泛关注,并被成功用于立体发散性合成^[1].经过诸多课题组的辛勤努力,金属与有机、双金属和有机-有机等多种协同催化体系被成功开发,并用于含连续中心手性分子骨架的立体发散性合成.然而,协同催化策略还未被用于含有不同类型手性骨架的立体发散性合成(比如联烯轴手性-中心手性、轴手性-中心手性和轴手性-轴手性等).

联烯已经成为有机化学的重要研究内容之一^[2].联烯化合物中含有的两个连续且呈直线型的C=C双键不仅使得联烯具有轴手性,而且使其具有更好的反应活性.因此,化学家开发了很多不对称的方法来构建轴手性联烯化合物.其中,钯催化烯炔的氢-官能化反应是合成联烯化合物最有效的方法之一.但是该反应的不对称催化反应最近才取得重要进展,而且该类反应主要用于构建单一联烯轴手性骨架,与潜在手性亲核试剂用于构建含有中心手性和联烯轴手性的反应还尚未报道.由于金属催化剂在活化方式上的多样性及其相关手性配体的快速发展,基于双手性金属协同催化体系的立体发散性合成取得了快速发展^[3].自张万斌课题组^[3a]首次将双手性Ir/Zn催化体系用于羟基酮的立体发散性烯丙基化

反应以来,多种双金属催化体系被成功开发出来并用于含有连续手性中心的氨基酸和含氟结构单元等重要化合物的立体发散性合成(Scheme 1, A).最近,中国科学院上海有机化学研究所何智涛课题组和林国强课题组^[4]合作,实现了一个由手性金属钯和手性金属铜组成的双金属催化体系,并成功将其用于烯炔与含氟烯醇的立体发散性氢烷基化反应.一系列含有联烯轴手性和含氟中心手性的结构被顺利地合成,对映选择性和非对映选择性分别最高达到>99% ee和>20:1 dr (Scheme 1, B).

该双金属协同反应体系对含有吸电子或者给电子基团的各种芳基底物都具有很好的兼容性,反应产率最高达到99%,对映选择性最高达到>99%,非对映选择性最高达到>20:1.值得注意的是,含有生物活性结构,如布洛芬、萘普生、酮洛芬和奥沙普嗪,也同样适用于Pd/Cu协同催化体系,具有很好的反应活性和立体选择性.随后,作者进一步实现了含有联烯轴手性和含氟中心手性产物的立体发散性合成.该反应在相同的起始原料和反应条件下,仅仅改变钯催化剂的手性配体DTBM-BIPHEP和铜催化剂的手性配体BPE的构型组合,就可以很方便地获得目标产物的四个立体异构体(Scheme 2).

综上所述,何智涛课题组和林国强课题组成功发展了Pd/Cu双手性金属协同催化体系,并将其用于含有非连续联烯轴手性和含氟中心手性结构单元的立体发散性合成.该双金属协同催化体系具有非常好的底物适用性、非常高的反应活性以及优异的对映和非对映选择

* Corresponding author. E-mail: wanbin@sjtu.edu.cn. Published online July 1, 2021.

(A) Stereodivergent synthesis of two central chirality via bimetallic catalysis

(B) Stereodivergent synthesis of allenyl axial chirality and central chirality via bimetallic catalysis

图式 1 Pd/Cu 双金属协同催化用于立体发散性构建联烯轴手性和中心手性

Scheme 1 Stereodivergent Pd/Cu catalysis for the synthesis of structural motifs bearing allenyl axial chirality and central chirality

图式 2 立体发散性合成

Scheme 2 Stereodivergent synthesis

性。此外，含有联烯轴手性和含氟中心手性的产物可以很方便地通过轴-中心手性转移合成一类含非连续手性中心的含氟四氢呋喃结构。

References

- [1] Krautwald, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5627.
- [2] Yu, S.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3074.
- [3] (a) Huo, X.; He, R.; Zhang, X.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11093.
(b) Wei, L.; Zhu, Q.; Xu, S.-M.; Chang, X.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1508.
- (c) Huo, X.; Zhang, J.; Fu, J.; He, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2080.
- (d) He, Z.-T.; Jiang, X.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13066.
- (e) Zhang, Q.; Yu, H.; Shen, L.; Tang, T.; Dong, D.; Chai, W.; Zi, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14554.
- (f) He, R.; Huo, X.; Zhao, L.; Wang, F.; Jiang, L.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 8097.
- (g) Huo, X.; Zhao, L.; Luo, Y.; Wu, Y.; Sun, Y.; Li, G.; Gridneva, T.; Zhang, J.; Ye, Y.; Zhang, W. *CCS Chem.* **2021**, *3*, 1933.
- [4] Yang, S.-Q.; Wang, Y.-F.; Zhao, W.-C.; Lin, G.-Q.; He, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7285.

(Zhao, C.)