光-钴协同催化的高区域、高对映选择性醛-炔还原偶联反应

蒋滨阳 施世良*

(中国科学院上海有机化学研究所 上海 200032)

Highly Regio- and Enantio-selective Reductive Coupling of Aldehydes and Alkynes via Photoredox Cobalt Dual Catalysis

Jiang, Binyang Shi, Shi-Liang*

(Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

手性烯丙醇是有机合成中的重要合成子以及众多药物及天然产物中的关键手性骨架, 发展其高效的不对称合成方法是有机合成中的一个重要目标^[1]. 利用金属试剂对羰基化合物进行加成是合成这类化合物的常用手段^[2-3], 然而这一方法需要预先通过多步制备金属试剂, 原子经济性和反应效率均有待提升(Scheme 1, a).

过渡金属催化的醛与炔烃的还原偶联反应是合成手性烯丙醇的强有力的手段^[4-5], 这类反应常使用金属铑或者镍作为催化剂, 外加还原剂作为氢源实现醛与炔烃的不对称还原偶联(Scheme 1, b). 由于避免了具有强碱性和亲核性的金属试剂的使用, 该类反应具有较好的官能团耐受性. 然而在这类反应中, 当使用简单的非对称内炔作为底物时, 实现高效的区域和立体选择性控制仍是一个亟待解决的挑战^[6].

(a) Metal-catalyzed asymmetric addition to aldehydes

(b) Transition-metal-catalyzed asymmetric reductive coupling

图式 1 由醛制备手性烯丙醇的方法

Scheme 1 Synthesis of chiral allylic alcohols from aldehydes

钴作为一类低毒且丰富易得的金属, 在多种类型的催化反应中有广泛的应用^[7-8], 然而钴催化的还原偶联反应鲜有报道, 其中钴催化的醛与炔烃的不对称还原偶联反应一直未能实现.

最近, 中国科学院兰州化学物理研究所夏纪宝课题组^[9]发展了光-钴协同催化的醛与炔烃的不对称还原偶联反应. 在之前的光-镍协同催化 1,3-丁二烯与醛的还原偶联^[10]工作的基础上, 该团队将光致氧化还原体系与钴催化体系结合, 实现了以醛与简单甲基内炔为底物的手性烯丙醇的高效(高达 93% 产率)、高对映选择性(高达 99% ee)、高区域选择性(>95:5 rr)和高顺反选择性(>95:5 E/Z)合成(Scheme 2). 该方法具有良好的底物

图式 2 光-钴协同催化的不对称醛-炔还原偶联

Scheme 2 Regio- and enantioselective reductive coupling of aldehydes and alkynes via photoredox cobalt dual catalysis

* Corresponding author. E-mail: shiliangshi@sioc.ac.cn. Published online July 12, 2021.

范围(>42 个实例), 可以兼容芳基氟化物、氯化物、醚、酰胺、酯及硼酸酯等一系列官能团, 同时对于吗啉及噻吩等杂环化合物也有较好的反应结果. 值得一提的是, 对于区域选择性较难控制的二烷基内炔底物, 反应也能以大于 95 : 5 的区域选择性和大于 96% 的对映选择性得到目标产物. 另外, 反应可以用于手性氨基醇的对映选择性合成中, 具有良好的应用潜力.

作者也通过一系列实验探究了反应机理. 机理实验排除了自由基中间体生成的可能, 表明反应可能存在钴氢物种以及质子中间体. Stern-Volmer 分析表明汉斯酯与激发态的 4CzIPN 之间发生了单电子转移过程, 因而作者提出了可能的反应机理(Scheme 3): 激发态光敏剂被汉斯酯淬灭生成的自由基负离子(4CzIPN^{•-})将钴催化剂还原为一价钴, 随后一价钴与醛和炔烃配位, 进而发

生氧化环化得到氧杂五元环钴中间体 **INT1**; 这一中间体随后被质子解开环生成 **INT2**, **INT2** 也可能由生成的钴氢物种对炔烃进行加成, 再对醛进行亲核加成得到; 生成的 **INT2** 中间体最后经过单电子还原和再一次的质子解得到目标产物. 手性配体的作用使得炔只能从醛的 *Re* 面进攻, 因而该反应具有优秀的对映选择性.

综上所述, 夏纪宝团队使用钴作为金属催化剂, 将光致氧化还原与过渡金属催化相结合, 从商业可得的试剂出发, 实现了醛与炔烃的高区域选择性和高对映选择性还原偶联. 该反应解决了炔-醛不对称还原偶联反应中长期存在的选择性控制问题. 该反应具有温和的反应条件及良好的官能团耐受性, 为手性烯丙醇骨架的合成提供了新的思路. 同时, 该研究进一步丰富了过渡金属-光协同催化的不对称反应.

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Plausible reaction mechanism

References

- [1] Lumbruso, A.; Cooke, M. L.; Breit, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1890.
- [2] Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6538.
- [3] Tomita, D.; Wada, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4138.
- [4] Huddleston, R. R.; Jang, H.-Y.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11488.
- [5] Standley, E. A.; Tasker, S. Z.; Jensen, K. L.; Jamison, T. F. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1503.
- [6] Chaulagain, M. R.; Sormunen, G. J.; Montgomery, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9568.
- [7] Ai, W.; Zhong, R.; Liu, X.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2876.
- [8] Dai, Z.; Yu, Z.; Bai, Y.; Li, J.; Peng, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 1177 (in Chinese).
(代自男, 余泽浩, 白赢, 厉嘉云, 彭家建, 有机化学, **2020**, *40*, 1177.)
- [9] Li, Y.-L.; Zhang, S.-Q.; Chen, J.; Xia, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7306.
- [10] Li, Y.-L.; Li, W.-D.; Gu, Z.-Y.; Chen, J.; Xia, J.-B. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1528.

(Zhao, C.)