Rh(III)催化不对称[3+2]环化构建兼有轴手性和中心手性的茚类化合物

袁文揆 史炳锋*

(浙江大学化学系 杭州 310027)

Rh(III)-Catalyzed Asymmetric [3+2] Annulative Construction of Axially and Centrally Chiral Indenes

Yuan, Wenkui Shi, Bingfeng*

(Department of Chemistry, Zhejiang University, Hangzhou 310027)

近年来, 过渡金属催化的不对称碳氢键活化策略在手性化合物的高效合成中取得了巨大的进展^[1-7]. 然而, 不对称碳氢键官能化反应主要集中于单一手性中心的产生, 同时构建具有多个手性中心的策略更加具有吸引力, 也更具挑战性. 迄今为止, 利用不对称碳氢键活化策略同时构建双手性化合物常见于芳烃碳氢键活化后对烯烃的立体选择性插入, 从而产生具有两个相邻手性中心的分子(Scheme 1a). 或者是碳氢键官能化产生第一个手性中心进而诱导第二个手性中心产生(Scheme 1b). 亦或者通过芳烃的去对称化的形成第一个手性中心, 随后碳氢键官能化给出另一个手性中心(Scheme 1c). 这些反应的共同特点是两个手性中心以相互关联方式创建的. 因此, 当两个手性中心之间远离且没有相互作用时, 在单一反应中使用相同的手性催化剂产生两个分立的手性中心是极具挑战性的.

为了解决这一难题, 陕西师范大学化学化工学院李兴伟课题组^[8]提出了一种新的催化策略, 其基本原理是在催化循环中容纳两个不同的立体决定步骤, 具体是应用带有亲电导向基团的芳烃底物和炔反应实现碳氢键活化进而[3+2]环化产生轴手性和中心手性的茚类化合物(Scheme 1d). 目前, 手性 Rh(III)催化的不对称碳氢键活化反应已有诸多报道^[9-10], 然而带有亲电导向基的芳烃的偶联却很少被报道, 并且仅限于中心手性的构建. 因此该策略需要解决几个挑战: 首先, 催化剂应传达适当的手性信息, 以适应两个不相关的立体迁移插入过程. 特别是, 需要足够的导向基-炔烃相互作用来确保初始(轴向)手性识别. 其次, 产物中茚基含有带有酸性的差向异构手性中心, 温和的反应条件显得很重要.

(a) Difunctionalization of C=C bonds: generation of correlated and adjacent chiral centers

(b) Sequention formation of two chiral centers: chiral induction toward the 2nd chiral center

(c) Desymmetrization for creation of central & axial chirality

(d) Construction of distally disposed axial and central chirality via two uncorrelated stereo-determining steps

Challenges:

DG-alkyne interaction for chiral recognition
Independent control of two discrete
Chiral elements
Epimerizable chiral center (acidic indenyl C-H)

Excellent *ee*
Excellent *dr*
Two chiral elements
Carboannulation

图式 1 碳氢键官能化合成多手性中心策略

Scheme 1 Formation of multiple chiral elements via C-H functionalization

由于两个不同的立体决定步骤被认为是互不影响

* Corresponding author. E-mail: bfishi@zju.edu.cn. Published online August 21, 2021.

的, 作者首先使用 **Rh-5** 实现只具有中心手性茚 **3** 的合成(Scheme 2a, 90%~99% *ee*). 之后作者对反应体系微调, 使用 **Rh-1** 实现了兼具联(杂)芳轴手性和中心手性产物 **5** (Scheme 2b, 88%~98% *ee*)以及碳氮轴手性和中心手性产物 **7** (Scheme 2c, 91%~95% *ee*)的合成. 反应体系具有优秀的底物普适性和立体选择性.

图式 2 手性茚的底物范围
Scheme 2 Scope of chiral indenes

值得注意的是, 当 *N*-叔丁基硝酮被用于反应时, 只能以 88% *ee* 获得 C—N 轴手性茚酮 **8** (Scheme 3).

随后, 作者对偶联产物进行衍生化研究(Scheme 4). **5a** 和 **5b** 在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 催化氧化下, C—N 裂解以中等产率得到轴手性茚酮 **9a** 和 **9b**. **5c** 脱保护得到 2-萘酚 **10**. **3a** 经 IBX 氧化以 65% 得到硝酮 **11**. **3a** 经乙酰化保护, 随后 N—O 键的还原裂解, 以高产率生成脱氧茚胺 **12**.

作者也研究了反应的动力学同位素效应, 以单手性产物 **3a/3a-d₄** 测得 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=3.8$, 双手性产物 **5a/5a-d₄** 测得 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}=3.3$. 说明碳氢键断裂可能是反应的决速步骤.

图式 3 C—N 轴手性茚酮的合成
Scheme 3 Synthesis of a C—N axially chiral indenone

图式 4 偶联产物的衍生化反应
Scheme 4 Derivatization of coupled products

作者经密度泛函理论(DFT)计算研究认为中间体 **A** 热力学最稳定, 随后的炔键插入更加符合动力学要求, 从而生成 *S*-型烯基中间体 **C**. 中间体 **C** 的烯基经(*Re*)-面选择性迁移插入到硝酮中, 该步骤决定了反应的非对

映选择性. 最后, Rh—O 键经质子解生成具有轴和中心手性的手性产物(Scheme 5a). 在中间体 **A** 中炔基苯环与 OTs 苯环存在 π - π 堆积作用, 降低 OTs 和硝酮基之间的空间排斥作用. 作者也通过控制实验验证了机理的合理性, 当邻苯基硝酮(**1e**)用于反应时产物 **5e** 仅以 65% *ee* 获得. 说明与邻位 Br 和 CF₃ 的硝酮底物(**1c**, **1d**)相比, 邻位苯基与萘基的 π - π 堆积作用使中间体 **A'** 更加稳定, 从

而使反应的不对称选择性降低(Scheme 5b).

综上所述, 李兴伟课题组报道了手性 Rh(III)催化硝酮与炔烃的不对称[3+2]环化反应, 在手性 Rh(III)催化剂控制下, 通过两个不同的立体决定步骤连续产生轴手性和中心手性, 该反应策略可用于高附加值芳烃的合成, 也为不对称碳氢键活化提供了新的思路.

(a) Two distinct enantio-determining steps toward formation of major chiral product

(b) Mechanistic control experiments

图式 5 反应立体决定步骤及机理

Scheme 5 Stereo-determining steps and mechanistic considerations

References

- [1] Newton, C. G.; Wang, S.-G.; Oliveira, C. C.; Cramer, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908.
- [2] Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2018**, *359*, No. eaao4798
- [3] Zhang, H.; Gu, Q.; You, S.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 15 (in Chinese). (张慧君, 顾庆, 游书力, 有机化学, **2019**, *39*, 15.)
- [4] Liao, G.; Zhang, T.; Lin, Z.-K.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 19773.
- [5] Shao, Q.; Wu, K.; Zhuang, Z.; Qian, S.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 833.
- [6] Zhang, S.; Liao, G.; Shi, B.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1522 (in Chinese). (张硕, 廖港, 史炳峰, 有机化学, **2019**, *39*, 1522.)
- [7] Wang, Q.; Gu, Q.; You, S.-L. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 690 (in Chinese). (王强, 顾庆, 游书力, 化学学报, **2019**, *77*, 690.)
- [8] Wang, F.; Jing, J.; Zhao, Y.; Zhu, X.; Zhang, X.-P.; Zhao, L.; Hu, P.; Deng, W.-Q.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 16628.
- [9] Ye, B.; Cramer, N. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1308.
- [10] Wang, Q.; Liu, C.-X.; Gu, Q.; You, S.-L. *Sci. Bull.* **2021**, *66*, 210.

(Lu, Y.)