催化不对称硼化反应构建轴手性芳基硼化合物

张健 谭斌*

(南方科技大学化学系 深圳格拉布斯研究院 广东深圳 518055)

Catalytic Asymmetric Borylation to Construct Axially Chiral Arylborons

Zhang, Jian Tan, Bin*

(Shenzhen Grubbs Institute and Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)

轴手性联芳基骨架是一类重要的结构单元, 广泛存在或应用于天然产物、手性材料、手性配体和手性催化剂当中. 正因如此, 对映选择性构建轴手性联芳基骨架引起了有机合成化学家的广泛关注, 催化不对称构建轴手性联芳基化合物近年来获得了突飞猛进的发展^[1-3]. 手性有机硼化合物是有效构建光学活性分子的重要中间体^[4], 其中含中心手性的有机硼化合物的构建已有文献报道, 而含碳-硼轴手性的有机硼化合物却无报道. 发展碳-硼轴手性化合物的催化不对称合成方法具有较大的挑战性. 相比联芳基化合物中的 C(sp²)-C(sp²)键 (0.149 nm), C(sp²)-B 键 (0.158 nm) 更长 (Scheme 1a), 这就使得碳-硼键的旋转能垒相对较低, 因而更难以控制轴手性^[5].

Miyaura 硼化反应^[6]是指芳基卤化物和联硼酸频哪醇酯(B₂pin₂)之间的偶联反应, 它是一种构建芳基硼化合物的有效手段. 近日, 宋秋玲课题组^[7]利用钯催化的不对称 Miyaura 硼化反应, 高效地构建了一类轴手性芳基硼化合物 (Scheme 1b), 首次实现了含有碳-硼键轴手性化合物的催化不对称合成.

该催化不对称反应的最优条件是以 Pd(OAc)₂ (4 mol%) 和手性膦配体 (6 mol%) 为催化剂、K₃PO₄ 为碱、1,4-二氧六环为溶剂, 反应温度为 30 °C. 作者在最优条件下进行了底物适用性的考察 (Scheme 2). 结果显示, 该反应具有较高的官能团兼容性, 不同类型取代的萘基溴代物均可顺利进行, 如化合物 3a~3c. 不仅如此, 氮杂环芳基溴代物 (3d) 和多取代的芳基溴代物 (3e) 也可兼容. 此外, 对于各类非对称联硼试剂 (3f~3h), 反应均能以较高的对映选择性得到相应的轴手性芳基硼化合物.

(a) Bond length of stereogenic axis in atropisomers

(b) Miyaura borylation for the synthesis of C-B atropisomers

图式 1 不对称 Miyaura 硼化反应构建轴手性芳基硼化合物
Scheme 1 Asymmetric borylation to construct axially chiral arylborons

该催化不对称反应在 1.0 mmol 规格下也可以顺利进行, 收率和对映选择性均可保持. 另外, 作者对轴手性芳基硼化合物的应用进行了初步探索. 如 Scheme 2 所示, 化合物 3a 在正丁基锂的作用下转化成氨基锂, 该中间体可与各类亲电试剂反应, 进而得到一系列衍生化的轴手性芳基硼化合物 (4a~4c), 其中包括具有潜在应用价值的轴手性膦配体 (4c). 此外, 作者对这类化合物的稳定性进行了研究. 实验发现, 化合物 3a 具有较高的消旋能垒 ($\Delta G = 116.1$ kJ/mol), 该结果验证了这类碳-硼轴手性骨架的稳定性.

该反应可能的机理如 Scheme 3 所示: 首先芳基溴代物 I 与光活性 Pd(0) 进行氧化加成, 生成手性芳基钯中

* Corresponding author. E-mail: tanb@sustech.edu.cn. Published online August 25, 2021.

图式 2 底物拓展与转化
Scheme 2 Substrate scope and transformations

间体 II. 随后该中间体发生阴离子交换, 生成中间体 III. 中间体 III 与非对称二硼试剂之间进行转金属化, 生成中间体 IV. 中间体 IV 发生还原消除即可生成轴手性芳基硼化合物 V, 而手性 Pd(0) 催化剂则再生, 完成循环.

总而言之, 作者利用钯催化芳基溴代物与非对称联硼试剂的不对称硼化反应, 实现了含碳-硼键的轴手性芳基硼化合物的高效构建. 该反应具有底物范围广、产率和对映选择性高等优点, 为轴手性芳基硼骨架的催化不对称构建提供了新策略, 而该类结构新颖的产物也丰富了阻旋异构体的类型. 这些新型的轴手性芳基硼化合物有望在不对称催化等领域发挥重要作用.

图式 3 可能的反应机理
Scheme 3 Possible reaction mechanism

References

- [1] Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
- [2] Wang, Y.-B.; Tan, B. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534.
- [3] Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418.
- [4] Fyfe, J. W. B.; Watson, A. J. B. *Chem* **2017**, *3*, 31.
- [5] Mazzanti, A.; Mercanti, E.; Mancinelli, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2692.
- [6] Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508.
- [7] Yang, K.; Mao, Y.; Xu, J.; Wang, H.; He, Y.; Li, W.; Song, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10048.

(Cheng, F.)