β -羰基导向的官能化烯烃的不对称氢烷氧和羟基羰基化反应

程思迪 朱强*

(中国科学院广州生物医药与健康研究院 呼吸疾病国家重点实验室 广州 510530)

 β -Carbonyl-Directed Asymmetric Alkoxy- and Hydroxy-carbonylation of Functionalized Alkenes

Cheng, Sidi Zhu, Qiang*

(State Key Laboratory of Respiratory Disease, Guangzhou Institutes of Biomedicine and Health, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou 510530)

过渡金属催化的羰基化反应是简单快速构建羰基化合物的重要方法之一^[1]. 其中以不饱和烃、CO、亲核试剂参与的不对称氢羰基化反应为代表, 凭借其高效的原子经济性, 已在工业界被广泛应用^[2]. 但该类反应通常存在反应条件苛刻以及多重选择性(化学选择性、区域选择性、立体选择性)难以控制等问题. 目前为止, 大多数不对称氢羰基化反应仍局限于芳基乙烯类底物^[3], 这主要是由于在非芳基烯烃类底物的羰基化中, 形成的烷基钯中间体易发生 β -H 消除和氢钯物种再插入, 从而导致双键的异构化(Scheme 1).

图式 1 不对称催化芳基乙烯的烷氧、氢氧-羰基化反应
Scheme 1 Asymmetric catalytic alkoxy- and hydroxy-carbonylation of vinylarenes

近年来, 利用底物中的官能团(FGs)与过渡金属的预配位作用已被应用在不对称氢化、环氧化及 C—H 键活化反应中. 通过使用一些简单且常见的官能团, 比如羰基, 可与金属产生弱配位作用, 促使反应发生并控制反应的化学和立体选择性. 若在烯烃合适的位置引入羰基作为导向基(DG), 通过与金属配位, 从而抑制烯烃插入钯氢中间体后的 β -H 消除逆反应, 其中底物与催化剂之间的多位点相互作用也将促进不对称羰基化过程的

手性诱导.

近日, 华东师范大学化学与分子工程学院董开武课题组^[4]以 β -羰基为导向基, 实现了对非芳基乙烯类官能化烯烃的钯催化不对称氢烷氧和羟基羰基化反应, 以高收率和高选择性获得一系列手性羧酸酯和羧酸化合物(Scheme 2).

图式 2 β -羰基导向的官能化烯烃不对称烷氧、氢氧-羰基化反应
Scheme 2 β -Carbonyl-directed asymmetric alkoxy- and hydroxy-carbonylation of functionalized alkenes

该反应条件温和, 具有广泛的底物适用性, 对芳基、烷基以及杂环取代的底物都有很好的兼容性, 亲核试剂的种类也可以扩充到醇、硫醇和水. 值得注意的是, 当该反应扩大到 20 g 规模时, 催化量可降至 0.05 mol%. 为了进一步体现该反应的应用价值, 作者对该类羰基化产物进行了一系列官能团互变(FGI)的衍生化, 合成出一系列手性 γ -内酯、 γ -内酰胺、琥珀酸酯、吡咯等杂环

* Corresponding author. E-mail: zhu_qiang@gibh.ac.cn. Published online August 26, 2021.

化合物(Scheme 3).

对照实验明确了底物中羰基以及羧基的作用. 不含 β -羰基或烯烃与 β -羰基相隔两个碳原子时, 氢羰基化反应几乎不发生; 当羧基被烷基和芳基取代时, 主要发生烯烃异构化. 这些结果表明烯烃上的吸电子性质的羧基可以有效抑制酸添加剂引起的烯烃异构现象.

密度泛函理论(DFT)计算结果显示, β -羰基在烯烃插入 Pd—H 键前与钯的配位使得烯烃的潜手性 *Si* 面更有利于朝向钯中心; 烯烃插入 Pd—H 键后羧基上的羰基

氧原子会与钯配位形成五元环中间体, 同时羧基中的羟基又会与 β -羰基通过氢键作用形成七元环. 这些均对反应的进行和对映体选择性控制产生有利的影响.

董开武团队通过将烯烃 β 位引入羰基作为导向基, 拓宽了不对称氢羰基化反应的底物应用范围, 为不对称氢羰基化反应发展提供了新思路; 高对映选择性地获得了一系列手性羰基化物, 并成功进行了羰基官能团的多种转化, 有望在生物医药领域发挥更大作用.

图式 3 手性氢羰基化产物的衍生化

Scheme 3 Derivatization of chiral hydro-carbonylation products

References

- [1] Torres, G. M.; Liu, Y.; Arndtsen, B. A. *Science* **2020**, 368, 318.
- [2] Yang, J.; Liu, J.; Neumann, H.; Franke, R.; Jackstell, R.; Beller, M. *Science* **2019**, 366, 1514.
- [3] (a) Li, J.; Ren, W.; Dai, J.; Shi, Y. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 75.
(b) Wang, X.; Wang, B.; Yin, X.; Yu, W.; Liao, Y.; Ye, J.; Wang, M.; Hu, L.; Liao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 12264.
- (c) Yao, Y.-H.; Yang, H.-Y.; Chen, M.; Wu, F.; Xu, X.-X.; Guan, Z.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 85.
(d) Tian, D.; Xu, R.; Zhu, J.; Huang, J.; Dong, W.; Claverie, J.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 6305.
(e) Yao, Y.-H.; Zou, X.-J.; Wang, Y.; Yang, H.-Y.; Ren, Z.-H.; Guan, Z.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 10.1002/anie.202107856.
- [4] Ren, X.; Wang, Z.; Shen, C.; Tian, X.; Tang, L.; Ji, X.; Dong, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 17693.

(Cheng, F.)