双重碳氢键活化构建轴手性联芳基骨架

朱其彬 何 刚*

(南开大学化学学院 天津 300071)

Construction of Axially Chiral Biaryls via Twofold C—H Activation

Zhu, Qibin He, Gang*

(College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

轴手性骨架,特别是联芳基轴手性骨架,广泛存在于天然产物、生物活性分子和手性配体中,在有机合成及相关领域有着广泛的应用^[1].因此,其合成受到了化学家的广泛关注.在过去十多年里,过渡金属催化不对称碳氢键活化反应在手性化合物的合成方面取得了巨大的进展,为轴手性骨架的高效合成提供了新策略^[2-3].然而其中大部分的工作都基于消旋联芳基骨架的动态动力学修饰实现轴手性的构建.发展芳基骨架碳氢键的对映选择性芳基化反应,在构建芳基-芳基连接的同时直接实现手性控制,是构建联芳基轴手性骨架更加直接的策略.在此方面,利用两分子芳基乙炔作为偶联试剂现场生成蔡骨架,无疑将进一步增强此策略的适用性.

2008年, Satoh 和 Miura 团队^[4]报道了铑催化 1-苯基吡唑骨架的碳氢键官能团化反应.该反应中 1-苯基吡唑的苯环上发生两次碳氢键活化与两分子二芳基乙炔反应生成蔡环.2019年,汪君课题组^[5]报道了不对称 Satoh-Miura 型反应,实现了具有阻转异构的轴手性骨架的对映选择性合成.在以上反应中,二芳基乙炔为蔡环的构建贡献了四个碳原子;形成阻转异构的碳-碳键预先存在于芳基底物中,这相当于芳基底物的动态动力学转化(Type I reaction).最近,陕西师范大学化学化工学院李兴伟团队^[6]报道了铑催化二芳基膦酰胺和二芳基乙炔的 1:2 偶联反应,实现了联芳基轴手性骨架的对映选择性合成和膦手性中心的构建(Scheme 1).该反应采用炔烃为芳基化试剂,同样经历了两次碳氢键活化.与之前工作不同的是,二芳基乙炔为蔡环的构建贡献了十个碳原子;反应在构建芳基-芳基连接碳-碳键的同时实现了手性控制(Type II reaction).

图式 1 双重碳氢键活化构建轴手性联芳基骨架

Scheme 1 Synthesis of axially chiral biaryls via twofold C—H activation

如 Scheme 2 所示,该反应有着良好的底物兼容性.多种取代的二芳基乙炔和膦酰胺衍生物都能以中等至良好的收率、高对映选择性(*er*)和非对映选择性(*dr*)得到相应的轴手性化合物.作者还利用单晶衍射确定了产物的绝对构型.当使用 *R* 构型催化剂时,主产物膦手性中心的构型为 *S*.同时,作者发现该反应会产生一定量的碳氢键烯基化副产物.值得注意的是,单晶结构表明该烯基化副产物中膦手性中心的主要构型为 *R*.

经过初步的机理实验探索,作者提出了如 Scheme 3 的反应机理:首先, (*R*)-Rh 经过配体交换形成活性催化物种 **A**,然后与膦酰胺底物经历第一次碳氢键活化得到

* Corresponding author. E-mail: hegang@nankai.edu.cn. Published online October 10, 2021.

图式 2 底物拓展及主要副产物
Scheme 2 Substrates scope and major side products

图 3 反应机理
Scheme 3 Proposed reaction mechanism

五元环铑中间体 **B**, 此步骤为反应的决速步并控制了反 应的对映选择性; 随后 **B** 与炔烃 **2** 配位并进行迁移插入,

生成七元环铈中间体 **C** 和 **C'**; 之后, *R* 构型的中间体 **C'** 被快速地质子化得到碳氢键烯基化的副产物; 而 *S* 构型的中间体 **C** 则通过烯烃顺反异构化得到中间体 **D** 并发生第二次碳氢键活化得到五元环铈中间体 **E**; **E** 和第二分子炔烃配位并迁移插入得到七元环铈中间体 **F**, 最后经过还原消除得到产物 **3**。

综上所述, 李兴伟团队通过芳基膦酰胺去对称化的方式与二芳基乙炔 1:2 偶联, 实现了联芳基轴手性骨架的对映选择性合成。该反应具有反应条件温和、底物适用范围广及对映选择性高等优点。所合成的轴手性化合物能通过后续转化合成手性单齿膦配体, 并在钯催化不对称烯丙基化反应中表现出了良好手性诱导效果。

References

- [1] Zhou, Q. L. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2011**.
- [2] Wang, Q.; Gu, Q.; You, S.-L. *Acta Chim. Sinica* **2019**, 77, 690 (in Chinese).
(王强, 顾庆, 游书立, 化学学报, **2019**, 77, 690.)
- [3] Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 3418.
- [4] Umeda, N.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 4019.
- [5] Li, H.; Yan, X.; Zhang, J.; Guo, W.; Jiang, J.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 6732.
- [6] Hu, P.; Kong, L.; Wang, F.; Zhu, X.; Li, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 20424.

(Zhao, C.)