双核铑催化的去对称化环异构化反应: 构建含炔基取代的手性氮杂季碳中心的呋喃并二氢吡啶

袁海瑞 王剑波*

(北京大学化学与分子工程学院 北京分子科学国家研究中心 北京 100871)

Constructing Furan-Fused Dihydropiperidines with an Alkyne-Substituted Aza-quaternary Stereocenter via Rh(II)-Catalyzed Desymmetric Cycloisomerization

Yuan, Hairui Wang, Jianbo*

(Beijing National Laboratory of Molecular Sciences (BNLMS), College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871)

具有炔基取代的手性中心的分子骨架在药物分子和天然产物中广泛存在, 主要因为炔基基团会影响药物分子的亲脂性和刚性等^[1]. 另外, 炔基取代的化合物在有机合成化学中也是一类重要的合成子, 可以通过炔基官能团的后修饰实现复杂分子的合成. 因此实现炔基取代的手性分子的合成具有重要意义. 对于该类骨架分子的合成方法主要有三种策略: (1)利用末端炔烃或者炔基硅试剂作为炔基化来源, 通过直接不对称炔基化方法构建^[2]; (2)利用炔丙酯类化合物作为底物, 通过对亲核试剂进行不对称亲核加成或亲核取代的方法构建^[3]; (3)利用去对称化的策略. 其中, 去对称化的策略可以弥补前两种合成策略的弊端. 首先, 去对称化的策略对大位阻的手性季碳中心的构建具有优势. 另外, 利用去对称化的策略可以不需要考虑反应底物反应活性低的问题, 以及底物中含有相似基团导致对映选择性差的问题. 然而, 到目前为止, 使用去对称化的策略实现炔基取代的手性季碳中心的报道还很少. 在之前的报道中, 去对称化的策略主要是利用金催化的二炔氢化策略^[4]以及利用一价铑催化的[2+2+2]环加成反应^[5], 但是存在对映选择性较差和底物局限等问题. 因此, 利用去对称化策略实现炔基取代的季碳中心化合物的高对映选择性合成仍然具有挑战.

近年来, 过渡金属催化二炔化合物的环异构化已经成为碳环和杂环化合物合成的重要策略, 其中 1,6-二炔

化合物作为一种重要的二炔类型, 其环异构化反应更是引起了广泛关注. 对于 1,6-二炔化合物的不对称分子内环异构化反应目前为止尚未报道. 因此, 探索新的策略来实现 1,6-二炔的对映选择性环异构化具有重要意义, 这也是构建手性环状分子的有效途径. 近年来, 华南理工大学祝诗发课题组^[6-7]在炔烃化学方面进行了深入地研究, 尤其是最近发展了双核铑催化炔醛不对称转化的体系, 为 1,6-二炔的对映选择性环异构化提供了思路.

2021 年, 华南理工大学化学与化工学院祝诗发课题组和中南大学陈凯博士合作, 在 1,6-二炔的对映选择性环异构化领域取得了突破性进展, 他们发展了一种双核铑催化的新型二炔去对称化环异构化策略, 一步合成了两个杂环和一个炔基取代的手性氮杂季碳中心, 为炔基取代手性氮杂季碳中心和呋喃并二氢吡啶衍生物的高效构建提供了方法^[8].

通过尝试不同的金属催化剂、不同的手性双核铑催化剂、溶剂、浓度和温度, 他们最终确定以 1 mol% $\text{Rh}_2(\text{R-PTAD})_4$ 作为催化剂, 1,2-二氯乙烷(0.1 mol/L)作为溶剂, 25 °C 反应 48 h 作为标准反应条件(Scheme 1). 该反应具有很好的底物普适性, 不同的烷基、硅基、芳基取代的底物均能以较好的收率和对映选择性得到相应的去对称化环异构化的产物. 醚类的二炔作为底物时, 反应可以中等的产率和对映选择性得到呋喃并二氢吡啶的产物. 同时, 该作者通过理论计算和控制实验对

* Corresponding author. E-mail: wangjb@pku.edu.cn. Published online November 22, 2021.

图式 1 对映选择性的去对称环化异构化反应的底物普适性

Scheme 1 Substrate scope of enantioselective desymmetrizing cycloisomerization

这一反应的机理进行了深入研究. 密度泛函理论(DFT)计算结果表明, 该去对称化环异构化过程经历了[3+2]环化过程, 得到了铑卡宾中间体. 由于[3+2]过程形成了芳香性的呋喃环, 能垒低, 释放能量大, 该过程是动力学和热力学均有利的过程. 铑卡宾中间体随后发生的1,2-氢迁移, 同样是热力学非常有利的过程. 作者也对其它可能的路径进行了计算, 但均不及[3+2]环化/1,2-氢迁移过程有利. 另外, 通过对过渡态分析发现, 与炔基相连的亚甲基和醛基上的氢与羧酸铑配体中氧原子的距离均小于氧原子和氢原子的范德华半径之和 0.272 nm, 说明可能存在非经典的多重弱氢键作用. 通过氘代控制实验和对照实验证明, 反应确实经历了分子内 1,2-氢迁移过程以及醛基在该反应的必要性.

另一方面, 该作者分离了苯基取代的炔醛底物和特戊酸铑二聚体形成的配合物晶体. 通过晶体结构分析炔基和 $\text{Rh}(\text{II})$ 进行的配位, 发现其与以往报道的炔醛通过羰基氧和铑进行的配位有所不同. 对所得晶体的晶体数据和核磁数据进行分析发现, 双核铑和底物之间属于弱配位. 此外, 晶体中底物炔基旁的亚甲基和醛基的氢原子与催化剂羧酸配体的氧原子之间的距离表明, 它们之间存在着三重弱氢键. 这样的弱配位配合物之所以能够在溶剂挥发条件下分离得到, 多重弱氢键可能起到了重要作用. 另外, 这些弱氢键的存在也在一定程度上解释了独特的螺旋桨型双核铑催化剂在该反应中所表现出的独特的催化性能. 对手性铑 $\text{Rh}_2(\text{R-PTAD})_4$ 和底物结合的络合物晶体进行分析, 发现由于金刚烷基的位阻原因, 只有单炔醛与铑配位, 而另一个位阻更大的配位点被体积更小的乙酸乙酯占据. 结合所得晶体的结构以及通过对反应的手性控制进行计算分析, 发现炔基末端的取代基位阻对反应的对映选择性有重要影响. 炔基上的取代基越大, 两种构型的能量差也越大, 反应的对映选

图式 2 $\text{Rh}(\text{II})$ 催化去对称环化异构化的反应机理

Scheme 2 Reaction mechanism of enantioselective $\text{Rh}(\text{II})$ -catalyzed desymmetrizing cycloisomerization

择性越好, 这和从底物拓展实验反应中观察到的结果一致. 该项研究实现了 $\text{Rh}(\text{II})$ 催化 1,6-二炔化合物的对映选择性去对称环异构化反应, 并分离得到炔- $\text{Rh}(\text{II})$ 的弱 π -配合物晶体, 有助于 $\text{Rh}(\text{II})$ 催化炔烃对映选择性转化机理的进一步理解.

References

- [1] Corbett, J. W.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Gearhart, L. A.; Magnus, N. A.; Bacheler, L. T.; Diamond, S.; Jeffrey, S.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Garber, S.; Logue, K.; Trainor, G. L.; Anderson, P. S.;

- Erickson-Viitanen, S. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2019.
- [2] Li, Z. L.; Fang, G. C.; Gu, Q. S.; Liu, X. Y. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 32.
- [3] Dai, J.; Wang, Z.; Deng, Y.; Zhu, L.; Peng, F.; Lan, Y.; Shao, Z. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5182.
- [4] Mourad, A. K.; Leutzow, J.; Czekelius, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11149.
- [5] Tanaka, K.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1307.
- [6] Wu, R.; Chen, K.; Ma, J.; Yu, Z.; Zhu, S. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 1230.
- [7] Liu, X.; Xu, X.; Hu, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 4370 (in Chinese).
(刘向荣, 徐新芳, 胡文浩, 有机化学, **2020**, *40*, 4370.)
- [8] Wu, R.; Lu, J.; Cao, T.; Ma, J.; Chen, K.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14916.

(Lu, Y.)