钯/降冰片烯/手性氨基酸协同催化立体选择性构建全碳桥环分子骨架

叶金祥 周强辉*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

Pd/NBE/Chiral Amino Acid Cooperative Catalysis for Enantioselective Construction of All-Carbon Bridged Ring Systems

Ye, Jinxiang Zhou, Qianghui*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

钯/降冰片烯(NBE)协同催化是一种制备多取代芳烃的策略,由 Catellani 小组^[1]在 1997 年首次报道,因此被称为 Catellani 反应. Catellani 反应将经典的交叉偶联反应和 C—H 键活化有效连接起来,能对卤代芳烃(主要是碘代芳烃)邻位 C—H 键和原位 C—X 键进行连续的官能团化,一次构建多根化学键,合成一系列其他方法难以合成的多取代芳烃和芳并环结构单元.经过 20 多年的发展,尤其是近年来通过开发降冰片烯衍生物作为新型的助催化剂, Catellani 反应的应用得到了极大拓展,底物适用范围方面也突破了卤代芳烃体系.

考虑到 Catellani 反应在制备多取代芳烃方面的优势,人们期待发展催化不对称 Catellani 反应,用于制备手性的多取代芳烃.然而,由于钯/降冰片烯协同催化过程复杂,催化不对称 Catellani 反应的研究一直未有突破.直到 2016 年,这个方向才取得了进步^[2].目前报道的催化不对称 Catellani 反应主要有两种立体选择性控制模式:手性膦配体参与控制不对称的原位终止反应和手性降冰片烯衍生物 NBE*作为助催化剂控制.顾振华课题组^[3]率先发展了富电子大位阻手性膦配体调控 Catellani 反应的不对称终止策略(图 1a),成功应用于 (+)-Rhazinal 家族生物碱的不对称全合成研究和构建联芳基轴手性.而手性 NBE*立体调控模式的核心在于构建手性五元环钯络合物中间体(ANP*),实现立体选择性的氧化加成和还原消除,从而在产物中构建手性元素(图 1a).2018 年,余金权课题组报道了钯/手性降冰片烯协同催化的芳烃间位 C—H 键芳基化和烷基化,通过去对称化或动力学拆分过程实现了高立体选择性远程构筑手性中心^[4].同年,董广彬课题组^[5]报道了钯/手性降冰

片烯协同催化对环氧化合物的动力学拆分,但立体选择性不高.随后,周强辉课题组^[6]将钯/手性降冰片烯协同催化策略应用于构建联芳基轴手性和对叔苄醇的动力学拆分^[7],并通过手性转移策略实现了手性苄醇和 C—N 轴手性的高效构建^[8].2021 年,宋秋玲课题组^[9]用类似的策略实现了联芳基轴手性膦氧化合物的合成.

尽管上述两种立体选择性控制模式的催化不对称 Catellani 反应已经取得了不错的进展,发展更加高效、底物适用范围广的新型立体化学控制模式依然是该领域迫切需要解决的问题.近期,中国科学技术大学化学系龚流柱课题组^[10]发展了一种 Pd/NBE/手性氨基酸协同催化的新型不对称 Catellani 环化反应,使用手性氨基酸催化剂作为手性源(图 1a),高效构建了一系列含全碳桥环骨架的手性化合物,快速增加分子的复杂度.他们设想的反应机理如图 1b 所示,碘代底物首先发生邻位 C—H 键活化反应,形成五元环钯中间体 **I**,然后与 4-(溴甲基)环丁酮的 C—Br 键发生氧化加成、还原消除得到邻位烷基化中间体 **II**.中间体 **II** 的酮羰基和手性氨基酸催化剂原位生成烯胺中间体,同时,手性氨基酸上羧基与钯中心配位形成关键手性中间体 **III**,继而发生不对称 α -芳基化终止反应得到目标产物.值得一提的是,周强辉课题组^[11]在 2019 年报道了通过 Pd/NBE/手性胺协同催化,促进碘代芳烃和 4-苯酰氧胺基环己酮之间的不对称 Catellani 环化反应来构建氮杂桥环化合物,但对映选择性不高.

龚流柱课题组选取 α -碘萘与 4-(溴甲基)环己酮之间的反应作为模板反应进行研究.通过一系列反应条件的考察,确认(S)-2-吡啶羧酸为最优的手性氨基酸催化

* Corresponding author. E-mail: qhzhou@whu.edu.cn. Published online December 9, 2021.

(a) Enantio-determining step of asymmetric Catellani-type reactions

(i) Chiral ligand strategy

Gu, 2016, 2018

(ii) Chiral NBE* strategy

Yu, Dong, Zhou, Song
(since 2018)

(iii) Chiral amine strategy

Gong, 2021

(b) Assembly of all-carbon bridged ring via Pd/NBE/chiral amine cooperative catalysis

图 1 不对称 Catellani 反应

Figure 1 Asymmetric Catellani-type reactions

剂, 与钯催化剂和降冰片烯衍生物 5-氨基降冰片烯(N^1)或 2-甲酰胺降冰片烯(N^2)协同作用, 取得最好的反应效果(67%, 97% *ee*). 该类反应具有较广的底物适用范围, 芳烃碘化物、4-碘代喹啉酮和烯基三氟甲磺酸酯三类底物都能在类似的反应条件下与 4-(溴甲基)环己酮发生反

应, 以中等到良好的收率和优秀的立体选择性(up to 97% *ee*)得到相应含全碳桥环骨架的目标产物(Scheme 1). 最后, 龚流柱课题组通过一系列对照实验和密度泛函理论(DFT)计算对反应的机理进行了深入研究, 证明手性氨基酸催化剂(*S*)-2-吡啶羧酸在提高反应效率以

图式 1 代表性全碳桥环骨架产物

Scheme 1 Representative products with all-carbon bridged ring system

及立体选择性控制方面均起着关键作用. (S)-2-吡啶羧酸作为双官能有机催化剂, 一方面通过氨基将羰基烯胺化提高终止反应的效率, 另一方面通过羧基与 Ar-Pd^{II} 中心有效配位确保了终止反应的高立体选择性.

综上所述, 龚流柱课题组发展了钯/NBE/手性氨基酸协同催化的一种新型不对称 Catellani 环化反应, 高对映选择性地构建结构复杂的全碳桥环骨架化合物. 该策略将手性有机催化剂引入 Pd/NBE 协同催化反应的终止阶段, 在加速终止反应的同时将手性元素高效地引入产物, 丰富了不对称 Catellani 反应的立体化学控制模式.

References

[1] Catellani, M.; Frignani, F.; Rangoni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.*

- 1997, 36, 119.
 [2] Zhao, K.; Xu, S.; Pan, C.; Sui, X.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3782.
 [3] Ding, L.; Sui, X.; Gu, Z. *ACS Catal.* **2018**, 8, 5630.
 [4] Shi, H.; Herron, A. N.; Shao, Y.; Shao, Q.; Yu, J.-Q. *Nature* **2018**, 558, 581.
 [5] Li, R.; Liu, F.; Dong, G. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3108.
 [6] Liu, Z.-S.; Hua, Y.; Gao, Q.; Ma, Y.; Tang, H.; Shang, Y.; Cheng, H.-G.; Zhou, Q. *Nat. Catal.* **2020**, 3, 727.
 [7] Hua, Y.; Liu, Z.-S.; Xie, P.-P.; Ding, B.; Cheng, H.-G.; Hong, X.; Zhou, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 12824.
 [8] Liu, Z.-S.; Xie, P.-P.; Hua, Y.; Wu, C.; Ma, Y.; Chen, J.; Cheng, H.-G.; Hong, X.; Zhou, Q. *Chem* **2021**, 7, 1917.
 [9] Feng, Q.; Ma, X.; Bao, W.; Li, S.; Lan, Y.; Song, Q. *CCS Chem.* **2021**, 3, 377.
 [10] Chen, X.; Zhu, L.; Chen, D.; Gong, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 24844.
 [11] Gao, Q.; Liu, Z.-S.; Hua, Y.; Li, L.; Cheng, H.-G.; Cong, H.; Zhou, Q. *Chem. Comm.* **2019**, 55, 8816.

(Lu, Y.)