

三元催化剂协同催化的不对称三组分烯丙基烷基化反应

龚流柱*

(中国科学技术大学化学与材料科学学院 合肥 230026)

Cooperative Catalytic Asymmetric Three-Component Allylic Alkylation Enabled by Ternary Catalyst System

Gong, Liu-Zhu*

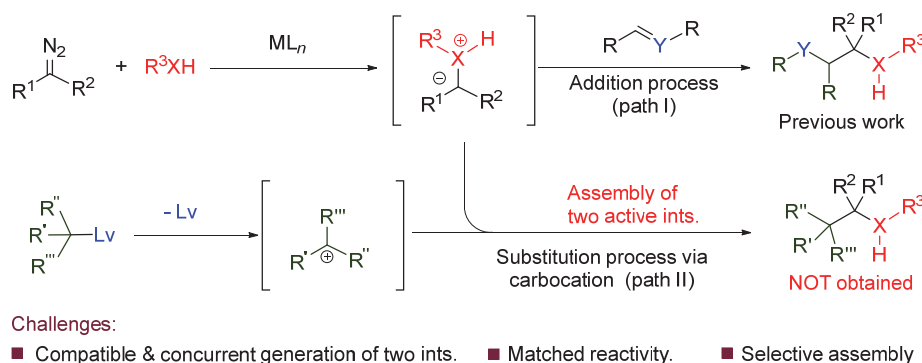
(School of Chemistry and Materials Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

多组分反应由于其高原子经济性和步骤经济性,是快速合成结构多样性的多官能团化合物的高效、绿色方法^[1]. 在过渡金属催化下,重氮化合物和亲核试剂发生插入反应,形成活泼叶立德或者两性离子对中间体,然后和第三组分亲电试剂反应,产生结构多样的分子. 通过用手性磷酸和 Lewis 酸作为共催化剂,胡文浩等^[2]先后发展了不饱和双键(如 C=O, C=N 和 C=C)捕捉活泼叶立德或者两性离子对中间体的不对称加成反应(Scheme 1, path I). 然而,活泼叶立德或者两性离子对中间体参与的亲核取代反应报道得较少(path II).

钯催化的不对称烯丙基取代反应是构建 C—C 及 C—X 键的重要手段,并被广泛应用于合成具有生物活性的分子^[3-4]. 所使用的亲核试剂范围很广,包括各类软亲核试剂^[5]. 近年来,出现了用烯丙基钯中间体与由过渡金属催化重氮化合物和亲核试剂插入反应原位产生

的中间体的反应报道, Lautens 等^[6]发展了 Ru/Pd 协同催化的分子内卡宾碳氢插入反应和不对称烯丙基化串联反应,使用手性膦配体,最高可以得到 85% ee 的对映选择性. 近年来研究发现,采用手性磷酸(CPA)和 Pd 协同催化,通过手性磷酸根阴离子作为烯丙基钯阳离子的抗衡阴离子对反应的对映选择性进行控制是另一有效策略^[7-8]. 龚流柱课题组^[8]利用手性磷酸/Pd 协同催化,发展了软亲核试剂的不对称烯丙基化反应.

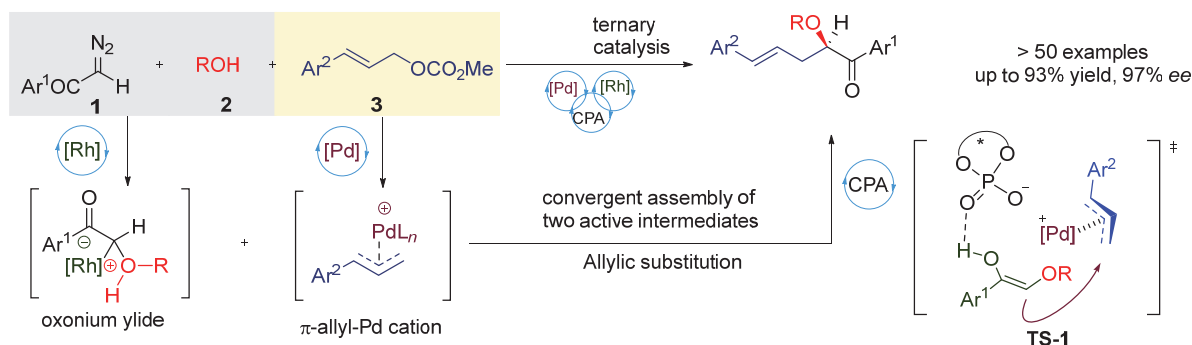
近日,中山大学药学院胡文浩和徐新芳课题组与南京大学化学化工学院梁勇课题组^[9]合作报道了 Rh, Pd 和 CPA 三元催化体系协同催化的重氮酮、醇与烯丙基碳酸酯的不对称三组分反应,快速构建了手性 α -羟基/烷氧基酮衍生物(Scheme 2). 三元协同催化体系可有效抑制多种可预见的副反应途径,实现该类反应的化学、区域及立体选择性的高效控制.



图式 1 基于鎓叶立德捕捉的不对称多组分反应设计

Scheme 1 Rational design of asymmetric multicomponent reactions (MCRs) based on onium ylides interception

* Corresponding author. E-mail: gonglz@ustc.edu.cn. Published online January 30, 2022.



图式 2 三元催化的不对称三组分烯丙基化反应

Scheme 2 Ternary catalysis promoted asymmetric three-component allylation

在该研究中,作者首先采用 Rh 和 Pd 协同催化,探索了不同类型的(手性)配体对反应的影响,发现只有使用 Xantphos 作为配体才能得到较为理想的收率.受早期关于手性阴离子导向催化反应研究的启发^[7-8,10],通过在反应体系中加入手性磷酸 CPA,进一步提高了反应收率,并实现了立体选择性控制.该反应具有较好的底物兼容性,改变三个反应组分的结构都能得到较好的结果.值得一提的是,该反应还能应用到复杂分子如香叶醇、紫叔醇、吡喃半乳糖、甾酮、表雄酮和胆固醇等的修饰.

通过对照实验和理论计算进行的反应机理研究表明,重氮和醇在 Rh 的催化下生成羟基叶立德中间体,并进一步异构化为烯醇中间体.同时, Pd 在 CPA 共同作用下催化烯丙基碳酸酯脱羧生成手性磷酸烯丙基钯中间体,然后与烯醇中间体发生立体选择性的取代反应形成目标产物.其中, CPA 阴离子通过与烯醇中间体之间的氢键相互作用实现反应的立体选择性控制^[8].

通过金属和有机小分子协同催化策略,作者发展了

一类新型不对称三组分烯丙基化反应.采用 Rh, Pd 和 CPA 三元协同催化,分别实现了活泼中间体的生成、反应活性的调控和立体选择性控制,为手性 α -羟基/烷氧基酮衍生物快速构建提供了高效的方法,为新型不对称多组分反应的发现提供了新的研究思路.

References

- [1] De Graaff, C. D.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 3969.
- [2] Guo, X.; Hu, W.-H. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46, 2427.
- [3] Pàmies, O.; Margalef, J.; Cañellas, S.; James, J.; Judge, E.; Guiry, P. J.; Moberg, C.; Bäckvall, J.-E.; Pfaltz, A.; Pericàs, M. A.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2021**, 121, 4373.
- [4] Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.
- [5] Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395.
- [6] Yamamoto, K.; Qureshi, Z.; Tsoung, J.; Pisella, G.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 4954.
- [7] Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11336.
- [8] Tao, Z.-L.; Zhang, W.-Q.; Chen, D.-F.; Adele, A.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 9255.
- [9] Kang, Z.; Chang, W.; Tian, X.; Fu, X.; Zhao, W.; Xu, X.; Liang, Y.; Hu, W.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 20818.
- [10] Kang, Z.; Wang, Y.; Zhang, D.; Wu, R.; Xu, X.; Hu, W.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 1473.

(Zhao, C.)