

铑催化的分子内不对称硅氢化反应制备含有硅手性中心的三级硅烷

安 坤 何 伟*

(清华大学药学院 北京 100084)

Rhodium-Catalyzed Enantioselective Intramolecular Hydrosilylation to Access Silicon-Stereogenic Tertiary Hydrosilanes

An, Kun He, Wei*

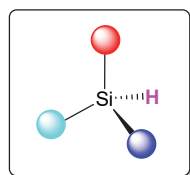
(School of Pharmaceutical Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084)

手性含硅有机化合物在有机合成、药物化学以及材料科学中具有广泛应用, 发展高效的合成手段制备手性含硅有机化合物, 在近几十年内逐渐引起研究人员的广泛关注^[1]. 与同属第四主族的手性碳原子不同, 手性硅原子在自然界中并不存在; 此外由于 sp^2 杂化的硅原子不稳定, 使得通过不对称加成反应获得手性碳原子的策略并不适用于手性硅原子的构建. 有鉴于此, 除使用化

学计量的手性试剂可以获得硅手性中心外, 利用过渡金属催化的去对称化反应已成为构建硅手性中心的重要策略^[2].

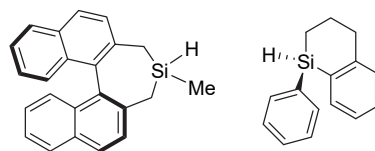
在各类含有硅手性中心的分子中, 硅手性三级硅烷作为手性合成前体在手性助剂、手性拆分试剂以及机理探针方面具有重要应用(Schemes 1a, 1b)^[3]. 前人通过酮、烯烃、炔烃、醇、卡宾以及其它亲电试剂与前手性

(a) Si-stereogenic tertiary hydrosilane

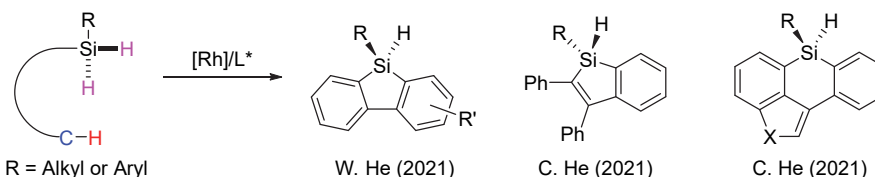


- Chiral Auxiliary
- Chiral Reagent
- Mechanism Probe
- Chiral Precursor

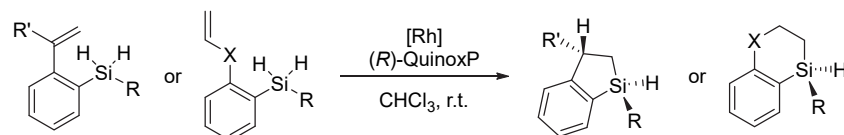
(b) Representative chiral monohydrosilanes



(c) Intramolecular dehydrogenerative coupling



(d) Enantioselective intramolecular hydrosilylation



- Excellent Stereocontrol
- Low [Rh] Loading
- Broad Substrate Scope
- High Efficiency

图式 1 不对称制备含有硅手性中心的三级硅烷

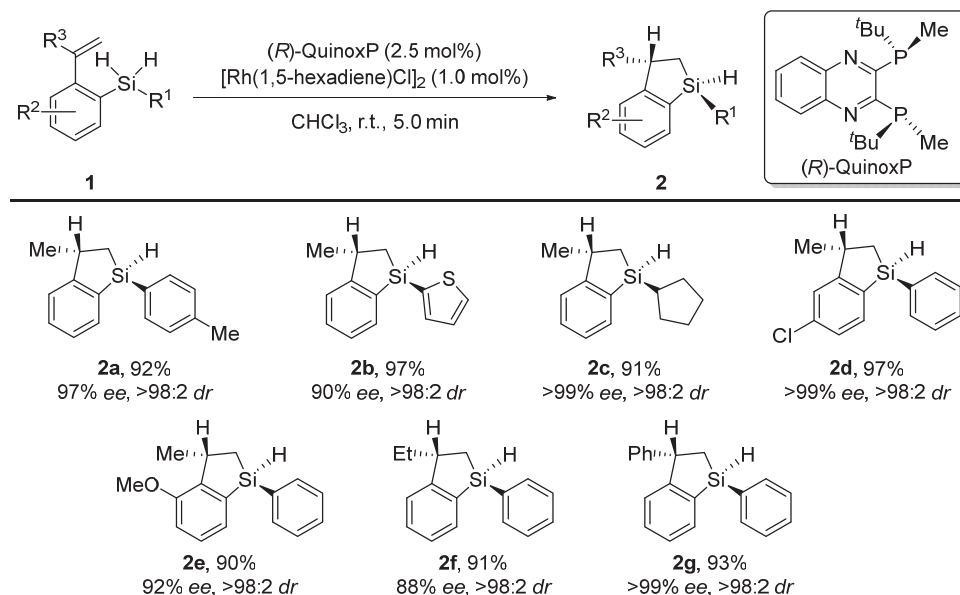
Scheme 1 Asymmetric synthesis of Si-stereogenic tertiary hydrosilanes

* Corresponding author. E-mail: whe@mails.tsinghua.edu.cn. Published online March 8, 2022.

的二级硅烷发生分子间去对称化反应可以高效获得具有硅本征手性的三级硅烷, 然而相应的分子内反应却鲜有报道. 由于分子内反应生成的环状三级硅烷在过渡金属催化条件下不稳定, 该类反应需要额外增加反应组分以原位捕获活泼的 Si—H 键, 通过串联反应实现四级硅手性中心的构建^[4-6]. 为克服这一合成挑战, 近来领域内尤其是我国科学家取得了一些重要进展. 例如, 何伟课题组^[7]以及何川课题组^[8-9]分别利用分子内 C—H 硅基化策略实现了前手性二级硅烷的去对称化, 获得一系列具有硅手性中心的苯并噻咯类产物(Scheme 1c). 最近, 中国科学院上海有机化学研究所金属有机化学国家重点实验室王鹏课题组与南开大学元素有机化学国家重点实验室彭谦课题组^[10]合作, 发展了一类铑催化的分子内不对称硅氢化反应, 以优异的非对映选择性、对映选

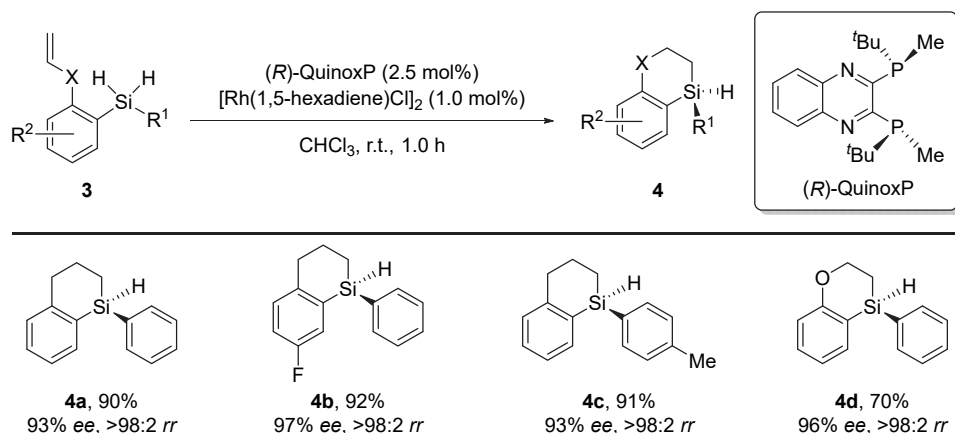
择性以及区域选择性高效获得一系列具有碳、硅双手性中心的环状三级硅烷和硅中心手性环状三级硅烷(Scheme 1d). 该反应条件温和, 官能团耐受度高, 尤其催化剂载量可以低至 0.1 mol%, 具有重要的应用价值.

通过系统的手性双膦配体筛选以及反应参数优化, 作者确定最优反应条件为: $[\text{Rh}(\text{1,5-hexadiene})\text{Cl}]_2$ 作为催化剂, CHCl_3 作为溶剂, (*R*)-QuinoxP 作为配体, 并且反应时间可以在不损失产率和手性诱导的条件下进一步缩短至 5 min. 在此基础上作者从硅基取代基、芳基取代基以及烯基取代基三方面进行底物扩展(Scheme 2). 除此以外, 该方法同样适用于六元手性三级硅烷的合成(Scheme 3). 在不同取代条件下, 作者可以高收率、优异的对映选择性以及区域选择性获得一系列反马氏加成产物.



图式 2 不对称合成含硅手性中心的五元环状单氢硅烷

Scheme 2 Asymmetric synthesis of 5-membered cyclic monohydrosilanes



图式 3 不对称合成含硅手性中心的六元环状单氢硅烷

Scheme 3 Asymmetric synthesis of 6-membered cyclic monohydrosilanes

为探究可能的反应机理, 作者首先通过氘代标记实验探究产物的氘原子分布. 作者发现未参与反应的氘代底物的 Si—D 键与烯烃的 C—H 键并未发生 H/D 交换, 而在环化产物的硅原子 α 位的两个氢原子均观察到一定程度的氘代(22% D & 24% D). 由此作者推断该反应可能遵循 Chalk-Harrod 机理, 并且存在可逆的 β -H 消除、铈氢再插入过程. 在此基础上, 作者进一步通过密度泛函理论(DFT)计算阐明了可能的反应机理, 并对反应表现出的优异的立体控制作出了合理解释.

最后, 作者通过克级实验验证在催化剂载量低至 0.1 mol% 的条件下, 该反应的收率以及立体控制未受影响. 通过一系列后期衍生化实验, 作者将产物三级硅烷以立体专一的形式转化为手性四取代硅烷, 进一步印证了手性单氢硅烷的潜在用途.

References

- [1] Xu, L.-W.; Li, L.; Lai, G.-Q.; Jiang, J.-X. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1777.
- [2] Shintani, R. *Synlett* **2018**, *29*, 388.
- [3] Oestreich, M. *Synlett* **2007**, *11*, 1629.
- [4] Kuninobu, Y.; Yamauchi, K.; Tamura, N.; Seiki, T.; Takai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1520.
- [5] Zhang, Q.; An, K.; Liu, L.; Zhang, Q.; Guo, H.; He, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1125.
- [6] Mu, D.; Yuan, W.; Chen, S.; Wang, N.; Yang, B.; You, L.; Zu, B.; Yu, P.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13459.
- [7] Ma, W.; Liu, L.-C.; An, K.; He, T.; He, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 4245.
- [8] Chen, S.; Mu, D.; Mai, P.-L.; Ke, J.; Li, Y.; He, C. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1249.
- [9] Yuan, W.; You, L.; Lin, W.; Ke, J.; Li, Y.; He, C. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1367.
- [10] Huang, Y.-H.; Wu, Y.; Zhu, Z.; Zheng, S.; Ye, Z.; Peng, Q.; Wang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113052.

(Cheng, F.)