

视觉动力学分析和量子化学计算揭示铑催化[5+2+1]环加成反应机制

蓝宇^a 戚孝天^{*,b}^(a) 郑州大学化学学院 郑州 450001)^(b) 武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

Visual Kinetic Analysis and Quantum Chemical Calculations Uncover the Mechanistic Insights into Rh-Catalyzed [5+2+1] Cycloaddition

Lan, Yu^a Qi, Xiaotian^{*,b}^(a) College of Chemistry, Zhengzhou University, 450001)^(b) College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

八元碳环是一类重要的结构骨架, 广泛存在于天然产物、药物分子及其它功能分子中^[1]. 然而受限于成环过程中的熵损和焓变等不利因素, 八元碳环的构建极具挑战性^[2], 相关合成策略报道较少. 过渡金属催化的环加成反应被认为是合成环状化合物的有效方法^[3-4], 具有原子经济性高等优点. Wender 课题组^[5]曾报道了铑催化炔-乙烯基环丙烷(yne-vinylcyclopropanes)的分子内炔烃(2C 合成子)与乙烯基环丙烷(5C 合成子)的[5+2]环加成反应. 但将炔烃换成烯烃, 则相应的烯-乙烯基环丙

烷(ene-vinylcyclopropanes)的分子内烯烃(2C 合成子)与乙烯基环丙烷(5C 合成子)的[5+2]反应不能进行^[5].

北京大学化学与分子工程学院余志祥课题组认为该反应不成功的原因可能是[5+2]反应中的碳碳还原消除比较慢. 于是在 2007 年他们提出, 可以在烯-乙烯基环丙烷的[5+2]反应体系中引入一氧化碳(1C 合成子), 从而可将原来难以进行的[5+2]反应变为一个新的合成八元环的[5+2+1]反应. 初步的理论计算支持这个设想, 并且后续的实验证明了该烯-乙烯基环丙烷与一氧

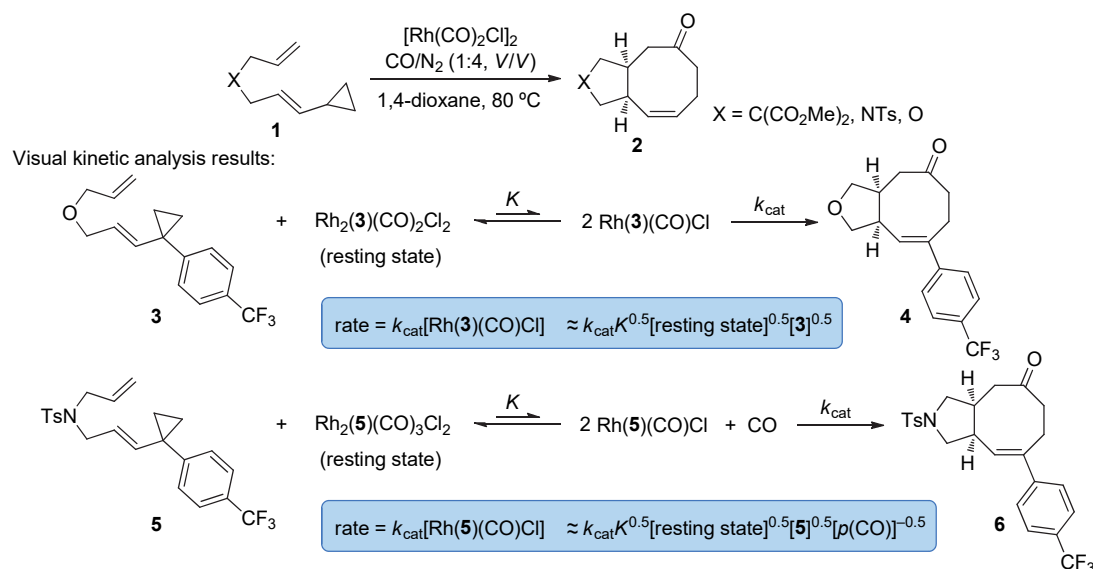


图1 铑催化[5+2+1]环加成反应视觉动力学分析研究结果
Figure 1 Visual kinetic analyses on Rh-catalyzed [5+2+1] cycloaddition of ene-VCs

* Corresponding author. E-mail: qi7xiaotian@whu.edu.cn. Published online March 18, 2022.

化碳的[5+2+1]环加成反应是可行的^[6](图 1)。现在该反应已被用于多种含八元环骨架的天然产物以及三奎烷类天然产物的全合成中^[7], 但反应的具体路径、反应选择性的调控等问题仍需深入系统的理论研究来解答。

最近, 余志祥课题组通过视觉动力学分析^[8]和量子化学计算的结合, 揭示了铑催化烯-乙烯基环丙烷与一氧化碳的[5+2+1]环加成反应的机制, 明确了反应立体选择性与化学选择性的来源, 从而使该长达 15 年的机理研究有了最终突破^[9]。该研究的一大亮点在于通过视觉动力学分析揭示出[5+2+1]环加成反应中真实催化物种的结构^[9](图 1)。研究发现, 该反应对铑催化剂 $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ 和氧桥底物 **3** 呈 0.5 级动力学关系, 对一氧化碳呈零级动力学关系(图 1), 说明反应中存在底物参与的双核铑休眠物种与单核活性催化物种之间的化学平衡。类似的化学平衡在氮桥底物 **5** 参与的反应研究中得到验证, 不同之处在于该反应中一氧化碳的级数为 -0.5, 这表明 **5** 参与形成的双核铑休眠物种的结构与氧桥底物不同(图 1), 因此双核铑解聚过程中, 过高的一氧

化碳分压会抑制一氧化碳解离, 从而抑制环加成反应。

在动力学研究基础上, 余志祥课题组选用高精度的 DLPNO-CCSD(T)/BMK 方法计算了单核活性铑催化物种与氧桥底物反应的详细路径, 排除了由氧化环金属化起始的不利路径, 揭示出反应最优路径依次经历乙烯基环丙烷对铑的氧化加成(氧化开环)、分子内烯烃插入、一氧化碳插入以及还原消除^[9](图 2A)。理论计算还发现这些步骤均为不可逆过程, 且一氧化碳与烯烃的插入顺序不可调换, 反应决速步为氧化加成。

此外, 通过理论计算与机理实验的紧密结合, 研究团队深入探讨了 *E/Z*-底物的活性差别、立体选择性与化学选择性调控等关键问题^[9]。研究结果表明, 氮桥底物 **12** 对顺式产物的高立体选择性来源于反式烯烃插入过渡态中较大的扭转张力(图 2B), 而甲基取代的 *E*-式底物 **14** 对反式产物的高立体选择性来源于顺式插入过渡态中甲基导致的跨环张力。这项研究整合了视觉动力学分析与理论计算的优势, 系统揭示了[5+2+1]环加成反应的完整机理, 对成环反应的设计具有重要意义。

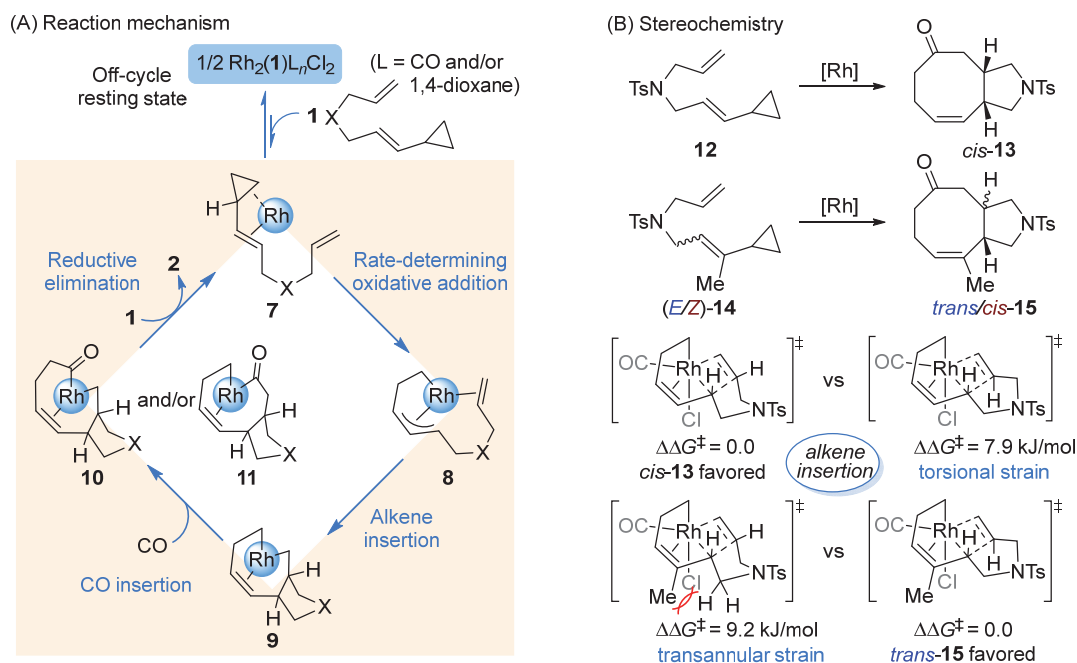


图 2 理论计算研究揭示反应最优机理及立体选择性来源

Figure 2 Computational studies reveal the reaction mechanism and the origin of stereoselectivity

References

- [1] (a) Kavanagh, F.; Hervey, A.; Robbins, W. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1951**, 37, 570.
(b) Wang, Y.; Yu, Z.-X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2288.
- [2] Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95.
- [3] Yu, Z.-X.; Wang, Y.; Wang, Y. *Chem.-Asian J.* **2010**, 5, 1072.
- [4] Wang, L.-N.; Yu, Z.-X. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 3536 (in Chinese).
- [5] Wender, P. A.; Sperandio, D. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 4164.
- [6] Wang, Y.; Wang, J.; Su, J.; Huang, F.; Jiao, L.; Liang, Y.; Yang, D.; Zhang, S.; Wender, P. A.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10060.
- [7] Liu, J.; Zhou, Y.; Zhu, J.; Yu, Z.-X. *Org. Lett.* **2021**, 23, 7566.
- [8] Nielsen, C. D.-T.; Burés, J. *Chem. Sci.* **2019**, 10, 348.
- [9] Wang, Y.; Liao, W.; Wang, Y.; Jiao, L.; Yu, Z.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 2624.

(Lu, Y.)