

钯/Xu-Phos 催化对映选择性多米诺 Heck/远程 C(sp²)—H 烷基化反应合成手性螺环化合物

王曼曼*

(河南师范大学化学化工学院 河南新乡 453007)

Synthesis of Chiral Spirocycles by the Enantioselective Domino Heck/Remote C(sp²)—H Alkylation Reaction Catalyzed by Palladium/Xu-Phos

Wang, Manman*

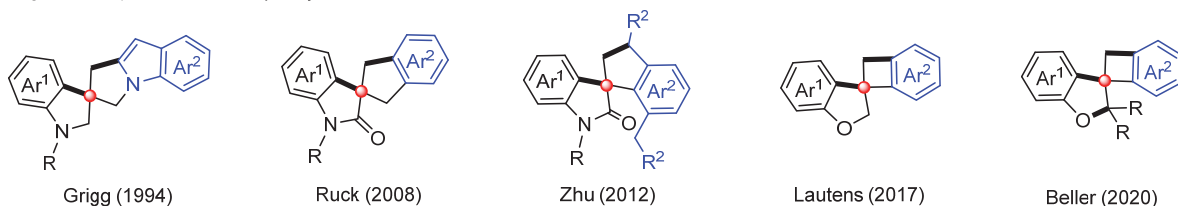
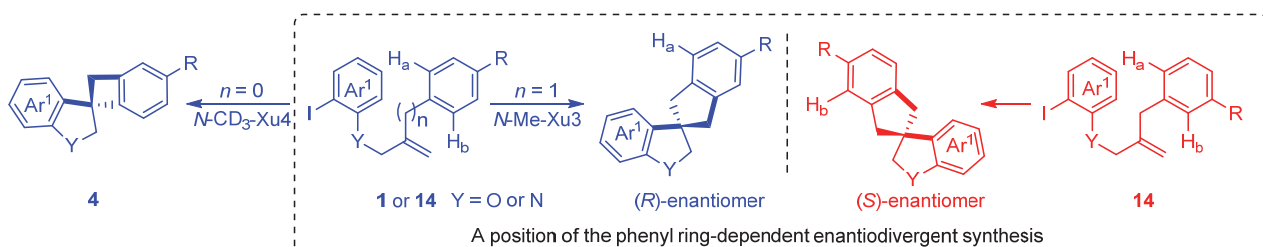
(School of Chemistry and Chemical Engineering, Henan Normal University, Xinxiang, Henan 453007)

手性螺环是很多生物活性天然产物、手性配体和催化剂的重要骨架。由于其独特的立体结构，手性螺环常被应用于药物研发中^[1]，开发一步构建螺环手性中心的高效方法具有非常重要的意义。

近些年，国内外课题组报道了一些合成外消旋螺环的方法^[2-6](Scheme 1, a)。其中，利用多米诺 Heck/分子内 C—H 烷基化反应构建螺环化合物的研究也取得了较大进展，但该类反应的不对称催化研究仍存在巨大的挑

战。基于对该类反应的极大兴趣，同时受 Xu-Phos 在不对称 Heck 反应及相关串联反应中的应用启发^[7]，近期复旦大学化学系张俊良课题组^[8]首次在钯/Xu-Phos 催化下，实现了高对映选择性的串联 Heck/远程 C(sp²)—H 烷基化反应，一步高效地合成了含季碳手性中心的 5,4-和 5,5-螺环化合物。其中 5,5-手性螺环产物的两种对映异构体可以通过使用构型相同的手性配体，依靠改变(杂)芳环上取代基的位置而得到(Scheme 1, b)。

(a) Elegant examples of racemic spirocycles

(b) Enantioselective cascade Heck/remote C(sp²)—H alkylation reaction图式 1 (a)合成外消旋螺环的优秀例子和(b)对映选择性串联 Heck/远程 C(sp²)—H 烷基化反应Scheme 1 (a) Elegant examples of racemic spirocycles and (b) enantioselective cascade Heck/remote C(sp²)—H alkylation reaction

* Corresponding author. E-mail: 2019064@htu.edu.cn. Published online May 16, 2022.

该方法反应条件温和、区域和对映选择性高且底物适用范围非常广。作者首先将该方法应用于手性 5,4-螺环化合物 **4** 的合成(Scheme 2)。在最佳反应条件下,各种取代的邻碘苯酚烯丙基醚 **1** 均可以良好的收率和对映选择性转化为目标产物。此外,含药物活性结构片段的 5,4-螺-2,3-二氢苯并呋喃也以 70%~71% 的收率和 95:5~96:4 的 *er* 值得到。在该反应体系中,作者同时考察了 *N*-CD₃-Xu4 和 *N*-Me-Xu4 两种手性配体,结果显示, *N*-CD₃-Xu4 普遍表现出更优越的催化性能。目前,在手性配体中引入氘原子来增加对映选择性的报道很少。

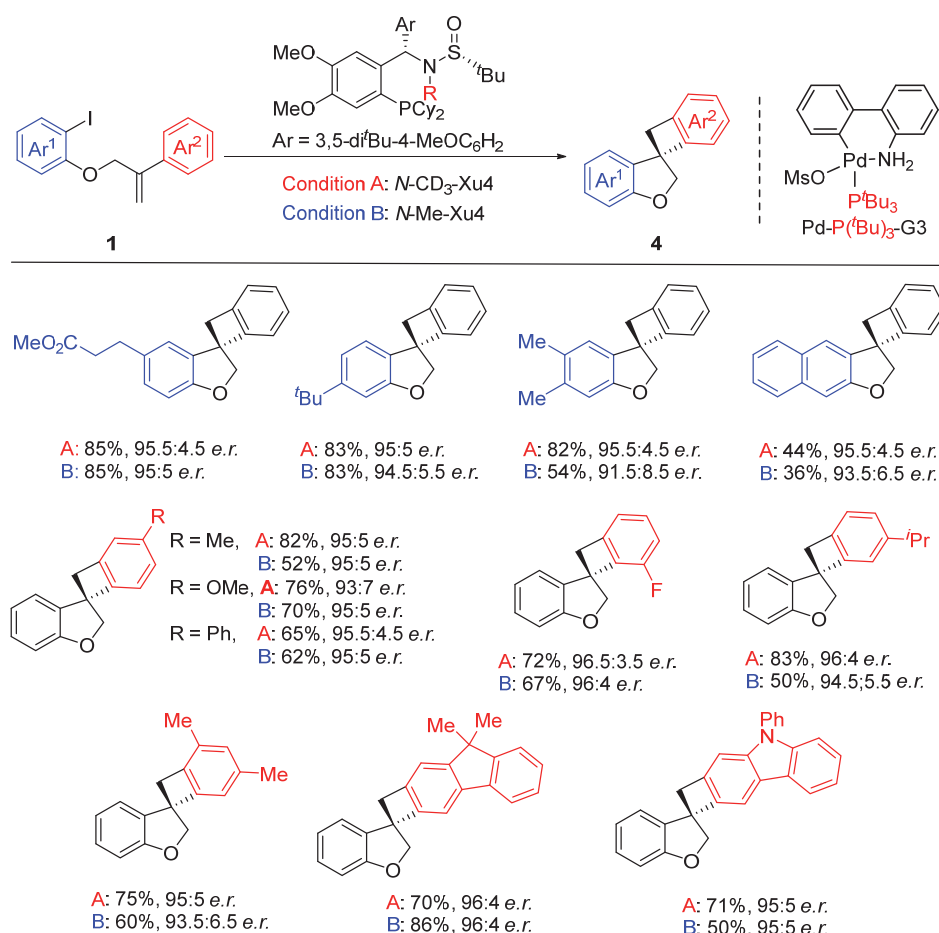
作者随后考察了该方法在合成光学活性 5,5-螺环化合物上的适用性(Scheme 3, a)。使用同一构型的手性配体,仅通过改变底物上取代基的位置即可实现一对对映异构体的合成。使用苯环上带有各种取代基的芳基碘化物 **14**, 作者能够以良好到优秀的收率和优秀的 *er* 值得到螺-二氢化茛-苯并二氢呋喃产物 **15** 的(*R*)-和(*S*)-对映体。此外,当使用噻吩、苯并噻吩和呋喃这些杂芳环时,

也能以较高的收率和 *er* 值得到相应的 5,5-螺环化合物。

接着,作者进一步拓展了芳基碘化物 **14** 的适用范围。结果显示,在不同位置(邻位或对位)上带有给电子或吸电子基团的单取代苯环、二取代苯环、三取代苯环、萘环、茱萸环和与药物相关的杂环(二苯并[*b,d*]噻吩、苯并呋喃、噻吩和呋喃)都能顺利地进行反应。另外,该不对称催化体系也适用于氮连接的底物,能够以良好的收率和 *ee* 值得到手性二氢吡啶类化合物(Scheme 3, b)。

最后,作者对反应机理也进行了深入的研究,并首次用实验证明了反应过程中 C(sp²)-H 键活化、烯烃插入和 C-I 还原消除过程是可逆的。

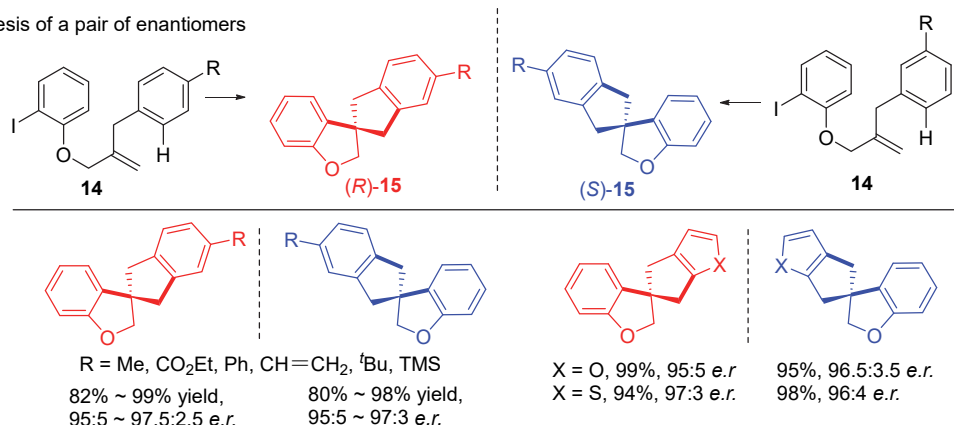
综上所述,张俊良课题组报道了钯催化烯烃的高对映选择性多米诺 Heck/分子内 C(sp²)-H 烷基化反应,为各种螺环的不对称合成开辟了新的途径。该研究成果可以促进不同催化体系的发展,并推动相关工艺的设计研究。



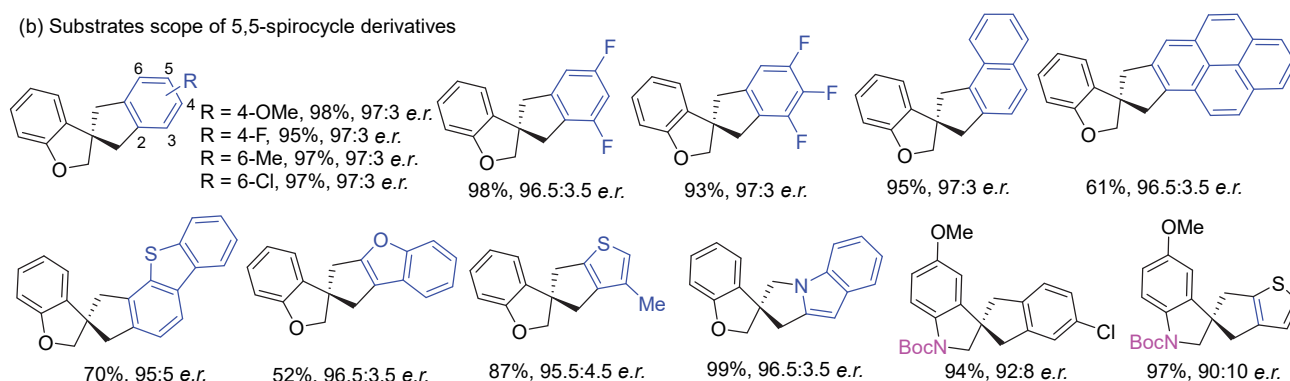
Reagents and conditions: ligand (22 mol%), Pd-P(^tBu)₃-G3 (10 mol%), Cs₂CO₃ (1.0 equiv.), KOAc (1.0 equiv.), H₂O (10 equiv.), MTBE/Pr₂O (1 : 1, 4 mL), 110 °C

图式 2 一些代表性的 5,4-螺环化合物
Scheme 2 Some representative 5,4-spirocycles

(a) Synthesis of a pair of enantiomers



(b) Substrates scope of 5,5-spirocycle derivatives



Reagents and conditions: Cs₂CO₃ (2.0 equiv.), Pd₂(dba)₃•CHCl₃ (5 mol%), *N*-Me-Xu3 (20 mol%), MTBE (2 mL), 90 °C, 12~24 h.

图式 3 (a)一对对映异构体的合成和(b) 5,5-螺环化合物的底物拓展

Scheme 3 (a) Synthesis of a pair of enantiomers and (b) substrates scope of 5,5-spirocycle derivatives

References

- [1] Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3673.
- [2] Grigg, R.; Fretwell, P.; Meerholtz, C.; Sridharan, V. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 359.
- [3] Ruck, R. T.; Huffman, M. A.; Kim, M. M.; Shevlin, M.; Kandur, W. V.; Davies, I. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4711.
- [4] Piou, T.; Neuville, L.; Zhu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11561.
- [5] Ye, J.; Shi, Z.; Sperger, T.; Yasukawa, Y.; Kingston, C.; Schoenebeck, F.; Lautens, M. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 361.
- [6] Ye, F.; Ge, Y.; Spannenberg, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5383.
- [7] Selected examples see: (a) Zhang, Z. M.; Xu, B.; Wu, L.; Wu, Y.; Qian, Y.; Zhou, L.; Liu, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14653.
 (b) Zhang, Z. M.; Xu, B.; Wu, L.; Zhou, L.; Ji, D.; Liu, Y.; Li, Z.; Zhang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8110.
 (c) Marchese, A. D.; Larin, E. M.; Mirabi, B.; Lautens, M. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1605.
- [8] Xu, B.; Ji, D. T.; Wu, L. Z.; Zhou, L. J.; Liu, Y.; Zhang, Z. M.; Zhang, J. L. *Chem* **2022**, *8*, 836.

(Zhao, C.)