

手性芳烃钌(II)催化不对称 C—H 键活化研究

张 红 崔秀灵*

(华侨大学生物医学学院 分子药物教育部工程研究中心 福建省分子医学重点实验室 厦门市海洋与基因药物重点实验室 福建省高校精准医学与分子诊断重点实验室 福建厦门 361021)

Study on Chiral Arene Ruthenium(II)-Catalyzed Asymmetric C—H Activation

Zhang, Hong Cui, Xiuling*

(Engineering Research Centre of Molecular Medicine of Ministry of Education, Key Laboratory of Fujian Molecular Medicine, Key Laboratory of Precision Medicine and Molecular Diagnosis of Fujian Universities, Key Laboratory of Xiamen Marine and Gene Drugs, School of Biomedical Sciences, Huaqiao University, Xiamen, Fujian 361021)

近年来, 钌(II)催化不对称 C—H 键活化取得了重要进展^[1]. 基于钌(II)催化剂的结构, 可通过三种策略实现催化不对称的 C—H 键活化: (1)利用手性瞬态导向基策略. 2019 年, 密西西比州立大学 Cui^[2]和中山大学汪君团队^[3]分别独立利用该策略实现了钌(II)催化的分子内 C—H 键活化. (2)使用手性酸配体. 2021 年, 浙江大学史炳锋^[4]、哥廷根大学 Ackermann^[5]、北海道大学 Yoshino 和 Matsunaga 课题组^[6]分别以手性羧酸为配体, 实现了钌(II)催化分子间或分子内不对称 C—H 键活化. (3)设计手性芳烃配体. 虽然手性环戊二烯(Cp)配体已被广泛地应用于 Co, Rh, Ir 催化的不对称 C—H 键活化反应, 但对于手性芳烃钌(II)催化剂, 可能由于制备困难, 且芳烃配体易与金属钌(II)解离^[7], 使得手性芳烃钌(II)催化的不对称 C—H 键活化研究面临很大的挑战, 至今尚无报

道. 因此开发一种具有良好适用性、可调性和稳定性的手性芳烃钌(II)催化剂, 实现不对称 C—H 键活化具有重要理论意义和潜在的应用价值.

最近, 中山大学化学学院汪君团队开发了一类结构新颖、易于调节的[2.2]对环番手性芳烃配体, 并将其成功地应用于钌(II)催化的不对称 C—H 键活化反应^[8]. 该类手性芳烃配体的设计主要基于以下考虑: (1)该 C₂轴对称结构的配体与金属络合只得到一种配位产物, 避免了其它芳烃配体可能面临的区域选择性和立体选择性问题(图 1, I); (2)基于空间位阻效应, 可以通过改变芳烃配体上的取代基团 R'来调控金属周围的手性环境(图 1, II); (3)由于受该结构中未与金属络合的苯环保护, 避免了亲核试剂对金属络合苯环的进攻, 从而提高金属配体络合物的稳定性(图 1, III); (4)苯环之间的跨环电子效

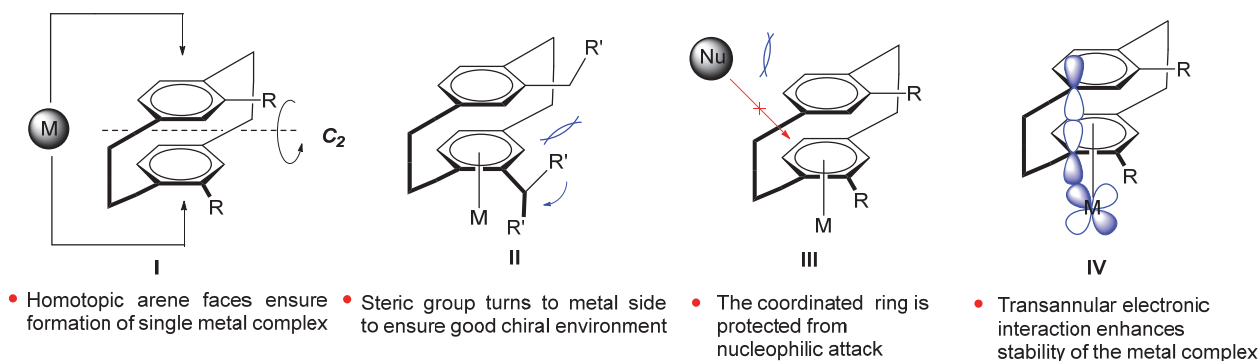


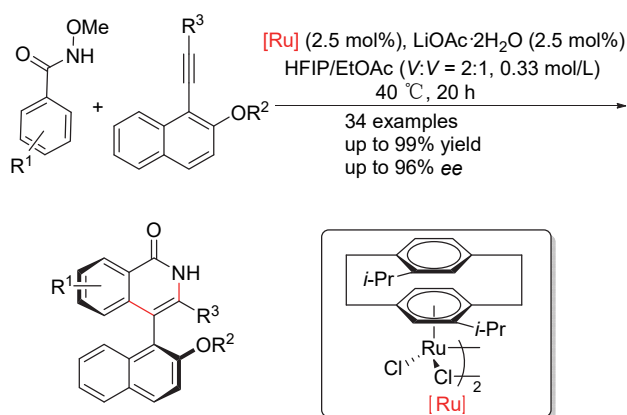
图 1 [2.2]对环番手性芳烃配体的设计

Figure 1 Rational design of chiral arene ligand based on [2.2]paracyclophanes

* Corresponding author. E-mail: cuixl@hqu.edu.cn. Published online July 4, 2022.

应增强了金属配体络合物的稳定性(图 1, IV).

汪君团队以市售的外消旋 4,12-二溴[2.2]对环番为原料, 成功制备了一系列手性芳烃二氯化钌络合物, 并以其为催化剂实现了 *N*-甲氧基苯甲酰胺与炔烃的不对称 C—H 键活化, 合成了系列轴手性异喹诺酮类化合物, 获得了优秀的收率与对映选择性(高达 99% 产率和 96% *ee*, Scheme 1).



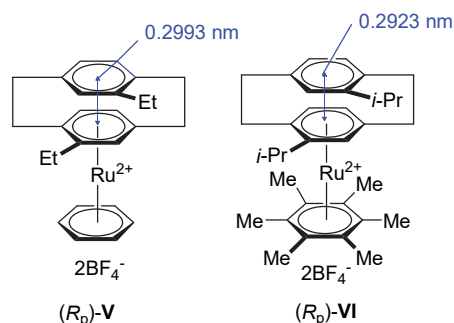
图式 1 手性芳烃钌(II)催化 *N*-甲氧基苯甲酰胺与炔烃的不对称 C—H 键活化

Scheme 1 Chiral arene ruthenium(II)-catalyzed asymmetric C—H activation of *N*-methoxybenzamides with alkynes

作者借助单晶 X 射线衍射技术, 考察了芳烃上烷基取代基对催化剂手性环境的影响. 通过分析两种手性芳烃钌配合物(*R_p*)-V 和(*R_p*)-VI 的单晶结构, 得知对环番两个苯环中心之间的距离(0.2993 和 0.2923 nm) (图 2, a) 明显小于未与金属络合的[2.2]对环番的距离(0.3101 nm), 暗示苯环之间的跨环电子效应有利于增强金属配体络合物的稳定性(图 2, b). 当芳烃上为异丙基取代基时, 配体中的两个苯基碳的距离为 0.4918 nm, 大于乙基取代基时相应的距离 0.4397 nm; 并且其两个苯环之间的二面角为 7.754°, 也大于乙基取代基配体相应的二面角 0.662°. 研究结果表明两个异丙基之间存在强烈的空间相互作用, 有效限制了金属配位苯环上异丙基的旋转, 增强了金属中心周围的手性环境.

对照实验结果显示, 在无醋酸锂存在下, 该反应无法进行, 意味着芳烃醋酸钌配合物可能是催化过程中的活性物种. 氘交换实验以及动力学同位素效应实验结果显示, C—H 键的断裂过程不可逆, 是该反应的决速步骤. 根据以上实验结果以及相关文献报道, 作者提出该反应可能经历两次配体交换、炔烃迁移插入、还原消除完成催化循环. 推测手性芳烃配体中异丙基取代基以及两个乙基桥的位阻效应, 控制着产物的立体构型. 在反应中, 为了最大限度地减少空间排斥, 炔烃的小位阻取代基团对甲氧基苄基(PMB)转向[2.2]对环番配体空间位

(a) Distances between the two centroids of benzene rings of paracyclophane motif



(b) Characteristic distances and angles of substituents on paracyclophane motif

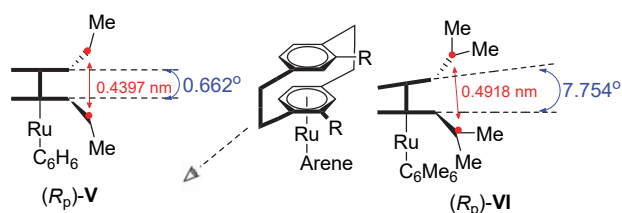


图 2 手性芳烃钌络合物的键长、键角表征数据

Figure 2 Characteristic distances and angles of chiral arene ruthenium complexes

阻大的一侧, 从而产生 *S* 构型产物(图 3).

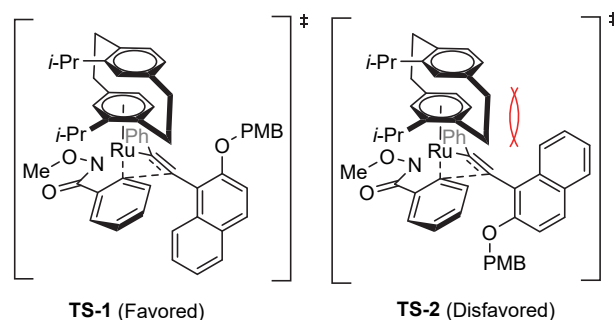


图 3 立体化学控制模型

Figure 3 Proposed stereochemical models

综上所述, 作者开发了一类新型手性芳烃配体, 并实现了利用手性芳烃配体控制对映选择性的钌(II)不对称催化 C—H 键活化. 该工作不仅消除了长期以来人们对于能否使用手性芳烃配体对映选择性控制钌(II)催化不对称 C—H 键活化的疑虑, 更为不对称 C—H 键活化研究提供了新的思路, 具有重要科学价值.

References

- (a) Nareddy, P.; Jordan, F.; Szostak, M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5721.
(b) Shan, C.; Zhu, L.; Qu, L.; Bai, R.; Lan, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7552.
- Li, Z.-Y.; Lakmal, H. H. C.; Qian, X.; Zhu, Z.; Donnadieu, B.; McClain, S. J.; Xu, X.; Cui, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 15730.

- [3] Li, G.; Liu, Q.; Vasamsetty, L.; Guo, W.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 3475.
- [4] Zhou, T.; Qian, P.-F.; Li, J.-Y.; Zhou, Y.-B.; Li, H.-C.; Chen, H.-Y.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6810.
- [5] Dhawa, U.; Connon, R.; Oliveira, J. C. A.; Steinbock, R.; Ackermann, L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2760.
- [6] Huang, L.; Hirata, Y.; Kato, Y.; Lin, L.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Synthesis* **2021**, *53*, A ~ H, <https://doi.org/10.1055/a-1588-0072>.
- [7] Rigby, J. H.; Kondratenko, M. A. In *Transition Metal Arene π -Complexes in Organic Synthesis and Catalysis*, Ed.: Kündig, E. P., Springer, Berlin, **2004**, pp. 181~204.
- [8] Liang, H.; Guo, W.; Li, J.; Jiang, J.; Wang J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, e202204926, DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.202204926>.

(Lu, Y.)