

铑催化全碳芳环的不对称氢化

王楠 汤文军*

(中国科学院上海有机化学研究所 生命有机化学国家重点实验室 上海 200032)

Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of All-Carbon Aromatic Rings

Wang, Nan Tang, Wenjun*

(State Key Laboratory of Bioorganic and Natural Products Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)

含一个或多个手性中心的饱和环状化合物广泛存在于医药、农药和其他生物活性分子结构中. 手性环状化合物的高效合成也得到了合成化学家的广泛关注. 与传统合成方法相比, 实现对具有前手性中心芳香化合物的不对称氢化可以通过一步反应, 绿色、经济、高效地构建一个或多个手性中心的饱和环状化合物. 到目前为止, 对芳香类化合物的不对称氢化研究主要集中于吡啶、喹啉和吲哚等含氮杂芳环类化合物. 而对于全碳芳环的氢化研究则相对较少, 其原因是全碳芳环具有更强的芳香性以及反应过程中难以实现高对映选择性控制, 所以全碳芳环类化合物的不对称氢化研究仍具有很强的挑战性^[1].

近年来, 关于全碳芳环的不对称氢化研究已有所突破. 2011 年, Glorius 课题组^[2]采用钌-手性氮杂卡宾配体催化体系实现了喹啉结构中全碳芳环的不对称氢化研究. 随后 Kuwano 课题组发展了手性钌-PhTrap 催化体系, 高立体选择性地实现了萘环^[3]、喹啉^[4]以及异喹啉^[5]等结构中全碳芳环的不对称氢化研究. 2018 年周永贵课题组^[6]利用手性钌-Josiphos 催化体系报道了 9,10-二取代菲的高效不对称氢化研究, 立体选择性高达 98%. 总之, 高对映选择性全碳芳环的不对称氢化研究仍鲜有报道, 发展高反应活性、高立体选择性的催化体系, 并广泛应用于全碳芳环的不对称氢化研究, 仍是有机化学中一个长期的难题.

最近, 中国科学院大连化学物理研究所周永贵课题组^[7]采用大位阻、富电子的手性双膦配体 WingPhos, 实现了对取代蒽和萘结构中全碳芳环的铑催化高对映选

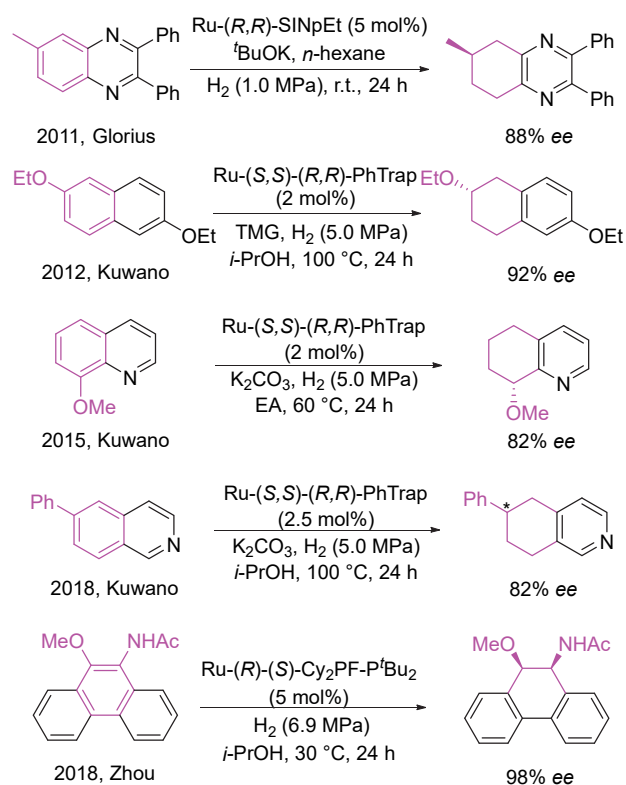


图1 全碳芳环的不对称氢化研究进展

Figure 1 Recent progress on asymmetric hydrogenation of all-carbon aromatic rings

择性氢化, 利用去对称化或动力学拆分策略高效构建了一系列轴手性联芳基类化合物^[1]. 该反应条件温和, 表现出优秀的收率和对映选择性, 对多种官能团具有较好的耐受性. 在对 9-芳基取代的蒽类化合物 **1** 进行去对称

* Corresponding author. E-mail: tangwenjun@sioc.ac.cn. Published online October 10, 2022.

化氢化研究时,当底物中芳基邻位为酰胺基、磺酰胺基、酯基、烷氧基、苄氧基时,反应均以高收率(>90%)和出色的对映选择性(高达97% ee)得到轴手性联芳基类化合物.作者还利用此反应合成了一系列具有潜在应用价值的轴手性单膦配体前体 **2b**.在对消旋混合物 **3** 的不对称氢化研究中,作者观察到很好的动力学拆分效果,动力学拆分选择性因子(*s*)最高达 52.反应中原料(*R*)-**3** 得以保留,而(*S*)-**3** 则被氢化为目标化合物(*S*)-**4**.

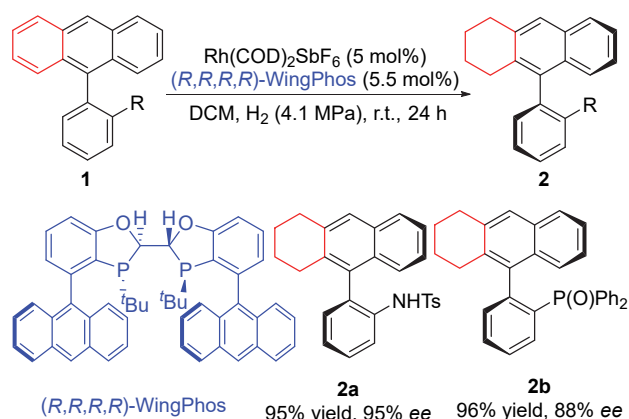


图2 取代蒽基的不对称氢化(去对称化)

Figure 2 Asymmetric hydrogenation of substituted anthracenes (desymmetrization)

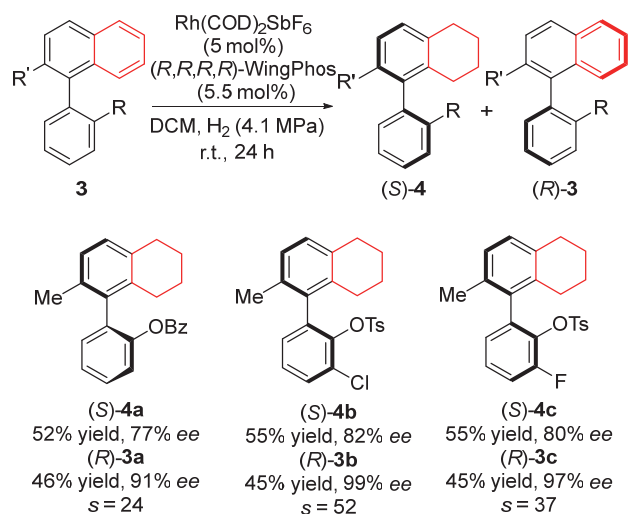


图3 取代萘环的不对称氢化(动力学拆分)

Figure 3 Asymmetric hydrogenation of substituted naphthalenes (kinetic resolution)

同时,理解大位阻、富电子双膦配体能活化取代蒽

基或萘基的铑催化全碳苯环的氢化,作者进一步设计了酰胺基导向的取代萘的铑催化不对称氢化.在 Rh-Cy₂PF-P^tBu₂ 催化体系存在下,双取代萘被氢气还原,得到含连续两个手性中心的氢化产物,对映选择性高达94%(图4).

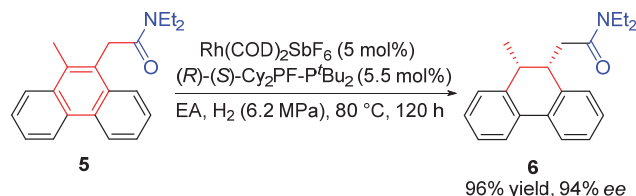


图4 取代萘 **5** 的铑催化不对称氢化

Figure 4 Rh-Catalyzed asymmetric hydrogenation of substituted phenanthrene **5**

十分有趣的是,作者在对9-芳基取代的蒽类化合物的不对称氢化研究中,发现具有深手性口袋的 WingPhos 配体相较于其他商业化手性双膦配体如 Me-DuPhos, C3-TunePhos 和 MeO-BIBOP 等表现出更出色的立体选择性.这个结果说明了设计和发展原创性结构配体的重要性.尽管反应活性还有待进一步提升(催化剂用量: ≈5 mol%),该研究成果为进一步发展更高效的手性铑催化剂具有重要指导意义.

总之,周永贵课题组采用富电子、大位阻的手性双膦配体,实现了对取代蒽、萘和菲等全碳芳环的铑催化高对映选择性氢化,是不对称氢化全碳芳环研究中的一个重要突破.研究中作者发现大位阻、富电子手性双膦配体能有效实现铑催化全碳芳环的不对称氢化对于未来发展更高效的不对称氢化催化剂具有重要的指导意义.

References

- [1] Ding, Y.-X.; Zhu, Z.-H.; Chen, M.-W.; Yu, C.-B.; Zhou, Y.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205623.
- [2] Urban, S.; Ortega, N.; Glorius, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3803.
- [3] Kuwano, R.; Morioka, R.; Kashiwabara, M.; Kameyama, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4136.
- [4] Kuwano, R.; Ikeda, R.; Hirasada, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7558.
- [5] Jin, Y.; Makida, Y.; Uchida, T.; Kuwano, R. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3829.
- [6] Yan, Z.; Xie, H.-P.; Shen, H.-Q.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1094.
- [7] Liu, G.; Liu, X.; Xu, G.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4235.

(Lu, Y.)