

铜/钌协同接力催化消旋化烯丙醇的不对称氢烷基化反应——
远程 1,4-手性中心的立体发散构建

何艳梅 范青华*

(中国科学院化学研究所 北京 100190)

Copper/Ruthenium Relay Catalysis in Asymmetric Hydroalkylation of
Racemic Allylic Alcohols: Stereodivergent Construction of
1,4-Nonadjacent Stereocenters

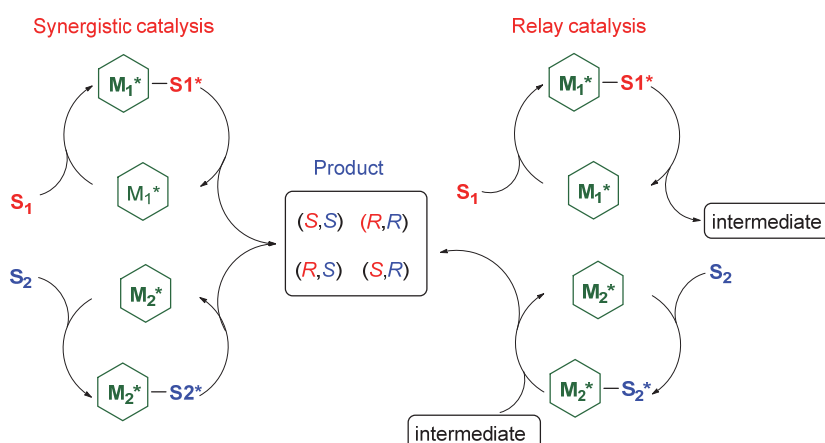
He, Yanmei Fan, Qinghua*

(Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

过渡金属催化的不对称反应, 由于其高的反应活性、选择性以及优良的官能团兼容性等优点, 已成为目前手性化合物合成的重要方法. 与传统的单金属催化不同, 近年来发展起来的双金属不对称催化体系可以同时活化两种反应底物, 成功实现了对催化反应的活性或/和立体选择性的精准调控^[1]. 尤其值得关注的是, 双金属不对称催化可以通过两个催化剂中不同构型手性配体的调控与组合, 为多手性中心化合物的立体发散合成提供高效的新途径(Scheme 1)^[2-4].

多手性中心化合物广泛存在于天然产物和药物等生物活性物质中, 它们的相对和绝对构型与其生物活性

密切相关. 因此, 高效、高选择性地合成多手性中心化合物的每个立体异构体就显得尤为重要, 但传统有机合成方法一般很难实现. 与传统的有机分步合成方法相比, 立体发散合成使用相同的起始原料, 在相同的反应条件下, 经过相同的反应路径, 可以通过一锅法经济、高效、快速地实现不同立体异构体的制备^[2]. 2013 年, Carreira 等^[5]采用手性铱催化剂和手性胺有机催化剂, 开发了首例协同催化消旋化支链醛的不对称烯丙基化反应, 实现了多手性中心化合物的立体发散合成. 2016 年, Zhang 等^[6]首次报道了双金属(Ir/Zn)催化非保护 α -羟基酮化合物的不对称 α -烯丙基化反应, 实现了产物四个



图式 1 双金属催化的不对称协同催化和接力催化的立体发散合成

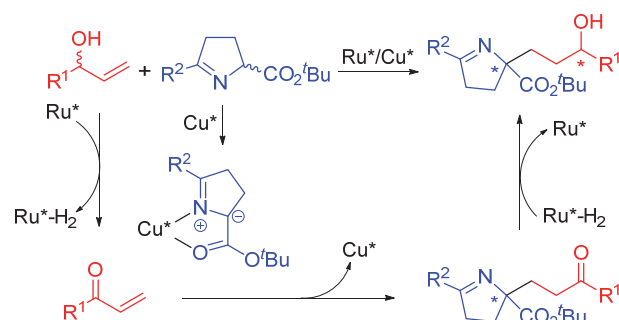
Scheme 1 Bimetal-catalyzed synergistic catalysis and relay catalysis for stereodivergent synthesis

* Corresponding author. E-mail: fanqh@iccas.ac.cn. Published online November 10, 2022.

立体异构体的立体发散合成. 自此, 该领域受到广泛关注, 并已取得了重要进展^[3-4]. 虽然这一研究策略在构建 1,2-和 1,3-手性中心化合物方面已有不少成功的实例, 而在远程 1,4-手性中心尤其是开链 1,4-手性中心的构建方面没有相关文献报道. 目前仅有一例构建含 1,4-手性中心六元环酮的报道^[7], 但其利用相同溶剂“一锅法”的收率及非对映选择性并不理想. 与立体发散双金属协同催化不同, 迄今为止, 立体发散双金属接力催化还未见报道.

武汉大学化学与分子科学学院王春江研究团队 2011 年的工作表明, 金属化的亚甲胺叶立德是一类优异的立体化学可控的亲核试剂^[8], 并在此基础上发展了一系列双金属协同催化的不对称反应, 实现了一系列手性 α -季碳- α -氨基酸及手性氮杂环的立体发散性合成^[9]. 最近, 该团队采用借氢催化^[9]策略, 通过铜/钌接力催化支链烯丙醇的不对称氢烷基化反应, 实现了含有远程 1,4-手性中心化合物的立体发散性精准可控合成^[10]. 如 Scheme 2 所示, 支链烯丙醇在钌-手性双膦双氮配合物的催化下, 首先发生脱氢反应, 生成 α,β -不饱和酮中间体与手性钌-氢物种; 与此同时, 碱性条件下手性铜配合物与环状亚胺酯作用, 得到立体化学可控的手性铜-亚甲胺叶立德亲核性中间体^[3,11-12]. 铜-亚甲胺叶立德对 α,β -不饱和酮进行不对称迈克尔加成, 得到的手性酮加合物随后被手性钌-氢物种还原, 最终得到含有 1,4-手性中心的 δ -羟基亚胺酯产物.

通过对催化剂/配体及反应条件的细致考察, 在 Cu-(S,S_p)-L4 和 [Ru]-2 催化剂组合条件下, 不同芳基、杂芳基和烷基取代的烯丙醇及亚胺酯均能够以良好到优秀的分离产率(43%~98%)、较高的非对映选择性

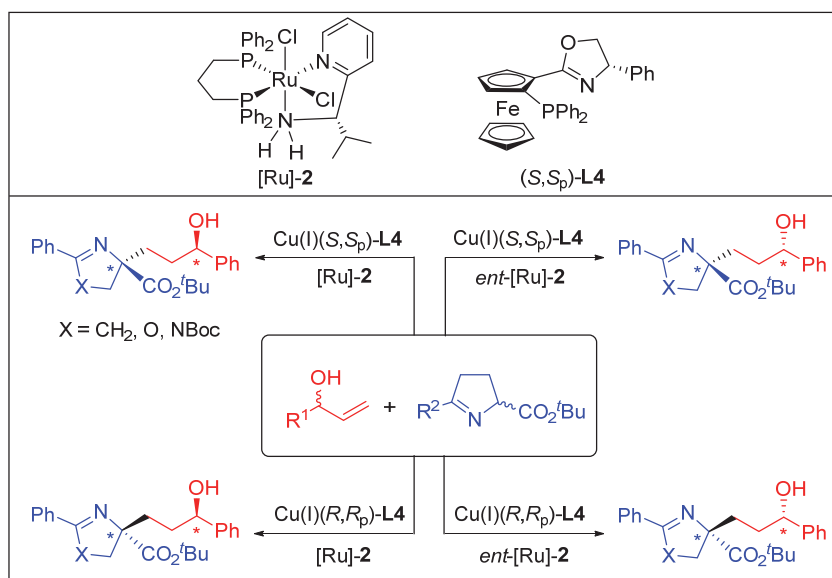


图式 2 用于 1,4-手性中心化合物立体发散合成的双金属接力催化策略

Scheme 2 Strategy for the stereodivergent synthesis of 1,4-nonadjacent stereocenters via bimetallic relay catalysis

(1.3 : 1~20 : 1 *dr*)和优异的对映选择性(95%~99% *ee*)得到一系列(共 38 个)含有 1,4-手性中心的 δ -羟基亚胺酯产物. 随后的放大实验以及手性产物的进一步转化证明了这一双金属不对称接力催化策略的潜在应用价值. 最为重要的是, 在相同的反应条件下, 作者通过改变不同手性配体的绝对构型, 实现了特定产物的四个立体异构体的高产率、高非对映选择性和高对映选择性制备 (Scheme 3), 同时证明了这一双金属不对称接力催化策略可以成功应用于多手性中心化合物的立体发散合成.

为了探讨催化反应的机理, 作者设计了氘代实验和多组对照实验. 当使用氘代烯丙醇(94% D)为底物时, 发现 δ -羟基亚胺酯产物苄基位置的氘代率达到了 93%, 证明反应经过了借氢串联的过程. 同时, 对照实验表明, 在不对称迈克尔加成反应中生成的第一个手性中心会影响后续酮羰基不对称还原过程中生成第二个手性中心的手性诱导, 且 α,β -不饱和酮中间体发生迈克尔加成反应的速率快于其碳-碳双键的还原速率.



图式 3 立体发散合成的代表性实例

Scheme 3 Representative examples of stereodivergent synthesis

综上所述,王春江研究团队将钕催化的不对称借氢与铜催化的不对称迈克尔加成反应相结合,通过双金属接力催化实现了支链烯丙醇与环状亚胺酯的立体发散氢烷基化反应;在温和的反应条件下,以良好的收率、较高的非对映选择性和优异的对映选择性获得了一系列含有1,4-手性中心的高度官能化的 δ -羟基亚胺酯衍生物;并通过两个手性配体的正交置换,可以方便地得到 δ -羟基亚胺酯产物的四个立体异构体。这一研究工作不仅丰富了现有的立体发散合成的反应类型,也为构筑远程1, n -手性中心提供了可借鉴的方法。

References

- [1] Park, J.; Hong, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 6931.
- [2] Krautwald, S.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5627.
- [3] Wei, L.; Wang, C.-J. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 15.
- [4] Huo, X.; Li, G.; Wang, X.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202210086.
- [5] Krautwald, S.; Sarlah, D.; Schafröth, M. A.; Carreira, E. M. *Science* **2013**, *340*, 1065.
- [6] Huo, X.; He, R.; Zhang, X.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 11093.
- [7] Masson-Makdissi, J.; Prieto, L.; Abel-Snape, X.; Lautens, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 16932.
- [8] Xue, Z.-Y.; Li, Q.-H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11757.
- [9] Zhang, X.; Ma, W.; Zhang, J.; Tang, W.; Xue, D.; Xiao, J.; Sun, H.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202203244.
- [10] Chang, X.; Cheng, X.; Liu, X.-T.; Fu, C.; Wang, W.-Y.; Wang, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206517.
- [11] Wei, L.; Chang, X.; Wang, C.-J. *Acc. Chem. Rec.* **2020**, *53*, 1084.
- [12] Xue, Z.-Y.; Song, Z.-M.; Wang, C.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 5460.

(Zhao, C.)