

钴催化碳氢键活化策略一步构建相邻 C—C 和 C—N 双轴手性化合物

张甲勇^{*,a} 刘心元^{*,b}^(a) 深圳职业技术学院/海洋生物医药研究院 广东深圳 518055)^(b) 南方科技大学化学系 广东深圳 518055)Single-Step Synthesis of Atropisomers with Vicinal C—C and C—N
Diaxes via Cobalt-Catalyzed C—H ActivationZhang, Jiayong^{*,a} Liu, Xin-Yuan^{*,b}^(a) Institute of Marine Biomedicine/Postdoctoral Innovation Practice Base, Shenzhen Polytechnic, Shenzhen, Guangdong 518055)^(b) Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)

阻转异构体是一类由于单键旋转受阻而形成的重要手性化合物,广泛存在于天然产物、药物、手性配体以及功能性分子中,一直以来是有机化学不对称合成的研究热点和难点^[1]。近年来,化学家们发展了多种立体选择性构建阻转异构体的方法^[2]。然而,目前报道的绝大多数研究方法仅解决了单个手性轴的构建,只有少数方法涉及到两个或多个手性轴的构建,而对映选择性构建带有两个相邻手性轴化合物的方法则是少之又少^[3],主要原因在于含有相邻双手性轴的分子具有独特的结构,在构建时往往面临很大的空间位阻效应。近年来,过渡金属催化的不对称碳氢键官能团化为阻转异构体的立体选择性构筑提供了一种十分简便且高效的策略^[4]。例如 Wencel-Delord 和 Colobert 课题组^[4a]以及周强辉课题组^[4b]先后报道了钌催化阻转选择性 C—H 芳基化反应,合成了双轴手性的邻三联苯化合物,但是该方法仅仅局限于 C—C 双手性轴的构筑,而且需要使用价格昂贵的钌催化剂以及手性辅基或配体。而构建含有更不稳定的 C—N 轴的相邻双轴手性分子仍未被报道,仍是该研究领域的巨大挑战。

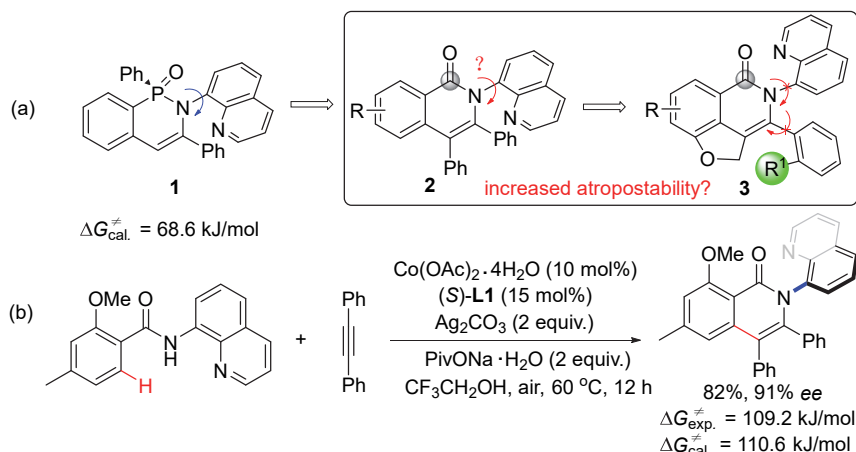
浙江大学化学系史炳锋课题组长期从事过渡金属催化的惰性碳氢键活化研究,近年来在不对称碳氢键活化成轴手性化合物领域开展了系统性研究,相继实现了联芳烃和烯烃、酰胺等轴手性的构建^[5]。基于先前的研究基础以及相关研究工作的启发,作者认为可以通过廉价金属钴催化的不对称碳氢键活化策略来实现含有

相邻 C—C/C—N 双轴手性分子的构建。作者认为如果将环状磷酸胺 **1** 换成异喹啉酮 **2**,将大大增加 C—N 轴的阻转稳定性,这为同时构建 C—C/C—N 双轴手性分子 **3** 提供了可能性(Scheme 1, a),且作者使用简单易得的 Salox 配体(*S*)-**L1**,通过钴催化的分子间不对称碳氢键活化插环反应,以及通过动力学实验测量的 C—N 轴的阻转异构化能垒,进一步验证了该设想的可行性(Scheme 1, b)。

近日,史炳锋研究团队^[6]通过 Co/Salox 催化不对称碳氢键活化/插环环化反应,成功地一步合成了具有相邻 C—C 和 C—N 双轴手性化合物,该反应以廉价的水合硫酸钴 CoSO₄·7H₂O 为催化剂,以简单易得的(*S*)-**L1** (Salox)为手性配体,以优异的立体选择性(高达>99% *ee* 和 70/1 *dr*)以及较广的底物普适性构筑了一系列含有相邻 C—C 和 C—N 双轴的手性化合物(Scheme 2)。作者也将反应规模扩大到克级规模,产率和立体选择性同样可以得到很好的保持。作者还合成了具有荧光基团的产物,通过多种手段表征了产物的手性光学性质,发现此产物具有圆偏振发光特性,且有望成为潜在的圆偏振发光材料。最后,作者通过密度泛函理论(DFT)计算详细地研究了相邻双轴手性产物分子的阻转异构化能垒和路径,证实通过单独的 C—C 或 C—N 旋转,四个构型之间可以越过能垒相互转换。

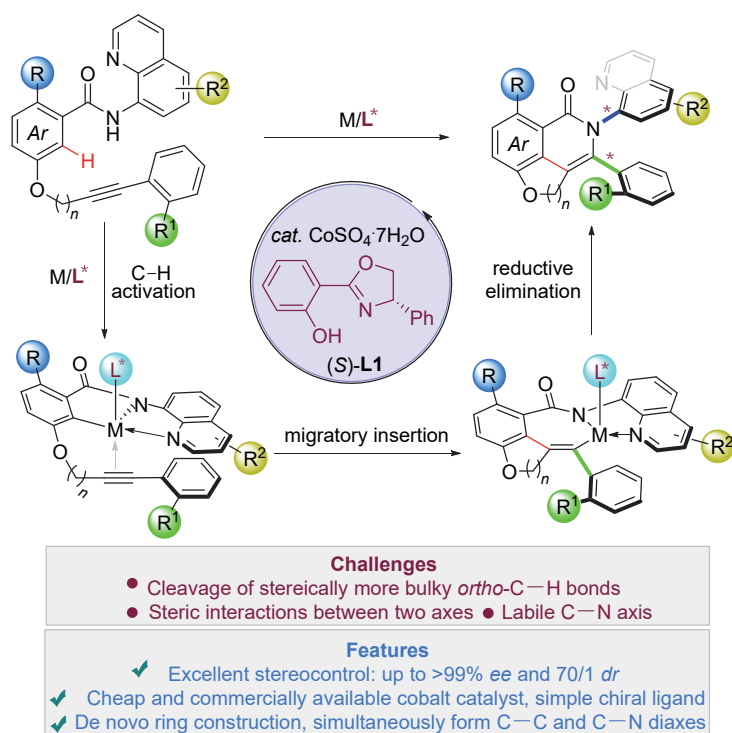
综上,史炳锋课题组在过渡金属催化的惰性碳氢键活化研究基础上,发展了通过 Co/Salox 催化的分子内不

* Corresponding authors. E-mail: zhangjiayong@mail.nankai.edu.cn; liuxy3@sustech.edu.cn. Published online November 10, 2022.



图式 1 反应设计以及初步探索钴催化分子间不对称碳氢键活化插炔反应

Scheme 1 Reaction design and exploration of intermolecular enantioselective C—H activation alkyne insertion reaction



图式 2 钴催化碳氢键活化策略构建相邻 C—C 和 C—N 双轴手性化合物

Scheme 2 Cobalt-catalyzed C—H activation strategy for atropisomers construction with vicinal C—C and C—N diaxes

对称碳氢键活化/插炔环化反应, 成功地实现了具有相邻 C—C 和 C—N 双轴阻转异构体的一步构筑, 该反应表现出优异的立体选择性及较广的底物普适性. 同时, 含有荧光基团的产物可以表现出圆偏振发光性质, 且有望成为潜在的圆偏振发光材料. 最后通过 DFT 计算, 阐明了产物阻转异构化的机理以及取代基立体效应对阻转异构化能垒的影响. 以上研究作为构筑具有相邻 C—C 和 C—N 双轴阻转异构体提供了一种新的策略.

References

- [1] Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T. A. M.; Breuning, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563.
- [2] Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 4805.
- [3] Lotter, D.; Neuburger, M.; Rickhaus, M.; Haussinger, D.; Sparr, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2920.
- [4] (a) Dherbassy, Q.; Djukic, J.-P.; Wencel-Delord, J.; Colobert, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 4668.
(b) Gao, Q.; Wu, C.; Deng, S.; Li, L.; Liu, Z.-S.; Hua, Y.; Ye, J.; Liu, C.; Cheng, H.-G.; Cong, H.; Jiao, Y.; Zhou, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7253.
- [5] (a) Liao, G.; Yao, Q.-J.; Zhang, Z.-Z.; Wu, Y.-J.; Huang, D.-Y.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3661.
(b) Song, H.; Li, Y.; Yao, Q.-J.; Jin, L.; Liu, L.; Liu, Y.-H.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6576.
(c) Wu, Y.-J.; Liao, G.; Shi, B.-F. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 117.
- [6] Wang, B.-J.; Xu, G.-X.; Huang, Z.-W.; Wu, X.; Hong, X.; Yao, Q.-J.; Shi, B.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202208912.

(Zhao, C.)