

基于铜催化的消旋卤代烷烃自由基对映汇聚式交叉偶联反应的配体开发

成 立^a 龚和贵^{*,a,b}

(^a 上海大学材料科学与工程学院 上海 200444)

(^b 上海大学化学系 超分子化学与催化研究中心 上海 200444)

Ligand Development for Copper-Catalyzed Enantioconvergent Radical Cross-Coupling of Racemic Alkyl Halides

Cheng, Li^a Gong, Hegui^{*,a,b}

(^a School of Materials Science and Engineering, Shanghai University, Shanghai 200444)

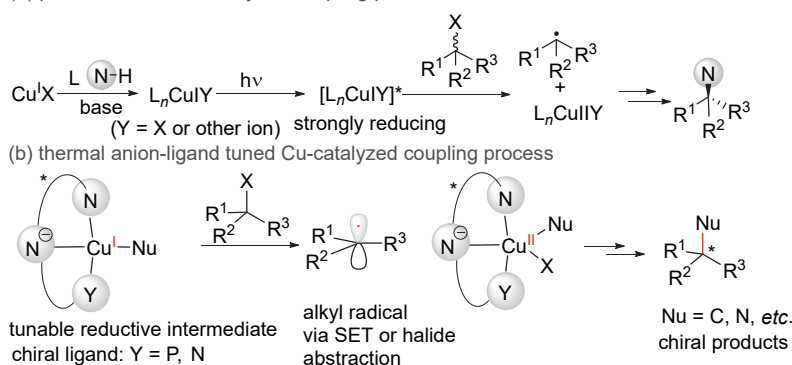
(^b Center for Supramolecular Chemistry and Catalysis, Department of Chemistry, Shanghai University, Shanghai 200444)

过渡金属催化的消旋烷基卤代烃立体汇聚自由基交叉偶联反应是近年来发展的构建手性 C(sp³)—C/X 键的重要方法,也是经典亲核/亲电取代合成手性 C(sp³)中心反应的重要补充,可以产生种类多样的高光学纯度的有用分子骨架^[1]. 该策略通常使用第一过渡金属(Fe, Co, Ni 和 Cu 等)具有良好的单电子转移的特性,将消旋的烷基卤代烃转变成前手性烷基自由基^[2],随后与(手性配体)-金属-亲核试剂中间体作用,最终转变为单一构型的手性产物^[3]. 该立体汇聚式交叉偶联反应的难点在于:(1)烷基卤代烃与过渡金属的氧化加成相对困难;(2)氧化加成的烷基-金属物种易于发生 β-H 消除反应;(3)反应生成的高活性前手性烷基自由基难以实现立体选择性控制. 因此,实现消旋烷基卤代烃的自由基立体汇聚

式转化构建单一手性产物仍然存在巨大的挑战^[4].

近期,南方科技大学化学系刘心元课题组对配体发展的铜催化消旋卤代烷烃立体汇聚自由基交叉偶联反应进行了总结^[5]. 铜是一种廉价的过渡金属,其催化的自由基不对称交叉偶联反应是合成手性 C(sp³)—C/X 结构的重要方法. 但常规铜络合物对卤代烃的还原能力较弱,难以实现立体汇聚自由基交叉偶联反应^[6]. Fu 和 Peters 课题组^[7]利用激发态的手性铜/亲核试剂络合物具有高还原活性的特性,实现了有机烷基卤化物与氮亲核试剂的不对称 C—N 偶联反应(Scheme 1, a). 与此同时,刘心元等开发了在热力学条件下,通过新颖手性阴离子配体增强铜催化剂还原能力的策略,从而实现了铜催化对映汇聚式交叉偶联反应(Scheme 1, b).

(a) photo-induced Cu-catalyzed coupling process



图式 1 立体汇聚自由基交叉偶联反应

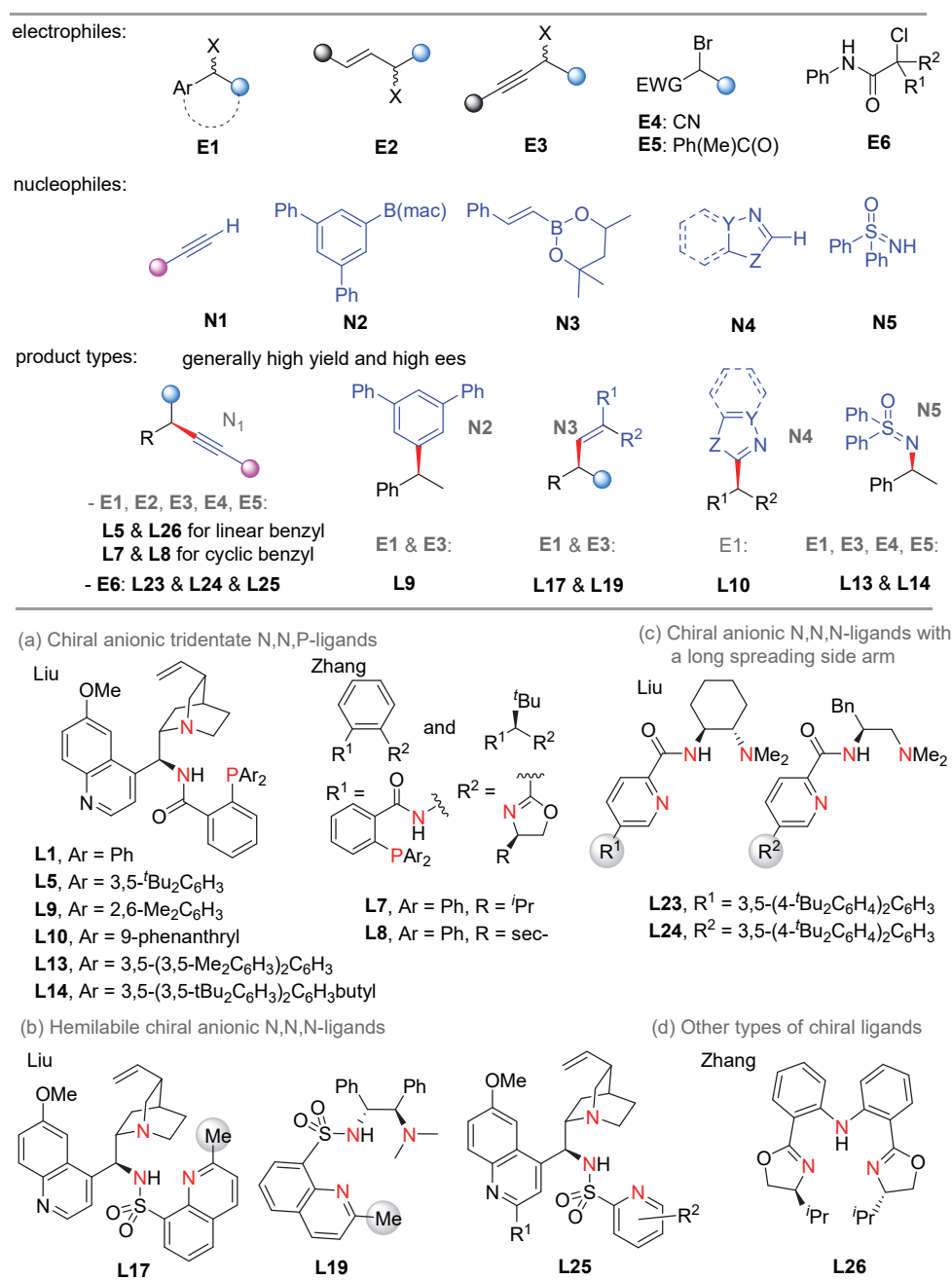
Scheme 1 Enantioconvergent radical cross-coupling

* Corresponding author. E-mail: hegui_gong@shu.edu.cn. Published online November 10, 2022.

刘心元课题组发展的多齿阴离子手性配体能够有效增强铜的还原性, 如 **L1CuBr** 还原电位(-0.1 V vs Fc/Fc^+)比 CuBr 低 0.7 V, 且可以提供一个刚性的手性环境, 是一类烷基卤代烃立体汇聚式自由基交叉偶联反应的优势配体. 他们课题组发展了结构类型多样的 N,N,P -配体、半稳定配位的 N,N,N -配体和带有长边臂效应的 N,N,N -配体(Scheme 2).

刘心元课题组发展的手性 N,N,P -三齿配体(Scheme 2, a)可以应用于多种类型的铜催化立体汇聚式交叉偶联反应, 实现种类多样的消旋活泼二级烷基卤代烃与端炔

的不对称 Sonogashira 反应、与芳基硼酸酯的不对称 Suzuki-Miyaura 反应(芳基化)、与亚磺酰亚胺的氨基化反应以及与唑类化合物的杂芳基化反应(Scheme 2). 在这些反应中, $\text{LCu}^{\text{I}}\text{Nu}$ 复合物与前手性烷基自由基有效的相互作用是实现立体选择性控制的关键因素. 其中, $\text{C}-\text{C}/\text{X}$ 键形成可能是通过三价铜球内机制或自由基取代的球外机制实现的. 半稳定配位的 N,N,N -配体可以实现烷基卤代物与烯基硼酸酯的不对称偶联反应(Scheme 2, b). 在该类配体中, 喹啉基团氮邻位引入甲基提供有效位阻作用, 使得在该反应体系中, 以三齿配



图式 2 手性负离子型配体(配体编号来自原始论文)

Scheme 2 Chiral anionic ligands (ligand numbers based on the original paper)

位模式促使反应启动,二齿配位模式实现优异的立体选择性控制。

此外,他们还发展了带有长边臂效应的 N,N,N-配体(Scheme 2, c),可用于三级烷基卤代烃与端炔的不对称 Sonogashira 反应构建全碳季碳手性中心。理论计算结果表明,反应可能是球外自由基取代的机制构建 C—C 键。反应立体控制的部位可能与铜金属中心相距较远,而 β -内酰胺类型的三级烷基卤代烃底物使用金鸡纳碱衍生的 N,N,N-配体,与开环底物的反应过渡态可能不同。

此外,作者指出张国柱课题组^[8]发展的 N,N,P-配体(Scheme 2, a)和 N,N,N-配体(Scheme 2, d)也可以很好地实现一些铜催化的二级和三级 C(sp³)—X 卤代物的炔基化反应。Ito 课题组^[9]报道的苄氯与硼试剂的不对称硼化反应使用的是基于喹啉的手性双膦配体(Scheme 2, d)。密度泛函理论(DFT)计算表明,反应的立体化学控制是通过手性铜中间体与苄基自由基通过非共价键相互作用来实现的。

最后作者指出,铜催化的卤代烷烃的立体汇聚在自由基交叉偶联反应中也存在很多挑战性的问题。例如使用 sp³ 碳亲核试剂和更具普遍性的胺亲核试剂和其他杂原子亲核试剂(如硅、磷、氧、硫和氟等),偶联反应还没有很好地实现。使用无导向基团的非活化烷基卤代烃的不对称偶联反应目前也没有解决。对反应的立体控制机制的认识还有待深入。这都是将来研究这类反应的重

点,而解决这些问题的一个非常重要的方向是设计新的配体,使催化剂既具有高反应活性,又能实现优异的对映选择性。除此之外,机理研究方面也要进一步发展,结合反应中间体研究、电化学测试、波谱分析、单晶检测和理论计算等多种手段来进一步完善。

总之,作者对于基于配体发展的铜催化消旋烷基卤代烃立体汇聚自由基交叉偶联反应进行了总结,把光反应中使用的光催化剂的配体和热反应中使用的配体,主要是膦配体和负离子型多齿配体进行归纳。对反应中的不同反应启动模式和立体控制机制进行了细致讨论,并对这类重要反应中存在的挑战和发展的方向进行展望。该工作对今后廉价金属催化的烷基不对称催化体系的新方法的开发具有重要的价值。

References

- [1] Bhat, V.; Welin, E. R.; Guo, X.; Stoltz, B. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4528.
- [2] Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 692.
- [3] Mondal, S.; Dumur, F.; Gigmes, D.; Sibi, M. P.; Bertrand, M. P.; Nechab, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 5842.
- [4] Kambe, N.; Iwasaki, T.; Terao, J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4937.
- [5] Dong, X.-Y.; Li, Z.-L.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 17319.
- [6] Stanley, L. M.; Sibi, M. P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887.
- [7] Creutz, S. E.; Lotito, K. J.; Fu, G. C.; Peters, J. C. *Science* **2012**, *338*, 647.
- [8] Li, C.; Chen, B.; Ma, X.; Mo, X.; Zhang, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 2130.
- [9] Guo, R.; Sang, J.; Xiao, H.; Li, J.; Zhang, G. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 1337.

(Zhao, C.)