

钯催化阻转选择性 C—H 键活化和瞬时手性转移构筑季碳立体中心

陈祥祥 何 刚*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

Palladium-Catalyzed Transient Chirality Transfer and Atroposelective C—H Functionalization to Access Quaternary Stereocenters

Chen, Xiangxiang He, Gang*

(State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

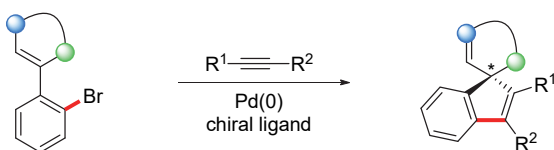
含有季碳中心的茚是一类重要的分子骨架,被广泛应用于生物活性分子和有机材料研发领域^[1]. 由于茚环骨架的高张力和季碳手性中心较大的空间位阻,发展茚骨架的不对称合成方法极具挑战性. 已经报道的方法中,芳烃与炔烃经历钯催化的 Heck 型不对称[3+2]环加成反应,是最为直接高效构筑茚骨架季碳立体中心的方法. 但这些方法仅限于使用预官能团化的底物,如芳基溴化物与内炔烃的不对称环加成反应(Scheme 1a)^[2-5]. 相比之下,从芳烃底物出发经过 C—H 键活化的途径无疑是构建茚骨架更为实用的策略. 最近,杭州师范大学材料与化学化工学院徐利文团队^[6]利用脲醚导向阻转选择性 C—H 键活化和瞬态轴手性到中心手性转移的策略,

发展了茚骨架季碳手性中心的高对映选择性合成方法(Scheme 1b).

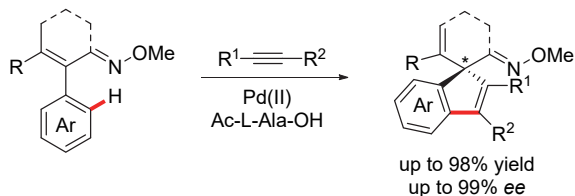
在之前工作中,徐利文团队^[7-8]发展了单保护氨基酸(MPAA)诱导的 Pd^{II} 催化阻转选择性 C—H 键活化/烯基化反应,实现了轴手性苯乙烯化合物的高对映选择性制备. 在此基础上,设想利用上述历程中的轴手性环钯中间体 **A** (Scheme 2)与炔烃反应生成轴手性中间体 **B**,之后对分子内双键发生迁移插入并伴随轴手性到中心手性的转移生成中间体 **C**,最终经历 β -氢消除得到产物,完成茚骨架手性季碳中心的构建. 要实现这一设想需要克服如下困难: (1)轴手性苯乙烯类化合物构象稳定性较低,在剧烈反应条件下可能会发生消旋化(**A'**); (2)高活性的碳钯中间体可能会发生多种竞争性副反应,如导向的 C—H 键烯基化等; (3)最关键的是如何保障轴手性到中心手性转移过程的高立体选择性.

经过对反应条件的系统考察和优化,作者发现当使用 Pd(OAc)₂ 作催化剂, Ac-L-Ala-OH 为手性配体时,模型反应在四氢呋喃溶剂中 80 °C 条件下可以 89% 的产率和 97% 的 *ee* 值得到目标螺环茚产物 **3aa** (Scheme 3). 该反应可以放大至 3.0 mmol 的规模,仍可以给出良好的产率和优异的对映选择性. 通过对不同取代模式的底物进行考察,作者发现萘环上有不同电性的取代基时对反应的效率和立体选择性均没有显著的影响(**3ba**~**3da**); 同时,带有取代基的二芳基乙炔也都能良好地兼容(**3ab**~**3ad**). 该反应体系还能适用于非环状脲醚导向与内炔烃的环化反应,以良好的产率和优异的对映选择性得到非螺环手性茚骨架(**3sa**, **3sb**). 值得注意的是此类骨架季碳中心的绝对构型与上述螺环手性茚骨架的

(a) Synthesis of indenenes from arylbromides



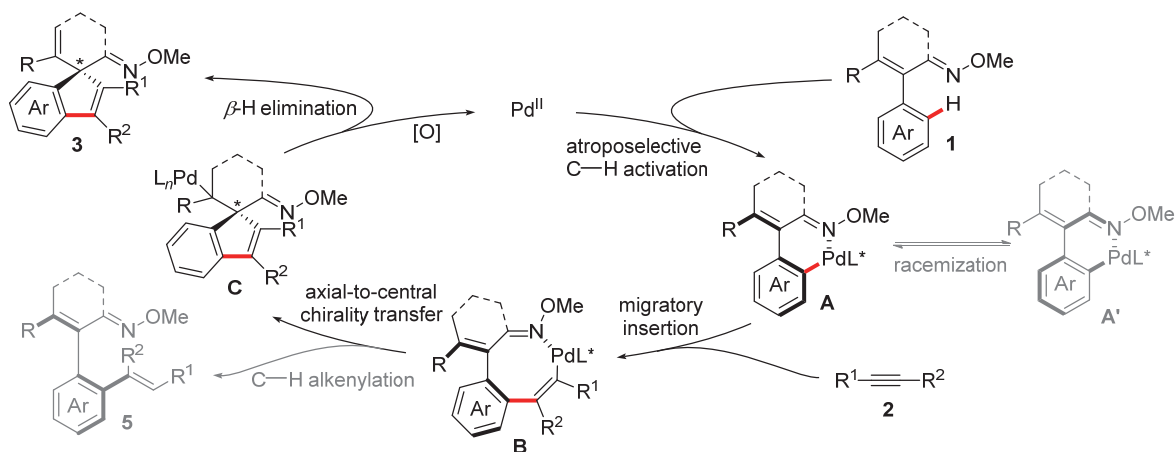
(b) Synthesis of indenenes via atroposelective C—H activation (Xu & Cui)



图式 1 Pd 催化合成含季碳手性中心茚骨架的策略

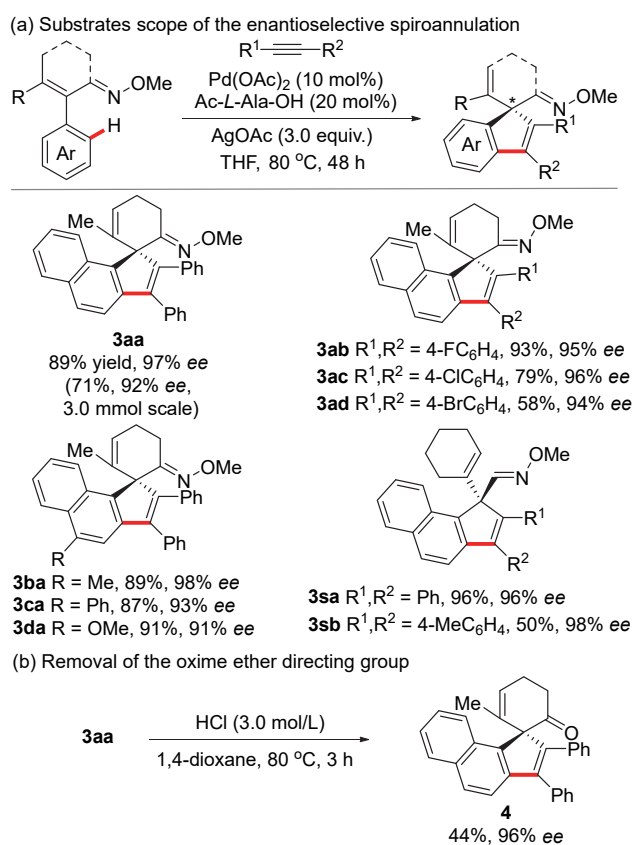
Scheme 1 Strategies for synthesis of indenenes with quaternary carbon stereocenters catalyzed by Pd

* Corresponding author. E-mail: hegang@nankai.edu.cn. Published online December 8, 2022.



图式 2 反应机理及可能的副反应

Scheme 2 Proposed mechanism and possible side reactions



图式 3 底物拓展和衍生化

Scheme 3 Substrate expansion and derivatization

绝对构型恰好相反. 分子骨架中的肟醚导向基团可在酸性条件下顺利脱除得到产物 **4**, 且保持季碳中心的立体构型和光学纯度不变(Scheme 3).

总之, 徐利文团队利用肟醚导向钯催化阻转选择性 C—H 键活化策略, 经过瞬态轴手性向中心手性转移的烯炔化/Heck 型耦合历程, 发展了茛苳骨架季碳手性中心的高对映选择性合成方法. 这是首例成功采用轴手性苯乙烯中间体的催化手性转移策略. 该反应具有高原子经济性, 可以以优异的产率和对映选择性生成螺环和非螺环的手性茛苳骨架, 且反应规模可以放大到克级, 表现出了良好的应用潜力.

References

- [1] Li, Y. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 723.
- [2] Yang, L.; Zheng, H.; Luo, L.; Nan, J.; Wang, Y.; Luan, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4876.
- [3] Chu, H.; Cheng, J.; Yang, J.; Guo, Y.; Zhang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 21991.
- [4] Lou, S.; Luo, G.; Yamaguchi, S.; An, K.; Nishiura, M.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20462.
- [5] Gao, D.; Jiao, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116024.
- [6] Han, L. L.; Cui, Y. M.; Yang, Q.; Fang, L. L.; Xu, L. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202211922.
- [7] Sun, Q. Y.; Ma, W. Y.; Yang, K. F.; Cao, J.; Zheng, Z. J.; Xu, Z.; Cui, Y. M.; Xu, L. W. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10706.
- [8] Li, Z.; Wang, X.; Cui, Y. M.; Ma, J. H.; Fang, L. L.; Han, L. L.; Yang, Q.; Xu, Z.; Xu, L. W. *Chem.-Eur. J.* **2021**, *27*, 4336.

(Cheng, F.)