

钯催化 1,3-二烯烃的不对称氢官能团化构建 C—O 键

孙少姿 资伟伟*

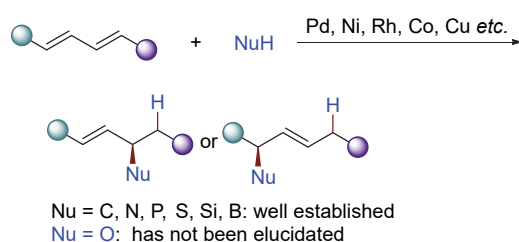
(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

Palladium-Catalyzed Asymmetric Hydrofunctionalization of 1,3-Dienes for Construction of C—O Bonds

Sun, Shaozi Zi, Weiwei*

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

过渡金属催化不饱和烯烃的不对称氢官能团化反应已经成为构建手性中心的重要手段. 其中, 钯(Pd)、镍(Ni)、铑(Rh)、钴(Co)和铜(Cu)等金属催化共轭二烯的 C—C、C—N、C—S、C—P、C—Si 和 C—B 键的高立体选择性构建已经取得了较大进展(Scheme 1), 而 C—O 键的构建尚未报道. C—O 键的构建主要存在以下难点: 第一, 氧基亲核试剂活性低, 发生取代反应较为困难, 反应物仅限于高活性的联烯和炔烃; 第二, 合成的醚类产物不稳定, 容易发生分解和消旋化. 所以低活性的不饱和烯烃 C—O 键的高立体选择性构建仍然是一个亟待解决的难题.



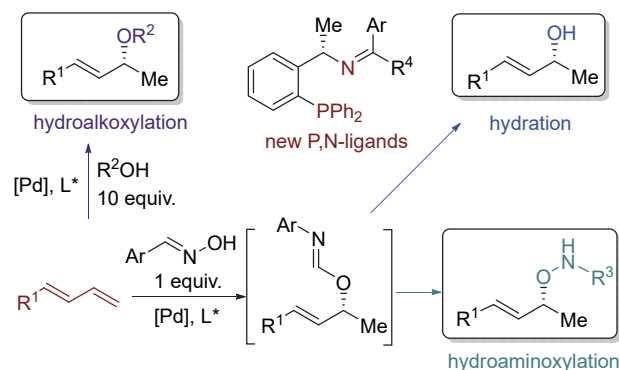
图式 1 不对称氢官能团化

Scheme 1 Asymmetric hydrofunctionalization

2023 年, Dong 课题组和杨小会课题组^[1]合作报道了一种基于镍催化共轭二烯的不对称氢烷氧基化反应, 氧基亲核试剂仅限于醇类.

几乎同时期, 中国科学院上海有机化学研究所何智涛课题组^[2]报道了钯催化的共轭二烯与各类氧亲核试剂的加成反应, 包括不对称氢烷氧基化反应、不对称水合反应和不对称氢胺羟化反应, 极大地拓展了氧基亲核试剂的范围(Scheme 2).

何智涛课题组起初采用 Josiphos 型配体, 检测到少



图式 2 钯催化的 1,3-二烯烃与氧亲核试剂的不对称氢官能团化反应

Scheme 2 Palladium-catalyzed asymmetric hydrofunctionalization of 1,3-dienes with oxygen nucleophiles

量的氢烷氧基化产物的生成, 随后考察了其他双膦和磷酰胺配体, 但都以非常低的对映选择性获得目标产物. 然后对徐利文课题组^[3]早期开发的樟脑酮衍生的 P,N-双齿配体(L1)进行了系列改造, 发现芳酮衍生的 P,N-双齿配体(L3、L6)能够高效地实现钯催化共轭二烯的不对称氢烷氧基化反应, 配体 L4 能够高效实现共轭二烯的不对称水合和氢胺羟化反应(图 1).

他们对氢烷氧基化反应的底物普适性进行了系统考察. 对于不同的烷基醇类底物, 苄醇表现出与甲醇相当的效果. 无论是含有吸电子基或者给电子基, 还是具有空间位阻的芳基苄醇, 对此反应的转化没有明显影响. 氢烷氧基化反应也与不同的杂环相容, 例如噻吩、呋喃、吡啶、苯并噻吩和苯并呋喃的衍生醇作为亲核试剂也表现良好. 非苄基醇作为氧基亲核试剂时, L3 配体性能优于 L6. 对于共轭二烯来讲, 芳基上不同位置的吸

* Corresponding author. E-mail: zi@nankai.edu.cn. Published online April 4, 2023.

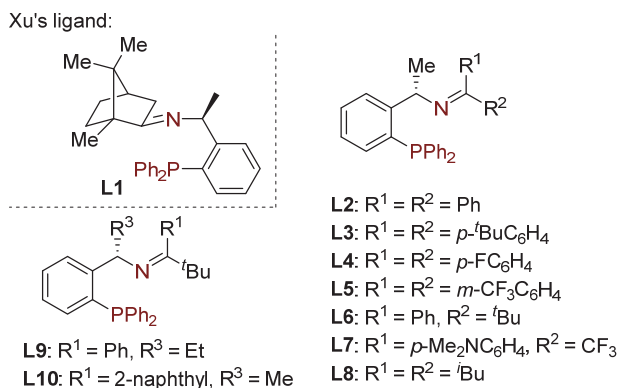


图1 新设计的P,N配体
Figure 1 Newly designed P,N-ligand

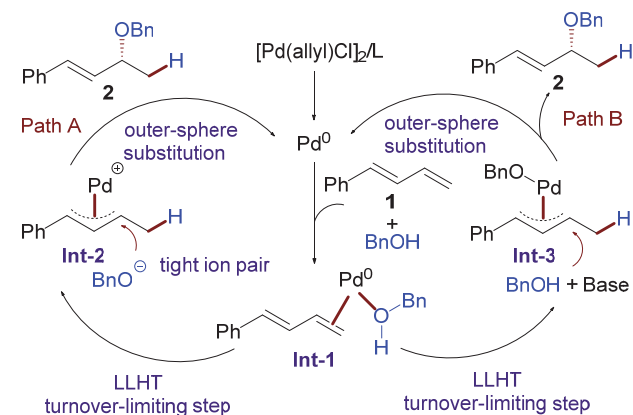
电子基或给电子基均具有较高的相容性. 二茂铁、杂芳基、烷基和烯基衍生的二烯也能发生此反应. 最终以良好的收率(40%~88%产率)、优秀的对映选择性(91:9~96:4 *er*)和极高的区域选择性(大于 20:1 *rr*)获得目标产物. 值得注意的是, 氧 α 位含有取代基的醇和内部二烯底物不适用于目前的方法.

考虑到新的配体和催化体系在氢烷氧化化反应中所取得的成功, 他们采用氟代芳基醛衍生的脒作为氧基亲核试剂, 探索了形式上的不对称水合和氢胺羟化反应的可行性, 从而将简单的共轭二烯直接转化为未保护的手性烯丙醇和手性烯丙胺片段(Scheme 2). 特别是对手性烯丙基的羟胺片段, 至今还未有其高效合成方法的报道.

随后, 他们通过一系列的转化展示了该方法学的可靠性和实际性. 第一, 在保证收率和选择性的情况下实现氢烷氧化化产物的克级制备. 第二, 将共轭二烯底物依次经水化和双羟化来高效地制备光学活性的三醇, 并可以轻松实现四种具有挑战性的三醇的立体发散性合成. 第三, 获得的手性烯丙基片段可以衍生成各种有趣的骨架. 值得一提的是, 从未保护的烯丙基羟胺出发, 可以很容易地获得治疗皮肤 T 细胞淋巴瘤的商业药物 Vorinostat (Zolinza) 的衍生物.

资伟伟课题组^[4]在 1,3-二烯烃的氢硼化反应中提出了钯催化的配体-配体氢转移(LLHT)机制, 该机理随后在 Dong 课题组^[5]的氢胺化反应中进一步得到了验证. 在何智涛课题组的机理研究中, 作者同样发现氢-氧官能

团化反应的 π -烯丙基钯中间体可能经过配体-配体氢转移过程, 而不是传统的钯氢化物迁移插入过程^[6-10](Scheme 3). 脒与钯配位能力比醇强, 这对于关键的 LLHT 步骤是有利的, 这也解释了氢烷氧化化过程需要 10 equiv. 的醇, 而水合化和氢胺羟化过程只需要 1 equiv. 的脒(Scheme 2).



图式3 推测的反应催化循环图
Scheme 3 Proposed catalytic cycle

综上所述, 何智涛教授课题组利用新的 P,N 配体, 在钯催化剂的作用下, 实现了一系列长期未能有效解决的共轭二烯的不对称氢-氧官能团化转化, 为低活性的不饱和烯烃 C—O 键的高立体选择性的构建提供了可靠的解决方案.

References

- [1] Li, Q.; Wang, Z.; Dong, V. M.; Yang, X.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3909.
- [2] Yang, S.-Q.; Han, A.-J.; Liu, Y.; Tang, X.-Y.; Lin, G.-Q.; He, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3915.
- [3] Liu, Q.-L.; Chen, W.; Jiang, Q.-Y.; Bai, X.-F.; Li, Z.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1495.
- [4] Zhang, Q.; Dong, D.; Zi, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15860.
- [5] Jiu, A. Y.; Slocumb, H. S.; Yeung, C. S.; Yang, X.-H.; Dong, V. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19660.
- [6] Wang, H.; Zhang, R.; Zhang, Q.; Zi, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 10948.
- [7] Yu, H.; Zhang, Q.; Zi, W. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2470.
- [8] Zhang, Q.; Zhu, M.; Zi, W. *Chem* **2022**, *8*, 2784.
- [9] Wang, Y.-C.; Xiao, Z.-X.; Wang, M.; Yang, S.-Q.; Liu, J.-B.; He, Z.-T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202215568.
- [10] Han, J.; Liu, R.; Lin, Z.; Zi, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202217051.

(Lu, Y.)