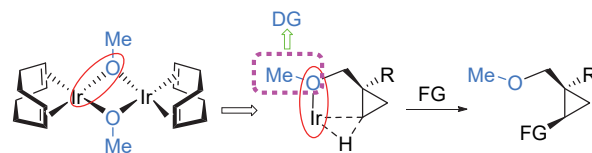


铱催化简单醚导向的环丙烷类化合物对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应王文芳^{*,a} 孙 伟^{*,b}^(a) 西北民族大学化工学院 环境友好复合材料国家民委重点实验室 甘肃省高校环境友好复合材料及生物物质利用重点实验室 甘肃省生物物质功能复合材料工程研究中心 兰州 730000)^(b) 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000)Iridium-Catalyzed Enantioselective C(sp³)—H Borylation of Cyclopropanes with Simple Ether as Directing GroupsWang, Wenfang^{*,a} Sun, Wei^{*,b}^(a) Gansu Provincial Biomass Function Composites Engineering Research Center, Key Laboratory for Utility of Environment-Friendly Composite Materials and Biomass in University of Gansu Province, Key Laboratory of Environment-Friendly Composite Materials of the State Ethnic Affairs Commission, College of Chemical Engineering, Northwest Minzu University, Lanzhou 730000)^(b) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000)

过渡金属催化的不对称碳氢活化反应是构建手性分子的一种重要策略, 采用这种方法合成手性环丙烷类化合物是一种有吸引力的选择. 含醚基的手性环丙烷结构模块, 是生物活性分子和合成中间体的重要片段^[1-2]. 在均相催化过程中, 阴离子、导向基团(DGs)以及配体的配位能力都对反应性能起着至关重要的作用, 底物中的导向基团还会影响产物的区域选择性^[3], 而在含醚基的手性环丙烷骨架中, 醚和过渡金属的配位能力强度系数 a^{TM} 为负值(Et_2O , $a^{\text{TM}} = -1.4$), 表明醚基和过渡金属的配位能力很弱^[4], 这也表明环金属化这一步非常困难, 使得过渡金属催化醚导向的 C(sp³)—H 活化反应极具挑战. 在极少数已经被报道的成功例子中, 需要有高活性的 Pd^{IV} 中间体去促进官能化步骤, 或在强配位的吡啶基的协助作用下迫使形成环金属化合物才能反应^[5-6]. 因此, 实现过渡金属催化醚导向的环丙烷类化合物的不对称 C(sp³)—H 活化反应仍是极具挑战的课题.

最近, 中国科学院兰州化学物理研究所徐森苗课题组^[7]报道了一种简单醚作为导向基团的铱催化环丙烷对映选择性 C(sp³)—H 硼化反应的高效方法. 该课题组^[8]在已有的手性二苯乙二胺衍生手性双齿硼基配体(CBL)/Ir 催化体系工作基础上, 探索手性 CBLs 和金属铱组成的反应体系在催化醚基环丙烷类化合物不对称 C—H 硼化反应中的应用. 作者设想如果精准调控该反

应, 利用底物分子中本身自带的一个高不稳定的导向基团辅助, 有可能会实现简单醚导向的不对称 C—H 活化硼化. 此外, 考虑到在复合物 $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{cod})]_2$ 中, 金属铱和 MeO 基团形成 Ir—O 桥联, 那么含醚基的手性环丙烷类底物中的醚官能团就可能在金属铱催化不对称 C—H 活化中作导向基团, 也形成 Ir—O, 从而实现醚作为导向基团的对映选择性 C(sp³)—H 的硼化(Scheme 1).

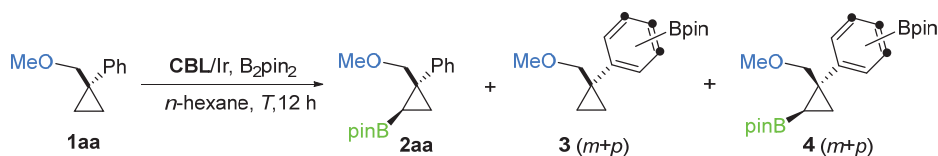


图式 1 作者的辅助催化设想

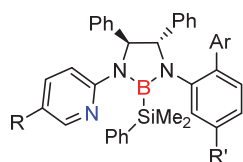
Scheme 1 Author's hypothesis

为实现上述导向基团辅助催化的设计, 作者使用苯基取代的环丙烷 **1aa** 作模板底物, 以 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 为催化剂、CBL 为配体、联硼酸频那醇酯(B_2pin_2)为硼源、正己烷为溶剂, 进行了反应条件筛选(Scheme 2). 首先, 测试了手性双齿硼基配体(CBLs)对该反应的影响, 在配体为 CBL1 时, 只获得了少量的 C(sp³)—H 硼化产物(**2aa**), 因为 CBL/Ir 体系对于 C(sp²)—H 的反应活性更好, 所以反应后得到更多的是 C(sp²)—H 硼化产物(**3** 和 **4**) (**2aa** : **3** : **4** = 14.3 : 59.1 : 26.6). 但在无 CBL 配体的

* Corresponding author. E-mail: wangwenfang@xbnu.edu.cn; wsun@licp.cas.cn. Published online April 6, 2023.

图式 2 环丙烷 C(sp³)-H 不对称硼化反应条件优化Scheme 2 Optimization of enantioselective C(sp³)-H borylation of cyclopropane

情况下, 不发生任何反应, 这说明 CBL/Ir 体系确实对醚导向的 C(sp³)-H 硼化有活性. 为了进一步提高 C(sp³)-H 硼化产物, 他们在 CBL1 配体的吡啶的 C(5) 位置上引入体积较大的 2,6-二苯基苯基(2,6-Ph₂C₆H₃)作为取代基, 制备得到配体 CBL2. 将 CBL2 用在反应中, 阻碍了底物分子中的 C(sp²)-H 接近中心金属铱, 有效避免了 C(sp²)-H 活化, 使得反应产物中 C(sp³)-H 硼化产物占比最大(2aa : 3 : 4 = 97.0 : 2.4 : 0.6). 随后, 进一步修饰 CBL 配体, 调控目标产物产率和对映选择性, 分别对 CBL 配体中的吡啶环及 *N*-芳基的 2-位取代基和 5-位取代基进行修饰, 然后对这一系列配体的反应性进行考察. 最后发现, 保持配体吡啶的 C(5) 位置为 2,6-二苯基苯基(2,6-Ph₂C₆H₃)作为取代基、*N*-芳基的 2 位取代基为 3,5-二异丙基苯基(3,5-*i*-Pr₂-C₆H₃)、配体 *N*-芳基的 5-位取代基为异丙基(*i*-Pr)时所构成的手性双齿硼基配体(CBL6)为反应的优势配体(Scheme 3). 随后, 对反应温度和溶剂也进行了考察. 最后, 确定以 [Ir(cod)Cl]₂ 为催化剂, CBL6 为配体, B₂pin₂ 为硼源, 正己烷为溶剂, 在 60 °C 下反应 12 h 为最优条件(2aa : 3 : 4 = 94.0 : 0.4 : 5.6, 78% 产率, 93% ee).



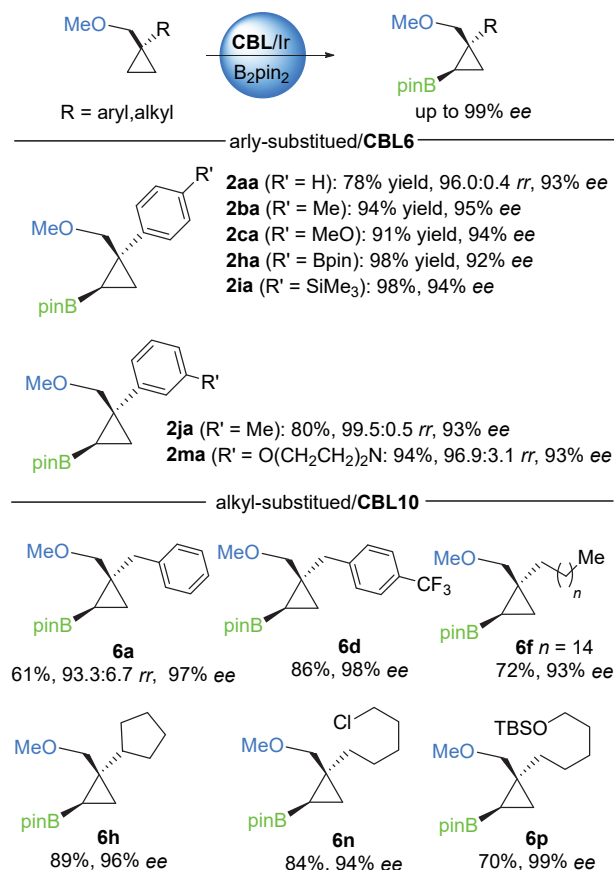
CBL1: Ar = 3,5-*i*-Pr₂-C₆H₃, R = H, R' = H
 CBL2: Ar = 3,5-Me₂-C₆H₃, R = 2,6-Ph₂C₆H₃, R' = H
 CBL6: Ar = 3,5-*i*-Pr₂-C₆H₃, R = 2,6-Ph₂C₆H₃, R' = *i*-Pr
 CBL10: Ar = 3,5-*t*-Bu₂-C₆H₃, R = *i*-Pr, R' = Me

图式 3 部分手性双齿硼基配体(CBLs)

Scheme 3 Representative CBL ligands

获得最佳反应条件后, 作者对底物的普适性进行考察. 其中, 保持底物导向基团为甲基醚, 模板底物 1aa 的芳基上含不同取代基时, 均能顺利地获得立体构型保持的 C(sp³)-H 硼化产物, 并且区域选择性很高; 将模板底物 1aa 的芳基换为苄基时, 所得产物产率下降(6a). 作者又以该底物为先导底物, 重新优化反应条件, 发现 CBL10 为新体系的优势配体. 利用重新优化的反应条件, 对一系列 α -烷基取代的底物进行拓展, 结果表明, 反应后相应的硼化产物保持立体专一性, 对映选择性均

在 92% 以上, 最高可达 99% (Scheme 4).



图式 4 部分底物拓展

Scheme 4 Representative substrates scope

随后, 作者尝试将反应放大到克级规模, 反应对映选择性没有明显的下降. 值得注意的是, 催化剂量降低至 0.2 mol% 时, 反应的转化数(turnover number)高达 335, 是催化效率很高的实例. 最后, 作考察该方法的合成应用, 对产物 2aa 进行初步转化, 成功得到一系列立体构型保持的产物.

综上所述, 徐森苗课题组开发了一种简单醚导向的通过 CBL/Ir 催化体系实现环丙烷 C(sp³)-H 对映选择性硼化的高效方法. 尤其需要指出, 之前报道醚类化合物 C(sp³)-H 活化反应成功的例子极少, 且条件特殊. 基于 CBL 配体实现简单醚导向的环丙烷 C(sp³)-H 活化硼化, 进一步表明这类可模块化设计合成的手性 CBL 配体在 C(sp³)-H 不对称活化反应中的潜在用途.

References

- [1] Saint-Denis, T. G.; Zhu, R.-Y.; Chen, G.; Wu, Q.-F.; Yu, J.-Q. *Science* **2018**, 359, eaao4798.
- [2] Gao, Q.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202218025.
- [3] Engle, K. M.; Mei, T. S.; Wasa, M.; Yu, J.-Q. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 788.
- [4] Alvarez, S. *Chem.-Eur. J.* **2020**, 26, 4350.
- [5] Tanaka, K.; Ewing, W. R.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 15494.
- [6] Iglesias, Á.; Álvarez, R.; de Lera, Á. R.; Muñiz, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 2225.
- [7] Xie, T.; Chen, L.-L.; Shen, Z.-L.; Xu, S.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202300199.
- [8] Shi, Y.-J.; Gao, Q.; Xu, S.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 5334.

(Lu, Y.)