

铜/钯协同催化实现立体发散性合成 α,β -连续中心手性联烯化合物

卫 亮 王春江*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

Stereodivergent Synthesis of Allenes with α,β -Adjacent Central Chiralities Empowered by Synergistic Pd/Cu Catalysis

Wei, Liang Wang, Chunjiang*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

联烯作为一类重要的不饱和烃类化合物,可以进行多种多样的化学转化^[1-2]. 同时众多含有联烯基官能团的天然产物也表现出独特的生理活性. 因此,如何高效地合成联烯,特别是光学纯的联烯化合物,一直以来都是有机合成领域的研究热点之一.

过渡金属催化的不对称联烯基取代反应是目前最为直接高效地合成高光学纯度的手性联烯化合物的方法,但相比于反应过程类似的不对称烯丙基/炔丙基取代反应,不对称联烯基取代反应成功例子比较少^[3],而且基本上只能得到含有一个联烯基手性中心的产物,通过潜手性亲核试剂与外消旋联烯底物之间的联烯基取代反应得到含有连续两个手性中心的产物仍未见报道. 2011年,王春江课题组^[4]首次报道了甘氨酸酯衍生的醛亚胺酯在碱性条件下原位形成的金属化亚甲胺叶立德是一类立体化学可控的亲核试剂,高效构建了一系列含偕二磷酸酯官能团的非天然 α -氨基酸衍生物. 之后该课题组^[5-6]相继报道了 α -取代的醛亚胺酯、高丝氨酸衍生的醛亚胺酯以及环状酮亚胺酯均可以作为立体化学可控的手性亲核试剂参与一系列不对称迈克尔加成,进一步拓宽了金属化亚甲胺叶立德作为立体化学可控的亲核试剂,在合成手性非天然 α -氨基酸类化合物中的应用范围.

近年来上海交通大学化学化工学院张万斌团队与中国科学院上海有机化学研究所麻生明团队^[7-8]合作,利用双金属协同催化策略,发展了以金属化亚甲胺叶立德作为立体化学可控亲核试剂的不对称联烯基取代反应,实现了一系列含联烯基官能团非天然 α -氨基酸类化合物的催化不对称合成. 近日,两课题组^[9]在前期合作研究的基础上,进一步发展了 Cu/Pd-协同催化亚甲胺叶立德作为亲核试剂参与的联烯基取代反应,实现了具有

α,β -连续中心手性的含联烯基官能团非天然 α -氨基酸类化合物的立体发散性合成. 值得一提的是,王春江课题组^[10]于 2019 年报道了 Cu/Pd-协同催化亚甲胺叶立德参与的不对称联烯基取代反应,对于无取代基的联烯底物取得十分优异的产率和立体控制效果,并以其为关键步骤成功实现了天然产物(S)- γ -联烯基 α -氨基酸的首次催化不对称合成. 但令人遗憾的是,由于学生临近毕业,在进一步考察取代联烯底物的反应时,没有进行全面的条件筛选,在初步尝试后因未能得到较好的非对映选择性控制便放弃了对该反应的深入研究.

张万斌团队与麻生明团队在相关研究中做出更为细致出色的工作,研究者在筛选协同催化反应所使用的手性配体时发现反应活性和立体选择性都对空间位阻十分敏感,采用位阻较小的 Segphos 作为钯催化剂的配体可以得到最好的反应效果(Scheme 1). 与此同时,该报道中作者对亚胺酯的保护基团进行了细致的筛选,实验结果表明不同的保护基对于反应的非对映选择性有着较大影响,并最终确定环己基和苯基保护基分别可以在两种非对映异构体的合成中得到最优的结果(Scheme 1). 在最优反应条件下,以较高的产率、优异的非对映和对映体选择性顺利地得到一系列含末端联烯基的非天然氨基酸. 通过改变两种手性金属催化剂的构型组合,该反应可以很容易地获得含有 α,β -连续中心手性联烯产物的所有四种立体异构体.

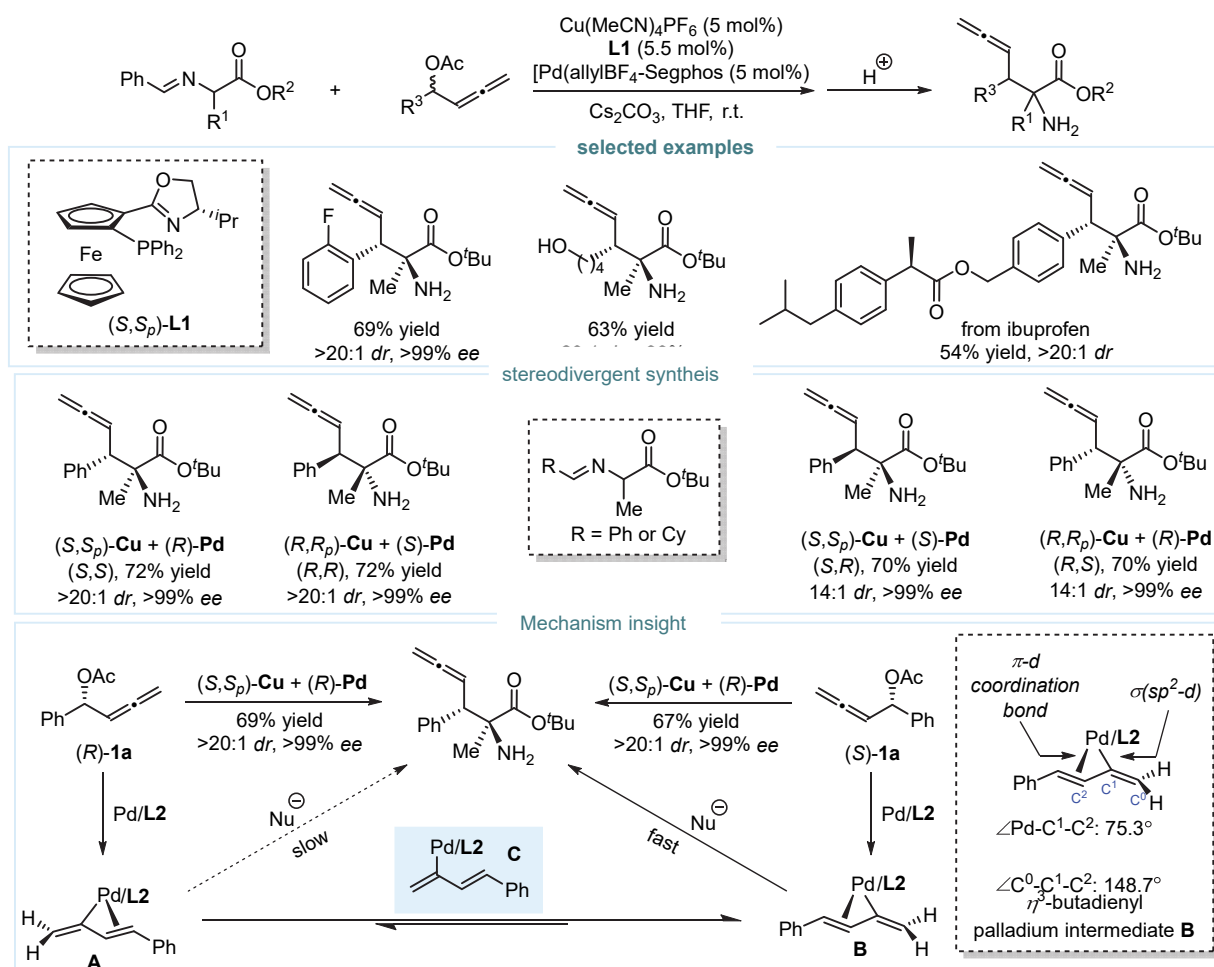
研究者随后通过动力学实验对反应过程中动态动力学不对称转化的过程进行了研究(Scheme 1). 结果显示手性联烯底物的不同对映异构体在同一种催化剂组合下,最后都会得到完全相同的反应产物. 这表明联烯底物与手性金属钯催化剂发生氧化加成生成的中间体

* Corresponding author. E-mail: cjwang@whu.edu.cn. Published online April 20, 2023.

A 和 **B**, 可以相互转化. 同时, 亲核试剂进攻中间体 **A** 和 **B** 会因为存在匹配/不匹配效应导致反应速率不同, 从而实现动态动力学不对称转化. 作者推断中间体 **A** 与中间体 **B** 之间转化可能是经历具有稳定的 $C(sp^2)$ -Pd 键的中间体 **C** 来实现. 因此, 作者通过密度泛函理论 (DFT) 计算研究了外消旋联烯基醋酸酯 **1a** 与 Pd/(*R*)-Segphos 的氧化加成过程中产生的两个非对映异构体 **A** 和 **B**. 结果表明, 与 C^1 -Pd 键相比, η^3 -丁二烯基钯中间体 **A** 和 **B** 中的 C^2 -Pd 键和 C^3 -Pd 键明显更长和更弱. 此外, **A** 和 **B** 中 C^0 - C^1 - C^2 键角(140.6° 和

148.7°)的扭曲表明了其潜在的不稳定性.

综上所述, 张万斌团队与麻生明团队成功地将铜/钯协同双催化体系引入到取代联烯基醋酸酯与亚甲基叶立德的不对称联烯基取代反应中, 以优异的产率和立体选择性得到了一系列含有联烯基的非天然 α -氨基酸类衍生物. 通过改变催化剂的组合, 该方法还可以进一步实现相应产物的立体多样性合成. 机理实验研究与理论计算揭示了反应的高立体选择性是通过反应过程中存在的动态动力学不对称转化实现.



图式 1 铜/钯协同催化不对称联烯基取代反应

Scheme 1 Synergistic Cu/Pd catalysis enabled asymmetric allenyl substitution reactions

References

- [1] Krause, N.; Hashmi, A. S. K. *Modern Allene Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [2] Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.
- [3] Kazmaier, U. *Transition-Metal-Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **2012**.
- [4] Xue, Z.-Y.; Li, Q.-H.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11757.
- [5] Wei, L.; Xiao, L.; Hu, Y.; Wang, Z.; Tao, H.; Wang, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2119 (in Chinese).
- [6] Wei, L.; Chang, X.; Wang, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1084.
- [7] Zhang, J.; Huo, X.; Xiao, J.; Zhao, L.; Ma, S.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12622.
- [8] Xiao, J.; Xu, H.; Huo, X.; Zhang, W.; Ma, S. *Chin. J. Chem.* **2021**, *39*, 1958.
- [9] Zhao, L.; Luo, Y.; Xiao, J.; Huo, X.; Ma, S.; Zhang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218146.
- [10] Liu, H.-C.; Hu, Y.-Z.; Wang, Z.-F.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. *Chem.-Eur. J.* **2019**, *25*, 8681.

(Zhao, C.)