

有机/金属协同催化醛参与的不对称联烯丙基取代反应以
构建 1,3-非相邻立体中心和手性轴

刘 洋 何智涛*

(中国科学院上海有机化学研究所 中科院天然产物有机合成化学重点实验室 上海 200032)

Synergistic Organo/Metal-Catalyzed Asymmetric Allenylic
Substitution with Aldehyde for the Construction of
1,3-Nonadjacent Stereocenter and Chiral Axis

Liu, Yang He, Zhitao*

(CAS Key Laboratory of Synthetic Chemistry of Natural Substances, Shanghai Institute of
Organic Chemistry, Shanghai 200032)

链式全碳取代的季碳立体中心广泛存在于天然产物和生物活性分子结构中。由于非环状体系下取代基构象的灵活性和多变性,实现该类立体中心的不对称合成是一项具有较高挑战性的研究工作^[1-2]。虽然通过不对称 η^3 -取代历程,例如烯丙基取代或炔丙基取代,可以实现非环状全碳取代的季碳立体中心的构建,但利用不对称联烯丙基取代反应实现相关的转化历程尚未有报道。

由于联烯的高修饰空间,且存在于很多天然产物和生物活性分子中,联烯骨架的不对称合成也是一个受到较多关注的研究领域^[3-4],而兼具手性联烯片段和全碳立体中心的骨架构建同样具有较高的合成和应用价值。考虑到该类分子结构中同时含有轴手性和中心手性,高效控制这两类不同的手性环境从而获得高的非对映选择性和对映选择性是极具挑战性的。

另一方面,含有 1,2-相邻立体中心或立体元素的分子的构建已经取得了诸多进展。相比之下,1,3-非连续立体中心或立体元素的合成策略仍然比较局限。尤其是针对含有 1,3-非连续立体中心及轴手性骨架的合成研究,目前只有 Trost^[5]、何智涛^[6]及张万斌^[7]等课题组利用过渡金属催化的工作报道(Scheme 1, a),且反应的底物有较大的限制^[1]。近期,云南大学化学科学与工程学院邵志会团队^[8]通过使用有机催化/过渡金属催化的协同控制模式^[9-10],实现了 1,3-中心手性和轴手性骨架的高立体选择性合成。他们利用新合成的手性双仲胺作为有机催化剂来活化消旋的支链醛或直链醛作为亲核试

剂,同时利用金属钯和消旋的联烯丙基乙酸酯反应作为亲电试剂,通过二者的立体选择性偶联,可以实现含非环状全碳取代的季碳立体中心的联烯骨架的高效合成^[1]。

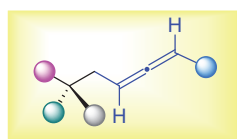
在该有机/金属协同催化体系中,作者通过尝试发现常见的有机胺催化剂并不能很好地控制醛基取代的三级碳的立体环境,于是作者改良并合成了新的手性双仲胺有机催化剂 **A1**,从而获得了优异的立体选择性控制效果(Scheme 1, b)。(R,R,R)-WingPhos (**L1**)作为手性配体结合金属钯,可以很好地控制联烯丙基取代历程。在此过程中,消旋的亲核试剂醛和亲电试剂联烯被直接用作反应的底物,通过高效的动态动力学拆分过程实现了二者的高立体选择性偶联。

该反应体系对各种支链醛底物均具有很好的兼容性,反应产率最高达到 99%,对映选择性普遍高达 99%,非对映选择性最高可达 16:1。随后,作者也针对直链醛底物进行了反应尝试。考虑到产物含有易于发生差向异构化的醛基单元,作者在进行不对称取代反应后直接将醛还原成醇,从而可以高选择性地获得含有手性联烯片段的醇类产物。此时,催化体系需要更换为手性配体 **L2** 和手性二胺 **A2**,反应能以 99%的对映选择性、最高 15:1 的非对映选择性得到目标产物(Scheme 1, b)。

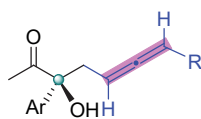
综上所述,邵志会课题组成功发展了有机/金属协同催化体系,实现了含有非连续的联烯片段的全碳立体中心的构建,并观察到优异的立体选择性控制效果。该

* Corresponding author. E-mail: hezt@sioc.ac.cn. Published online May 14, 2023.

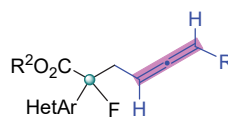
(a) Catalytic asymmetric synthesis of motifs bearing 1,3-stereocenter & axis



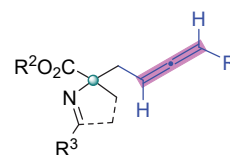
1,3-stereocenter + axis



2019, Trost, Pd

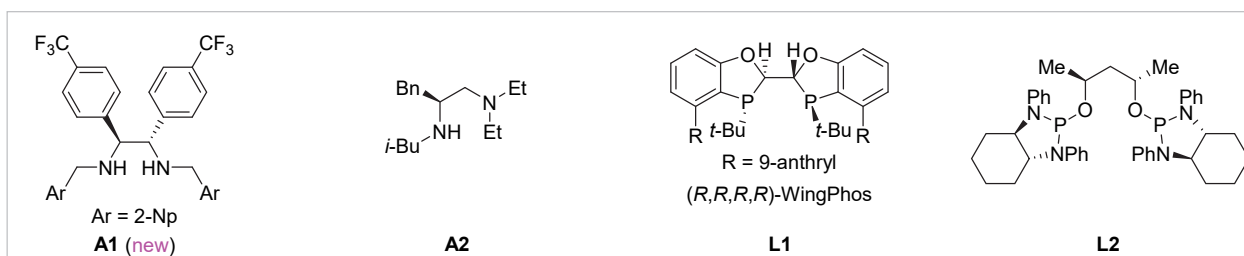
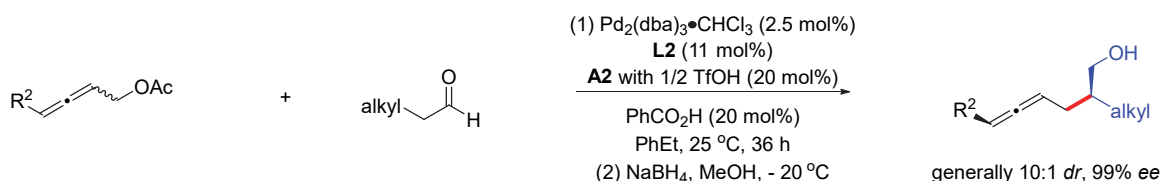
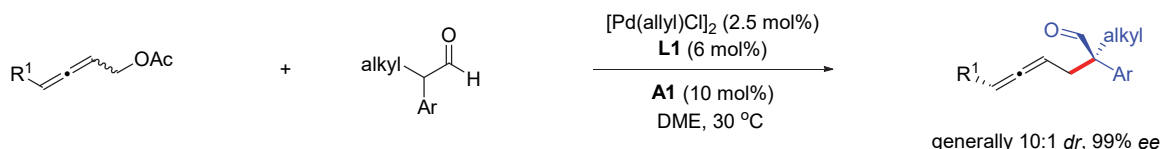


2021, He & Lin, Pd/Cu



2021, Zhang & Ma, Pd/Cu

(b) Organo/Pd-cocatalyzed stereoselective synthesis of motifs bearing 1,3 all-carbon-substituted stereocenter & axis



图式 1 有机/金属双催化醛的不对称烯代取代反应构建 1,3-中心手性和轴手性

Scheme 1 Construction of 1,3-central chirality and axial chirality via synergistic organo/metal-catalyzed asymmetric allenylc substitution with aldehydes

有机/金属协同催化体系具有非常好的底物普适性、反应活性以及优异的对映和非对映选择性。作者改良合成了新的手性双仲胺有机催化剂，这对于产物的高反应选择性的获取至关重要。该类有机催化剂的结构也拓展了双二级胺作为有机催化剂的可行性。鉴于联烯骨架和醛基单元均是很好的转化前体，因此反应产物具有较高的衍生化空间。该合成方法有望在复杂分子或药物分子合成中得到更多的应用。

References

- [1] Marek, I.; Minko, Y.; Pasco, M.; Mejuch, T.; Gilboa, N.; Chechik, H.; Das, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2682.
- [2] Feng, J.; Holmes, M.; Krische, M. J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 12564.
- [3] Ye, J.; Ma, S. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 1210.
- [4] Wang, X.; Chen, X.; Lin, W.; Li, P.; Li, W. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 1212.
- [5] Trost, B. M.; Schultz, J. E.; Chang, T.; Maduabum, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9521.
- [6] Yang, S.-Q.; Wang, Y.-F.; Zhao, W.-C.; Lin, G.-Q.; He, Z.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7285.
- [7] Zhang, J.; Huo, X.; Xiao, J.; Zhao, L.; Ma, S.; Zhang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12622.
- [8] Dai, J.; Li, L.; Ye, R.; Wang, S.; Wang, Y.; Peng, F.; Shao, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202300756.
- [9] Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745.
- [10] Chen, D.-F.; Gong, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 2415.

(Zhao, C.)