

铜催化烯基自由基不对称官能团化构建烯基芳烃阻转异构体

李梦月 肖文精*

(华中师范大学化学学院 武汉 430079)

Copper-Catalyzed Asymmetric Functionalization of Vinyl Radicals for the Access to Vinylarene Atropisomers

Li, Mengyue Xiao, Wenjing*

(College of Chemistry, Central China Normal University, Wuhan 430079)

轴手性结构不仅存在于众多天然产物、药物和功能分子材料中,而且在不对称催化领域中经常被用作手性配体和催化剂的优势骨架。因而,在过去的十年里化学家们发展了许多高效的策略用来合成轴手性骨架结构。然而,相对于大量文献报道联芳基轴手性化合物的合成,另外一类重要的阻转异构体轴手性烯基芳烃的合成却非常有限。2016年,顾振华课题组^[1]报道了钯催化芳基溴与胺的不对称偶联反应,高效地合成了轴手性环状烯基芳烃。之后,谭斌、闫海龙和石枫等^[2]相继发展了不对称有机小分子催化的合成轴手性开链烯基芳烃的方法。同时,史炳锋和王细胜课题组^[3]也分别发展了钯催化轴向选择性的碳氢键活化策略用以合成轴手性开链烯基芳烃。

近年来,炔烃自由基官能化反应为合成多取代烯烃提供了行之有效的方法,该类反应经历了炔烃自由基加成产生烯基自由基中间体的过程^[4]。中国科学院上海有机化学研究所刘国生课题组^[5]长期致力于自由基的不对称转化反应研究,通过发展铜催化的自由基接力策略,成功实现了苄位和烯丙位自由基的不对称氰基化、芳基化和炔基化等反应。在此基础上,通过对底物的合理设计,在芳基炔烃的芳环2位和6位上同时引入两个不同的取代基,实现了烯基自由基的不对称氰基化和叠氮化反应,以优良的轴向选择性得到轴手性的烯基芳烃^[6];同时,密度泛函理论(DFT)计算研究表明烯基自由基被手性二价铜物种捕获过程(内核 innersphere 反应机制)为产物轴向选择性的决定步骤。

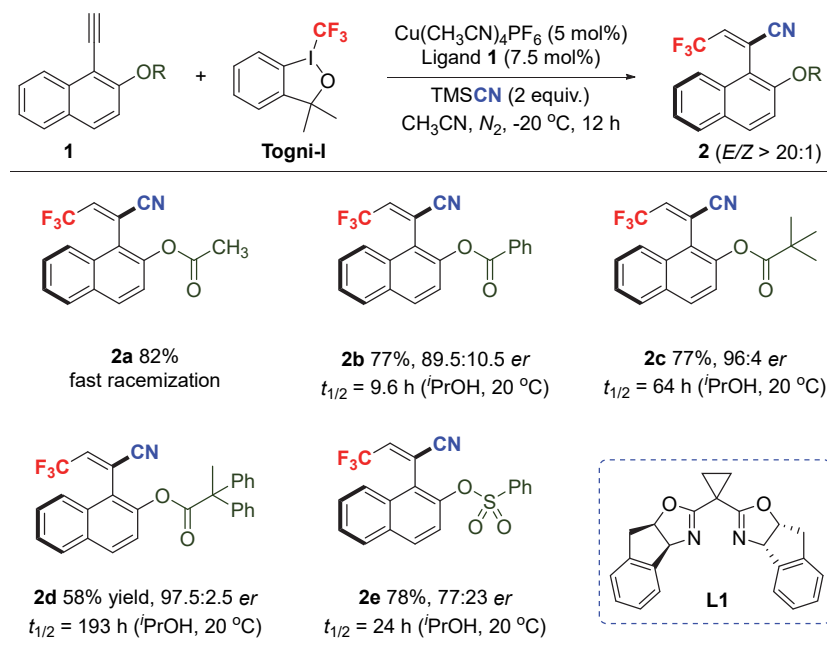
作者以 β -萘酚衍生炔烃底物**1**和三甲基氰硅烷为模型底物进行了条件筛选,结果表明, $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ 和

Box 配体 **L1** 为催化体系, **Togni-I** 为三氟甲基自由基前体,乙腈为溶剂,在 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 的条件下乙酰基保护的底物以 82% 的收率生成目标产物 **2a**,但产物容易消旋化。可能的原因是乙酰基和氰基的位阻太小,导致产物消旋。因此,作者对底物酚羟基的保护基进行了考察,发现当增加保护基的位阻时,不仅有利于产物轴向选择性的提高,还能增加产物空间构象的稳定性(**2b**, **2c**)。当使用更大的保护基时,产物的轴向选择性进一步提高,但收率降低(**2d**);而当使用磺酰基保护时,反应产物的轴向选择性和空间构象的稳定性都降低(**2e**) (Scheme 1)。

随后,作者选用特戊酰基为保护基,对反应底物的普适性进行了考察,发现标准条件下对于 β -萘酚或者苯酚衍生的炔烃底物(**3**~**5**),氰基化反应均展现出良好的收率和优秀的轴向选择性(92:8 to 96:4 *er*)。对于 β -萘胺、苯胺和苯甲酸衍生的炔烃底物(**6**~**8**),当使用 Box 配体 **L2** 时,氰基化反应也展现出很好的轴向选择性(90:10 to 98:2 *er*)。通过对反应条件的重新优化,烯基自由基叠氮化反应也展现出良好的收率和较高的轴向选择性(**9**~**11**, 90:10 to 93.5:6.5 *er*) (Scheme 2)。此外,作者对该类轴手性氰基化和叠氮化产物进行了一系列转化,例如氰基可以转化成酰胺和胺甲基官能团。通过对轴手性叠氮化产物的转化,该反应可应用于含有轴手性的硫脲三级胺催化剂合成,并用于高效催化高酞酸酐与亚胺的非对映选择性和对映选择性的[4+2]环化反应(Scheme 3)。

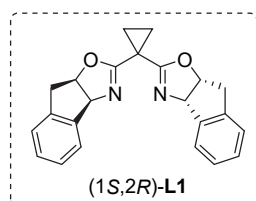
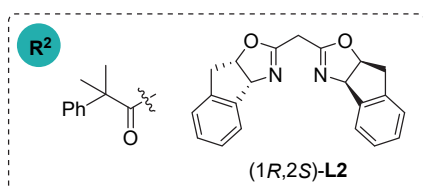
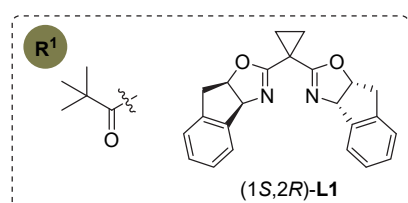
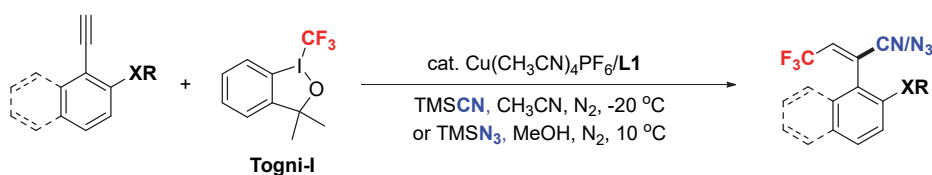
作者对反应的机理进行了深入的研究,自由基捕捉实验和自由基钟实验结果表明反应可能经历了一个烯基自由基中间体历程(Scheme 4)。另外,作者还针对烯

* Corresponding author. E-mail: wxiao@ccnu.edu.cn. Published online June 25, 2023.



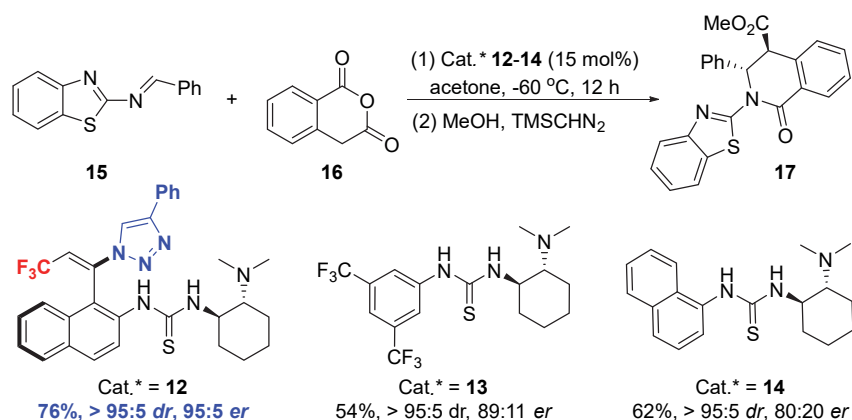
图式 1 保护基筛选

Scheme 1 Screening for protecting groups

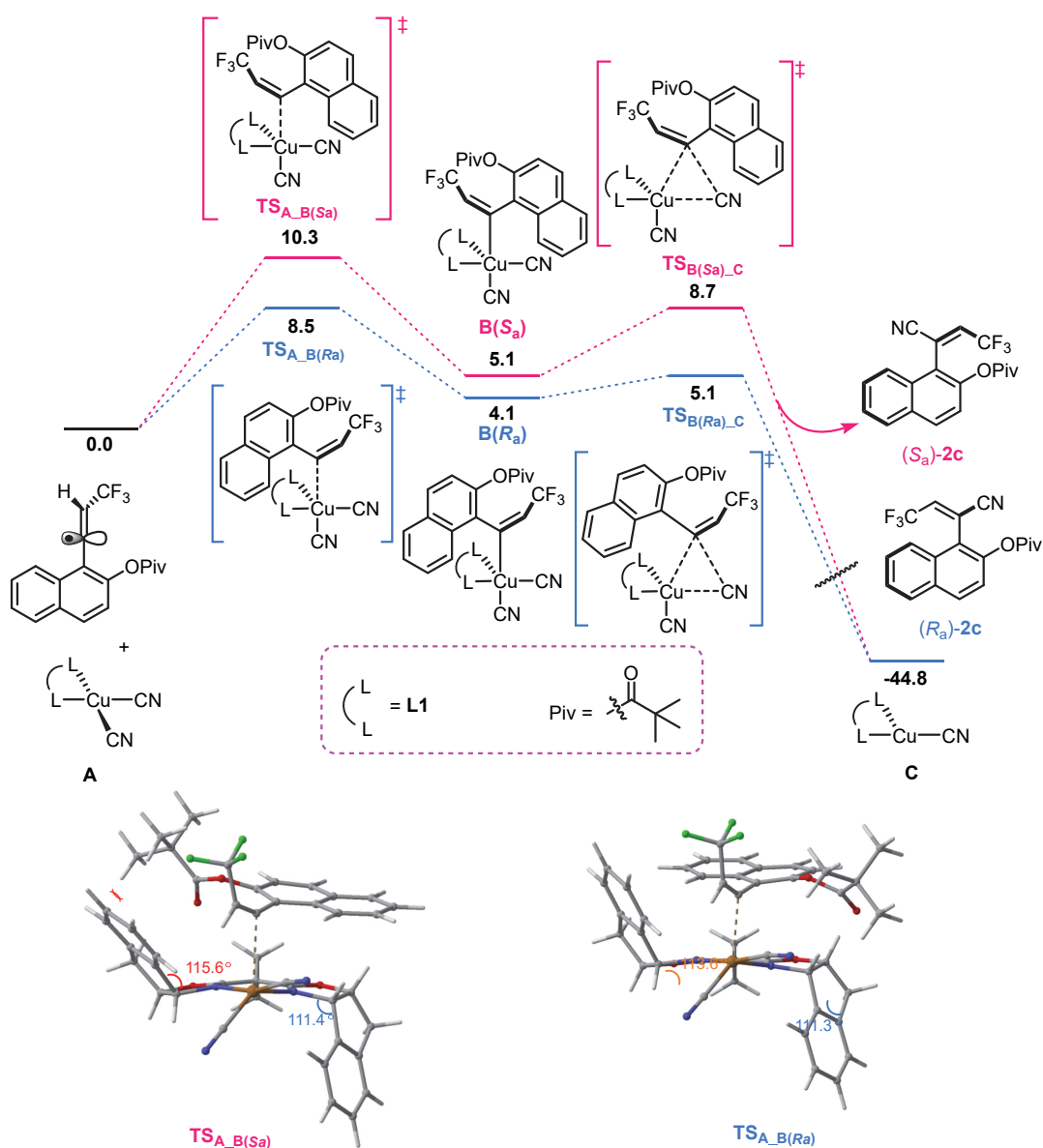


图式 2 烯基自由基不对称官能化

Scheme 2 Asymmetric functionalization of vinyl radicals



图式3 合成应用
Scheme 3 Synthetic application



图式4 机理研究
Scheme 4 Mechanistic studies

基自由基加成手性二价铜物种步骤进行了密度泛函(DFT)计算研究. 计算结果表明, 烯基自由基与手性二价铜物种的结合是产物轴向选择性的决定步骤, 而且是不可逆的. 计算所得的 R_a 和 S_a 构型的能垒差为 7.52 kJ/mol, 很好地解释了实验观察到的立体选择性 (96 : 4 *er*); 与 R_a 构型过渡态相比, S_a 构型的过渡态中, 烯基自由基会遇到来自配体茛骨架和其自身特戊酰基的位阻, 因而能量较高. 通过计算 R_a 和 S_a 构型的三价铜过渡态, 相对于 S_a 构型的不利三价铜过渡态中 115.6° 的 N—C—C 角度, R_a 构型的三价铜过渡态中 N—C—C 角度只有 113.6°, 进一步佐证了配体茛骨架和特戊酰基的位阻对反应产物轴向选择性的影响.

综上, 刘国生团队报道了铜催化烯基自由基的不对称氰基化和叠氮化反应应用以高效构建轴手性烯基芳烃, 该反应底物范围广泛, 官能团兼容性好, 且反应条件温和. 计算结果表明, 二价铜物种与烯基自由基的结合是决定产物轴手性的关键步骤. 该策略为后期探索其它类型的不对称烯基自由基转化反应提供新的思路.

References

- [1] Feng, J.; Li, B.; He, Y.; Gu, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2186.
- [2] (a) Zheng, S.-C.; Wu, S.; Zhou, Q.; Chung, L. W.; Ye, L.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15238.
(b) Jia, S.; Chen, Z.; Zhang, N.; Tan, Y.; Liu, Y.; Deng, J.; Yan, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7056.
(c) Ma, C.; Sheng, F.-T.; Wang, H.-Q.; Deng, S.; Zhang, Y.-C.; Jiao, Y.; Tan, W.; Shi, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15686.
- [3] (a) Jin, L.; Zhang, P.; Li, Y.; Yu, X.; Shi, B.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12335.
(b) Yang, C.; Li, F.; Wu, T.-R.; Cui, R.; Wu, B.-B.; Jin, R.-X.; Li, Y.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8132.
- [4] Wille, U. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813.
- [5] (a) Zhang, W.; Wang, F.; McCann, S. D.; Wang, D.; Chen, P.; Stahl, S. S.; Liu, G. *Science* **2016**, *353*, 1014.
(b) Li, J.; Zhang, Z.; Wu, L.; Zhang, W.; Chen, P.; Lin, Z.; Liu, G. *Nature* **2019**, *574*, 516.
(c) Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036.
(d) Zhang, Z.; Chen, P.; Liu, G. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 1640.
(e) Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Nat. Synth.* **2022**, *1*, 107.
- [6] Fu, L.; Chen, X.; Fan, W.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 13476.

(Zhao, C.)