

## 双核铑催化炔烃作为卡宾前体的不对称双环丙烷化反应

熊唯辰 徐新芳\*

(中山大学药学院 广州 510000006)

## Dirhodium-Catalyzed Enantioselective Double Cyclopropanation Using Alkynes as Carbene Precursors

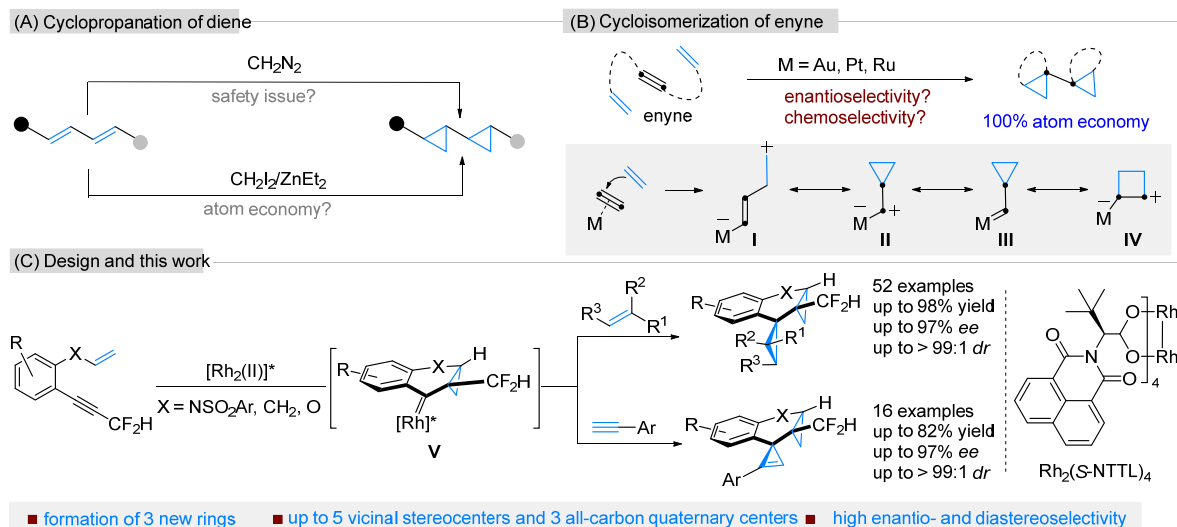
Xiong, Weichen Xu, Xinfang\*

(School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006)

手性双环丙烷是许多天然产物和生物活性分子的重要骨架<sup>[1]</sup>。然而, 由于存在多个立体中心, 合成这些具有高立体选择性的分子的途径很少。通常, 共轭二烯的双环丙烷化(Scheme 1, A)和 1,*n*-烯炔的环异构化反应(Scheme 1, B)是构建这类独特骨架的两种策略<sup>[2-3]</sup>。其中, 由卡宾介导共轭二烯的双环丙烷化通常需要利用重氮化合物作为卡宾前体(环丙烷化反应)或使用等物质的量的金属试剂(Simmons-Smith 反应), 并且这些策略的不对称催化反应仍然存在挑战。 $\pi$ -路易斯酸催化的 1,*n*-烯炔的环异构化则提供了另一种原子经济高效地构建双环丙烷骨架的重要方法。在这一转化中通常会涉及到多种非经典的碳正离子中间体。当使用强亲  $\pi$  电子的催化剂时, 如金催化剂,

这些共振形式的比例取决于底物的结构和金催化剂上的配体。这使得此类反应涉及多种反应路径, 可以得到不同的环化产物, 也使得反应的化学选择性调控十分具有挑战。此外, 对映选择性合成具有多个连续立体中心的双环丙烷骨架仍然鲜有报道。

众所周知, 双核铑(II)化合物是弱的路易斯酸催化剂, 具有稳定卡宾的能力<sup>[4-5]</sup>。近年来, 华南理工大学化学化工学院祝诗发课题组<sup>[6-7]</sup>利用芳构化作为驱动力, 实现了双铑络合物催化烯炔、烯炔酮和氮杂烯炔的不对称环异构化反应, 合成了各种各样的手性杂环。通过底物和催化剂间的 C—H $\cdots$ O 弱相互作用的协同活化策略, 该课题组实现了手性铑催化的 1,*n*-烯炔的不对称环异构化反应<sup>[8]</sup>和二炔的不对称环异构化反应<sup>[9]</sup>。



图式 1 双环丙烷环骨架合成策略

Scheme 1 Synthetic strategies for the bicyclop propane-containing skeletons

\* Corresponding author. E-mail: xuxinfang@mail.sysu.edu.cn. Published online July 25, 2023.

近期,祝诗发课题组发展了一种手性双核铑催化的烯炔化合物与烯炔的不对称双环丙烷化反应或与炔烃的不对称串联环丙烷化/环丙烯化反应(Scheme 1, C)<sup>[10]</sup>. 该策略利用炔烃作为卡宾前体,一步构建了具有4~5个相邻的立体中心和2~3个季碳中心的喹啉稠环化合物,并且具有良好的化学选择性、对映选择性以及优异的官能团耐受性.

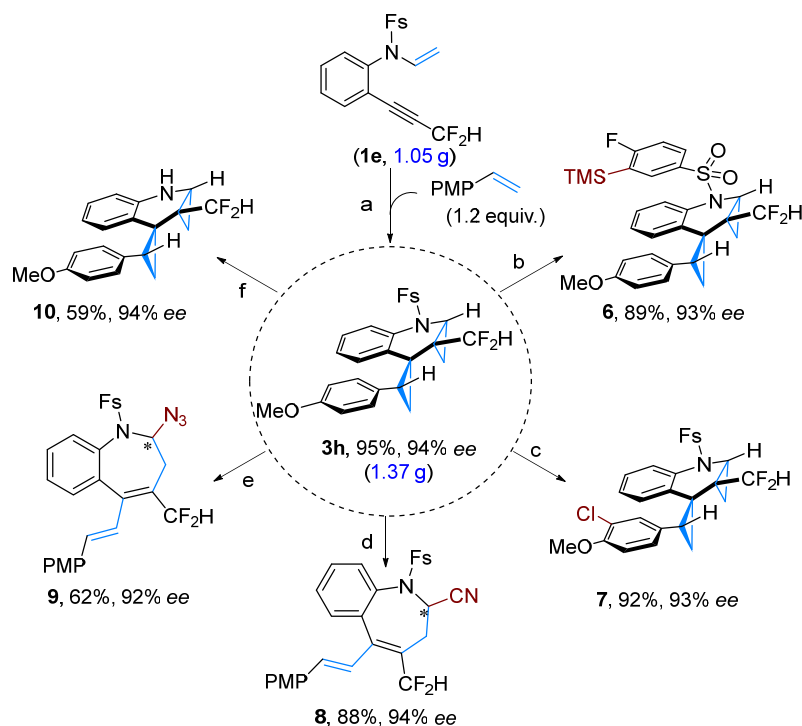
作者首先通过对手性双核铑催化剂的种类、反应溶剂、温度和底物保护基等因素的筛选后,确定该反应的最佳条件为: 2 mol%  $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$  作为催化剂,  $\text{PhCF}_3$  作为溶剂, 对氟苯磺酰基(Fs)作为保护基, 45 °C反应24 h, 以95%收率和95% ee得到目标产物. 值得一提的是,在筛选反应条件时,该反应具有高的非对映选择性,没有观察到产物的另一对非对映异构体.

在优化的条件下,作者进一步研究了该反应的底物适用范围. 结果表明,该反应具有较好的官能团兼容性,各种各样的烯炔,例如芳基烯炔、烷基烯炔、1,3-丁二烯或者烯醚都能很好地适用于该反应体系. 此外,苯环上无论是富电子还是贫电子基团都能以很好到优异的收率和 ee 值得到目标产物. 将底物中氮原子换成碳或氧原子后,对反应条件进行微调,也能以高的 ee 值得到目标产物. 此外,该体系也能适用于炔烃,实现相应的转化,各种各样的芳基炔烃都能以良好的收率和 ee 值

得到目标产物. 无论是贫电子还是富电子基团取代的烯炔底物,都能以较好收率和高 ee 值得到目标产物. 随后,作者进行了克级反应和多样的衍生化(Scheme 2),反应以95%的收率和94%的 ee 得到目标产物 **3h**. 该产物可以选择性地在保护基上引入三甲基硅(TMS)基团,在富电子苯环引入 Cl 原子,与亲核性的氰基或者叠氮基团加成开环,以及在碱性条件下脱除保护基,得到结构多样化的手性产物,且产物手性基本保持.

为了深入地理解反应的活化模式,祝诗发课题组与中南大学化学化工学院陈凯合作,对反应机理进行了理论计算. 实验和理论计算结果表明,反应经历了关键的铑卡宾中间体,其中烯炔化合物中氮上保护基团与催化剂手性口袋存在弱相互作用;此外,  $\text{CF}_2\text{H}$  中氢原子与铑催化剂之间弱氢键相互作用(单晶结构佐证)能促进  $\text{Rh}(\text{II})$ 对炔烃的活化,对反应起到关键作用.

该研究工作实现了首例双核铑催化的烯炔化合物与烯炔的不对称双环丙烷化或与炔烃的不对称串联环丙烷化/环丙烯化反应. 该反应具有良好的化学选择性、对映选择性以及优异的官能团耐受性,并且产物可进行丰富多样的衍生化. 研究作为构建手性双环丙烷骨架提供了新的策略,也进一步丰富了碳碳叁键化学和金属卡宾化学.



Reaction conditions: (a)  $\text{Rh}_2(\text{S-NTTL})_4$  (1 mol%),  $\text{PhCF}_3$ , 45 °C, 48 h; (b) LDA, TMSCl, -78 °C; (c) NCS, MeOH, r.t., 12 h; (d) NIS, TMSCN, DCM; (e) NIS, TMSN<sub>3</sub>, DCM; (f) DMSO, <sup>t</sup>BuOK.

图式2 产物的合成应用  
Scheme 2 Synthetic applications of products

## References

- [1] Pietruszka, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1051.
- [2] Murai, M.; Taniguchi, R.; Takai, K. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3985.
- [3] Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7041.
- [4] Teng, M.; Han, T.; Huang, E.; Ye, L. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 3295.
- [5] Dong, K.; Fan, X.; Pei, C.; Zheng, Y.; Chang, S.; Cai, J.; Qiu, L.; Yu, Z.; Xu, X. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2363.
- [6] Zhu, D.; Chen, L. F.; Zhang, H.; Ma, Z. Q.; Jiang, H. F.; Zhu, S. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 124005.
- [7] Zhu, D.; Cao, T. X.; Chen, K.; Zhu, S. F. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 1992.
- [8] Wu, R.; Chen, K.; Ma, J.; Yu, Z. X.; Zhu, S. F. *Sci. China: Chem.* **2020**, *63*, 1230.
- [9] Wu, R.; Lu, J. J.; Cao, T. X.; Ma, J.; Chen, K.; Zhu, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14916.
- [10] Wang, C. T.; Wu, R.; Chen, K.; Zhu, S. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, e202305864.

(Zhao, C.)