

立体发散性合成三取代丙烯腈

陈志豪 王洪根*

(中山大学药学院 广东省手性分子与药物发现重点实验室 广州 510006)

Palladium-Catalyzed Alkyne Hydrocyanation toward Ligand-Controlled Stereodivergent Synthesis of Trisubstituted Acrylonitriles

Chen, Zhi-Hao Wang, Honggen*

(Guangdong Key Laboratory of Chiral Molecule and Drug Discovery and School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510006)

三取代烯烃是许多药物、天然产物和生物活性分子的重要结构片段。由于其结构中 C=C 双键的刚性, 两种不同的 *E*、*Z* 异构体往往体现出不一样的物理化学性质^[1]。因此, 对于烯烃的合成, 其 *E*、*Z* 异构体的选择性调控一直是一个重要的命题, 但相关研究进展缓慢^[2]。

缺电子炔烃的氢官能团化反应是一种简单且直接的合成三取代烯烃的方法。例如, 通过炔烃的氢氰化反应可高原子经济性地制备三取代丙烯腈化合物^[3]。但这类方法往往只适用于构建反式构型的丙烯腈产物, 对顺式产物的构建则鲜有报道^[4]。

最近, 杭州师范大学化学化工学院方显杰课题组和香港中文大学(深圳)成贵娟课题组以丙炔酰胺为底物, 丙酮氰醇为氢氰酸源, 利用零价钯与不同的配体组合, 实现了高立体选择性的 *E* 和 *Z* 构型的 β -氰基-丙烯酰胺产物的合成^[5]。其中, 配体调控的 *E* 构型产物向 *Z* 构型产物的定向异构化, 是实现反应立体发散性的关键。

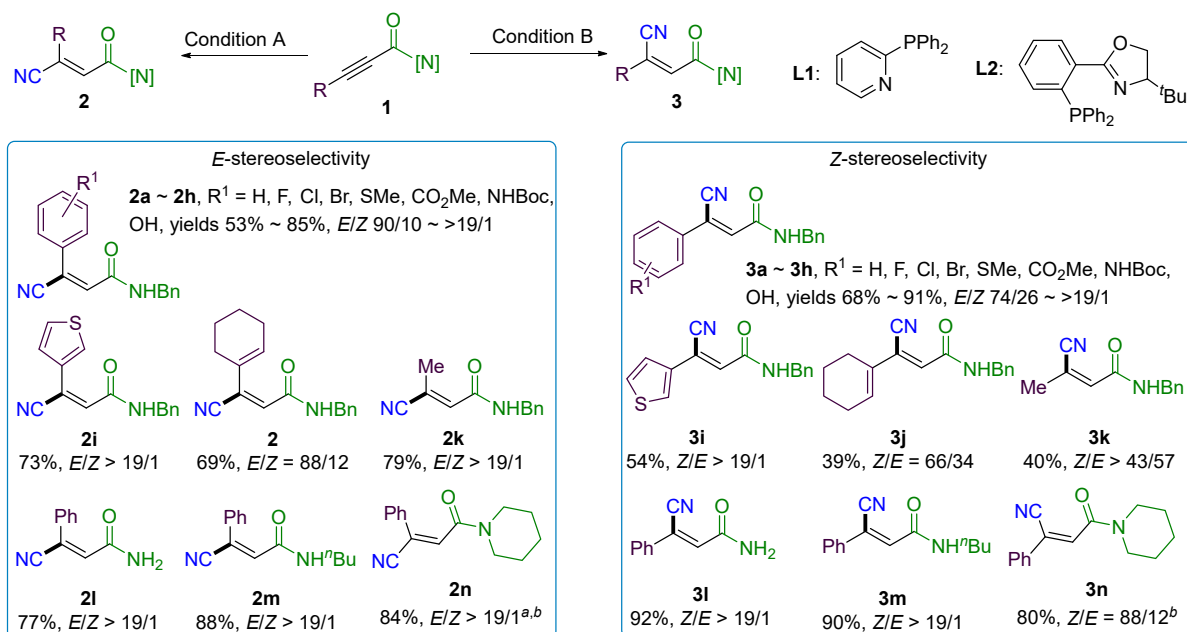
在研究中, 作者采用不同配体与 Pd(dba)₂ 组合, 当使用 dppf 作为配体时, 能以 80% 的分离产率, 94/6 的选择性获得 *E* 式产物。而使用膦基噁唑啉(PHOX)配体 **L2** 作为配体时, 则能以 91% 的产率得到近乎专一的 *Z* 式产物。在最优的反应条件下, 作者对底物适用范围进行了考察(Scheme 1)。发现不同芳基取代, 不管是吸电子还是给电子基, 对该反应的活性、区域选择性和立体选择性均没有太大的影响, 可分别得到 *E* 式(Condition A)和 *Z* 式(Condition B)产物。该反应也适用于含杂原子的芳环如噻吩取代的底物。将芳基换成烯基或是甲基时, 在 Condition A 的条件下能很好地保持反应性和选择性, 但

在 Condition B 的条件下立体选择性都有明显地降低。此外, 作者还考察了酰胺氮上的取代基对反应活性和选择性的影响, 总体上, 对合成 *Z* 式产物影响较小, 将 Condition A 的配体替换为 **L1**, *E* 式产物也能实现高效制备。所得的 β -氰基-丙烯酰胺产物可进行多样的化学转化。例如, 酰胺可衍生为苯甲酰基或是氰基, 而氰基则可转化为酰胺或是内酯。此外, 丙烯腈结构可以发生多种环加成反应, 生成的产物构型由底物的构型决定。

为了深入探究该反应的机理, 作者监测了反应产物分布随时间的变化情况, 并通过多个控制实验发现: 在 Condition B 的条件下, 存在 *E* 式产物异构化为 *Z* 式产物的过程。结合理论计算, 作者提出了如 Scheme 2 所示的反应机理。底物炔烃发生氢氰化反应, 生成同面加成的 *E* 式 β -氰基-丙烯酰胺产物。但当使用 **L2** 配体时, *E* 式产物在催化剂的作用下, 可形成稳定的三元环金属化中间体。进一步, Pd 迁移至羰基氧形成共价键, 使得该中间体可以发生构型转变, 得到氰基与酰胺在同一侧的三元环金属化中间体。后经配体交换后, 完成了 *E* 式到热力学更稳定的 *Z* 式产物的异构化。由于异构化能垒较高, 以 **L1** 为配体无法进行上述异构化历程, 从而实现反应立体选择性调控。

综上, 方显杰课题组和成贵娟课题组发展了一种钯催化的丙炔酰胺的氢氰化反应, 通过配体调控分别实现了 *E* 式和 *Z* 式的 β -氰基-丙烯酰胺化合物的合成, 反应取得中等至优秀的收率以及良好的立体选择性, 并展示了反应方法学的潜在应用价值。

* Corresponding author. E-mail: wanghg3@mail.sysu.edu.cn. Published online July 26, 2023.

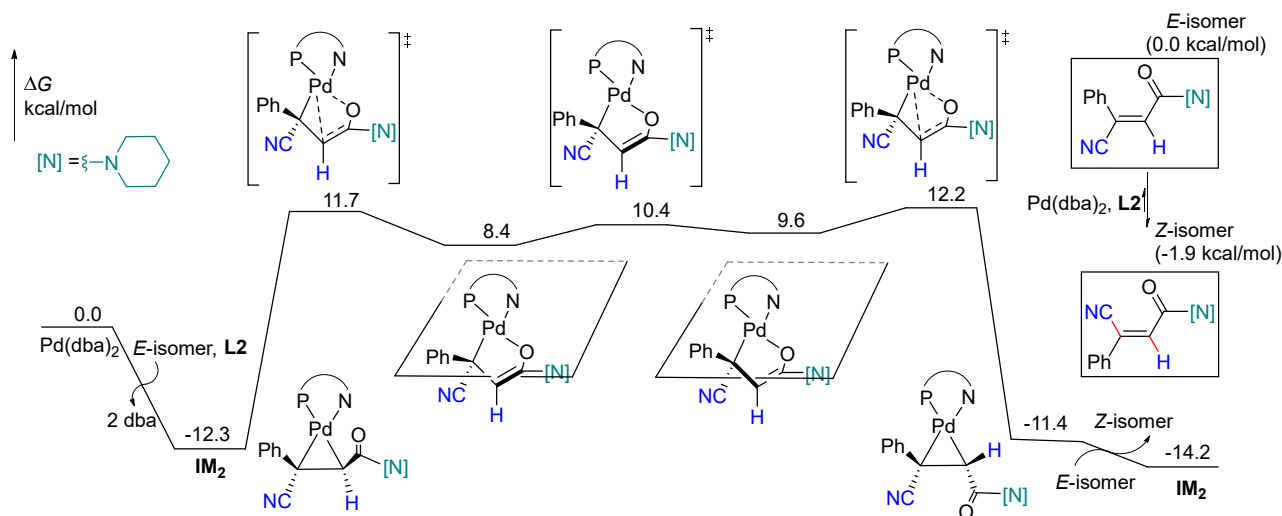


Reaction condition A: **1** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), acetone cyanohydrin (1.5 equiv.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (10 mol%), dppf (10 mol%), THF (0.4 mL), 70 °C, 24 h.

Reaction condition B: **1** (0.1 mmol, 1.0 equiv.), acetone cyanohydrin (1.5 equiv.), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (10 mol%), **L2** (10 mol%), THF (0.4 mL), 70 °C, 24 h.

^a Using **L1** (20 mol%) as ligand. ^b 80 °C.

图式 1 代表性底物和反应条件
Scheme 1 Representative substrates and reaction conditions



图式 2 E 构型到 Z 构型异构化的可能途径
Scheme 2 Possible isomerization pathways *E* configuration to *Z* configuration

References

- [1] Negishi, E.-I.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C.; Hattori, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1474.
- [2] (a) Nguyen, T. T.; Koh, M. J.; Mann, T. J.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2017**, *552*, 347.
(b) Zeng, Y.-F.; Ji, W.-W.; Lv, W.-X.; Chen, Y.; Tan, D.-H.; Li, Q.; Wang, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 14707.
(c) Armstrong, R. J.; García-Ruiz, C.; Myers, E. L.; Aggarwal, V. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 786.
- (d) Zhu, C.; Yue, H.; Maity, B.; Atodiressei, I.; Cavallo, L.; Rueping, M. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 678.
- [3] (a) Fang, X.; Yu, P.; Morandi, B. *Science* **2016**, *351*, 832.
(b) Ye, F.; Chen, J.; Ritter, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 7184.
(c) Yang, L.; Liu, Y.-T.; Park, Y.; Park, S.-W.; Chang, S. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3360.
- [4] Arai, T.; Suemitsu, Y.; Ikematsu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 333.
- [5] Long, J.; Zhao, R.; Cheng, G.-J.; Fang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, *62*, e202304543.

(Zhao, C.)