

内烯烃与环烷基酮的分子内不对称氢烷基化反应：直接构筑多环体系

王浩 陈弓*

(南开大学化学学院 天津 300071)

Asymmetric Intramolecular Hydroalkylation of Internal Olefin with Cycloalkanone to Directly Access Polycyclic Systems

Wang, Hao Chen, Gong*

(College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

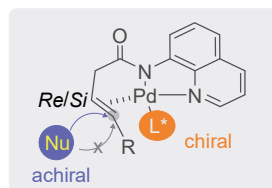
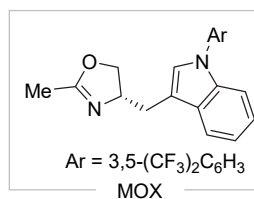
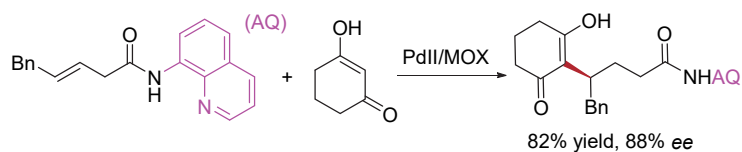
烯烃作为一类重要的大宗化学品，在有机合成和工业生产中扮演着重要角色。烯烃的催化不对称氢官能团化反应能够高效构建高附加值手性分子，可为手性药物以及手性材料提供支持^[1]。目前，烯烃的不对称氢官能团化反应主要有两种策略：一是迁移插入策略，即原位生成的金属氢配合物与非活化烯烃先发生迁移插入反应(如氢金属化过程)，所得烷基金属中间体再发生偶联或极性翻转加成等反应^[2]。二是 π -Lewis酸活化策略，即非活化烯烃在 π -Lewis酸活化下，与亲核试剂反应形成烷基金属中间体(如亲核金属化过程)，随后发生质子去金属化过程，完成催化循环并再生催化剂^[3]。 π -Lewis酸活化策略具有高原子经济性和氧化还原中性等优点，近年来引起了研究人员的广泛兴趣。然而，这一策略存在的主要挑战是如何实现非活化烯烃的区域选择性和立体选择性调控。针对这一挑战，2016年，Engle等^[4]通过在烯烃底物中引入导向基团，利用环金属中间体优势构象策略，为烯烃区域选择性活化提供了一个有效的方案。随后，南开大学陈弓/彭谦/何刚等^[5]开发了一类新型单齿噁唑啉配体(MOX)，通过手性配体与烯烃-钌物种结合，实现了烯烃的高效面选择性(*Re/Si*)活化，随后与非手性亲核试剂发生亲核钌化过程，实现了首例钌催化非活化烯烃的不对称氢官能团反应(Scheme 1a)。2019年，中国科学技术大学龚流柱/吴云东等^[6]报道了一类钌/烯胺协同催化的烯烃不对称氢烷基化反应，使用手性脯氨酸作为羰基活化催化剂，先将酮转化成手性烯胺亲核试剂，随后与非手性的烯烃-钌配合物反应，实现了非活化烯烃与酮类化合物的高效不对称氢烷基化反应(Scheme 1b)。然而，可能由于手性烯胺与刚性的环钌中间体的构型匹配限制，该策略的底物仅适用于端烯和

环己酮类化合物，大位阻的内烯烃以及其他酮类化合物结果还有待加强。近日，上海交通大学化学化工学院张书宇和涂永强团队^[7]基于他们新发展的手性螺环吡咯胺有机催化剂(SPD)，通过烯胺活化策略，实现了钌催化非活化内烯烃的不对称氢烷基化反应，立体选择性可达99% *ee*。值得一提的是，该方法不仅可以用来合成手性并环/桥环类化合物，还可以通过后续转化快速得到多种复杂手性多环/并环骨架化合物(Scheme 1c)。

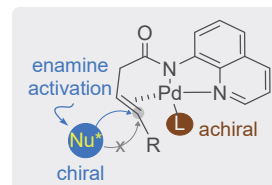
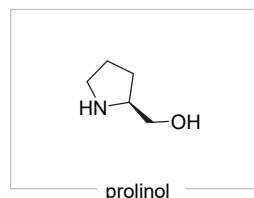
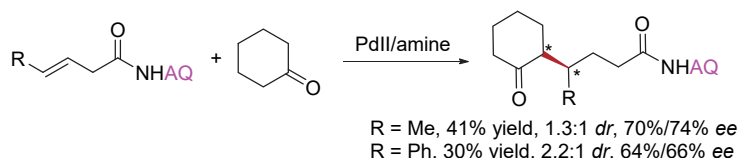
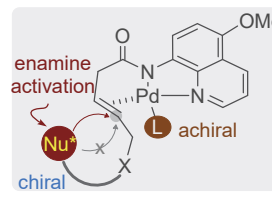
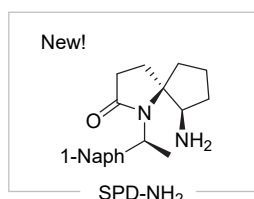
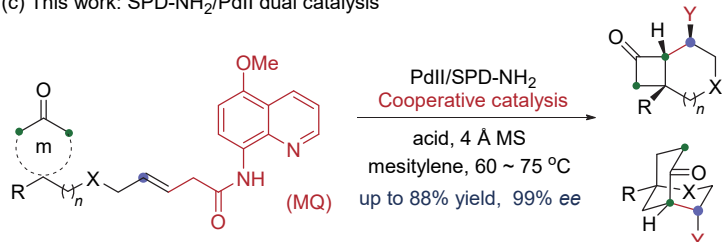
该方法具有广泛的底物适应性，大部分的底物可以比较高的收率和优秀的立体选择性得到目标产物，所有的产物均具有三个连续的手性中心，且大部分底物中至少含有一个季碳手性中心。值得一提的是使用C3-取代的环丁酮链接的内烯烃底物可以高效地合成双环产物，并且该产物可以非常高效地转化成生物活性萜烯类化合物的关键核心骨架，如 Δ^6 -protoilludene, cracrosone和vulgarisins等。为进一步体现该方法的实际应用价值，作者还将该反应产物高效地转化成复杂手性并环和桥环骨架化合物。例如化合物2v发生Bayer-Villiger氧化构建并环内酯类化合物6，该结构已被用于2型糖尿病的neoclerodane二萜类化合物的母核结构。化合物2h依次经过IBX氧化-Aldol反应，可以中等的收率构建三环化合物7。化合物2p经由钌催化碳氢键芳基化反应，可以83%的收率一步法得到化合物8，值得注意的是，该类四环化合物通过传统的合成方法难以获得。另一方面，导向基团5-甲氧基-8-氨基喹啉(MQ)^[8]很容易地发生醇解反应，并结合DIBAL-H还原和戴斯-马丁氧化剂(DMP)氧化得到相应的醛类化合物，并且得到的醛还可以与对甲苯磺酸(PTSA)或1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)反应得到三环化合物9/10，这类结构通常

* Corresponding author. E-mail: gongchen@nankai.edu.cn. Published online October 20, 2023.

(a) Chen's work: PdII/MOX catalysis



(b) Gong's work: Enamine/PdII dual catalysis

(c) This work: SPD-NH₂/PdII dual catalysis

• polycyclic scaffolds • multiple stereocenters • high yield • excellent stereoselectivity

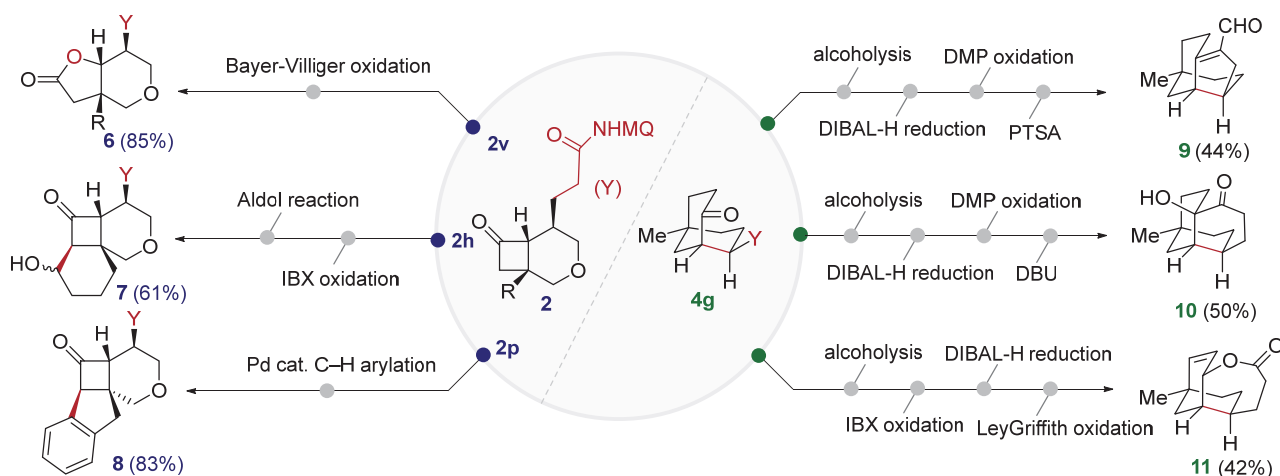
图式 1 非活化内烯烃与环烷基酮的不对称氢烷基化反应

Scheme 1 Asymmetric hydroalkylation of an unactivated internal alkene with a cyclic ketone

存在于以纳米金刚石为核心骨架的萘烯化合物中。除此之外,结构复杂的手性光电材料分子 **11** 也可由化合物 **4g** 来制备(Scheme 2)。

作者运用密度泛函理论(DFT)研究了关键的亲核钯化过程,发现 SPD-NH₂ 催化剂的芳香基团和底物支链间的位阻、烯胺中间体中 N—H 和导向基团 MQ 中 C=O 之间的氢键相互作用,以及 Pd(II)复合物中的大位阻抗衡离子是取得优异的立体选择性的关键因素。

张书宇/涂永强等发展了一例钯/SPD-NH₂ 协同催化体系,实现了含有侧链环丁酮和环己酮的非活化内烯烃的分子内不对称氢烷基化反应,该方法可以高效地构建并/桥环类化合物,并将其应用到生物活性天然产物和功能材料分子的母核结构合成中。令人期待的是,新发展的 SPD-NH₂ 作为一类新型酮类化合物的活化催化剂,相信在不久的将来,SPD-NH₂ 与过渡金属协同催化会发展出更多高效的催化不对称新反应。



图式 2 化合物 2 和 4g 的转化反应

Scheme 2 Post-transformation of 2 and 4g

References

- [1] Crossley, S. W. M.; Obradors, C.; Martinez, R. M.; Shenvi, R. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912.
- [2] Liu, R. Y.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1229.
- [3] Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2056.
- [4] Gurak, J. A. Jr.; Yang, K. S.; Liu, Z.; Engle, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5805.
- [5] Wang, H.; Bai, Z.; Jiao, T.; Deng, Z.; Tong, H.; He, G.; Peng, Q.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3542.
- [6] Shen, H.-C.; Zhang, L.; Chen, S.-S.; Feng, J.; Zhang, B.-W.; Zhang, Y.; Zhang, X.; Wu, Y.-D.; Gong, L.-Z. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 791.
- [7] Wang, A.-F.; Tian, J.-M.; Zhao, X.-J.; Li, Z.-H.; Zhang, Y.; Lu, K.; Wang, H.; Zhang, S.-Y.; Tu, Y.-Q.; Ding, T.-M.; Xie, Y.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, e202308858.
- [8] He, G.; Chen, G. *e-EROS* **2018**, <https://doi.org/10.1002/047084289X.m02096>.

(Cheng, F.)