

## 铜催化实现 1,3-二烯与二氧化碳不对称双羧基化反应

戚朝荣 江焕峰\*

(华南理工大学化学与化工学院 广东省功能分子工程重点实验室 广州 510641)

Asymmetric Dicarboxylation of 1,3-Dienes with CO<sub>2</sub> via Copper Catalysis

Qi, Chaorong Jiang, Huanfeng\*

(Key Laboratory of Functional Molecular Engineering of Guangdong Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510640)

二元羧酸在有机合成、生物化学和高分子工业中具有重要的应用,在羧酸化合物中占有重要的地位.虽然二氧化碳(CO<sub>2</sub>)参与的双羧基化反应是构建二元羧酸最直接而且可持续的途径,但由于 CO<sub>2</sub> 热力学的稳定性和动力学惰性,该方法极具挑战性.近年来,国内外一些研究小组已发展出许多不饱和烃的双羧基化反应,但这些方法局限于合成非手性或者消旋的二元羧酸<sup>[1]</sup>.虽然近年来 CO<sub>2</sub> 的不对称转化备受关注<sup>[2-4]</sup>,但通过不对称双羧基化特别是催化的不对称双羧基化来构建手性二元羧酸尚没有报道.而目前该类化合物的合成依赖于使用手性助剂、贵金属催化剂和/或有毒气体为原料<sup>[5]</sup>.

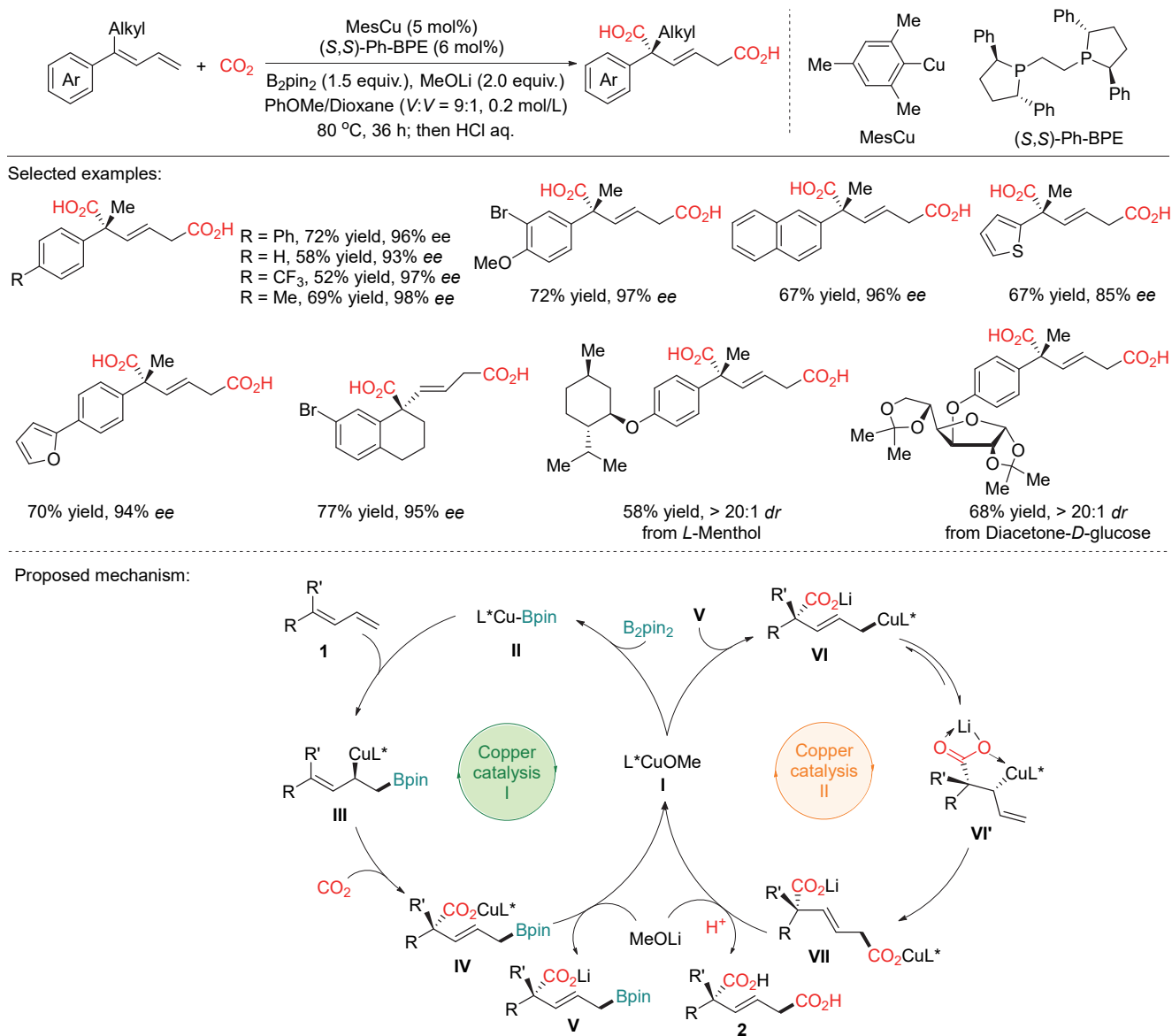
四川大学化学学院余达刚课题组一直致力于将 CO<sub>2</sub> 作为原料用于有机合成的研究<sup>[6]</sup>,在利用 CO<sub>2</sub> 构建不对称 C—C 键方面取得令人瞩目的研究成果<sup>[7-9]</sup>.最近,他们与四川师范大学化学与材料科学学院贵永远课题组<sup>[10]</sup>合作,首次报道了铜催化 1,3-二烯与 CO<sub>2</sub> 的不对称双羧基化反应,以高化学、区域和对映选择性构建了一系列含全碳季碳立体中心的手性二元羧酸,并对反应机理进行了研究(Scheme 1).

作者首先以(E)-4-(戊-2,4-二烯-2-基)-1,1'-联苯为模板底物对反应条件进行了系统的优化.发现以 5 mol% 的(2,4,6-三甲基苯基)铜(MesCu)为催化剂前体,6 mol% 的(S,S)-Ph-BPE 为配体,1.5 equiv.的双(频哪醇合)二硼为硼试剂(B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>),2.0 equiv.甲醇锂为碱,苯甲醚为溶剂以及 101 kPa CO<sub>2</sub> 的氛围下,反应以 67% 的产率和 96% ee 得到所需的产物.采用其他铜盐、手性双膦配体、有机硼试剂以及碱都不能进一步提高反应活性.而将催化剂前体和配体预先混合能够将产率提高到 72%.在优化条

件下,作者对反应的底物适用范围进行了考察.各种 1-芳基-1-甲基取代的 1,3-二烯都能顺利反应以良好的产率和优秀的对映选择性得到相应的产物.多取代苯、萘环和其他杂环取代的二烯也表现出良好的反应活性.将甲基换成位阻更大的乙基对反应没有影响.含有刚性环以及具有生物活性骨架的底物同样能以中等到良好的产率和高对映选择性给出相应的产物.值得注意的是,几乎所有反应都以 1,4-双羧基化产物为主,1,4-和 1,2-双羧基化产物的选择性大于 95 : 5;而 1,4-双羧基化产物的双键以 E-式为主, E/Z 选择性大于 98 : 2.

为了探索反应的机理,作者首先对反应进程进行研究,检测到羧基化的烯丙基硼酸酯中间体,且中间体的 ee 值和最终双羧基化产物的 ee 值在反应过程中保持一致,证明反应首先经硼羧基化过程.作者还观察到配体不同 ee 值和对应产物 ee 值呈线性关系,推测反应中单个活性铜催化剂上只有一个手性配体参与配位.而通过控制实验确认铜催化剂在硼羧基化中间体进一步羧基化过程中必不可少,且第一个羧基在第二个羧基引入的区域选择性控制中起到极其重要的作用.根据以往文献和以上机理研究结果,作者提出可能的反应机理.首先, B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub> 与原位生成的 Cu(I)络合物 I 作用形成活性的硼-铜络合物 II.随后, 1,3-二烯 1 的末端双键 1,2 插入到 Cu—B 键上产生硼基取代的烯丙基铜中间体 III.接着,中间体 III 与 CO<sub>2</sub> 在苄位上反应生成硼羧基化中间体 IV,其与碱进行配体交换可再生 Cu(I)络合物,并得到羧化的烯丙基硼酸酯 V.然后, V 与 Cu(I)络合物 I 发生转金属化形成烯丙基铜中间体 VI,其与 VI' 处于平衡状态.由于羧基可与铜配位,更有利于五元金属环中间体

\* Corresponding author. E-mail: jianghf@scut.edu.cn. Published online March 18, 2024.

图式 1 铜催化 1,3-二烯与 CO<sub>2</sub> 的不对称双羧基化反应Scheme 1 Copper-catalyzed asymmetric dicarboxylation of 1,3-dienes with CO<sub>2</sub>

VI' 的形成, 从而与 CO<sub>2</sub> 在末端位置反应, 高区域选择性地生成二羧酸盐 VII。最后, 经酸处理得到所需的手性二元羧酸产物 2。

总之, 余达刚课题组和贵永远课题组首次报道了铜催化 1,3-二烯与 CO<sub>2</sub> 的不对称双羧基化反应, 高化学、区域和对映选择性合成了一系列含有全碳季碳立体中心的手性二羧酸化合物。该方法具有反应条件温和、底物适用性广、官能团兼容性好等优点, 得到的产物容易进一步衍生, 可用于合成手性液晶聚酯和类药物分子。铜自接力催化是该反应能成功实现的关键, 即反应经历了铜催化 1,3-二烯硼羧基化形成烯丙基硼酸酯中间体和该中间体 C—B 键在铜催化下进一步羧基化反应生成二羧酸。该策略不但为构建各种有用的手性羧酸化合物提

供了有效方法, 对于发展 CO<sub>2</sub> 参与的不对称 C—C 键形成新反应无疑也具有重要启迪意义。

## References

- [1] Ran, C.-K.; Xiao, H. Z.; Liao, L.-L.; Ju, T.; Zhang, W.; Yu, D.-G. *Natl. Sci. Open* **2023**, 2, 20220024.
- [2] Ran, C.-K.; Chen, X.-W.; Gui, Y.-Y.; Liu, J.; Song, L.; Ren, K.; Yu, D.-G. *Sci. China Chem.* **2020**, 63, 1336.
- [3] Shi, Y.; Pan, B.-W.; Zhou, Y.; Zhou, J.; Liu, Y.-L.; Zhou, F. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 8597.
- [4] Guo, X.; Wang, Y.; Chen, J.; Li, G.; Xia, J.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, 40, 2208 (in Chinese). (郭霄, 王亚洲, 陈洁, 李公强, 夏纪宝, 有机化学, **2020**, 40, 2208.)
- [5] Ji, X.; Shen, C.; Tian, X.; Zhang, H.; Ren, X.; Dong, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202204156.
- [6] Ye, J.-H.; Ju, T.; Huang, H.; Liao, L.-L.; Yu, D.-G. *Acc. Chem. Res.*

- 2021, 54, 2518.
- [7] Gui, Y.-Y.; Hu, N.; Chen, X.-W.; Liao, L.-L.; Ju, T.; Ye, J.-H.; Zhang, Z.; Li, J.; Yu, D.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 17011.
- [8] Chen, X.-W.; Zhu, L.; Gui, Y.-Y.; Jing, K.; Jiang, Y.-X.; Bo, Z.-Y.; Lan, Y.; Li, J.; Yu, D.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 18825.
- [9] Chen, X.-W.; Yue, J.-P.; Wang, K.; Gui, Y.-Y.; Niu, Y.-N.; Liu, J.; Ran, C.-K.; Kong, W.; Zhou, W.-J.; Yu, D.-G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 14068.
- [10] Gui, Y.-Y.; Chen, X.-W.; Mo, X.-Y.; Yue, J.-P.; Yuan, R.; Liu, Y.; Liao, L.-L.; Ye, J.-H.; Yu, D.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 2919.

(Cheng, F.)