

钯催化 P(III)导向的不对称 C—H 键芳基化构建平面手性二茂铁

刘泽全 周强辉*

(武汉大学化学与分子科学学院 武汉 430072)

P(III)-Directed Asymmetric C—H Arylation toward Planar Chiral Ferrocenes by Palladium Catalysis

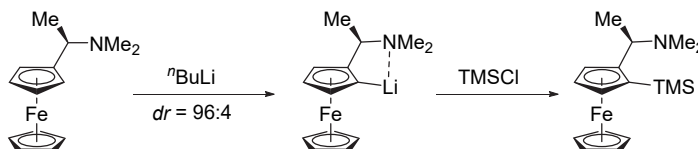
Liu, Zequan Zhou, Qianghui*

(College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072)

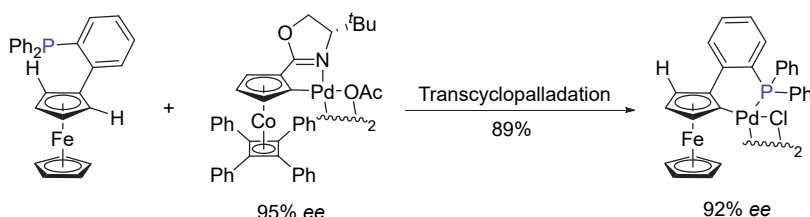
茂金属由于其独特的三明治结构, 在有机合成、制药和材料科学领域有着广泛的应用. 通过在金属茂环上引入两个或两个以上的不同取代基, 可打破茂金属骨架整体的对称性从而具有平面手性. 平面手性二茂铁是最具代表性的平面手性茂金属化合物^[1-2]. 自 1951 年二茂铁结构确定以来, 此类含平面手性的骨架在学术界与工业界得到广泛研究. 1970 年, Ugi 课题组^[3]报道了(R)-

N,N-二甲基-1-二茂铁基乙基胺(Ugi 胺)为导向基, 高立体选择性的二茂铁邻位金属化反应(DoM) (Scheme 1a). 1980 年, Kumada 课题组^[4]报道合成了手性二茂铁基膦配体(PPFA), 并成功应用于酮的不对称氢化反应. 自此, 化学家意识到平面手性二茂铁基膦类化合物在催化不对称等领域具有非凡的应用潜力^[5]. 此后, 一系列含平面手性二茂铁基膦的优势配体/催化剂被开发出来, 如

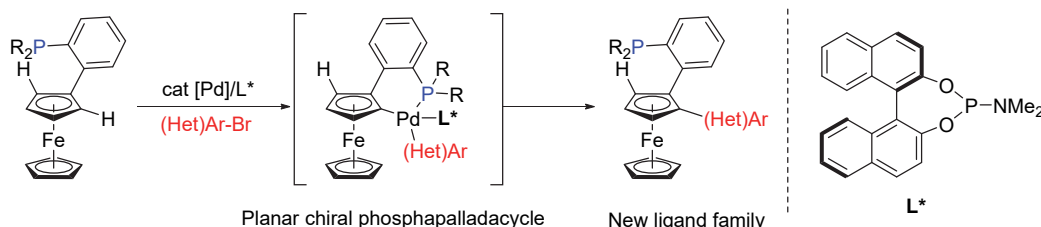
(a) Diastereoselective directed ortho metalation:



(b) Early synthesis of planar chiral phosphapalladacycles:



(c) Palladium-catalyzed asymmetric C—H arylation of ferrocenes:



图式 1 钯催化二茂铁基膦的不对称 C—H 芳基化反应
Scheme 1 Asymmetric C—H arylation of ferrocenyl phosphines by palladium catalysis

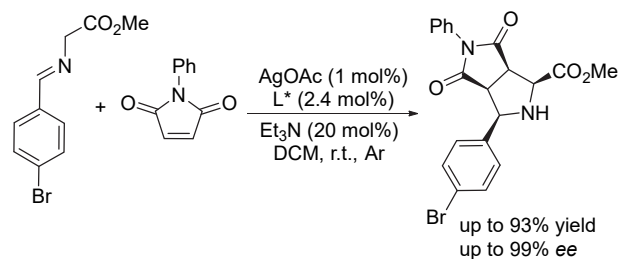
* Corresponding author. E-mail: qhzhou@whu.edu.cn. Published online May 20, 2024.

Josiphos, Walphos, Taniaphos 和 WudaPhos 等, 它们在不
对称催化转化中表现出了卓越的性能。

在过去的几十年里, 过渡金属催化的不对称 C—H
官能化反应得到了飞速的发展^[6]。通过该策略已经发展
了多种不对称 C—H 键活化构建平面手性茂金属的方
法, 实现了 1,2-二取代平面手性二茂铁和 1,3-二取代平
面手性二茂铁^[7]等茂金属化合物的高效制备。但目前
的方法主要依赖含氮原子的导向基, 如喹啉基、吡啶基和
二甲氨基等。相较于氮原子, 同族磷元素与过渡金属具
有更强的配位作用, 其解离能较高, 需克服更高的能垒。
因此, P(III)在 C—H 键活化反应中用作导向基团具有更
大的挑战。2019 年, Clark 课题组^[8]报道了一种阳离子铑
复合物催化芳基膦 C—H 键硼化, 实现了二茂铁基膦的
远程 C—H 键活化, 但其背景反应较多, 且底物范围有
限。2005 年, Richards 课题组^[9]证明了二茂铁基膦和噁唑
啉环钯物种能够发生对映选择性环钯化, 得到了具有平
面手性的磷杂环钯化合物(Scheme 1b)。

受上述工作的启发, 南京大学化学化工学院史壮志
课题组^[10]近日报道了手性配体调控的钯催化二茂铁基
膦的对映选择性 C—H 键芳基化反应。他们通过结合钯
催化剂与手性亚磷酸酰胺配体和二茂铁基膦母体, 将手性
转移到平面手性磷杂环钯中间体, 从而以优异的反应活
性和对映选择性成功实现了 P(III)导向的不对称 C—H
键芳基化和杂芳基化反应(Scheme 1c), 模块化合成了一
系列平面手性二茂铁基膦化合物。

该课题组选取(二苯基膦基)苯基二茂铁与对甲氧基
溴苯之间的反应作为模板反应进行研究。通过一系列反
应条件的优化, 发现 Pd(η -allyl)(IPr)Cl 为最优的催化剂,
结合二甲氨基手性亚磷酸酰胺配体, 能够得到最佳的结果
(72%, 95% ee)。该反应具有较广的底物适用范围, 能够
兼容各类官能团取代的芳基溴化物, 并且稠环和杂芳环
均能较好地参与反应, 以中等到良好的收率和优秀的立
体选择性(up to 99% ee)得到目标产物。当二茂铁的另一
茂环上连有芳基时或者导向基膦上的苯基被环己基或
异丙基取代时, 该反应也能顺利进行, 同样能以优异的
对映选择性生成目标产物。值得一提的是, 这些获得的
二茂铁基膦化合物作为手性配体, 已在银催化的不对称
1,3 偶极环加成反应中表现出了良好的催化活性
(Scheme 2)。



图式 2 已合成配体参与的银催化不对称环化反应
Scheme 2 Ag-catalyzed asymmetric cycloaddition with formed
ligands

最后, 他们进行了一系列的机理实验, 证明氮杂环
卡宾(NHC)配体(IPr)的存在可抑制背景反应和副反应的
发生, 并在手性亚磷酸酰胺配体存在的情况下发生配体交
换进而活化催化剂。为进一步探究反应的立体选择性来
源, 作者进行了密度泛函理论(DFT)计算, 结果表明碱
辅助的外球协同金属化去质子化途径比内球型机制在
能量上更具优势, 且 C—H 键断裂是催化循环中的关键
步骤, 对反应的对映选择性起着决定性作用。

综上所述, 史壮志课题组发展了一种钯催化 P(III)
导向的对映选择性 C—H 键活化反应。该方法能将易获
得的普通非手性单取代二茂铁基膦配体高效地转化为
平面手性二茂铁基膦化合物, 并且这些新型手性配体在
不对称催化方面表现出较强的应用潜力。本研究为新型
平面手性膦配体的发现和高效创制奠定了基础。

References

- [1] Wang, R.; Chen, H. H.; Yan, W. T.; Zheng, M. W.; Zhang, T. S.; Zhang, Y. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *190*, 112109.
- [2] Huang, Z. K.; Yu, H. J.; Wang, L.; Liu, X. W.; Lin, T. F.; Haq, F.; Vatsadze, S. Z.; Lemenovskiy, D. A. *Coord. Chem. Rev.* **2021**, *430*, 213737.
- [3] Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffmann, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389.
- [4] Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138.
- [5] Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 412.
- [6] Zhang, Q.; Wu, L.-S.; Shi, B.-F. *Chem* **2022**, *8*, 384.
- [7] Zhou, L.; Cheng, H.-G.; Li, L.; Wu, K.; Hou, J.; Jiao, C.; Deng, S.; Liu, Z.; Yu, J.-Q.; Zhou, Q. *Nat. Chem.* **2023**, *15*, 815.
- [8] Wright, S. E.; Richardson-Solorzano, S.; Stewart, T. N.; Miller, C. D.; Morris, K. C.; Daley, C. J. A.; Clark, T. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2834.
- [9] Roca, F. X.; Motevalli, M.; Richards, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2388.
- [10] Lv, X. L.; Wang, M. Y.; Zhao, Y.; Shi, Z. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 3483.

(Lu, Y.)