

利用连续流电化学发展新型氧化不对称催化

高学壮 郭维斯*

(青岛科技大学化学与分子工程学院 山东青岛 266061)

Unlocking the Potential of Oxidative Asymmetric Catalysis with Continuous Flow Electrochemistry

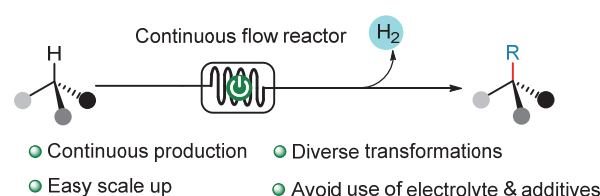
Gao, Xue Zhuang Guo, Weisi*

(College of Chemistry & Molecular Engineering, Qingdao University of Science & Technology, Qingdao, Shandong 266061)

不对称催化是合成手性物质的有效方法, 广泛应用于合成天然产物和生物活性分子^[1]. 在该领域中, 氧化不对称催化鲜有研究, 主要是难于找到合适的化学氧化剂以解决与催化剂的相容性问题^[2]. 有机电合成作为一种公认的绿色合成技术, 利用无痕电子代替化学氧化还原剂来促进反应^[3], 能够实现传统方法较难实现的氧化不对称催化. 然而, 目前常用的间歇式电化学反应存在对电极电势敏感、需要高浓度电解质和反应难于放大等缺点, 阻碍了电化学不对称催化发展^[4].

连续流电化学微反应器具有停留时间短、传质效率高、电极表面与反应器体积比高等特点, 有助于提高反应效率, 减少过度反应(Scheme 1). 此外, 连续流微反应器电极间隙小, 反应不需要使用电解质, 且可以兼容非极性溶剂. 通过将多个微反应器并行, 即可轻松实现反应的放大. 厦门大学化学化工学院徐海超课题组前期已成功开发了商品化的连续流电化学微反应器, 在此基础上, 利用连续流微反应器实现了氧化不对称催化反应^[5]. 该方法适用于多种氧化不对称催化转化, 包括 1,3-二羰基化合物的巯基化、 β -酮酰胺与烯烃的不对称环化、镍催化羰基化合物的不对称烷基化, 以及叔胺和羰基化合物的催化不对称氧化偶联. 利用连续流电化学反应器避免了使用化学氧化剂, 提高了反应效率, 将多个反应器并行, 即可实现不同规模反应的直接放大, 无需重新优化反应条件.

手性硫醚在药物分子和天然产物中普遍存在, 已有 1,3-二羰基化合物的催化不对称巯基化需要使用高亲电性的巯基化试剂, 且局限于芳基硫醚的合成^[6]. 使用易得的二硫醚来实现催化不对称巯基化仍极具挑战. 该研



图式 1 利用连续流电化学微反应器进行不对称催化

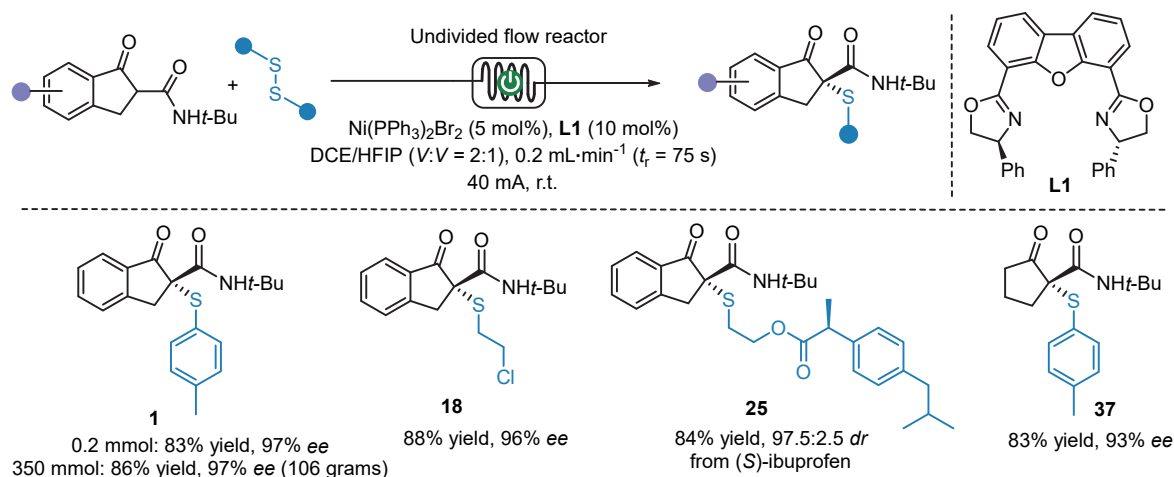
Scheme 1 Asymmetric catalysis using continuous flow electrochemistry

究团队利用连续流电化学微反应器技术实现了二硫醚与 1,3-二羰基化合物的催化不对称巯基化. 该策略适用于芳基和烷基二硫醚以及各种取代的 β -酮酰胺类底物(Scheme 2), 并实现了布洛芬与表雄酮衍生物的不对称巯基化. 通过将多个电化学微反应器并行实现了百克级产物的不对称合成. 作者通过对底物筛选发现酰胺氮原子上连有大位阻基团(如 *t*-Bu 时), 反应的对映选择性最高.

作者进一步研究了连续流电合成在不对称脱氢交叉偶联反应中的应用. 在前人工作的基础上, 发展了多种不对称催化反应, 实现了 β -酮酰胺与烯烃的对映选择性环化, 解决了 Ag_2O 作为氧化剂的条件下六元环酮酰胺选择性差的问题^[7]; 发展了镍催化羰基化合物的不对称烷基化, 避免了使用复杂的三电极装置以及高浓度的电解质^[8]; 实现了叔胺和羰基化合物的催化对映选择性氧化偶联, 避免了产物与催化剂的过度氧化^[9]. 上述反应均可实现 10 g 左右级别放大量制备.

随后作者对反应的机理进行了研究, 通过循环伏安实验发现 Lewis 酸的存在使得 β -酮酰胺的氧化电位显著

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



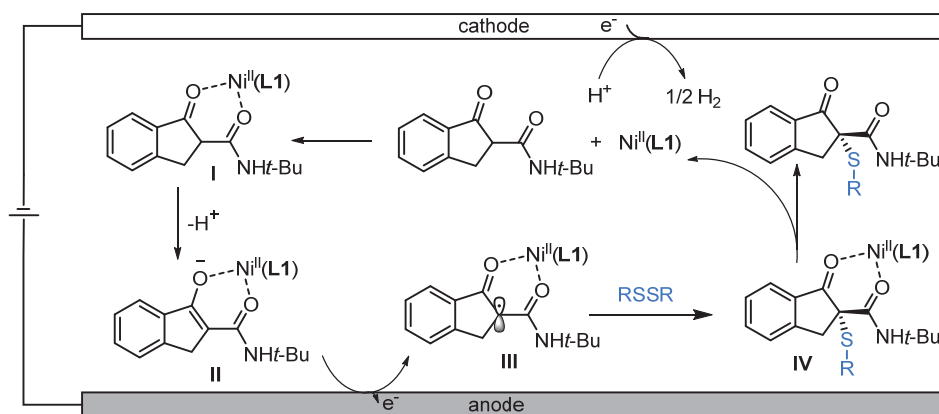
图式 2 部分底物拓展

Scheme 2 Representative substrate scope

降低, 表明形成了金属-烯醇络合物. 自由基捕获实验表明, 1,3-二羰基化合物形成的金属-烯醇络合物会在阳极被氧化生成碳自由基中间体, 随后作者提出了可能的反应机理(Scheme 3), 由 $\text{Ni(PPh}_3)_2\text{Br}_2$ 和配体 **L1** 生成的催化剂与 β -酮酰胺配位, 并脱质子形成中间体 **II**, 随后在阳极发生单电子氧化生成碳自由基中间体 **III**, 羰基与金属络合后的 α -碳自由基具有更强的亲电性, 与芳基或烷基二硫醚偶联, 对映选择性地生成络合物中间体

IV, 最后脱除催化剂, 得到硫醚产物. 脱掉的质子在阴极被还原为氢气.

综上所述, 徐海超团队利用连续流电化学技术, 成功实现了氧化不对称催化反应, 包括 C—S 键偶联、C—C 键偶联和脱氢环化, 反应均具有较高的效率且容易放大, 显示了连续流电化学合成在氧化不对称催化中的重要作用, 该策略对发展新型氧化不对称催化反应具有重要地指导意义.



图式 3 不对称巯基化可能的反应机理

Scheme 3 Possible reaction mechanism of asymmetric sulfenylation

References

- [1] Akiyama, T.; Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 4th ed., John Wiley & Sons, Inc., 2022.
- [2] Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483.
- [3] Moeller, K. D. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 4817.
- [4] Jiao, K.-J.; Wang, Z.-H.; Ma, C.; Liu, H.-L.; Cheng, B.; Mei, T.-S. *Chem. Catal.* **2022**, 2, 3019.
- [5] Chen, P.-Y.; Huang, C.; Jie, L.-H.; Guo, B.; Zhu, S.; Xu, H.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, 146, 7178.
- [6] Jereb, M.; Togni, A. T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4041.
- [7] Zhang, X.; Wu, W.; Cao, W.; Yu, H.; Xu, X.; Liu, X.; Feng, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 4846.
- [8] Zhang, Q.; Chang, X.; Peng, L.; Guo, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 6999.
- [9] Fu, N.; Li, L.; Yang, Q.; Luo, S. *Org. Lett.* **2017**, 19, 2122.

(Lu, Y.)