铱催化Z式保留不对称烯丙基取代反应

蒋茹, 郑超, 游书力*

中国科学院上海有机化学研究所, 金属有机化学国家重点实验室, 上海 200032

* 联系人, E-mail: slyou@sioc.ac.cn

Iridium-catalyzed Z-retentive asymmetric allylic substitution reactions

Ru Jiang, Chao Zheng & Shu-Li You*

State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032, China

* Corresponding author, E-mail: slyou@sioc.ac.cndoi: [10.1360/TB-2021-0096](https://doi.org/10.1360/TB-2021-0096)

Z-烯烃是有机分子的基本结构单元, 但是Z-烯烃相对于E-烯烃热力学不稳定, 导致其高选择性合成极具挑战性. 含有Z-烯烃的手性结构单元广泛地存在于天然产物和生物活性分子中, 发展其高效精准合成方法具有十分重要的意义. 过渡金属催化不对称烯丙基取代反应可以便捷地合成含有E-烯烃或者末端烯烃的手性分子, 但是利用该类反应高选择性地得到含有Z-烯烃的手性分子十分困难^[1-3]. 这是因为该类反应一般经历syn或anti构型的 π -烯丙基金属络合物, 二者可通过 π - σ - π 异构化过程相互转化, 且前者在热力学上更为稳定. 随后, 亲核试剂进攻稳定的syn- π -烯丙基金属络合物, 得到以E-烯烃或末端烯烃为主的产物(图1(a)). 基于对金属铱(Ir)催化烯丙基取代反应的机理研究^[4,5], 我们发现 π -烯丙基铱络合物 π - σ - π 异构化的速率较慢. 据此, 我们从Z-烯丙基酯原料出发, 在手性铱催化剂条件下首先生成瞬态anti- π -烯丙基铱络合物, 使其在异构化为syn- π -烯丙基铱络合物之前被活泼前手性亲核试剂捕获, 实现了手性Z-烯烃分子的高效精准合成, 并且利用核磁共振谱学和高分辨质谱等手段首次表征了瞬态anti- π -烯丙基金属络合物的形成和转化过程, 该研究成果发表于Science^[6].

我们首先研究了吡啶衍生物作为前手性亲核试剂与Z-烯丙基三氟醋酸酯的反应. 经过大量条件筛选, 发现使用Carreira型手性配体((S)-L2)衍生的铱络合物为催化剂, 三氟甲磺酸铟为添加剂时, 目标反应能够顺利发生, 以高收率和优秀

的手性控制得到手性Z-烯烃产物(图1(b)). 该反应底物普适性好、选择性高, 色醇、色胺以及带有碳亲核边链的吡啶衍生物均可作为前手性亲核试剂参与反应(底物拓展大于50个例子). 在进一步的机理研究中, 我们通过核磁共振磷谱和高分辨质谱实验观察到该反应的关键中间体, anti- π -烯丙基铱络合物(anti-K3)的形成及其向热力学稳定的syn- π -烯丙基铱络合物(syn-K3)的转化过程. 此外, 若向含有anti- π -烯丙基铱络合物的反应体系中加入亲核试剂, 则可立即检测到目标产物的生成. 这进一步证实了我们的机理假设, 即瞬态anti- π -烯丙基铱络合物接受亲核试剂进攻的速率远大于其异构化速率, 是获得手性Z-烯烃产物的关键.

铱催化Z式保留不对称烯丙基取代反应具有良好的普适性. 通过调节手性配体的结构和反应条件和亲核试剂的种类, 该类反应可以在碱性条件下进行(图1(c)). 使用Alexakis型手性配体衍生的铱催化剂也能够有效地产生瞬态anti- π -烯丙基铱络合物. 同时氨基酸衍生的醛亚胺酯作为前手性亲核试剂参与反应, 并且其立体化学环境受PHOX类型手性配体衍生的铜催化剂控制. 在铱/铜双催化剂的协同作用下, 高对映选择性地合成一系列含有Z-烯丙基片段的手性 α,α -双取代氨基酸衍生物(底物拓展大于30个例子)."

综上所述, 该项工作揭示了全新的不对称烯丙基取代反应模式, 为含有Z-烯烃结构单元的手性分子的合成提供了一个通用策略, 有望应用于药物化学、天然产物合成等领域.

图1 (网络版彩色) 铱催化Z式保留不对称烯丙基取代反应。(a) 过渡金属催化不对称烯丙基取代反应一般机理; (b) 吲哚衍生物参与的Z式保留不对称烯丙基取代反应与 π - σ - π 异构化过程; (c) 氨基酸衍生物参与的Z式保留不对称烯丙基取代反应

Figure 1 (Color online) Ir-catalyzed Z-retentive asymmetric allylic substitution reactions. (a) General mechanism of transition-metal-catalyzed asymmetric allylic substitution reactions. (b) The reactions of indole derivatives and the isomerization of π -allyl-Ir complexes. (c) The reactions of α -amino acid derivatives

推荐阅读文献

- 1 Lin H C, Xie P P, Dai Z Y, et al. Nucleophile-dependent *Z/E*- and regioselectivity in the palladium-catalyzed asymmetric allylic C–H alkylation of 1,4-dienes. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 5824–5834
- 2 Wang T C, Wang P S, Gong L Z. Palladium-catalyzed asymmetric allylic C–H alkylation of 1,4-dienes and glycine Schiff bases. *Sci Chin Chem*, 2020, 63: 454–459
- 3 Jette C, Tong Z, Hadt R, et al. Copper-catalyzed enantioselective allylic alkylation with a γ -butyrolactone-derived silyl ketene acetal. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 2033–2038
- 4 Liu W B, Zheng C, Zhuo C X, et al. Iridium-catalyzed allylic alkylation reaction with N-aryl phosphoramidite ligands: Scope and mechanistic studies. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 4812–4821
- 5 Madrahimov S T, Hartwig J F. Origins of enantioselectivity during allylic substitution reactions catalyzed by metallacyclic iridium complexes. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 8136–8147
- 6 Jiang R, Ding L, Zheng C, et al. Iridium-catalyzed *Z*-retentive asymmetric allylic substitution reactions. *Science*, 2021, 371: 380–386