

铜/全氟烷基化 PyBox 配体催化苯乙烯的自由基对映选择性碳酯化反应

周 焕 刘心元*

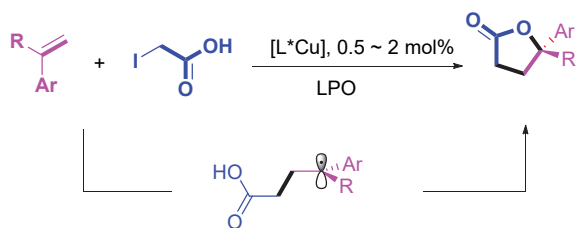
(南方科技大学化学系 广东深圳 518055)

Copper-Catalyzed Radical Enantioselective Carbo-esterification of Styrenes Enabled by a Perfluoroalkylated-PyBox Ligand

Zhou, Huan Liu, Xin-Yuan*

(Department of Chemistry, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055)

烯烃的双官能团化是从简单化工原料构建结构复杂多样的有机化合物的一种非常高效的合成方法。在过去的十年中,烯烃的碳氧化反应(同时构建 C—C 键和 C—O 键),特别是经历自由基途径的反应受到越来越多的关注。尽管这一领域取得了一些进展,但烯烃的自由基对映选择性碳氧化反应仍然具有非常大的挑战性,并且自由基的高活性、短寿命、快速的外消旋背景反应,以及催化剂与自由基反应物之间低效的相互作用使自由基中心的对映选择性立体控制非常困难。尽管如此, Buchwald 课题组^[1]、Chemler 课题组^[2]和刘心元课题组^[3]在这一领域发表了开创性的工作,并开发了烯烃的分子内不对称碳氧化反应。最近,刘国生课题组^[4]、肖文精课题组^[5]和鲍红丽课题组^[6]报道了 C=C 双键的分子间碳醚化和碳酯化反应。然而,尽管有这些突破,简单烯烃的分子间自由基对映选择性内酯化反应仍然是一个尚未解决的问题(Scheme 1)。



图式 1 铜催化烯烃的自由基对映选择性碳酯化

Scheme 1 Copper-catalyzed asymmetric carbo-esterification of alkenes

手性 γ -内酯作为重要的结构单元广泛存在于天然产物和药物分子中,比如抗气喘药物(S)-3-丁苯酞 [(S)-3-Butylphthalide]、抗肿瘤抗生素乳醌霉素(Lacto-

quinomycin)和 17 β -HSD 抑制剂。简单烯烃与碘乙酸的反应是构建 γ -内酯的有效方法^[7],但该反应的不对称合成至今尚未实现。中国科学院福建物质结构研究所鲍红丽课题组^[8]最近报道了一例铜/全氟烷基化吡啶双噁唑啉(PyBox)配体催化苯乙烯的自由基对映选择性碳酯化反应。该反应实现了从简单苯乙烯类底物到有用手性内酯的一步转化。

该反应中对映选择性控制的关键是新设计的全氟烷基 PyBox 配体,其性能优于经典已知噁唑啉配体(图 1)。

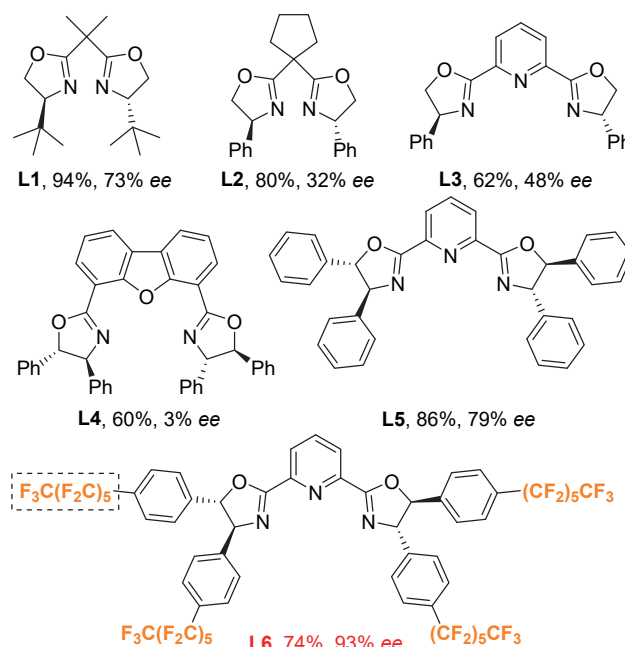
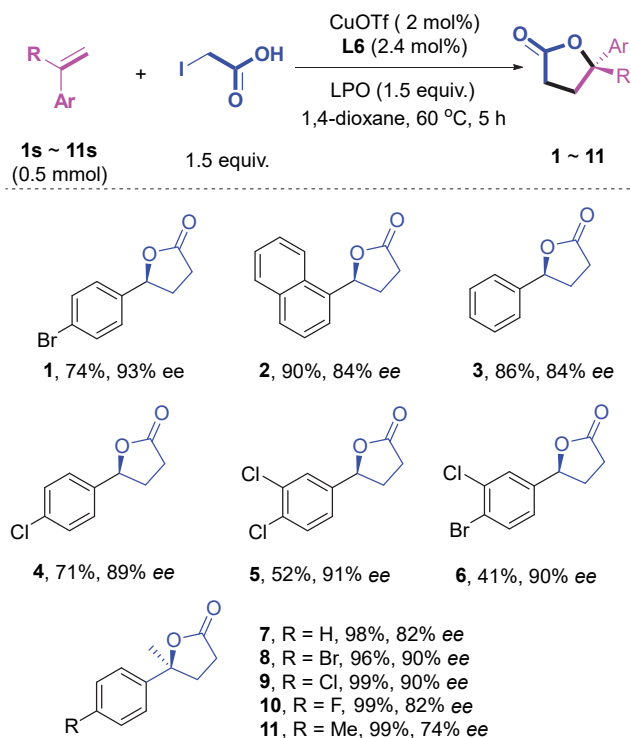


图 1 反应配体优化

Figure 1 Optimization of reaction ligand

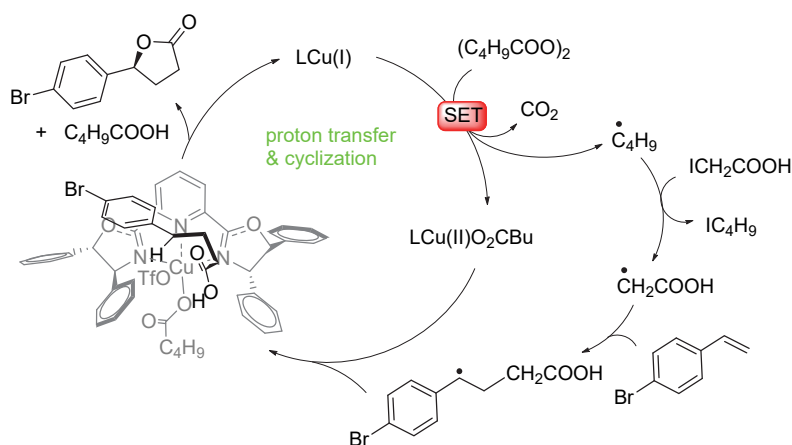
* Corresponding author. E-mail: liuxy3@sustech.edu.cn. Published online July 12, 2022.

该方法反应条件温和, 具有广泛的官能团耐受性. 苯环的间位或对位带有取代基的苯乙烯和二取代苯乙烯, 都能以中等至优异的产率和 *ee* 值得到相应的内酯. 值得一提的是, 反应对 α -烷基取代的苯乙烯也有很好的兼容性, 可以实现季碳手性中心内酯的合成(Scheme 2).



图式 2 底物拓展
Scheme 2 Substrate scope

作者通过对产物的衍生化, 实现了手性 γ -内酯向其他有价值的手性有机化合物的转化. 其中(*S*)-氟西汀((*S*)-Fluoxetine)、减肥降脂药物(-)-四氢利普司他汀[(-)-Tetrahydropipstatin]和免疫抑制剂FR252921均可以通过相应的手性 γ -内酯转化得到^[9].



图式 3 可能的反应机理
Scheme 3 Possible reaction mechanism

1995年 Sharpless 等^[10]总结了不对称催化反应中的配体加速现象, 配体加速是许多高效不对称催化反应的共同特征. 对存在配体减速现象的不对称催化反应而言, 为了建立有效的手性环境, 往往需要在反应中加入过量配体, 有些体系甚至需要金属 4~5 倍物质的量的配体. 但是过量的配体会造成配体浪费, 有些体系加入过量配体还会生成不具有催化活性的物种, 从而降低反应性. 这些因素使得配体减速的不对称催化反应不及配体加速高效.

机理研究表明, 该反应是一个罕见的高效配体减速的例子. 在该系统中, 保持铜含量不变, 随着配体含量的减少(比如金属的 50%), 反应对映选择性没有明显变化. 此外作者通过密度泛函理论(DFT)计算, 研究解释了配体减速及少量配体仍有高效选择性的现象.

经过以上的实验和理论计算研究, 作者提出了一种可能的反应机理(Scheme 3). 首先, Cu(I) 与过氧化物发生单电子转移(SET)反应, 得到了烷基自由基和 $\text{Cu(II)O}_2\text{CR}$ 中间体. 然后, 烷基自由基从碘乙酸中攫取碘原子生成乙酸自由基, 乙酸自由基加成到苯乙烯上生成丁酸苄基自由基. 最后, 丁酸苄基自由基被 $\text{Cu(II)O}_2\text{CR}$ 中间体氧化, 并将质子转移到酸性阴离子, 以再生 Cu(I) 催化剂并得到产物和烷基酸. 值得注意的是, DFT 计算未找到碳正离子中间体, 反应倾向于经历自由基取代过程.

总的来讲, 鲍红丽课题组利用碘乙酸作为碳源和氧源, 开发了一种铜催化苯乙烯的自由基对映选择性碳酯化反应, 反应条件温和, 官能团耐受性好. 配体使反应减速, 但即使配体的含量减少, 立体控制仍然有效, 是一个罕见的高效配体减速的例子. 这种催化体系可能会激发人们对配体在不对称催化中作用的进一步研究.

References

- [1] Zhu, R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12655.
- [2] Bovino, M. T.; Liwosz, T. W.; Kendel, N. E.; Miller, Y.; Tyminska, N.; Zurek, E.; Chemler, S. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6383.
- [3] Cheng, Y. F.; Dong, X. Y.; Gu, Q. S.; Yu, Z. L.; Liu, X. Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8883.
- [4] Zhang, G.; Zhou, S.; Fu, L.; Chen, P.; Li, Y.; Zou, J.; Liu, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 20439.
- [5] Chen, J.; Liang, Y. J.; Wang, P. Z.; Li, G. Q.; Zhang, B.; Qian, H.; Huan, X. D.; Guan, W.; Xiao, W. J.; Chen, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13382.
- [6] Zhu, X.; Jian, W.; Huang, M.; Li, D.; Li, Y.; Zhang, X.; Bao, H. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 6670.
- [7] Triandafillidi, I.; Kokotou, M. G.; Kokotos, C. G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 36.
- [8] Nie, Z.; Chiou, M. F.; Cui, J.; Qu, Y.; Zhu, X.; Jian, W.; Xiong, H.; Li, Y.; Bao, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202202077.
- [9] Ghosh, A. K.; Rodriguez, S. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2884.
- [10] Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1059.

(Zhao, C.)