



手性环戊二烯配体及其金属配合物的合成研究进展

杨慧, 苟博博, 戴昊天, 顾庆, 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 200232

*通讯作者, E-mail: slyou@sioc.ac.cn

收稿日期: 2022-09-22; 接受日期: 2022-10-27; 网络版发表日期: 2023-02-23

国家自然科学基金(编号: 91856201, 22071260)和国家重点研发计划(编号: 2021YFA1500100)资助项目

摘要 环戊二烯基负离子能与金属形成稳定的配合物, 在金属催化反应中有着广泛的应用. 随着不对称催化反应的快速发展, 一系列具有不同骨架的手性环戊二烯配体被相继报道. 与此同时, 相应的金属配合物也被广泛应用于不对称金属催化反应中. 本文综述了手性环戊二烯配体及其金属配合物的合成研究, 介绍了手性环戊二烯金属配合物在不对称C-H键官能团化反应中的应用, 同时探讨了该领域当前研究所面临的机遇与挑战.

关键词 不对称催化, 手性配体, 环戊二烯基, 金属配合物

1 引言

手性是自然界的基本属性之一, 在生命科学和物质科学中十分重要, 手性结构广泛存在于天然产物、活性药物以及生物大分子中. 催化不对称合成是制备手性化合物的重要方法之一^[1]. 其中过渡金属催化不对称C-H键官能团化反应可简洁高效地构建手性分子骨架, 近年来已成为合成化学中最前沿的方向之一^[2]. 在过渡金属催化不对称C-H键官能团化反应中, 手性配体发挥着举足轻重的作用, 发展新型高效的手性配体成为化学工作者们不断追求完善的目标.

手性环戊二烯配体(Cp)由于其与过渡金属键合作用强以及结构易于修饰等特点, 被广泛应用于金属有机配合物的合成. 在众多报道的手性环戊二烯配体中, 含有C₂-对称性的环戊二烯配体比其他环戊二烯配体具有更刚性的结构及优秀的手性环境. 一方面, 该类配体金属化过程中立体选择性单一, 避免异构体的生成

(图1a); 另一方面, 配体上垂直空间封锁的“后墙”和“边壁”位阻有利于其在不对称催化过程中的手性控制(图1b). 近年来, 手性环戊二烯基金属配合物被广泛应用于不对称C-H键官能团化反应中, 高效构建各种类型的手性分子骨架, 逐渐成为了化学工作者们研究的焦点^[3].

本文主要综述手性环戊二烯配体及金属配合物的合成方法. 同时介绍手性环戊二烯基金属配合物在不对称C-H键官能团化反应中的应用. 最后, 对手性环戊二烯配体未来发展所面临的机遇与挑战进行了探讨.

2 手性环戊二烯配体的合成

将手性环戊二烯配体应用于金属配合物合成最早可追溯到1978年. Krüger课题组^[4]发展了基于薄荷醇骨架的手性环戊二烯配体, 并制备了其钛和锆配合物.

引用格式: Yang H, Gou B B, Dai H T, Gu Q, You S L. Advances in the synthesis of chiral cyclopentadienyl ligands and metal complexes. *Sci Sin Chim*, 2023, 53: 359-374, doi: 10.1360/SSC-2022-0185

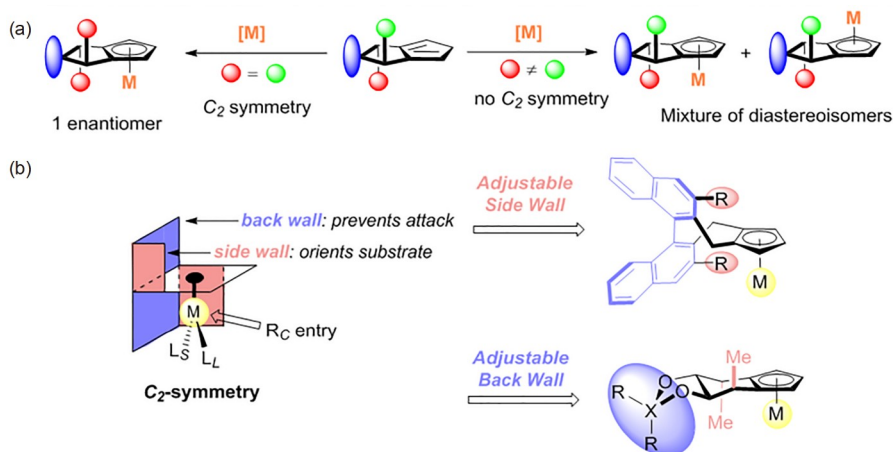


图1 手性环戊二烯配体的设计理念(网络版彩图)
Figure 1 Concept and design of chiral Cp ligands (color online).

Vollhardt课题组^[5]发展了酒石酸和樟脑衍生的手性环戊二烯配体,并将其制备成相应的钴和钛配合物. Halterman课题组^[6a]合成了轴手性联萘骨架衍生的环戊二烯配体及其钛配合物. Erker课题组^[6b]合成了樟脑衍生的手性环戊二烯配体并制备相应的锆和铪配合物(图2). 然而这些配体并未在不对称催化反应中取得成功的应用,因此未能引起足够的重视.

2012年, Rovis和Ward课题组与Cramer课题组同时报道了手性环戊二烯基铈催化不对称C-H键官能团化反应. 其中,前者利用生物素与亲和素的强结合作用,将非手性五甲基环戊二烯基铈配合物绑定在酶的手性空腔中,形成手性催化剂(图3a)^[7]. Cramer课题组^[8]则设计合成了D-甘露醇衍生的手性环戊二烯配体. 该配体以D-甘露醇作为起始原料,经历六步反应后可获得烷基取代的硫酸酯2-1. 也可通过四步反应获得环氧化物,接着与格氏试剂加成,对配体“边壁”进行修饰(如乙基、异丁基). 随后通过两步反应制备硫酸酯,所得硫酸酯与环戊二烯基钠发生亲核取代反应即可得到手性环戊二烯配体2-2. 该配体在酸性条件下水解可获得手性邻位二醇化合物,随后可引入不同的取代基团,如氧杂蒽基、硅氧基以及芳基,从而有效调节配体的手性骨架(图3b).

基于联二萘骨架的手性配体及催化剂被广泛应用于不对称合成中. 2013年, Cramer课题组^[9]实现了联二萘骨架衍生的手性环戊二烯配体的合成. 该配体从手性1,1'-联二萘酚出发,经历七步反应可合成3,3'-位甲

氧基取代的双苄溴类化合物2-7,随后与环戊二烯基钠发生亲核取代反应即可获得手性环戊二烯配体2-8,副产物螺环戊二烯2-9可经过高温重排得到预期配体(图4a). 与此同时,螺环戊二烯产物2-9可经过脱甲基保护得到3,3'-位羟基化合物2-10,有利于对该类配体3,3'-位进行多官能团化,如烷基化、硅基化,从而实现配体的“边壁”修饰. 同时,3,3'-位为三氟甲磺酰基取代的化合物可以发生偶联反应,对其进行芳基化或烷基化. 随后经历高温重排反应可获得一系列3,3'-位修饰的手性环戊二烯配体2-11(图4b). 2019年, Cramer课题组^[10]对该类配体进一步修饰,合成了3,3'-位为卤素或硅基取代的手性环戊二烯配体. 该配体以联萘二酸为原料,酯化后对邻位进行卤素取代或直接在羧酸邻位硅基化,随后经历还原、溴代后可得到双苄溴化合物,进一步与环戊二烯基钠发生亲核取代反应,高温重排后获得相应的目标手性配体2-14(图4c).

联二萘骨架衍生的多取代环戊二烯配体也随之被发展. 2016年,侯召民课题组^[11]报道了三取代手性环戊二烯配体的合成. 该配体从已有联二萘骨架衍生手性环戊二烯配体2-15出发,碱性条件去质子化后与三甲基氯硅烷发生亲核取代反应即可获得三取代手性环戊二烯配体2-16(图5a). 该类配体可与稀土金属形成金属配合物(如镧、钆),应用于环丙烯的不对称氢胺化反应. 2018年, Cramer课题组^[12]发现联二萘骨架手性环戊二烯配体可与丙酮或环己酮发生缩合反应形成富烯中间体2-18,随后通过四氢锂铝还原或锂试剂加成

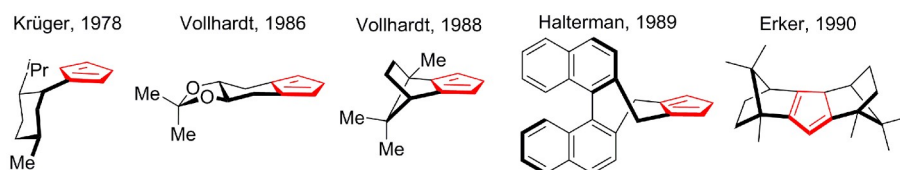


图2 早期手性环戊二烯配体(网络版彩图)

Figure 2 Selected early examples of chiral cyclopentadienes (color online).

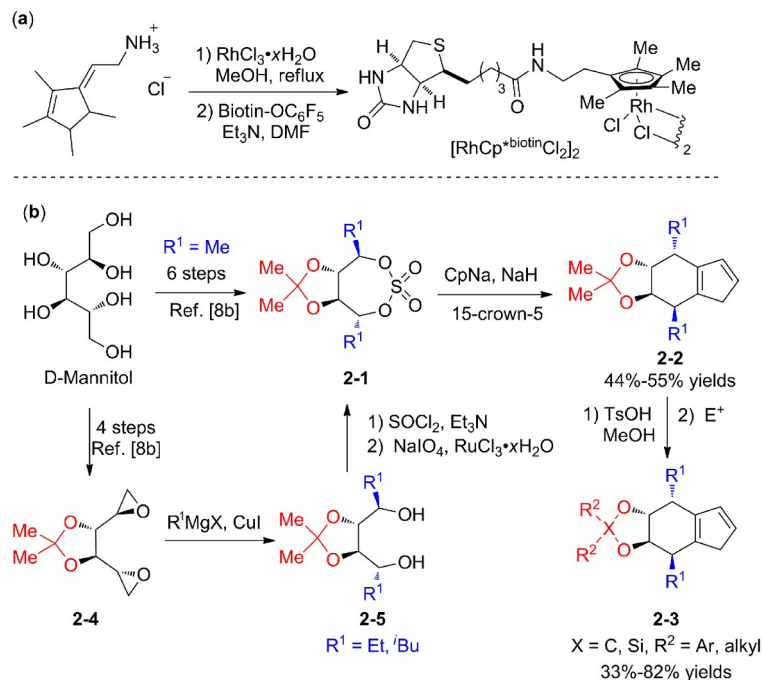


图3 $[\text{RhCp}^*\text{biotinCl}_2]_2$ 和D-甘露醇衍生手性环戊二烯配体的合成(网络版彩图)

Figure 3 The synthesis of $[\text{RhCp}^*\text{biotinCl}_2]_2$ and D-mannitol-derived cyclopentadienes (color online).

反应即可得到三取代手性环戊二烯配体**2-19** (图5b)。

2017年, Cramer课题组^[13]报道了五取代手性环戊二烯配体的合成. 使用1,2,3-三甲基环戊二烯**2-20**与联二萘双苄溴化合物**2-7**发生两次烷基化反应即可合成五取代手性环戊二烯配体**2-21** (图6a). 2020年, 游书力课题组^[14]以[2+2+1]环加成反应作为关键步骤合成五取代手性环戊二烯配体. 从联二萘骨架衍生双炔化合物**2-22**出发, 经历[2+2+1]环化反应构建关键中间体环戊二烯酮**2-23**. 随后与格氏试剂或芳基锂试剂发生加成反应可获得相应环戊二烯醇化合物**2-24**. 接着将三甲基硅基转化为碘, 再通过钯催化Stille偶联反应可顺利引入甲基, 后来通过对该步骤进行改进, 使用二甲

基锌替代毒性较大的四甲基锡试剂. 最后经历还原脱羟反应即可获到五取代手性环戊二烯配体**2-27** (图6b, path a). 与此同时, 环戊二烯醇化合物可直接发生还原脱羟基、脱硅基反应, 顺利获到三取代手性环戊二烯配体**2-28** (图6b, path b). 该合成方法可以在环戊二烯配体上定点引入官能团, 成功实现了手性环戊二烯配体位阻的调控.

1,1'-螺双二氢茛骨架是在本世纪初由周其林课题组^[15]发展起来的一类新型优势手性配体及催化剂骨架, 具有 C_2 对称性以及刚性强、易于修饰等特点. 2016年, 游书力课题组^[16]报道了螺二茛骨架衍生手性环戊二烯配体(SCp)的合成. 该配体从螺环二酮**2-29**出发,

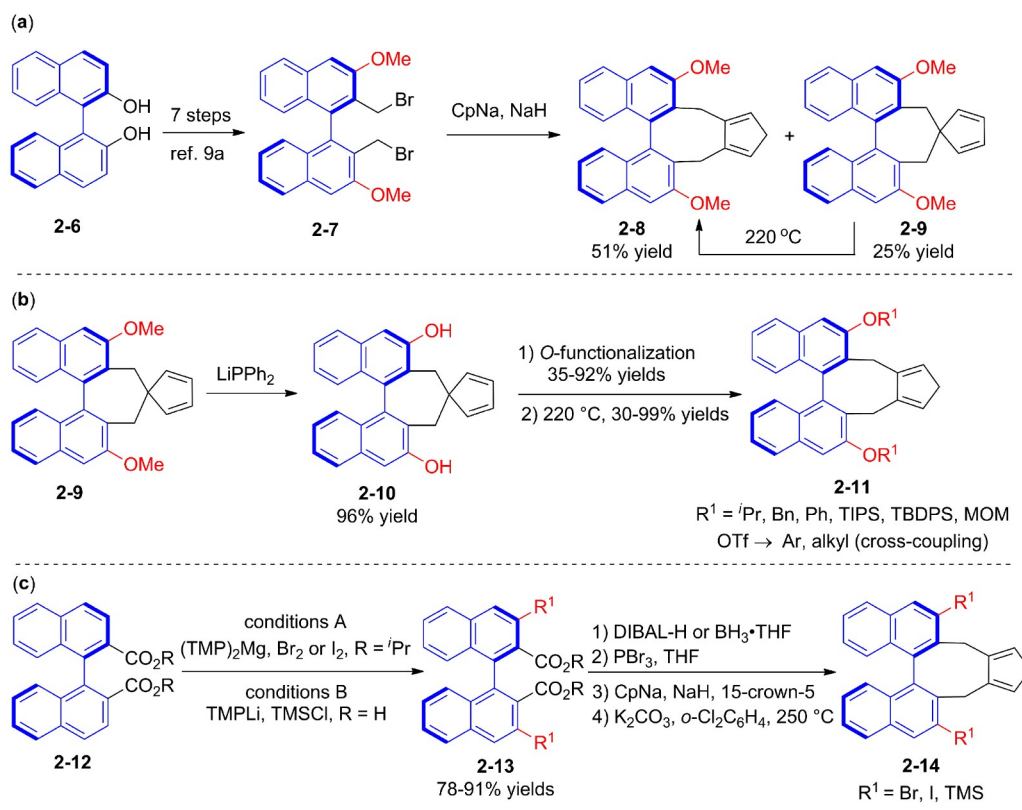


图 4 联二萘骨架衍生手性环戊二烯配体的合成(网络版彩图)
Figure 4 Synthesis of BINOL-derived chiral cyclopentadienes (color online).

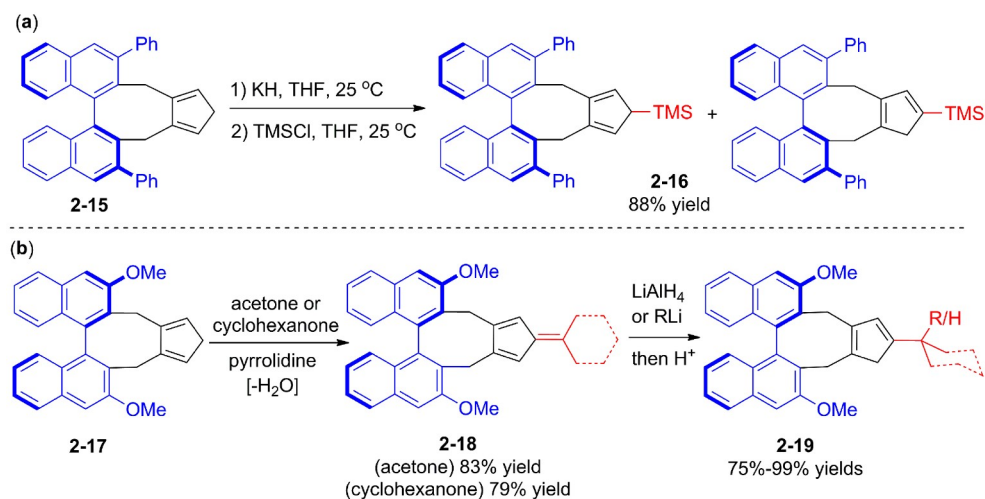


图 5 联二萘骨架衍生三取代手性环戊二烯配体的合成(网络版彩图)
Figure 5 Synthesis of BINOL-derived trisubstituted chiral cyclopentadienes (color online).

经历三步可获得螺二萘双羧酸**2-30**，6,6'-位碘化后再通过还原反应即可得到苯醇类化合物**2-32**。接下来铜

催化偶联反应可对螺环6,6'-位进行官能团化修饰，同时可将苯氧基转化为异丙氧基，有效实现了配体的“边

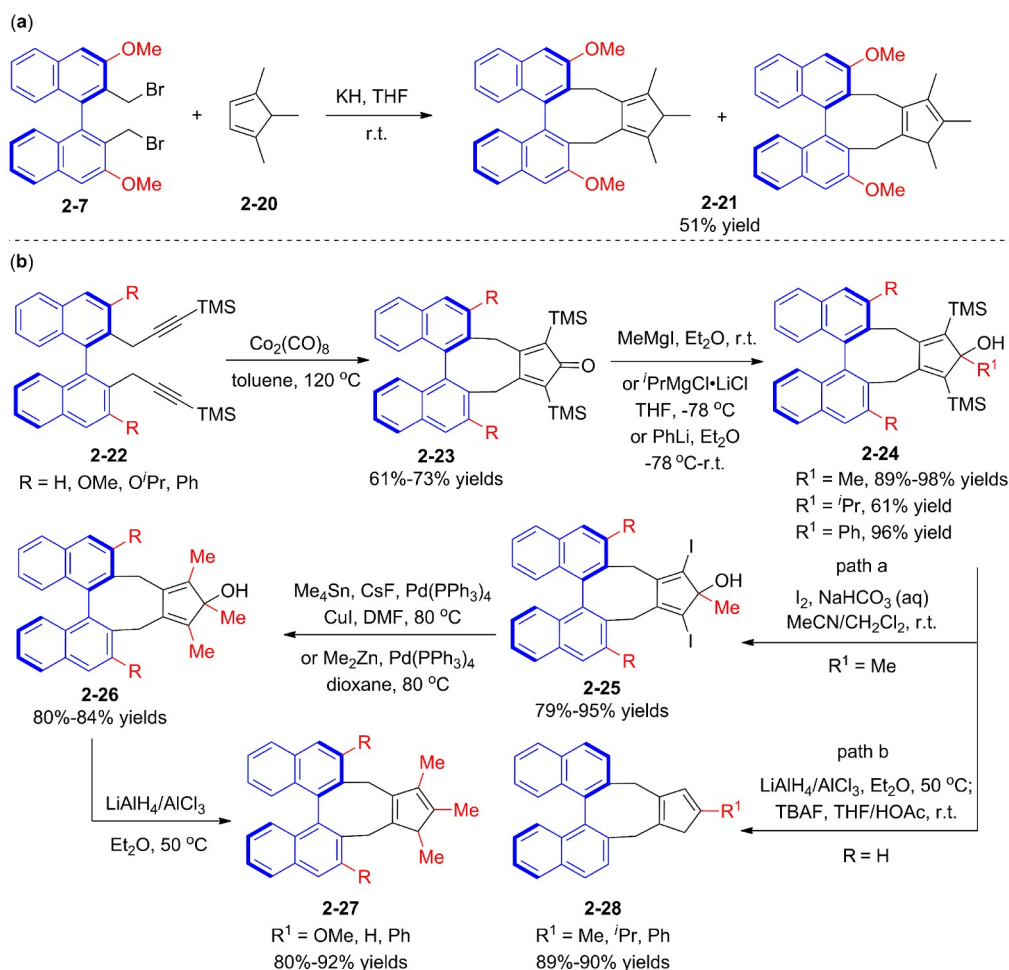


图 6 联二萘骨架衍生五取代手性环戊二烯配体的合成(网络版彩图)

Figure 6 Synthesis of BINOL-derived pentasubstituted chiral cyclopentadienes (color online).

壁”修饰. 随后发生氯代反应即可得到相应双苄氯化合物**2-34**, 再与环戊二烯基钠发生亲核取代反应, 最后经过高温重排后可获得SCp **2-35** (图7).

2017年, Waldmann与Antonchick等^[17]通过铜催化对映选择性[6+3]环加成反应简洁高效地合成一系列含有哌啶骨架的手性环戊二烯配体(JasCp), 该配体合成仅需2~3步即可. 当使用手性双膦配体**L1**时, 反应为*exo*选择性. 当使用配体**L2**时, 可得到*endo*选择性的产物. 该策略可获得不同构型的环戊二烯, 实现了立体选择性可调控环戊二烯配体的合成. 与此同时, 配体可进行*N*-烷基化修饰, 从而调节配体的空间位阻(图8).

2018年, Cramer课题组^[18]设计合成了一系列二芳基戊烷骨架衍生的环戊二烯配体. 该配体合成以肉桂

醛**2-42**与环戊二烯**2-43**为起始原料, 通过有机催化不对称ene反应, 随后分子内缩合即可获得手性环戊二烯**2-44**. 使用芳基锂试剂对其进行加成反应, 可获得一系列新型C₂-对称环戊二烯配体**2-45**. 值得一提的是, 合成该类配体仅需两步完成, 克服了已报道环戊二烯配体合成路线冗长的缺点(图9).

2019年, Cramer课题组^[10]报道了基于联苯骨架衍生的手性环戊二烯配体. 该配体以2,5-二甲氧基苯甲酸**2-46**为原料, 通过邻位碘代, 随后酯化, 经历镍催化芳基偶联反应构筑联苯骨架. 将酯基还原、溴代可得到双苄溴类化合物**2-49**, 再与环戊二烯基钠发生亲核取代反应即可获得相应环戊二烯配体**2-50**. 该方法仅能获得外消旋体的环戊二烯配体, 需要进一步通过高

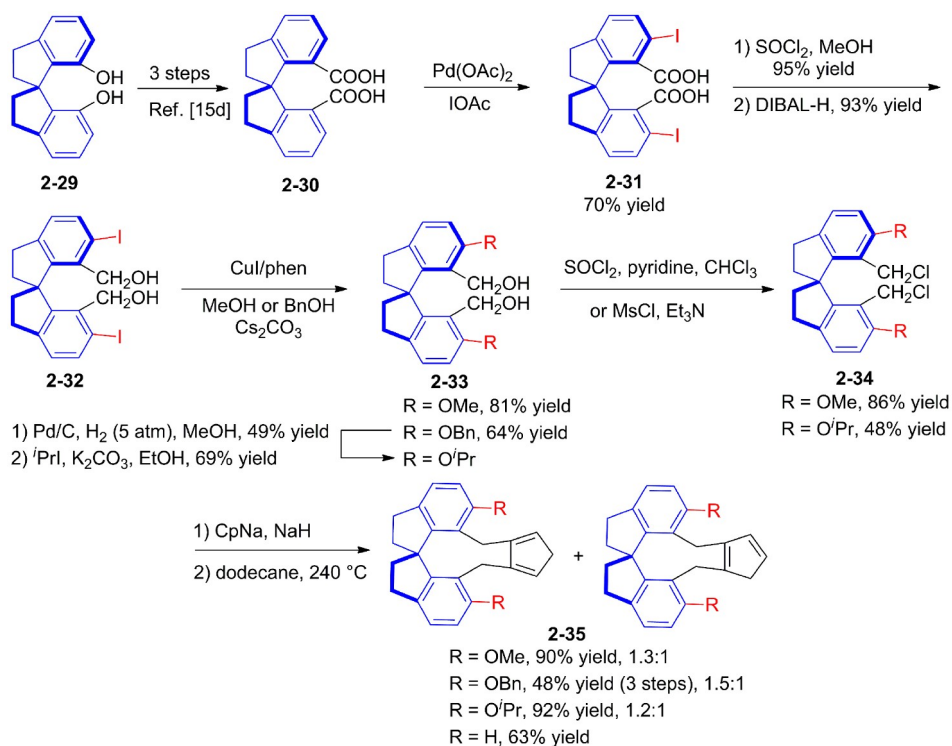


图 7 螺二萘烷衍生手性环戊二烯配体(SCp)的合成(网络版彩图)

Figure 7 Synthesis of chiral SCp ligands (color online).

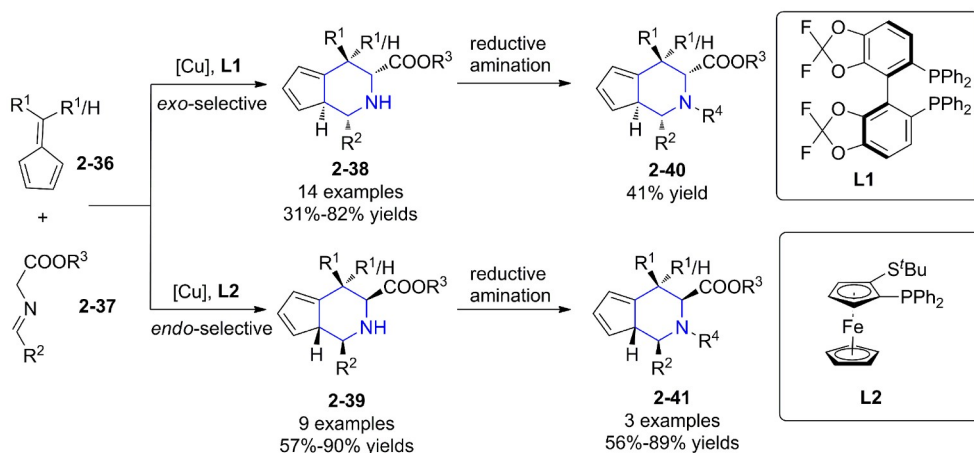


图 8 哌啶衍生手性环戊二烯配体(JasCp)的合成(网络版彩图)

Figure 8 Synthesis of chiral JasCp ligands (color online).

效液相色谱拆分制备才能获得单一绝对构型的配体(图10)。

2020年, Cramer课题组^[19]报道了H₈-联二萘骨架衍生手性环戊二烯配体的合成。该配体由联萘衍生双羧酸酯**2-52**为原料, 经过3,3'-位碘代, 酯基还原可得到双

苄醇化合物**2-53**。随后通过铜催化偶联反应在联萘3,3'-位引入甲氧基, 对手性配体进行“边壁”修饰。氢化后可得到H₈-联二萘骨架衍生的双苄醇化合物**2-55**, 进一步进行溴代反应, 与环戊二烯基钠发生亲核取代反应, 再经历高温重排即可获得预期手性环戊二烯配体

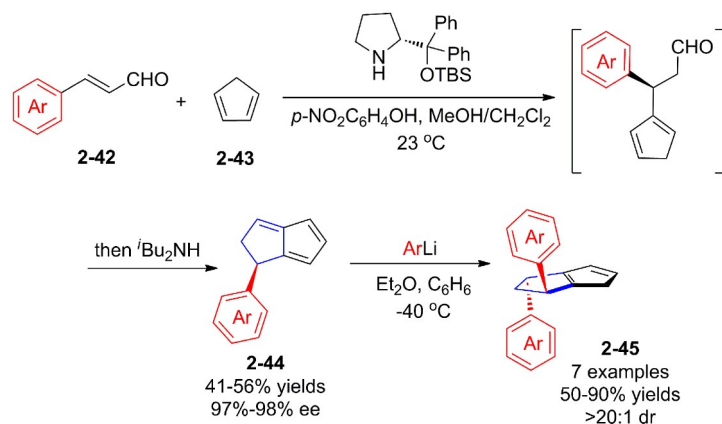


图 9 二芳基环戊烷稠合环戊二烯配体的合成(网络版彩图)

Figure 9 Synthesis of diaryl-cyclopentane-fused chiral cyclopentadienes (color online).

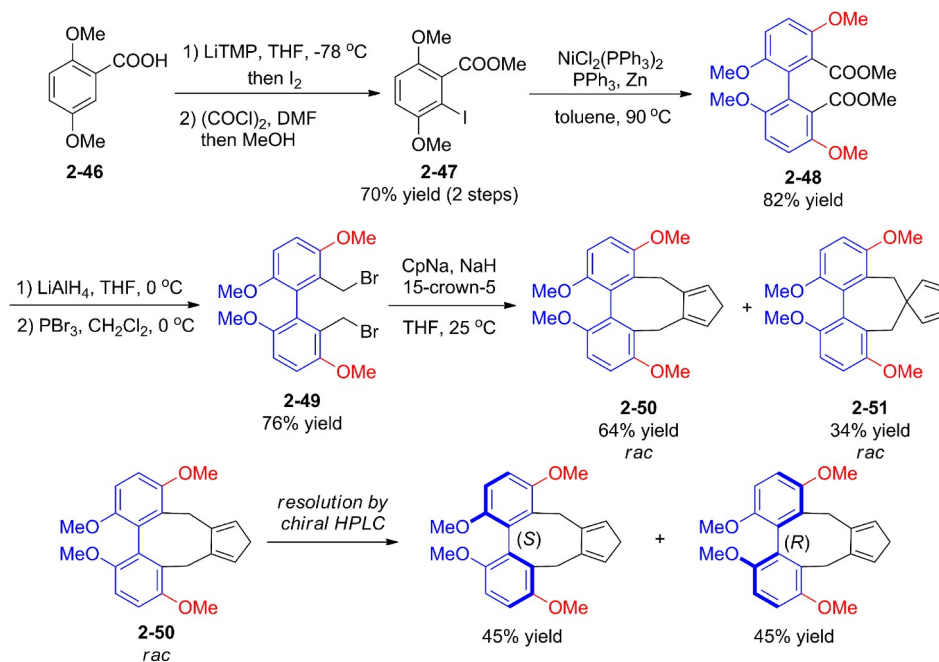


图 10 联苯骨架衍生手性环戊二烯配体的合成(网络版彩图)

Figure 10 Synthesis of atropochiral biaryl chiral cyclopentadienes (color online).

2-57 (图11).

2020年,汪君课题组^[20]基于平面手性二茂铁骨架,开发了一系列新型环戊二烯配体. 该类配体的合成从二茂铁出发,引入手性辅基后对其进行碘代,随后将手性辅基转化为氯再与环戊二烯基钠反应,得到环戊二烯配体混合物2-62和2-63. 通过铜催化偶联反应可将碘原子转化为乙酰氧基,进一步通过脱酰基、亲核

取代反应可引入烷氧基(如甲氧基、异丙氧基),从而实现二茂铁骨架的“边壁”修饰. 最后经历高温重排即可获得基于二茂铁骨架的手性环戊二烯配体2-66 (图12, path a). 另一方面,引入手性辅基后可对二茂铁骨架进行官能团化(如甲基化、三乙基硅基化等),随后将手性辅基转化为卤原子再与环戊二烯基钠反应,引入环戊二烯. 最后高温重排即可获得相应的手性环戊

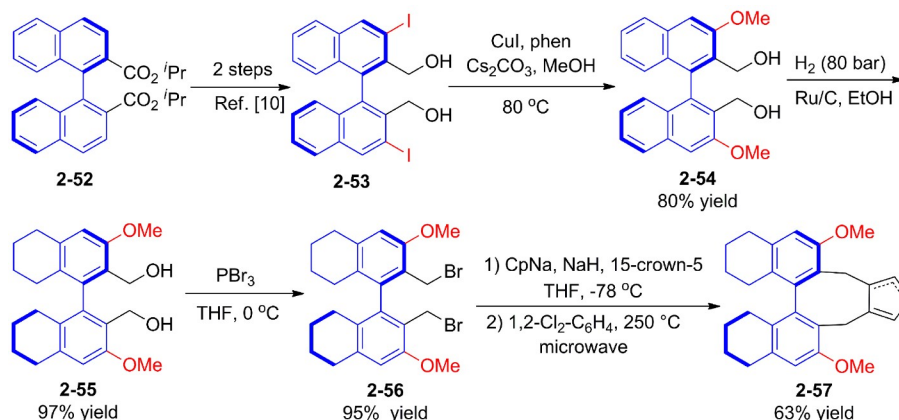


图 11 H_8 -联二萘骨架衍生手性环戊二烯配体的合成(网络版彩图)

Figure 11 Synthesis of H_8 -binaphthyl chiral cyclopentadienes (color online).

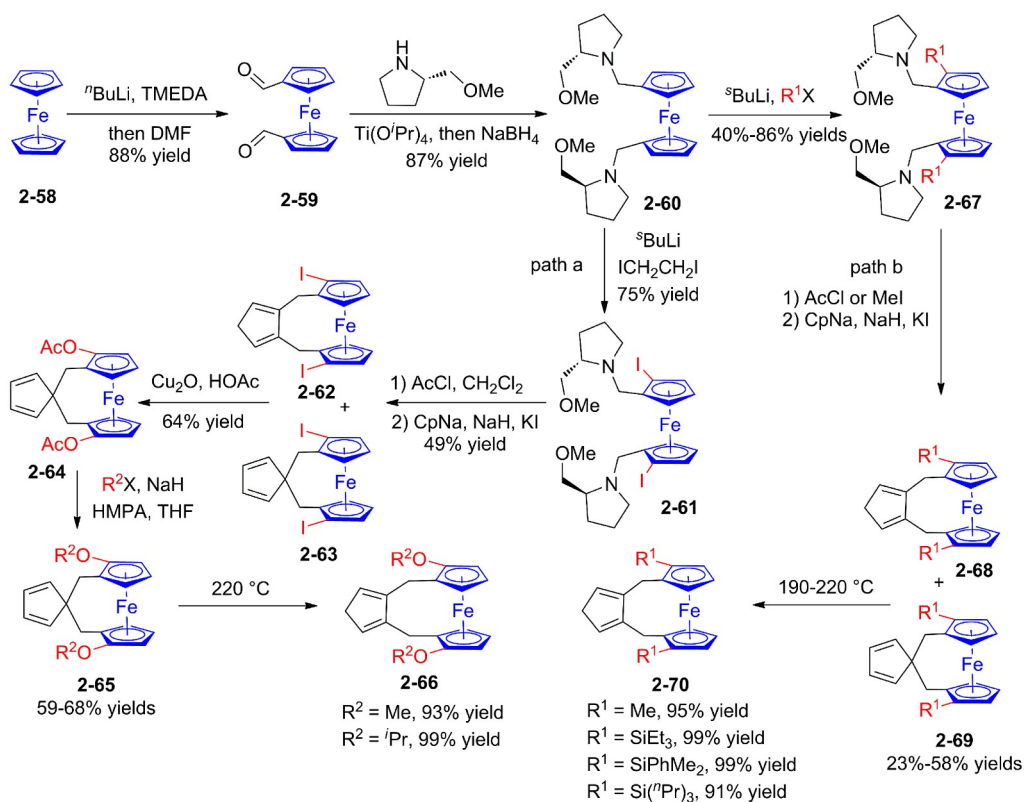


图 12 基于二茂铁骨架衍生的手性环戊二烯配体的合成(网络版彩图)

Figure 12 Synthesis of Cp ligands with planar chiral ferrocene scaffolds (color online).

二烯配体**2-70** (图12, path b).

同年, 汪君课题组^[21]还发展了一系列基于手性[2,2,2]双环辛烷骨架的环戊二烯配体. 该配体从1,4-二烷基取代苯**2-71**出发, 经过Birch还原反应可获得环己

二烯类化合物**2-72**, 通过改变原料苯环上的取代基可实现该类配体的“边壁”调控(如环己基、甲基、异丙基). 随后发生硼氢化氧化反应得到二醇化合物**2-73**, 与甲磺酰氯发生反应得到甲磺酸酯类化合物**2-74**. 接

着与环戊二烯基钠发生亲核取代反应, 经过高温重排即可合成相应的手性环戊二烯配体**2-76** (图13).

2021年, 游书力课题组^[22]报道了基于联萘骨架氧原子连接手性环戊二烯配体(BOCp). 该配体从(*R*)-联二萘酚出发, 两步合成双炔类化合物**2-79**. 随后以钴催化[2+2+1]环化反应为关键步骤得到环戊二烯酮中间

体**2-80**, 该中间体可与一系列金属试剂发生加成反应生成环戊二烯醇中间体. 再通过脱硅基、还原羟基即可得到三取代手性环戊二烯配体(图14, path a). 另一方面, 环戊二烯酮中间体进行碘代脱硅化反应、亲核加成反应即可得到环戊二烯醇化合物**2-83**. 随后通过钯催化Negishi偶联反应可将碘原子转化为甲基, 对配

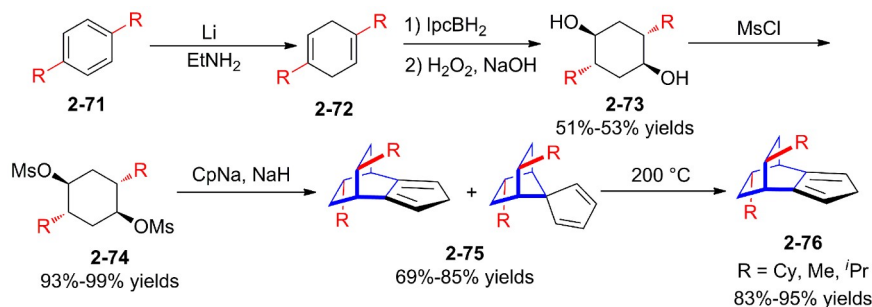


图 13 手性[2.2.2]桥环环戊二烯配体的合成(网络版彩图)

Figure 13 Synthesis of chiral bridged-ring-containing cyclopentadienes (color online).

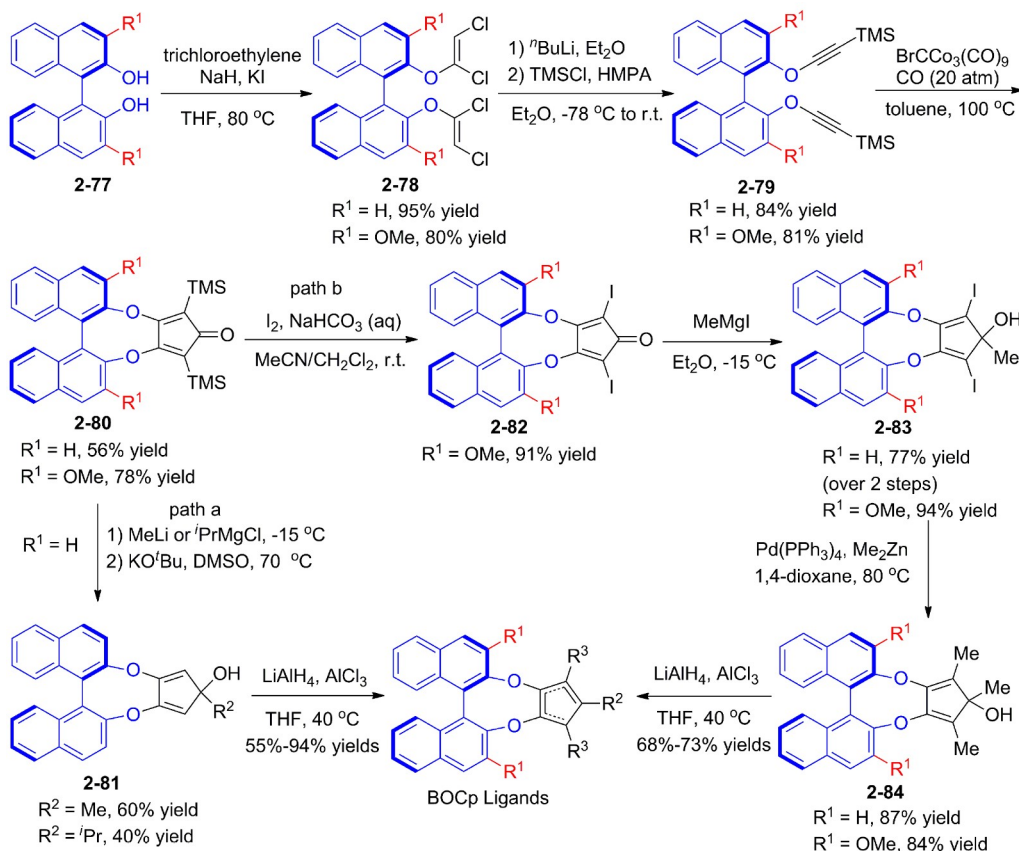


图 14 氧原子连接手性环戊二烯配体(BOCp)的合成(网络版彩图)

Figure 14 Synthesis of chiral BOCp ligands (color online).

体茂环进行官能团化修饰. 最后发生还原脱羟基反应得到五取代手性环戊二烯配体(图14, path b).

目前, 大部分报道的手性环戊二烯配体均基于 C_2 对称的手性骨架. 此外, 基于环戊二烯平面手性衍生的配体相对报道较少. 因为前手性环戊二烯配体与金属配合时, 会产生一对对映异构体, 因此需要对其进行手性拆分才能得到单一光学异构体. 2018年, Perekalin课题组^[23]合成了一类平面手性环戊二烯基铑配合物**2-88**. 他们通过两步反应可合成外消旋体的铑配合物, 通过碘氧化一价铑, 再引入(*S*)-脯氨酸后通过重结晶拆分一对非对映异构体. 最后经过酸化碘代即可获得单一构型的环戊二烯基铑配合物(图15a). 2020年, Blakey课题组^[24]通过两步反应(格氏试剂加成反应、与铑配位后手性拆分制备)合成了环戊二烯基铑配合物**2-91**(图15b).

2022年, 汪君课题组^[25]基于Takahashi教授早期的研究工作, 成功开发了一类结构易于修饰的平面手性环戊二烯基铑络合物. 他们通过四步反应制备了含*L*-薄荷醇酯基的手性环戊二烯**2-96**. 随后将其制备成铑配合物, 得到一对非对映异构体**2-97**. 通过柱层析可对其进行分离, 值得一提的是, 经手性拆分所得的铑配合物含有一个酯基, 可进一步进行官能团化修饰, 从而制备一系列结构多样性的手性铑催化剂**2-98**(图16).

3 手性环戊二烯金属配合物的合成

随着环戊二烯配体的不断发展, 合成相应的金属

配合物($Cp^X M$)也逐步受到科研工作者的关注. 合成条件必须兼容配体上不同取代基以及配体自身的稳定性. 目前为止, 主要合成策略分为两种, 分别是转金属化和直接金属化.

转金属化策略中, 环戊二烯先与有机锂发生反应生成锂盐, 随后发生转金属化得到目标金属配合物, 如 $Cp^X Zr^{III}$ 、 $Cp^X Co^I$ 以及 $(Cp^X)_2 Ti^{IV}$ (图17a~c)^[6b,26]. 另一种转金属化方法是环戊二烯与乙醇铈反应生成铈盐, 再加入相应金属配合物发生转金属化得到目标配合物, 如 $Cp^X Ru^{II+}$ 、 $Cp^X Rh^I$ 以及 $Cp^X Ir^I$ (图17d, e)^[8a,9b,27]. 制备钌配合物时, 转金属化的制备方法可以有效避免副产物 $(Cp)_2 Ru$ 的生成.

对于环戊二烯配体直接金属化的过程, 其中稀土金属配合物可以直接通过配体交换获得, 如 $Cp^X Sc^{III}$ 、 $Cp^X Y^{III}$ 以及 $Cp^X Sm^{III}$ 等(图17f)^[28]. 此外, 环戊二烯配体可以直接与羰基钴或羰基铁反应, 再经历碘单质氧化, 即可得到环戊二烯基钴或铁配合物(图17g, h)^[29,26b]. 一价环戊二烯铑或铱配合物包括乙烯基和1,5-环辛二烯(COD)配位的两种配合物. 合成乙烯基稳定的配合物需要两步, 首先环戊二烯与乙醇铈反应生成铈盐, 再通过转金属化得到相应金属配合物. 1,5-环辛二烯稳定的配合物可利用环戊二烯配体与 $[Rh(COD)-OAc]_2$ 或 $[Ir(COD)OMe]_2$ 反应直接金属化得到相应配合物(图17i)^[30]. 三价环戊二烯基铑或铱配合物可利用配体与三氯化铑直接金属化制备, 也可通过碘单质氧化一价环戊二烯基铑或铱配合物获得(图17j~l)^[12,14,31].

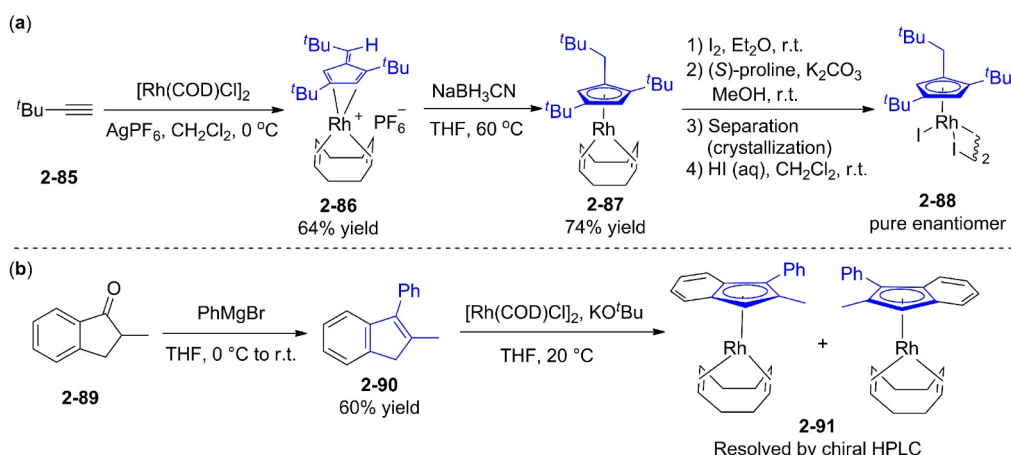


图15 平面手性环戊二烯基铑配合物的合成(网络版彩图)

Figure 15 Synthesis of planar chiral $Cp^X Rh^{III}$ complexes (color online).

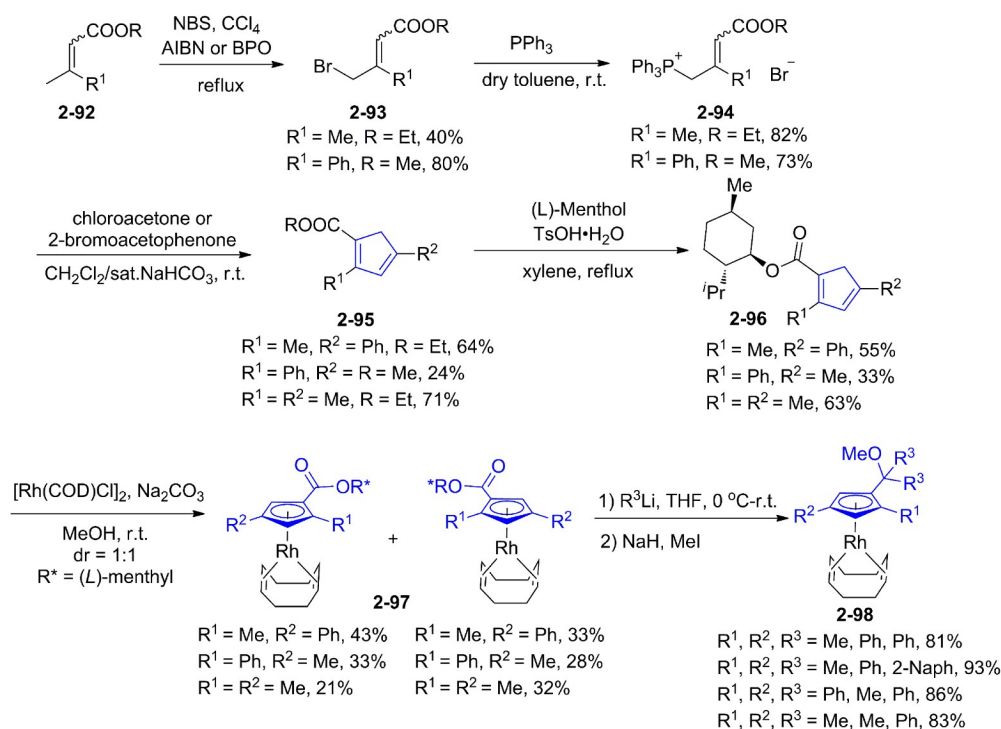


图 16 平面手性环戊二烯基铑配合物的合成(网络版彩图)

Figure 16 Synthesis of planar chiral $\text{Cp}^*\text{Rh}^{\text{III}}$ complexes (color online).

4 手性环戊二烯金属配合物在不对称催化反应中的应用

近10年来,一系列新型手性环戊二烯金属配合物被相继报道(如铑、铱、钴等),并在不对称C-H键官能团化反应中取得了重要应用,其中环戊二烯基铑配合物的应用最为广泛^[3].2012年,Ward和Rovis课题组与Cramer课题组几乎同时报道了铑催化苯甲羟肟酸衍生物**4-1**邻位C-H键活化与烯烃的[4+2]环化反应.Ward和Rovis课题组^[7]利用生物化学方法修饰的环戊二烯基铑配合物实现该反应,高对映选择性合成了一系列二氢异喹啉酮类化合物(图18a).Cramer课题组^[8a]则是设计合成了基于甘露醇骨架的手性环戊二烯基铑配合物,反应能以良好到优秀的收率、优秀的对映选择性控制获得预期产物(图18b).自此,手性环戊二烯基铑配合物催化不对称C-H键官能团化反应成为科学家们探索的重要方向之一.

游书力课题组发展合成了几类新型手性环戊二烯配体及铑配合物,同时将其应用于铑催化不对称C-H键官能团化反应中.2016年,他们^[16]设计合成了一类

基于1,1'-二氢茛菪烷骨架修饰的手性环戊二烯配体,进一步将其转化为铑配合物并应用于铑催化C-H键活化与烯烃不对称氧化Heck反应中,以优异的产率和对映选择性获得联芳基轴手性化合物**4-6**(图19a).2020年,实现了选择性地在环戊二烯配体上定点官能团化修饰,同时制备了相应铑配合物.所得到的催化剂可以应用于铑催化苯甲羟肟酸衍生物**4-7**与苯乙烯化合物**4-8**不对称[4+1]环化反应中,高产率、高对映选择性地合成了一系列异喹啉酮类化合物**4-9**(图19b)^[14].最近发展了一类新型手性氧原子连接的环戊二烯配体以及相应的铑配合物.实现了铑催化苯并喹啉**4-10**与重氮化合物**4-11**不对称C-H芳基化反应,高效构建一系列轴手性联芳基化合物**4-12**(图19c)^[22].这几项工作为不对称C-H键官能团化反应提供了新催化剂选择.此外,该课题组^[32]利用手性环戊二烯基铑配合物实现了一系列不对称C-H键官能团化反应,高效构建了螺环手性中心、联芳基轴手性、二茂铁平面手性以及螺旋手性.

除以上配体骨架外,李兴伟课题组^[33a]使用联萘骨架铑配合物**Rh-5**,通过喹啉2-位C-H键官能团化/炔烃

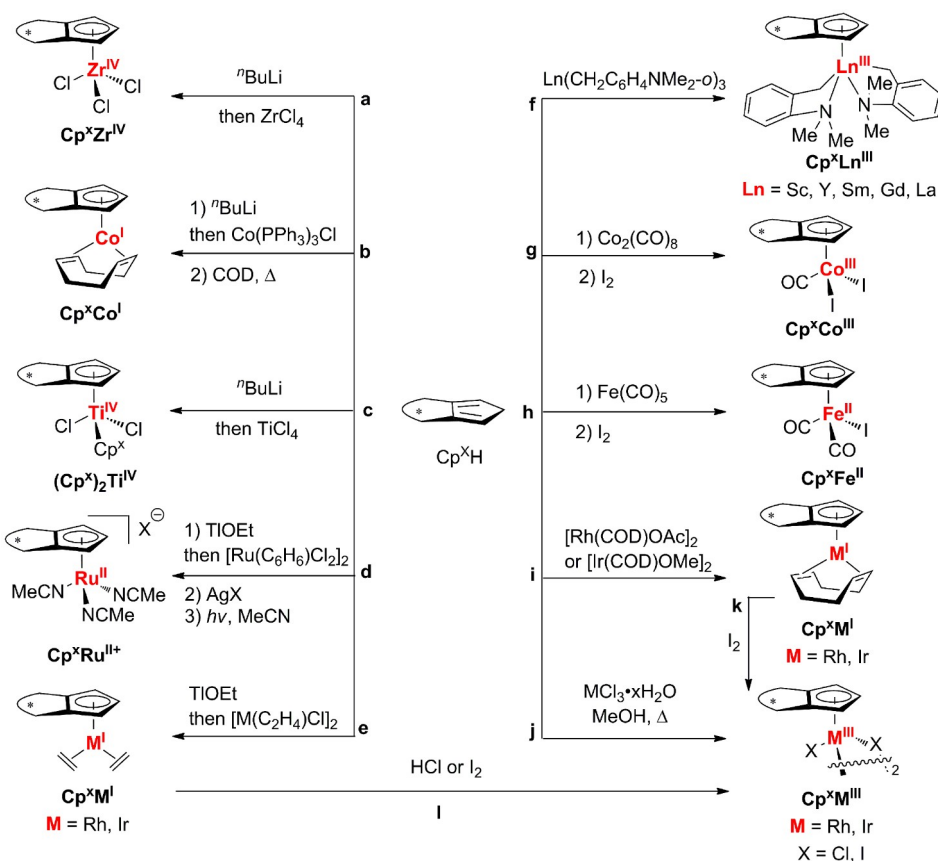


图 17 手性环戊二烯金属配合物的合成(网络版彩图)
 Figure 17 Synthesis of chiral Cp metal complexes (color online).

环化反应, 高效构建具有轴手性的2,3'-双吡啶类化合物**4-15** (图20a)。此外, 该课题组^[33]使用环戊二烯基铈催化剂发展了一系列新型不对称C-H键官能团化反应。2017年, Waldmann和Antonchick课题组^[17]实现了将1-重氮萘醌化合物作为芳基化试剂运用于不对称C-H键官能团反应之中, 使用配合物**Rh-6**催化苯甲酰胺**4-16**与1-重氮萘醌**4-17**的不对称C-H芳基化反应合成了一系列轴手性联芳基化合物**4-18**, 对映选择性最高可达到91% ee (图20b)。2020年, 汪君课题组^[21]报道了具有C₂-对称性的桥环稠合环戊二烯铈配合物**Rh-7**应用于苯甲羟肟酸衍生物**4-19**邻位C-H键活化与对苯二醌反应, 高对映选择性合成手性氢化菲啉酮类化合物**4-21**, 产物最高可达99% ee (图20c)。同年, 该课题组^[20]合成二茂铁骨架环戊二烯铈配合物, 将其应用于苯甲酰胺**4-22**的C-H键官能团化反应中, 实现分子内酰胺化反应(图20d)。

5 总结与展望

手性环戊二烯配体作为催化不对称C-H键官能团化反应中的重要配体, 可在催化循环中稳定金属中心, 有效调控反应的化学选择性及立体选择性。具有与金属成键牢固、结构修饰空间大以及应用范围广等优点。与此同时, 环戊二烯配体的电性、立体位阻以及手性环境的可调节性, 为催化不对称C-H键官能团化反应的化学选择性、区域选择性及对映选择性控制提供了可能, 也为更多类型金属催化不对称反应提供了配体选择。

尽管该领域已经取得了一些优异的成果, 然而该类配体仍存在多个局限性: 首先, 配体种类相对有限且合成步骤大多复杂繁琐、部分反应条件苛刻、原料规格需求高且价格昂贵等, 仍需进一步简化反应步骤且能实现大量合成, 同时需要发展合成新型手性配体,

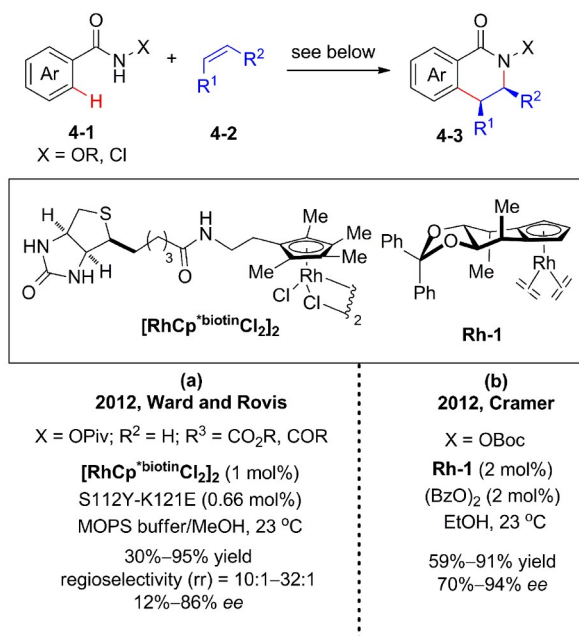
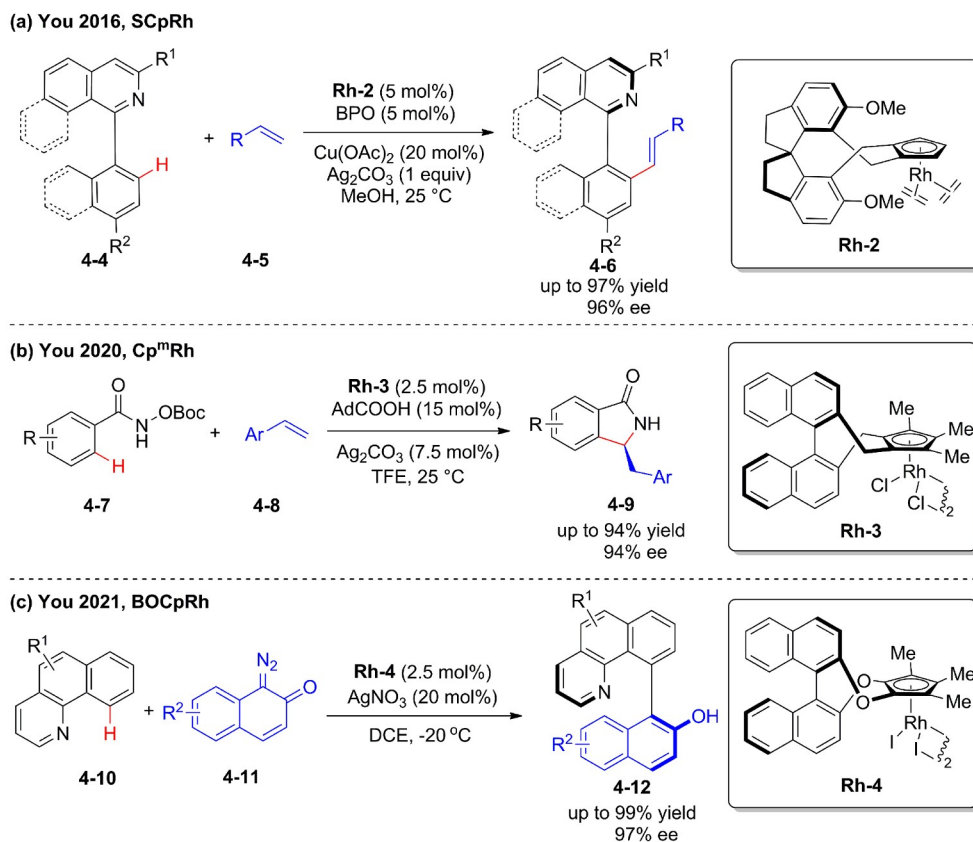
图 18 CpRh^{III}催化C-H官能团化反应实现二氢异喹啉酮的合成(网络版彩图)Figure 18 CpRh^{III}-catalyzed synthesis of dihydroisoquinolinones (color online).

图 19 手性CpRh催化不对称合成异吲哚酮及轴手性骨架(网络版彩图)

Figure 19 CpRh-catalysed synthesis of isoindolinone and atropisomer privileged scaffolds (color online).

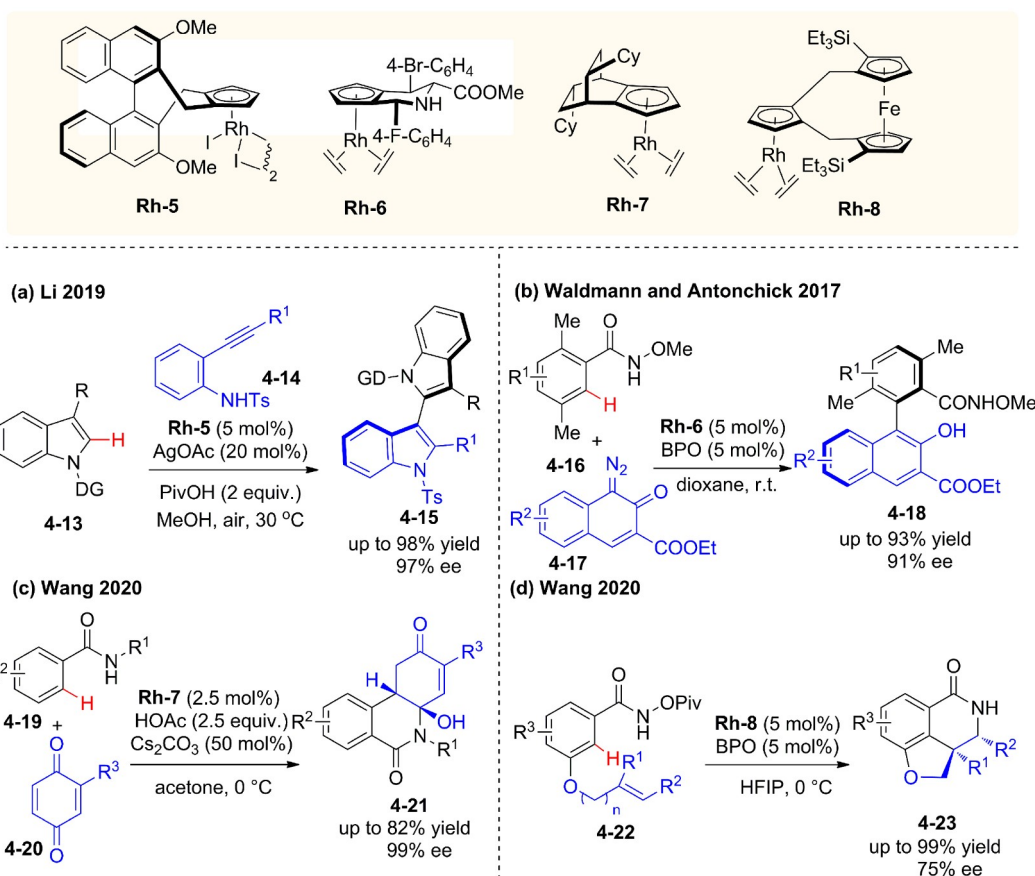


图 20 手性CpRh催化不对称C-H键官能的团化反应(网络版彩图)

Figure 20 CpRh-catalyzed C-H functionalization reactions (color online).

拓展配体种类范围; 其次, 目前绝大多数研究报道均把重心集中在手性配体骨架的合成与修饰上, 而对手性配体茂环上的立体位阻、电性以及手性环境研究相对较少, 需要进一步合成茂环上带有取代基的手性配体, 探索研究其反应活性及对映选择性控制; 另外, 目前手性环戊二烯基金属配合物中, 所研究的金属种类还非

常有限, 更多种类金属, 尤其是廉价金属配合物的合成及在不对称催化中应用值得本领域研究人员关注。

总体而言, 手性环戊二烯配体的合成及其金属配合物的应用已经取得了很大进展, 拓展配体骨架多样性、简化合成步骤、探索新催化体系及反应仍然是这一领域的研究热点。

参考文献

- Lin GQ, Li YM, Chen YQ, Sun XW, Chen XZ. *Asymmetric Synthesis—Asymmetric Reactions and Their Applications*. Beijing: Science Press, 2013 [林国强, 李月明, 陈耀全, 孙兴文, 陈新滋. 手性合成—不对称反应及其应用. 北京: 科学出版社, 2013]; (b) You QD, Lin GQ. *Chiral Drugs—Research & Application*. Beijing: Chemical Industry Press, 2004 [尤启东, 林国强. 手性药物—研究与应用. 北京: 化学工业出版社, 2004]
- (a) Liao G, Zhang T, Lin ZK, Shi BF. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 19773–19786; (b) Liu CX, Gu Q, You SL. *Trends Chem*, 2020, 2: 737–749; (c) Lam NYS, Wu K, Yu JQ. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 15767–15790
- (a) Ye B, Cramer N. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1308–1318; (b) Mas-Roselló J, Herraiz AG, Audic B, Laverny A, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 13198–13224; (c) Wang Q, Liu CX, Gu Q, You SL. *Sci Bull*, 2021, 66: 210–213; (d) Pan C, Yin SY, Gu Q, You SL. *Org Biomol Chem*,

- 2021, 19: 7264–7275; (e) Davies C, Shaaban S, Waldmann H. *Trends Chem*, 2022, 4: 318–330
- 4 (a) Cesarotti E, Kagan HB, Goddard R, Krüger C. *J Organomet Chem*, 1978, 162: 297–309; (b) Cesarotti E, Ugo R, Kagan HB. *Angew Chem Int Ed*, 1979, 18: 779–780
- 5 (a) Halterman RL, Vollhardt KPC. *Tetrahedron Lett*, 1986, 27: 1461–1464; (b) Halterman RL, Vollhardt KPC. *Organometallics*, 1988, 7: 883–892
- 6 (a) Colletti SL, Halterman RL. *Tetrahedron Lett*, 1989, 30: 3513–3516; (b) Erker G, van der Zeijden AAH. *Angew Chem Int Ed*, 1990, 29: 512–514
- 7 Hyster TK, Knörr L, Ward TR, Rovis T. *Science*, 2012, 338: 500–503
- 8 (a) Ye B, Cramer N. *Science*, 2012, 338: 504–506; (b) Li W, Zhang Z, Xiao D, Zhang X. *J Org Chem*, 2000, 65: 3489–3496
- 9 (a) Ooi T, Kameda M, Maruoka K. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 5139–5151; (b) Ye B, Cramer N. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 636–639; (c) Reddy Chidipudi S, Burns DJ, Khan I, Lam HW. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 13975–13979
- 10 Duchemin C, Smits G, Cramer N. *Organometallics*, 2019, 38: 3939–3947
- 11 Teng HL, Luo Y, Wang B, Zhang L, Nishiura M, Hou Z. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 15406–15410
- 12 Sun Y, Cramer N. *Chem Sci*, 2018, 9: 2981–2985
- 13 Smits G, Audic B, Wodrich MD, Corminboeuf C, Cramer N. *Chem Sci*, 2017, 8: 7174–7179
- 14 Cui WJ, Wu ZJ, Gu Q, You SL. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 7379–7385
- 15 Xie JH, Zhou QL. *Acc Chem Res*, 2008, 41: 581–593
- 16 Zheng J, Cui WJ, Zheng C, You SL. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 5242–5245
- 17 Jia ZJ, Merten C, Gontla R, Daniliuc CG, Antonchick AP, Waldmann H. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 2429–2434
- 18 Wang SG, Park SH, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 5459–5462
- 19 Wang SG, Cramer N. *ACS Catal*, 2020, 10: 8231–8236
- 20 Liang H, Vasamsetty L, Li T, Jiang J, Pang X, Wang J. *Chem Eur J*, 2020, 26: 14546–14550
- 21 Li G, Yan X, Jiang J, Liang H, Zhou C, Wang J. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 22436–22440
- 22 Pan C, Yin SY, Wang SB, Gu Q, You SL. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 15510–15516
- 23 Trifonova EA, Ankudinov NM, Mikhaylov AA, Chusov DA, Nelyubina YV, Perekalin DS. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 7714–7718
- 24 Farr CMB, Kazerouni AM, Park B, Poff CD, Won J, Sharp KR, Baik MH, Blakey SB. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 13996–14004
- 25 Yan X, Jiang J, Wang J. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202201522
- 26 (a) Gutnov A, Heller B, Fischer C, Drexler HJ, Spannenberg A, Sundermann B, Sundermann C. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 3795–3797; (b) Colletti SL, Halterman RL. *Organometallics*, 1991, 10: 3438–3448
- 27 (a) Kossler D, Cramer N. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 12478–12481; (b) Dieckmann M, Jang YS, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 12149–12152
- 28 Song G, O WWN, Hou Z. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 12209–12212
- 29 Ozols K, Jang YS, Cramer N. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 5675–5680
- 30 Audic B, Wodrich MD, Cramer N. *Chem Sci*, 2019, 10: 781–787
- 31 (a) Brauns M, Cramer N. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 8902–8906; (b) Chen X, Yang S, Li H, Wang B, Song G. *ACS Catal*, 2017, 7: 2392–2396
- 32 (a) Wang Q, Zhang WW, Song H, Wang J, Zheng C, Gu Q, You SL. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 15678–15685; (b) Wang Q, Zhang WW, Zheng C, Gu Q, You SL. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 114–120; (c) Huang YQ, Wu ZJ, Zhu L, Gu Q, Lu X, You SL, Mei TS. *CCS Chem*, 2021, 3: 3501; (d) Wang Q, Nie YH, Liu CX, Zhang WW, Wu ZJ, Gu Q, Zheng C, You SL. *ACS Catal*, 2022, 12: 3083–3093; (e) Yin SY, Pan C, Zhang WW, Liu CX, Zhao F, Gu Q, You SL. *Org Lett*, 2022, 24: 3620–3625; (f) Zhang WW, Liu CX, Yang P, Zhang SZ, Gu Q, You SL. *Org Lett*, 2022, 24: 564–569; (g) Wu ZJ, Wu Z, Zhang WW, Gu Q, You SL. *Chin J Chem*, 2022, 40: 2780–2784
- 33 (a) Tian M, Bai D, Zheng G, Chang J, Li X. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 9527–9532; (b) Yang X, Zheng G, Li X. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 322–326; (c) Mi R, Zheng G, Qi Z, Li X. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 17666–17670; (d) Wang F, Qi Z, Zhao Y, Zhai S, Zheng G, Mi R, Huang Z, Zhu X, He X, Li X. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 13288–13294; (e) Zheng G, Zhou Z, Zhu G, Zhai S, Xu H, Duan X, Yi W, Li X. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 2890–2896; (f) Sun J, Yuan W, Tian R, Wang P, Zhang XP, Li X. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 22706–22713; (g) Wang F, Jing J, Zhao Y, Zhu X, Zhang XP, Zhao L, Hu P, Deng WQ, Li X. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 16628–16633; (h) Wang J, Chen H, Kong L, Wang F, Lan Y, Li X. *ACS Catal*, 2021, 11: 9151–9158; (i) Hu P, Kong L, Wang F, Zhu X, Li X. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 20424–20429

Advances in the synthesis of chiral cyclopentadienyl ligands and metal complexes

Hui Yang, Bo-Bo Gou, Hao-Tian Dai, Qing Gu, Shu-Li You*

State Key Laboratory of Organometallic Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200232, China

**Corresponding author (email: slyou@sioc.ac.cn)*

Abstract: Cyclopentadienyl (Cp) metal complexes have been widely used as efficient catalysts in homogeneous catalysis. The emergence of novel chiral cyclopentadienyl ligands has accelerated the development of transition-metal-catalyzed asymmetric reactions. Since 2012, various chiral Cp ligands and their transition-metal complexes have been synthesized and used in a diverse array of reactions. In this review, we summarize the design and syntheses of chiral cyclopentadienyl ligands and their metal complexes, and briefly describe their applications in asymmetric C–H functionalization reactions. In addition, the opportunities and challenges on the synthesis and application of cyclopentadienyl ligands in asymmetric catalysis are discussed.

Keywords: asymmetric catalysis, chiral ligand, cyclopentadienyl, metal complex

doi: [10.1360/SSC-2022-0185](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0185)