论文

铑催化去对称氢酰化机制理论研究

罗小玲¹, 彭菊¹, 刘松², 钟康宝², 张涛², 陈容¹, 蓝宇^{2*}

1. 重庆师范大学化学学院, 无机功能材料重庆市重点实验室, 重庆 401331

2. 重庆大学化学化工学院, 理论计算化学重庆市重点实验室, 重庆 400030

*通讯作者, E-mail: lanyu@cqu.edu.cn

收稿日期: 2019-04-30; 接受日期: 2019-06-14; 网络版发表日期: 2019-07-18

国家自然科学基金(编号: 21822303, 21772020)和重庆师范大学博士启动基金(编号: 16XLB009)资助项目

摘要 本文运用密度泛函理论(DFT)计算, 研究了手性双膦络合Rh(I)催化去对称性烯烃氢酰化反应机理. 计算确定了该反应最优反应路径包括醛基C-H键活化、第一个烯基插入Rh-H键、 β -H消除、第二个烯基插入Rh-H键以及还原消除. 计算结果表明, 第一个烯基插入Rh-H键是立体选择性决定步, 还原消除反应是整个反应的决速步. 我们还通过理论计算研究了可能的烯烃碳酰化副反应机理. 计算预测反应主产物是S构型——季碳环戊酮, 与实验报道一致. 我们通过非共价弱相互作用分析研究配体对反应化学选择性的影响, 结果表明, 当使用位阻大的双膦配体(R)-DTBM-MeOBIPHEP时, 由于配体与底物的排斥较大, 不利于碳酰化反应发生, 反应优势产物是烯烃氢酰化产物; 而当用空间位阻小的双膦配体BzDPPB时, 碳酰化反应变得更加有利, 反应主产物为碳酰化产物双环[2.2.1]庚酮. 因此, 配体的空间位阻决定了Rh(I)催化烯烃氢酰化反应的化学选择性.

关键词 氢酰化反应, 去对称性, DFT计算, 碳酰化反应, 空间位阻

1 引言

近年来, 过渡金属催化烯烃氢官能团化反应成为有机合成领域中的一个重要反应^[1~4]. 在此过程中, C=C双键转化为相应的单键, 同时形成两个sp³-碳. 此过程中, 可能会产生新的碳手性中心, 从而构建不对称分子. 氢官能团化反应是由氢化反应^[5~8]的概念延伸而来, 是将氢化反应中H₂的其中一个氢用一些亲电或亲核的官能团如硅基^[9,10]、硼基^[11]、酰基、氨基、烷氧基等取代, 形成HX, 再与不饱和双键或叁键发生加成反应. 在过渡金属的促进下, 氢官能团化反应往往表现出良好的化学选择性、区域选择性和对映选择

性^[11~13]. 有机金属催化氢官能团化反应构建新手性中心的方法在学术界和工业界都得到了广泛的应用. 其中, Rh^[12,14]或Ir催化剂^[15]在很多氢官能团化反应中表现出独特的反应活性, 包括二氢化反应^[16]、氢化酰化^[17~19]、氢化胺化^[12,13,20]和氢化硅基化^[21]等(图1). 在这些反应中, 氢源的活化以及接下来亲电试剂或亲核试剂的转化都会导致复杂的反应机理^[11,22].

最近, Dong课题组^[23]报道了Rh(I)催化 α,α -二烯丙基酯1氢酰化去对称性反应, 生成 α -季碳环戊酮2的反应(图2). 在这个反应中, 醛底物1中醛基作为氢源与烯丙基的碳碳双键发生加成反应, 构建出一个新的 α -位全碳季碳中心. 反应产率达到91%, ee值可达97%. 该

引用格式: Luo X, Peng J, Liu S, Zhong K, Zhang T, Chen R, Lan Y. Mechanism of rhodium catalyzed desymmetrization by hydroacylation: a DFT study. *Sci Sin Chim*, 2019, 49: 1094–1103, doi: 10.1360/SSC-2019-0051

图 1 过渡金属催化氢化或氢官能团化反应(网络版彩图)
Figure 1 Transition-metal catalyzed hydrogenation and hydro-functionalization (color online).

图 2 铑催化 α,α -二烯丙基醛1氢酰化去对称性反应
Figure 2 Rhodium-catalyzed desymmetrization of α,α -dipropylene aldehydes by hydroacylation.

反应中, 醛基的活化以及反应表现出独特的化学选择性和立体选择性, 引发我们对该反应的研究兴趣. 实验研究对该类反应的机理提出了一些设想, 但仍旧缺少直接证据来解释化学选择性和立体选择性产生的原因. 理论计算是一种强大而有效的工具, 不仅可以揭示更为详细的反应机理, 还能获知产生不同化学选择性的原因^[24,25]. 因此, 本文将对Dong报道的Rh催化 α,α -二烯丙基醛加氢酰化去对称性反应机理进行密度泛函理论(DFT)计算研究, 阐明产物中 α -季碳手性中心的来源和决定因素, 以及配体对反应化学选择性的影响.

2 计算方法和模型

本文中所有计算工作都是应用Gaussian 09程序包来完成的^[26]. 本文结构优化采用的是基于密度泛函理论的B3LYP^[27,28]方法. 单点能计算采用的是同样基于密度泛函理论的M11-L方法^[29,30]. 在进行结构优化时, 基组采用的是普遍使用的6-31G(d)标准基组(对金属Rh用SDD^[31]赝势基组), 并在计算中加上“5d”关键词用于指定在计算中用5个纯d函数来模拟. 计算得到的简谐振动频率用来确认势能面上的中间体为局部极小值(无虚频)以及过渡态(唯一虚频), 以及提供自由能和焓

的热力学校正. 此外, 我们通过对气相条件下的最低能量优化结构采用SMD^[32]介质模型进行了单点能计算, 模拟时所用溶剂为二氯乙烷(DCE), 单点能计算时采用的是更加精确的6-311+G(d,p)基组(对金属Rh用LanL08-f赝势基组^[33~35]). 因此本文最终给出的焓和吉布斯自由能数据都是在B3LYP/6-31G(d) (对金属Rh用SDD赝势基组)优化与热力学修正进行振动频率分析的基础上, 模拟二氯乙烷条件下, 在M11-L/6-311+G(d,p) (对金属Rh用LanL08-f赝势基组)基组水平下计算得到的结果. 文中关键过渡态结构由CYLview软件绘制^[36].

3 结果与讨论

基于实验中观察到的现象, 我们对图3中铑催化潜手性的 α,α -二烯丙基醛1的两种去对称性反应——氢酰化反应和碳酰化反应, 提出了可能的反应机理, 如图4所示.

催化反应循环从活性的一价阳离子Rh催化剂4开始, 反应底物1中甲酰基上的C-H键通过与中心金属Rh氧化加成生成铑的氢化物A, 然后烯丙基上的C=C双键插入Rh-H键生成含金属的五元环中间体B, 并由此出现两种不同的反应——氢酰化(黑色)和碳酰化(红色)反应. 氢酰化反应由中间体B经过 β -氢消除生成酰基Rh的氢化物中间体C, 紧接着第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-H键得到六元环中间体D, 最后通过还原消除形成C-C键, 得到 α -位季碳手性中心环戊酮产物2. 碳酰化反应则是由中间体B出发, 第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-C(烷基碳)键生成含过渡金属Rh的双环[3.2.1]中间体E, 最后还原消除C-C键形成, 生成没有活性的双环庚烷酮3. 我们对这些推测的反应通道进行理论研究, 试图揭示铑催化潜手性的 α,α -二烯丙基醛1去对称性反应机理.

3.1 含金属Rh的五元环中间体的生成

含金属Rh的五元环中间体B是铑催化 α,α -二烯丙基醛1去对称性反应中的关键中间体, 是由C-H键活化与紧接着的烯丙基插入Rh-H键两步反应生成. 该反应过程的势能面见图5. 活性催化剂4, 一价阳离子LRh⁺的能量设定为相对能量的零点.

由原始催化剂[(coe)₂RhCl]₂与双齿膦配体

图 5 Rh(I)催化 α,α -二烯丙基醛1去对称性反应起始反应势能面。所有能量值是在DCE溶剂化下使用M11-L方法计算所得, 括号内的值是气相下B3LYP方法计算所得, 单位是kcal/mol

Figure 5 Free energy profiles for the initiation steps of the Rh-catalyzed hydroacylation of 1. Values are given in kcal/mol and represent the relative free energies calculated by the M11-L method in DCE. The values in parentheses are the relative free energies calculated by the B3LYP method in the gas phase.

还原消除, 生成*S*-环戊酮产物2伴随催化剂4再生, 放热32.9 kcal/mol, 是一个不可逆过程。还原消除的表观活化自由能为15.4 kcal/mol, 是整个反应路径上最高的活化能垒, 因此是整个反应的决速步。生成*R*-环戊酮产物26的反应过程与生成*S*-环戊酮产物2的反应过程类似, 反应能垒更高, 不再赘述。

在铑催化 α,α -二烯丙基醛氢酰化反应中, 酰基 α -位碳原子的四个取代基由于形成五元环中间体10或13使手性中心固定, 并在后续的 β -氢消除、第二个烯丙基插入Rh-H键和还原消除反应中保持。因此, 第一个烯丙基插入Rh-H键是铑催化 α,α -二烯丙基醛氢酰化立体选择性决定步。得到*S*构型中间体10所经历的9-ts的相

对自由能比得到*R*构型中间体13所经历的12-ts低3.1 kcal/mol, 说明 α,α -二烯丙基醛氢酰化反应主要生成季碳为*S*构型的环戊酮产物2。计算预测*ee*值为98.6%, 与实验测得97% *ee*接近。

从9-ts和12-ts的优化构型(图5)可以看出, 12-ts中烯丙基位于五元环的直立键而苯基位于平伏键, 烯丙基上的氢原子与甲基上的氢原子间的距离最近为2.0 Å, 这表明烯丙基与即将生成的甲基之间由于存在1,3-排斥而使得能量比烯丙基位于平伏键而苯基位于直立键的9-ts高3.1 kcal/mol。同时, (*R*)-DTBM-MeOBIPHEP双膦配体的大空间位阻阻碍了12-ts通过构型翻转来降低能量, 从而导致该反应的高对映选择性。

图 6 Rh(I)催化 α,α -二烯丙基醛1氢酰化去对称性反应势能面. 所有能量值是在二氯乙烷(DCE)溶剂化下使用M11-L方法计算所得, 括号内的值是气相下B3LYP计算所得, 单位是kcal/mol

Figure 6 Free energy profiles for the Rh-catalyzed hydroacylation of 1. Values are given in kcal/mol and represent the relative free energies calculated by the M11-L method in DCE. The values given in parentheses are the relative free energies calculated by the B3LYP method in the gas phase.

图 7 Rh(I)催化 α,α -二烯丙基醛1氢酰化去对称性反应中过渡态的优化构型

Figure 7 The optimized geometries of transition states in the Rh-catalyzed hydroacylation of 1.

3.3 碳酰化反应

根据我们之前的研究经验, 铑催化 α,α -二烯丙基醛**1**除了可以通过氢酰化去对称性生成 α -手性环戊酮产物以外, 还可能通过碳酰化反应生成双环[2.2.1]庚酮副产物. 与氢酰化相同, 碳酰化反应也是从C-H键活化和第一个烯丙基插入Rh-H键起始, 得到金属五元环中间体**10**或**13**. 不同的是, 在接下来的反应过程中, 碳酰化反应通道由第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-C键以及还原消除反应组成. 计算得到的反应势能面及优化结构参数见图8.

从五元环中间体**10**出发, 第二个烯丙基的C=C双键向中心金属靠近, 形成配位中间体**27**, 由于熵的增加能量升高15.0 kcal/mol. 通过四元环过渡态**28-ts**, 第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-C键, 得到酰基铑中间体**29**. 经过相对自由能仅为-15.1 kcal/mol的三元环过渡态**30-ts**, 酰基铑中间体**29**发生快速的还原消除, 生成碳酰化去对称性产物, *S*构型双环[2.2.1]庚酮**3**, 同时催化剂**4**还原. 烯炔插入Rh-C键过渡态**28-ts**的构型中包含了四环螺环结构. 过渡态结构的过度扭曲导致烯炔插入Rh-C键很难发生. 计算得到该步反应的表观活化能为21.4 kcal/mol, 是碳酰化反应路径上的最高活化能垒. 类似地, 从五元环中间体**13**出发, 通过四元环过渡态**32-ts**和三元环过渡态**34-ts**生成*R*构型产物——双环[2.2.1]庚酮**35**. **32-ts**的能量比**28-ts**更高, 反应更不容易发生.

我们的计算表明, 在铑催化下 α,α -二烯丙基醛**1**会经历氢酰化发生去对称性反应. 催化循环中, 底物依次经过醛的C-H键活化、第一个烯丙基的C=C双键插入Rh-H键、 β -氢消除、第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-H键以及还原消除五步完成反应. 还原消除反应过程的表观活化能为15.4 kcal/mol, 是整个反应路径上的最高能垒, 因此是 α,α -二烯丙基醛**1**氢酰化反应的决速步. 在第一个烯丙基的C=C双键插入Rh-H键过程中, 酰基 α -位碳原子的四个取代基由于形成五元环中间体使手性中心固定, 因此第一个烯丙基插入Rh-H键是 α,α -二烯丙基醛氢酰化反应立体选择性决定步. 生成*S*构型中间体**10**的过渡态**9-ts**的相对自由能比生成*R*构型中间体**13**的过渡态**12-ts**的相对能量低3.1 kcal/mol, 因此 α,α -二烯丙基醛氢酰化反应主产物为*S*构型 α -季碳环戊酮产物**2**.

图8 Rh(I)催化 α,α -二烯丙基醛**1**碳酰化去对称性反应势能面. 所有能量值是在DCE溶剂化下使用M11-L方法计算所得, 括号内的值是气相下B3LYP计算所得, 单位是kcal/mol

Figure 8 Free energy profiles for Rh-catalyzed carboacylation of **1**. Values are given in kcal/mol and represent the relative energies calculated by the M11-L method in DCE. The values in parentheses are calculated by the B3LYP method in the gas phase.

碳酰化反应是可能发生的副反应之一, 生成的副产物可能是双环[2.2.1]庚酮**3**. 催化循环由醛的C-H键活化、第一个烯丙基的C=C双键插入Rh-H键、第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-C键以及还原消除四步组成. 反应的活化能垒最高点是第二个烯丙基的

C=C双键插入Rh-C键. 计算结果表明, 当使用(*R*)-DTBM-MeOBIPHEP双齿膦配体时, 第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-C键的活化自由能垒为21.4 kcal/mol, 比主反应路径高6.0 kcal/mol, 故该副反应在此实验条件下很难发生, 实验结果确实也未检测到副产物**3**的存在.

3.4 配体与化学选择性

为了研究铑催化下 α,α -二烯丙基醛去对称性反应中, 配体对反应化学选择性的影响, 我们在同样水平下分别计算了使用双膦配体BzDPPB和(*R*)-BINAP的氢酰化决速步(还原消除)的过渡态**36-ts**和**37-ts**, 以及碳酰化能垒最高点(第二个烯丙基插入Rh-C键)过渡态**38-ts**和**39-ts**.

计算结果(表1)表明, 当使用双膦配体(*R*)-BINAP或(*R*)-DTBM-MeOBIPHEP时, 还原消除反应过渡态能量比第二个烯丙基插入Rh-C键过渡态能量分别低4.1和6.0 kcal/mol, 铑催化 α,α -二烯丙基醛去对称性反应的主反应路径是氢酰化反应, 主产物是氢酰化产物**2**. 相反地, 当使用BzDPPB配体时, 第二个烯丙基插入Rh-C键过渡态**38-ts**的能量比对应还原消除过渡态**36-ts**的能量低3.4 kcal/mol, 主反应路径变成碳酰化反应, 生成碳酰化主产物双环[2.2.1]庚酮**3**, 与实验观察一致.

我们进一步分析这两个关键过程过渡态的结构及活化自由能(图9)发现, 过渡态**19-ts**、**36-ts**和**37-ts**是四配位构型, 伴随底物离去的还原消除过程, 对空间要求不高, 反应主要受电子效应控制; 而烯炔插入Rh-H键的过渡态**28-ts**、**38-ts**和**39-ts**是五配位构型, 烯炔插入反应后的中间体仍保持四配位构型, 对空间要求高, 反应主要受空间位阻的影响.

如图9所示, 当使用双膦配体(*R*)-DTBM-MeOBIPHEP时, 还原消除过渡态**19-ts**的活化自由能为15.4 kcal/mol, 对应烯炔插入过渡态**28-ts**的活化自由能为21.4 kcal/mol, 还原消除更加容易发生. 而当使用双膦配体BzDPPB时, 还原消除和烯炔插入过渡态的活化能均下降, 分别是9.3和5.9 kcal/mol, 烯炔插入过渡态的活化自由能降低得更多导致主反应发生逆转. 当使用双膦配体(*R*)-BINAP时, 活化自由能也有类似的改变. 这些结果表明, 配体改变主要影响烯炔插入Rh-H键的反应能垒.

我们通过非共价相互作用分析(NCI)来进一步研

表1 使用不同配体时, 铑催化 α,α -二烯丙基醛**1**去对称性反应的化学选择性

Table 1 The chemoselectivity of Rh(I) catalyzed desymmetrization of **1** with different ligands

Ligand	Major product	$\Delta\Delta G^a$
BzDPPB =	3	-3.4 (-6.7)
(<i>R</i>)-BINAP =	2	4.0 (-1.0)
(<i>R</i>)-DTBM-MeOBIPHEP	2	6.0 (1.5)

a) $\Delta\Delta G$ 代表不同配体时碳酰化反应中烯炔插入Rh-C键过渡态与相应氢酰化还原消除反应过渡态在二氯乙烷溶剂下M11-L计算得到的能量差, 括号内为气相下B3LYP计算能量差, 单位kcal/mol.

究配体对烯炔插入Rh-H键反应的影响. 如图9所示, 当使用双膦配体(*R*)-DTBM-MeOBIPHEP时, 配体内部以及配体与底物之间都存在较大的空间位阻, 因此**28-ts**的活化自由能较高. 当使用双膦配体BzDPPB时, 配体内部以及配体与底物之间的空间排斥明显更小, 对应**38-ts**的能垒降低15.5 kcal/mol; 使用双膦(*R*)-BINAP配体的**39-ts**中的空间位阻则居中, 对应活化自由能也介于**28-ts**和**38-ts**之间. 这些结果与前面构型分析以及能垒分析结论一致. 这表明配体和底物之间的空间位阻决定了反应的化学选择性. 因此, 可以通过调控配体的空间位阻来实现对 α,α -二烯丙基醛去对称性反应产物以及立体选择性的控制.

4 结论

本文通过DFT计算, 研究了由醛基的C-H键活化引发, 一价铑阳离子催化剂催化 α,α -二烯丙基醛的氢酰化和碳酰化去对称性反应机理. 氢酰化机理由以下几步组成: (1) 底物醛基氧化加成使得C-H键活化; (2) 第一个烯丙基插入Rh-H键; (3) β -氢消除; (4) 第二个烯丙基插入Rh-H键; (5) 还原消除得到氢酰化产物. 碳酰化机理由醛的C-H键活化, 第一个烯丙基的C=C双键插入Rh-H键, 第二个烯丙基的C=C双键插入Rh-C键以及还原消除四步组成. 计算结果表明, 当使用(*R*)-DTBM-MeOBIPHEP配体时, 主反应是氢酰化反应, 反

图 9 过渡态19-ts、28-ts、36-ts、37-ts、38-ts、39-ts的优化构型、表观活化自由能及非共价相互作用分析(NCI) (蓝色: 相互作用; 绿色: 弱相互作用; 红色: 空间位阻)

Figure 9 Optimized structures, activation free energies and noncovalent interactions analysis (NCI) of 19-ts, 28-ts, 36-ts, 37-ts, 38-ts, 39-ts (blue, attraction; green, weak interaction; red: steric effect).

应的决速步是还原消除反应, 反应立体选择性决定步是第一个烯丙基插入Rh-H键, 计算得到的主产物为*S*构型的环戊酮, 与实验观察一致. NCI分析结果表明, 当使用位阻大的双膦配体(*R*)-DTBM-MeOBIPHEP时, 由于配体与底物的排斥较大, 不利于碳酰化反应发生,

反应优势产物是烯炔氢酰化产物; 而当用空间位阻小的双膦配体BzDPPB时, 碳酰化反应将变得更加有利, 得到碳酰化去对称性产物双环[2.2.1]庚酮. 因此, 可以通过调控配体的空间位阻来实现对 α,α -二烯丙基醛去对称性反应产物以及立体选择性的控制.

补充材料

本文的补充材料见网络版<http://chemcn.scichina.com>. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- Hou J, Ee A, Feng W, Xu JH, Zhao Y, Wu J. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 5257–5263
- Yang T, Lu L, Shen Q. *Chem Commun*, 2015, 51: 5479–5481
- Rodriguez-Ruiz V, Carlino R, Bezzenine-Lafollée S, Gil R, Prim D, Schulz E, Hannedouche J. *Dalton Trans*, 2015, 44: 12029–12059
- Simmons B, Walji AM, MacMillan DWC. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 4349–4353
- Wang Z, Ai F, Wang Z, Zhao W, Zhu G, Lin Z, Sun J. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 383–389
- Wang D, Astruc D. *Chem Rev*, 2015, 115: 6621–6686
- Chirik PJ. *Acc Chem Res*, 2015, 48: 1687–1695
- Noyori R, Hashiguchi S. *Acc Chem Res*, 1997, 30: 97–102
- Tondreau AM, Atienza CCH, Weller KJ, Nye SA, Lewis KM, Delis JGP, Chirik PJ. *Science*, 2012, 335: 567–570
- Markó IE, Stérin S, Buisine O, Mignani G, Branlard P, Tinant B, Declercq JP. *Science*, 2002, 298: 204–206
- Xi Y, Hartwig JF. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 12758–12772
- Vanable EP, Kennemur JL, Joyce LA, Ruck RT, Schultz DM, Hull KL. *J Am Chem Soc*, 2019, 141: 739–742
- Lepori C, Hannedouche J. *Synthesis*, 2016, 49: 1158–1167
- Liu Y, Wang Z, Ding K. *Acta Chim Sin*, 2012, 70: 1464–1470 [刘龔, 王正, 丁奎岭. 化学学报, 2012, 70: 1464–1470]
- Zhang Q, Liu A, Yu H, Fu Y. *Acta Chim Sin*, 2018, 76: 113–120 [张琪, 刘奥, 于海珠, 傅尧. 化学学报, 2018, 76: 113–120]
- Hayden AE, Houk KN. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 4084–4089
- Yang J, Rérat A, Lim YJ, Gosmini C, Yoshikai N. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 2449–2453
- Willis MC. *Chem Rev*, 2010, 110: 725–748
- Phan DHT, Kim B, Dong VM. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 15608–15609
- Muller TE, Hultzsche KC, Yus M, Foubelo F, Tada M. *Chem Rev*, 2008, 108: 3795–3892
- Shi R, Zhang Z, Hu X. *Acc Chem Res*, 2019, 52: 1471–1483
- Kitamura M, Tsukamoto M, Bessho Y, Yoshimura M, Kobs U, Widhalm M, Noyori R. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 6649–6667
- Park JW, Kou KGM, Kim DK, Dong VM. *Chem Sci*, 2015, 6: 4479–4483
- Qi X, Li Y, Bai R, Lan Y. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 2799–2808
- Torrent M, Solà M, Frenking G. *Chem Rev*, 2000, 100: 439–494
- Frisch MJ, Trucks GW, Schlegel HB, et al. Gaussian 09. Revision D.01. Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2013. The full author list is shown in Supporting Information online
- Becke AD. *J Chem Phys*, 1993, 98: 5648–5652
- Lee C, Yang W, Parr RG. *Phys Rev B*, 1988, 37: 785–789
- Peverati R, Truhlar DG. *Phys Chem Chem Phys*, 2012, 14: 16187–16191
- Peverati R, Truhlar DG. *J Phys Chem Lett*, 2011, 3: 117–124
- Dolg M, Wedig U, Stoll H, Preuss H. *J Chem Phys*, 1987, 86: 866–872
- Marenich AV, Cramer CJ, Truhlar DG. *J Phys Chem B*, 2009, 113: 6378–6396
- Zeng Z, Zhang T, Yue X, Zhang H, Bai R, Lan Y. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 736–742 [曾珍, 张涛, 岳小雨, 张华, 白若鹏, 蓝宇. 中国科学: 化学, 2018, 48: 736–742]
- Luo X, Li Y, Qi X, Zhu L, Chen C, Lan Y. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 341–349 [罗小玲, 李英姿, 戚孝天, 朱磊, 陈昌国, 蓝宇. 中国科学: 化学, 2017, 47: 341–349]
- Luo X, Bai R, Liu S, Shan C, Chen C, Lan Y. *J Org Chem*, 2016, 81: 2320–2326
- Legault CY. CYLView, 1.0b. Sherbrooke: Université de Sherbrooke, 2009

Mechanism of rhodium catalyzed desymmetrization by hydroacylation: a DFT study

Xiaoling Luo¹, Ju Peng¹, Song Liu², Kangbao Zhong², Tao Zhang², Rong Chen¹, Yu Lan^{2*}

¹ Chongqing Key Laboratory of Inorganic Functional Materials, College of Chemistry, Chongqing Normal University, Chongqing 401331, China

² Chongqing Key Laboratory of Theoretical and Computational Chemistry, School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China

*Corresponding author (email: lanyu@cqu.edu.cn)

Abstract: Density functional theory (DFT) calculations were employed to investigate the mechanism and the chemoselectivity of Rh(I)-catalyzed desymmetrization of prochiral by hydroacylation. Detailed calculations show that the hydroacylation reaction occurs through C–H bond activation, allyl migratory insertion, β -H elimination, another allyl migratory insertion into Rh–H bond and reductive elimination. Theoretical calculations indicated that the rate-limiting step of the hydroacylation reaction is the final reductive elimination, while the enantioselectivity of this reaction is determined by the first allyl migratory insertion step. The mechanism of the carboacylation, which is the side reaction for the hydroacylation reaction, was also calculated. The theoretical investigations indicated that the hydroacylation is more favorable than carboacylation, which is agreement with the experimental results. The NCI analysis was introduced to study the chemoselectivity of this hydroacylation reaction. The calculated results suggested that the large steric repulsion between (*R*)-DTBM-MeOBIPHEP ligand and substrate make the carboacylation difficult to occur, while the carboacylation becomes favorable with BzDPPB as ligand. It can be concluded that the chemoselectivity of this desymmetrization and hydroacylation reaction is controlled by the steric repulsion between the ligand and the substrate.

Keywords: hydroacylation, desymmetrization, DFT calculation, carboacylation, steric repulsion

doi: [10.1360/SSC-2019-0051](https://doi.org/10.1360/SSC-2019-0051)