南京大学通过新策略实现镍催化的烯烃远程不对称氢芳基化

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/16563.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

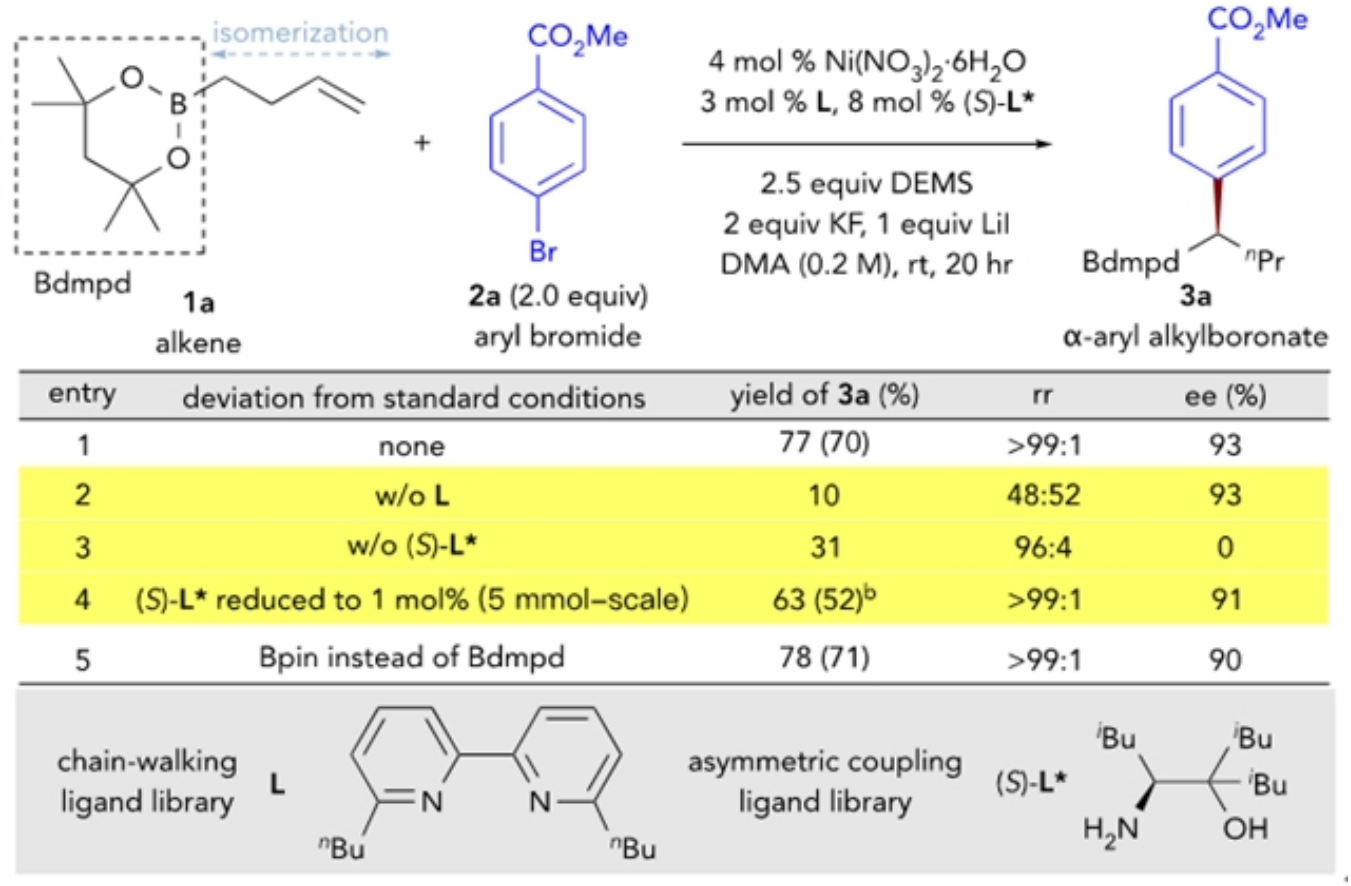
南京大学通过新策略实现镍催化的烯烃远程不对称氢芳基化。近日，南京大学朱少林和梁勇课题组合作，通过发展的新型配体接力催化策略，在温和条件下高效实现了镍氢催化的不对称远程氢官能团化反应。

2021年11月11日，该研究以A relay catalysis strategy for enantioselective nickel-catalyzed migratory hydroarylation forming chiral α -aryl alkylboronates为题，发表在Chem上。

过渡金属催化极大促进了合成化学的发展，其中配体在过渡金属催化的反应中起到很关键的作用。传统的单金属/单配体催化策略对配体结构和功能要求较高，该单一配体需能有效促进催化循环中的每一步，导致配体设计，特别是手性配体的结构设计难度较高。我们设想在整个反应催化过程中可否使用两个或多个配体，利用多个配体和中心金属的动态离解/配位原理，每个配体只需促进催化循环中特定的步骤，通过配体的动态交换实现接力催化，这样一来就会大大简化单个配体的结构和功能（图1A）。将多配体接力催化策略应用到我们前期发展的镍氢催化体系中，针对挑战性的远程C(sp3) – H键不对称官能团化难题（图1B），在体系中同时加入非手性的迁移异构化配体和手性的不对称偶联配体，其中非手性配体只需负责促进烯烃异构化（chain-walking）而手性配体只需负责促进不对称偶联（asymmetric coupling），通过简单配体的组合，高效解决烯烃远程C(sp3) – H键不对称官能团化过程中挑战性的多重选择性问题（图1C）。以芳基化为例，利用该策略可以极大简化配体的设计和合成，提高单一配体的催化效率，实现高区域和对映选择性的转化（图1D）。南京大学梁勇团队通过DFT计算为该工作提供理论支持。

图1 概念：多配体接力策略促进的过渡金属催化

作者以碳链远程含硼酸酯官能团的烯烃为原料，芳基溴为偶联试剂，在镍催化剂、链迁移非手性配体L和新型手性氨基醇配体L*的共同作用下，能够以优秀的区域选择性和对映选择性得到目标产物α-芳基烷基硼酸酯（图2，entry 1）。不加非手性配体L，则反应区域选择性差，目标产物收率低（entry 2）；不加手性配体L*，虽然区域选择性较好，但是目标产物收率低且无对映选择性（entry 3）。值的注意的是，在放大实验（5mmol级）中，手性配体L*降到1mol%时，反应仍能以中等的收率，优秀的区域选择性和对映选择性得到目标产物（entry 4）。



entry	deviation from standard conditions	yield of **3a** (%)	rr	ee (%)
1	none	77 (70)	>99:1	93
2	w/o **L**	10	48:52	93
3	w/o (*S*)-**L***	31	96:4	0
4	(*S*)-**L*** reduced to 1 mol% (5 mmol–scale)	63 (52)[b]	>99:1	91
5	Bpin instead of Bdmpd	78 (71)	>99:1	90

图2：反应条件筛选

确定最佳反应条件后，作者对反应底物范围进行了考察（图3）。在烯烃方面，烯烃的位置、顺反构型均对反应无明显影响，即使硼酸酯基团和碳碳双键之间相距8个碳原子，反应仍能顺利得到产物（图3A）。芳基偶联试剂方面，芳基溴芳环上带有拉电子或供电子基团均可以顺利进行反应，酯基、醚键、氰基、磺酰基、磺酰胺基、酮羰基、（拟）卤素等官能团均可兼容（图3B）。

图3：远程不对称氢芳基化底物拓展

该反应具有较好的潜在应用价值（图4）。反应本身可以顺利进行克级放大得到手性含硼化合物，得到的高附加值中间体可以按照已有文献的方法进行系列构型保持的衍生化和转化为其它合成子（图4A）。该策略可以快速制备生物活性分子的类似物（图4B）。该方法还可以用来转化石化产业中得到的低附加值的同碳烯烃异构体混合物，可以将其归一性转化为单一的手性产物（图4C）。

图4：反应应用

作者随后通过动力学实验、竞争实验、氘代实验、自由基抑制实验与DFT计算对反应机理进行了研究，提出以下反应机理（图5）：镍催化剂在硅氢和碱的作用下，原位同时生成Ni(I)H (I)和Ni(II)H (I)，在非手性配体L辅助下，二价镍氢LNi(II)H (I)优先对烯烃(1)进行加成，通过快速的β-H消除/迁移插入过程迭代实现烯烃的异构得到碳链上不同位置的系列烷基镍中间体（II, III, …），其中硼酸酯α-位二价烷基镍中间体(III)，经过配体交换和转金属过程得到硼酸酯α-位一价烷基镍中间体(V)，接着在手性配体L*帮助下(R)构型硼酸酯α-位一价烷基镍中间体优先对芳基卤化物(2)进行选择性氧化加成，(VI)还原消除得到高区域选择性和高对映选择性的目标产物3，最后镍物种(VII)在硅氢和碱的作用下再生镍氢，继续参与反应循环。

图5：反应机理推测

南京大学朱少林和梁勇课题组合作，通过发展的新型配体接力催化策略，在温和条件下高效实现了镍氢催化的不对称远程氢官能团化反应。该策略通过组合两个简单配体，两个配体各自在不同的步骤发挥自己的优势，相互接力且互不干扰，体现了团结就是力量的反应精神，有效地简化了单一配体的设计和合成，同时提高了反应的选择性和效率。作者相信该策略将对过渡金属催化的多步接力催化，特别是其中的不对称转化提供新的设计思路。（来源：科学网）

相关论文信息：https://doi.org/10.1016/j.chempr.2021.10.015

作者：朱少林等 来源：《化学》

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发