

镍催化烯烃的不对称交叉加氢二聚反应

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/28183.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！

镍催化烯烃的不对称交叉加氢二聚反应。 2024年7月11日，南方科技大学舒伟课题组在Nature Synthesis期刊上发表了一篇题为Enantioselective Alkyl – Alkyl Coupling by Ni-Catalysed Asymmetric Cross-Hydrodimerization of Alkenes的研究成果。

该成果报道了镍催化烯酰胺和非活化烯烃的不对称交叉加氢二聚反应，高效地对映选择性构建烷基-烷基键（Csp³-Csp³）。论文通讯作者是舒伟研究员；第一作者是南方科技大学化学系2019级博士生杨鹏飞，2023级硕士生赵涵同为论文的共同第一作者。

与烷基-烷基（Csp³-Csp³）相连的饱和碳手性中心是有机分子的主要组成部分之一，广泛存在于各种活性分子和功能材料中。在目标化合物中引入sp³杂化碳中心可以避免分子的扁平结构，改变分子的空间构象，进而影响分子的理化性质，从而影响分子的活性和功能。研究表明，有机小分子的成药性和其饱和度成正相关。因此，发展高效构建含有Csp³-Csp³键的饱和立体中心一直是化学家们关注的重要研究方向。

金属催化的不对称Csp³-Csp³键偶联是构建这一关键结构的最有效方法之一。其中，过渡金属催化烷基亲电试剂和烷基亲核试剂的不对称交叉偶联反应是构建具有Csp³-Csp³键的饱和立体中心的最直接和经典的反应模式。在过去几十年里，Grege C. Fu，傅尧及其他团队在镍催化烷基亲电试剂和烷基金属试剂的不对称交叉偶联构建不对称Csp³-Csp³键反应进行了深入研究。然而，当量烷基金属试剂的使用限制了该策略的广泛应用。近年来，Gorge C. Fu和国内外多个课题组使用烯烃作为潜亲核试剂代替烷基金属试剂与烷基亲电试剂发生不对称交叉偶联反应，可以高效地构建不对称Csp³-Csp³键。2023年，该课题组首次实现了镍催化两种烷基亲电试剂通过不对称交叉还原偶联构建不对称Csp³-Csp³键的反应模式（Sci. Adv. 2023, 9, eadg9898）。以上三种反应模式均需要使用当量的烷基亲电试剂。因此，发展新的偶联反应模式来实现无需烷基亲电试剂的不对称Csp³-Csp³键构建具有重要意义。

近日，南方科技大学舒伟课题组首次报道了镍催化烯烃的区域选择性和对映选择性交叉二聚实现Csp³-Csp³不对称构建，建立了一种新的不对称Csp³-Csp³成键模式（Nat. Synth. 2024, 3, doi: 10.1038/s44160-024-00609-2）。值得一提的是，该反应在还原剂和氧化剂的共同存在下进行，烯烃成为对映选择性构建Csp³-Csp³键的唯一前体，该反应具有优异的化学选择性、头对尾的区域选择性和对映选择性，为具有Csp³-Csp³键的饱和碳手性中心的高效构建提供了新的反应策略（图1）。

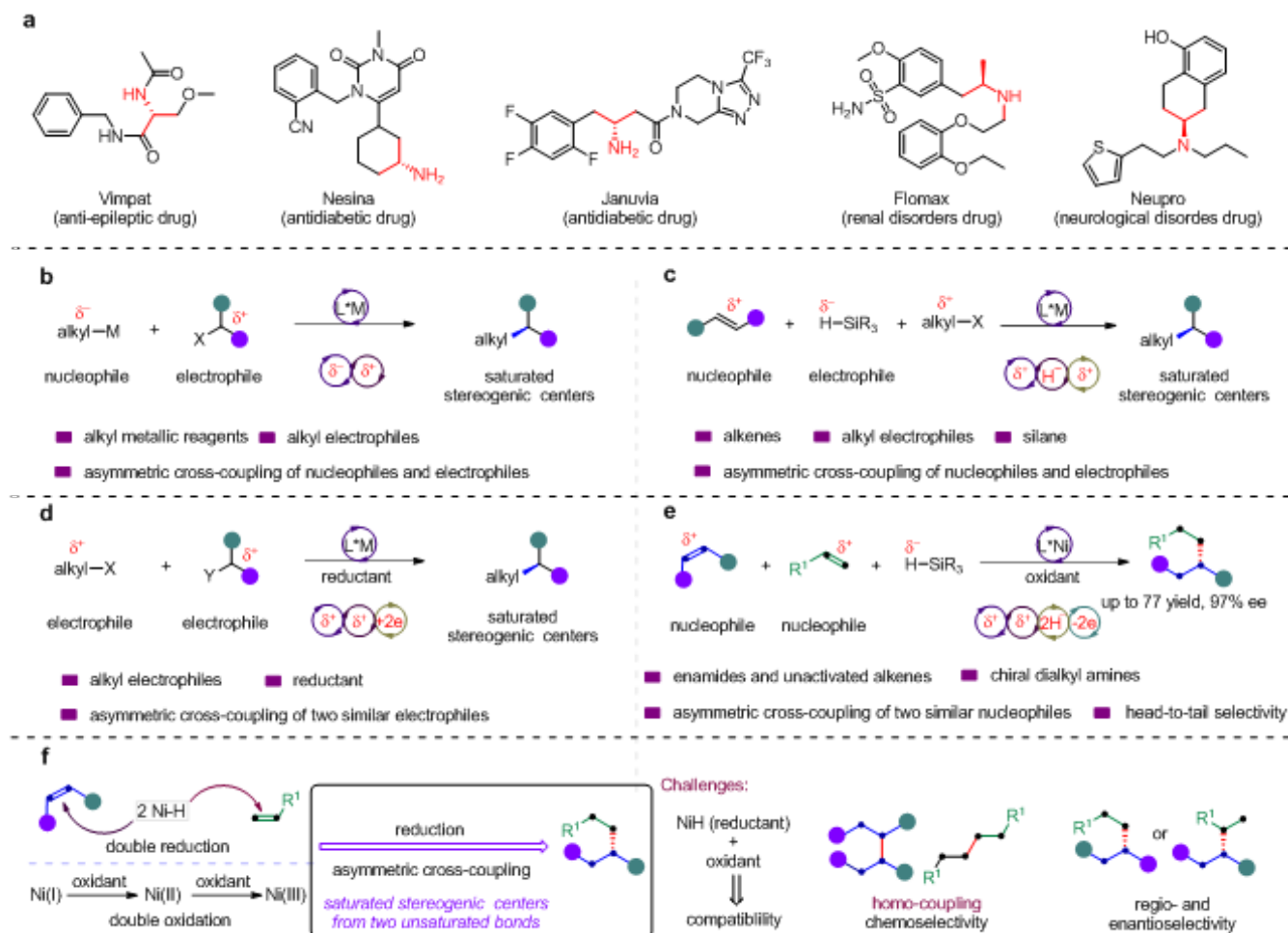


图1：背景介绍。

首先，作者对非活化烯烃的底物范围进行了探索，带有卤素、硫醚、酰基、氰基、羟基以及氨基等官能团的非活化烯烃均能够很好的兼容（3a-4e）。此外，非活化内烯以及环状烯烃也能够很好的在反应中适用（4f-4h）。

在相同的反应体系下，作者对烯酰胺进行了底物拓展。芳基、烷基以及不含N-H的烯酰胺（5a-5l）均能够在反应中适用。此外，内烯（6a-6e）也可以很好的在反应中兼容（图2）。

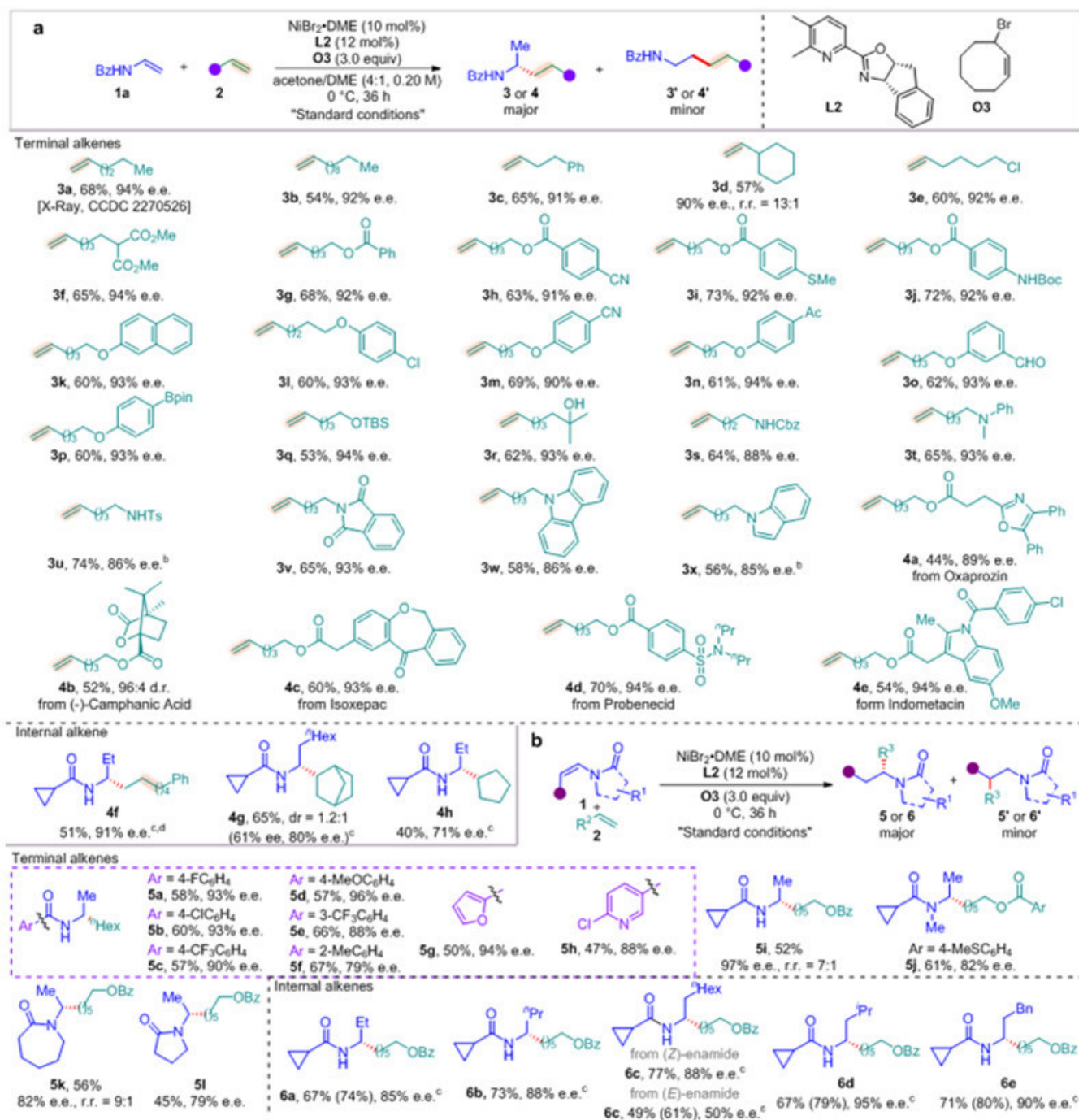


图2：底物拓展。

接下来，作者对反应机理进行了探索。首先开展了一系列氘代实验，结果表明镍氢插入烯酰胺形成烷基镍物种的过程是不可逆的，且可能是手性控制步骤，而镍氢对非活化烯烃的插入是可逆的。正的非线性效应结果表明可能形成了低活性的杂手性催化剂。通过动力学实验研究，证明烯酰胺与催化剂可能参与了反应的决速步（图3）。

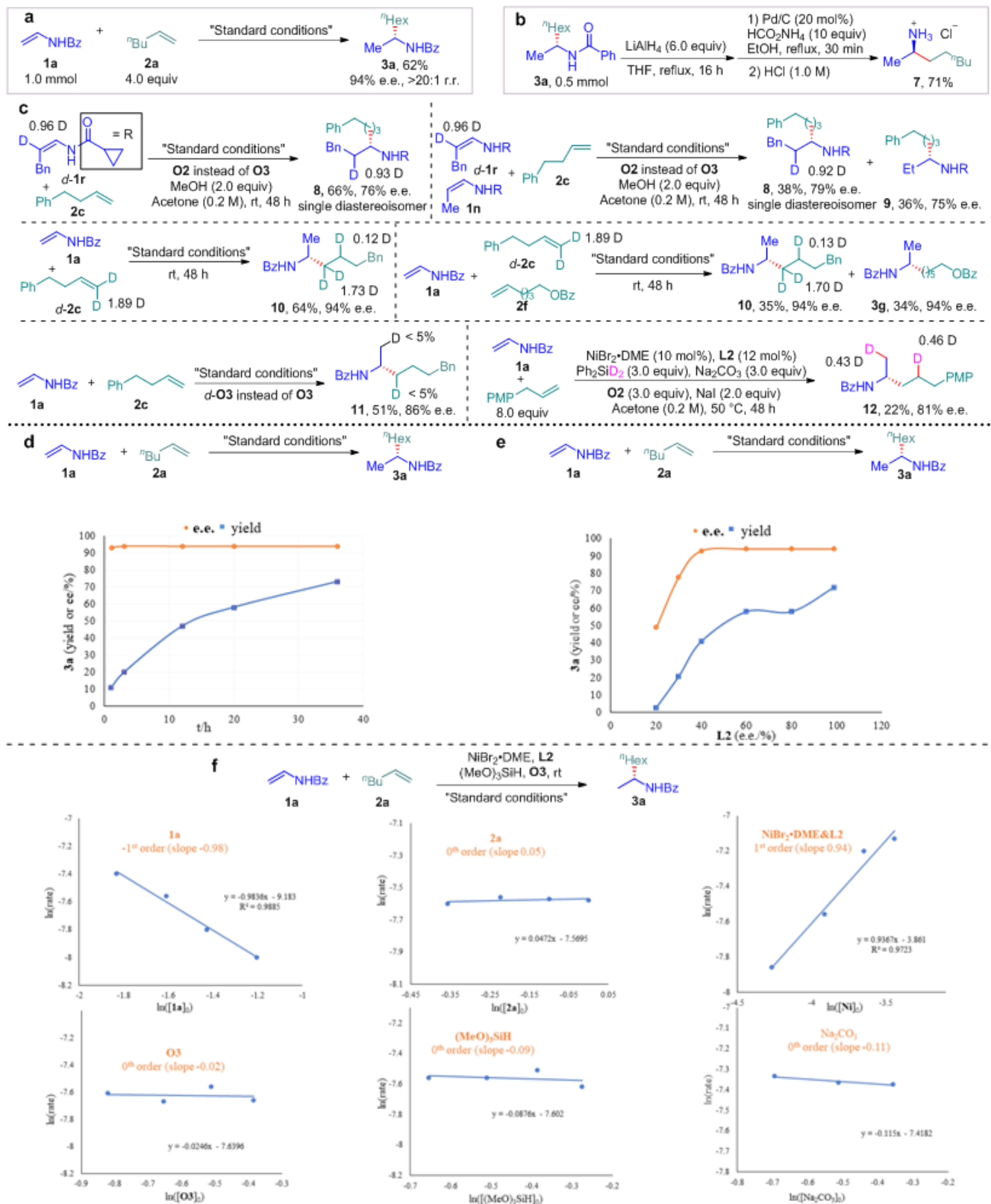


图3：机理研究。

作者提出以下两种可能的反应历程：1)在硅烷和碱的存在下，NiII物种 (A) 转化为NiII-H，然后对烯酰胺迁移插入，形成烷基镍物种 (C)。C在硅烷与碱的作用下形成烷基镍氢中间体 (D)

。D选择性对非活化烯烃2迁移插入，形成二烷基镍（E）。E被烯丙基溴（O3）单电子氧化为NiII中间体，最后还原消除得到目标产物以及NiI物种（G），G被氧化为NiII(A)完成催化循环；2）NiI(H)与硅烷反应首先生成镍氢物种（I），I被烯丙基溴氧化为中间体C。C在碱的存在下与硅烷生成烷基镍氢中间体D，并选择性插入非活化烯烃2形成二烷基镍物种E。E与烯丙基溴单电子氧化生成NiIII中间体F，经过还原消除得到最终产物和NiI结束催化循环（图4）。

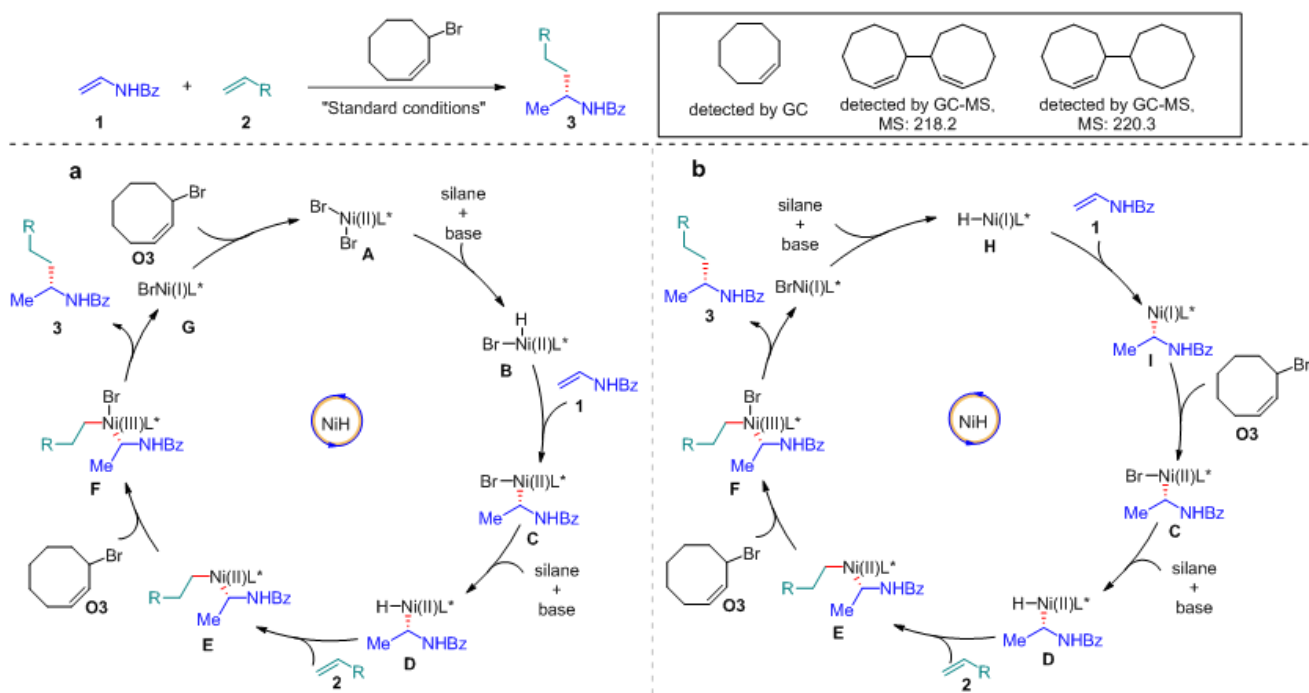


图4：可能的反应机理。

综上，南方科技大学舒伟课题组发展了一种不对称构建Csp³-Csp³键的新反应模式，首次实现镍催化不同烯烃的化学选择性、区域选择性和对映选择性交叉偶联。该反应无需使用烷基亲电试剂，使用烯烃作为构建不对称Csp³-Csp³键的唯一原料，在氧化还原条件下实现烯烃头对尾的Csp³-Csp³键的高效构建，为Csp³-Csp³不对称偶联提供了一种新的反应途径。

上述研究得到国家自然科学基金（22171127, 21971101, 22371115），广东省基础与应用基础研究基金项目（2022A1515011806），广东省教育厅（2022JGXM054），广东省珠江人才计划（2019QN01Y261），深圳市科技创新委员会（JCYJ20220530114606013, JCYJ20230807093522044），以及广东省催化重点实验室（2020B121201002）等项目的大力支持。（来源：科学网）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s44160-024-00609-2>

作者：舒伟等 来源：《自然-合成》

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](https://www.iikx.com)转发