锰催化有机硼酸对 α,β -不饱和酰胺的氢化芳/烯基化反应

刘 婷 王从洋*

(中国科学院化学研究所 北京 100190)

Manganese-Catalyzed Hydroarylation and Hydroalkenylation of α,β -Unsaturated Amides with Organoboronic Acids

Liu, Ting Wang, Congyang*

(Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

锰作为地壳中含量第三丰富的过渡金属,具有价格便宜、毒性较低、生物相容性较好等优点^[1]。锰广泛存在于各种生物酶中,在有机合成中也有着重要的发展前景。最近几年,锰(I)催化反应研究获得了越来越多的关注,在惰性 $C(sp^2)-H$ 键活化^[2]、极性不饱和键氢化^[3]、醇脱氢偶联^[4]以及不饱和键硅氢化^[5]等方面取得较大进展,成为过渡金属催化领域的新兴研究方向之一。

尽管如此,锰(I)催化中有机锰物种(C-Mn)的基本反应性仍亟待探索。例如,相对于Pd、Rh等过渡金属而言,有机锰物种与烯烃底物迁移插入的基元步骤研究较少。自1987年以来,Nicholson、Main和Woodgate等发现当量的锰杂五元环在 $Me_3N^+O^-$ 或者 Li_2PdCl_4 的存在下可以实现对活化烯烃如 α,β -不饱和酮/酯/腈的加成^[6](Scheme 1a)。2014年,王从洋-陈辉课题组通过采用锰碱协同催化体系 $[MnBr(CO)_5/Cy_2NH]$ 实现了锰催化的芳烃 C-H 键对 α,β -不饱和酯/酮的氢化芳基化反应^[7a]。随后,宋毛平-龚军芳课题组报道了锰催化 C-H 键与马来酰亚胺的氢化芳基化反应^[7b](Scheme 1b)。相对于上述反应中的螯合芳基锰物种,非螯合的有机锰物种在加压条件下与活化烯烃可能发生 CO 配体的迁移插入副反应^[8](Scheme 1a)。另一方面,有机锰物种对活化烯烃的加成反应往往集中于 α,β -不饱和酮、酯和腈化合物,烯烃底物的适用范围仍需扩展。

最近,在前期发展的锰催化芳基硼酸对 1,3-二炔选择性氢化芳基化反应的基础上^[9],南京大学化学化工学院谢劲课题组成功实现了锰催化芳/烯基硼酸对 α,β -不饱和酰胺的氢化芳/烯基化反应^[10](Scheme 1c),这是第一例锰催化烯基硼酸参与的 C-C 键构建反应。

(a) Stoichiometric reactions of $R-Mn(CO)_n$ with activated alkenes: Nicholson, Main, Woodgate et al.

(b) Mn(I)-catalyzed hydroarylation of unsaturated carbonyls via C-H activation: Wang & Chen, Song & Gong et al.

(c) Mn(I)-catalyzed hydrofunctionalization of unsaturated amides with $RB(OH)_2$: Xie et al.

图式 1 锰参与的烯烃氢化官能团化反应

Scheme 1 Manganese-mediated hydrofunctionalization of alkenes

为了理解芳基锰(I)中间体的反应活性,作者通过密度泛函理论(DFT)计算对比了一系列 $Ph-M$ 物种的 Δf 值,结果显示 $Ph-Pd^{II}Cl$ 的 Δf 值为正值而相应的 $Ph-Rh^{III}Cl_2$ 和 $Ph-Mn^I(CO)_5$ 为负值(图 1)。作者推断 $Ph-Mn^I(CO)_5$ 的反应性和 $Ph-Rh^{III}Cl_2$ 较为相似,缺电子的烯烃可以满足

* Corresponding author. E-mail: wangcy@iccas.ac.cn. Published online July 1, 2020.

其碳锰化过程中对电性的要求. 因此, 作者研究了芳基硼酸对 α,β -不饱和酰胺在羰基锰(I)催化下的氢化芳基化反应(Scheme 2), 实验结果证实了他们的推测. 锰催化剂前体 $\text{Mn}_2(\text{CO})_8\text{Br}_2$ 比 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 更有效地提高了反应的产率, 推测原因可能为: 相对于 $\text{MnBr}(\text{CO})_5$ 中的 CO 配体解离, $\text{Mn}_2(\text{CO})_8\text{Br}_2$ 在该反应条件下比较容易分解成单核的活性锰催化物种(见后面机理部分).

图1 不同 Ph-M 物种反应性的 DFT 计算结果

Figure 1 DFT calculations on reactivity of Ph-M intermediates

图式2 锰催化 α,β -不饱和酰胺氢化芳基化反应的底物范围

Scheme 2 Substrate scope of Mn-catalyzed hydroarylation of α,β -unsaturated amides

作者进一步研究了锰催化烯基硼酸对 α,β -不饱和酰胺的氢化烯基化反应. 实验发现, 当用 K_2CO_3 代替氢化芳基化反应条件中的 CsF 时该反应可以以优异的产率得到预期的氢化烯基化产物. 在此最优的反应条件下, 作者探索了该反应的底物适用范围(Scheme 3). 结果表明, 该反应对于 α,β -不饱和酰胺和烯基硼酸都具有优异的官能团兼容性. *N*-芳基或者烷基取代的伯/仲/叔不饱和酰胺以及含复杂结构的不饱和酰胺都可以很好的参与反应. α,β -不饱和酰胺和烯基硼酸中的烯烃双键部分可以容忍不同类型的取代模式, 并均能以中等到优秀的产率生成相应的氢化烯基化产物. 值得注意的是, α,β -不饱和羧酸和腈在该反应条件下只能得到少量的氢化烯基化产物, 说明酰胺基团不只是活化了烯烃底物还可能在反应中发挥了其他重要作用. 另外, 该反应生成的 β -烯基化酰胺产物可在一定条件下转化为五元环或者六元环的内酰胺化合物.

图式3 锰催化 α,β -不饱和酰胺氢化烯基化反应的底物范围

Scheme 3 Substrate scope of Mn-catalyzed hydroalkenylation of α,β -unsaturated amides

作者提出的可能反应机制如 Scheme 4 所示. 双核锰催化剂前体 $\text{Mn}_2(\text{CO})_8\text{Br}_2$ 首先裂解为单核的 16 电子锰物种 **Mn-1**, 其中的阴离子配体 X 未定. **Mn-1** 与芳基硼酸在碱的作用下发生转金属^[9,11]生成芳基锰中间体 **Mn-2**. α,β -不饱和酰胺与 **Mn-2** 配位并在酰胺基团的辅助下插入 Ar—Mn 键生成中间体 **Mn-4**, 随后其发生 C—Mn 键的质子化脱去产物 **3** 同时再生 **Mn-1** 进入下一轮锰催化循环. 另外, 自由基机制目前尚无法完全排除.

总之, 谢劲课题组发展了首例锰催化的芳/烯基硼酸对 α,β -不饱和酰胺的氢化芳/烯基化反应, 成功合成了一系列 β -芳/烯基酰胺产物. 该反应具有原料易得、官能团兼容性好及操作简便等优点, 这是首次利用烯基硼酸

图式 4 推测的反应机理

Scheme 4 A proposed reaction mechanism

实现锰催化 C—C 键的构建反应。

References

- [1] Gandeepan, P.; Muller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192.
- [2] Hu, Y.; Zhou, B.; Wang, C. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 816.
- [3] (a) Zhang, L.; Tang, Y.; Han, Z.; Ding, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 4973.
- (b) Wang, Y.; Zhu, L.; Shao, Z.; Li, G.; Lan, Y.; Liu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17337.
- (c) Wang, Z.; Chen, L.; Mao, G.; Wang, C. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31*, 3193.
- [4] Kallmeier, F.; Kempe, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 46.
- [5] (a) Yang, X.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 923.
- (b) Yang, X.; Wang, C. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36*, 1047.
- (c) Liang, H.; Ji, Y.-X.; Wang, R.-H.; Zhang, Z.-H.; Zhang, B. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2750.
- [6] (a) Gommans, L. H. P.; Main, L.; Nicholson, B. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 761.
- (b) Cambie, R. C.; Metzler, M. R.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *398*, C22.
- (c) Depree, G. J.; Main, L.; Nicholson, B. K. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *551*, 281.
- [7] (a) Zhou, B.; Ma, P.; Chen, H.; Wang, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14558.
- (b) Liu, S.-L.; Li, Y.; Guo, J.-R.; Yang, G.-C.; Li, X.-H.; Gong, J.-F.; Song, M.-P. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4042.
- [8] DeShong, P.; Sidler, D. R.; Rybczynski, P. J.; Slough, G. A.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2575.
- [9] Yan, Z.; Yuan, X.-A.; Zhao, Y.; Zhu, C.; Xie, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12906.
- [10] Wang, D.; Dong, J.; Fan, W.; Yuan, X.-A.; Han, J.; Xie, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8430.
- [11] Liu, T.; Hu, Y.; Yang, Y.; Wang, C. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 749.

(Li, L.)