镍催化的轴手性联芳基化合物不对称电化学合成

蒋洋叶 曾程初*

(北京工业大学生命科学与生物工程学院 北京 100124)

Enantioselective Ni-Catalyzed Electrochemical Synthesis of Biaryl Atropisomers

Jiang, Yangye Zeng, Chengchu*

(College of Life Science & Bioengineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124)

轴手性联芳基化合物是有机配体、有机催化剂、天然产物和药物分子的核心骨架, 建立方便、高效、可规模化制备该类化合物的方法十分重要。

联芳基化合物的合成可通过芳基卤化物与芳基金属化合物的交叉偶联反应^[1](Scheme 1a)或2-萘酚的不对称氧化偶联反应^[2](Scheme 1b)等途径来实现。在第一种方法中, 由于原料芳基金属化合物需要预先由芳基卤化物与金属反应来制备, 因此, 芳基卤代物的直接还原偶联的方法更为简洁、高效。目前, 以锰、锌或镁粉为还原剂, 镍为催化剂的芳基卤化物的还原偶联已有大量的报道, 但对映选择性合成的例子比较少, 仅仅在2010年有一篇基于手性1,1'-联二萘酚(BINOL)的单齿亚磷酸胺配体诱导的镍催化的还原偶联合成轴手性联芳基二醛的报道, 且只获得了中等程度的对映选择性^[4]。另一方面, 虽然2-萘酚的不对称氧化偶联是合成简单BINOLs的有效方法, 但由3-芳基取代的2-萘酚的氧化偶联合成3,3'-二芳基BINOLs优势骨架是极其困难和罕见的。唯一的例子是Katsuki课题组报道的salen(Fe)不对称催化2-萘酚的氧化偶联反应, 但是该反应的*ee*值仅仅介于47%~74%之间^[5]。因此, 发展由镍催化芳基卤化物的还原偶联来合成高对映选择性、多取代的联芳基化合物的方法极其必要。

以电子作为反应试剂, 避免了化学氧化还原剂的使用, 电化学合成作为一种原子经济、绿色环保的合成方法目前正受到人们的关注和重视^[6]。

最近, 中国科学院上海有机化学研究所梅天胜课题组以手性吡啶噻唑啉为配体, 镍为催化剂, 通过芳基溴化物的电化学还原自偶联, 实现了联芳基化合物的对映

选择性合成(Scheme 2)。

(a) Formation of axially chiral Ar-Ar bonds via cross-coupling reaction

(b) Formation of axially chiral Ar-Ar bonds via oxidative coupling reaction

图式1 联芳烃的对映选择性自偶联合成

Scheme 1 Enantioselective biaryl synthesis via homo-coupling

作者以1-溴-2-甲氧基萘和1-溴-2-苄氧基萘为模型底物, 以NiCl₂·glyme为催化剂首先进行了手性配体的筛选, 发现当1-溴-2-苄氧基萘为底物时, Ligand **13**可以获得93% *ee*的偶联产物。在此基础上进一步确定了该反应的最优条件, 当NiCl₂·glyme和Ligand **13**分别为催化剂和配体, 铁为牺牲阳极, 泡沫镍为阴极, NaI/DMF为支持电解质体系, 单室电解槽, 15 °C条件下恒电流电解可以得到分离产率88%, *ee*值为90%的目标产物。

该方法具有很好的官能团耐受性, 芳环上取代基不仅可以是烷基、醚、烯基、硼、酯基和氯原子等, 更为重要的是, 3-芳基取代的溴代萘化合物同样也适用于该方法。作为对比, 也进行了金属Mn为还原剂时相同条件下的偶联反应。结果表明, 电化学还原条件下可以获

* Corresponding author. E-mail: zengcc@bjut.edu.cn. Published online August 3, 2020.

得更好的催化效率和更高的产率。此外,通过催化氢化可以方便地得到无保护基的 BINOLs,同时 *ee* 值保持不变。因此,该电化学还原偶联方法提供了合成 BINOLs 和 3,3'-二芳基 BINOLs 化合物的有效策略。

图式 2 联芳基化合物的不对称有机电化学合成

Scheme 2 Enantioselective biaryl synthesis via organometallic electrochemistry

该反应的机理被认为是: 催化剂 Ni(II) 阴极还原形成的 Ni(0) 先与卤代芳烃发生氧化加成形成芳基 Ni(II) 物种, 再在阴极还原为芳基 Ni(I)。此芳基 Ni(I) 物种与另一分子卤代芳烃发生氧化加成和还原消除形成产物联芳烃, 同时产生 Ni(I) 中间体。最后该 Ni(I) 中间体在阴极被还原为 Ni(0), 从而完成催化循环。

该工作对有机电合成工作者来说具有重要的参考价值。虽然 Jennings 等^[7]在 1976 年首次报道了溴苯的电化学还原偶联, 因电化学特有的优势, 自 2017 年以来, 亲电试剂间的电化学还原交叉偶联再次受到重视。Hansen, Sevov, Fan 和 Bio, Loren 以及 Mei 等课题组^[8]先后报道了镍催化电化学还原偶联形成新的 C—C 键的工作,

但均不涉及对映选择性电化学反应。最近 Reisman 等^[9]实现了第一例烯基卤和苄基卤间的不对称电化学还原交叉偶联反应。

总之, 梅天胜课题组创造性地采用具有不对称结构的手性吡啶噻唑啉配体, 首次实现了镍催化的芳基卤化物的对映选择性还原偶联反应, 高产率和高对映选择性地制备了轴手性的 BINOL 衍生物。该反应在单室电解池中, 15 °C 条件下进行, 操作简单, 为 BINOL 衍生物的对映选择性合成提供了高效、经济的途径, 为金属催化的电化学对映选择性合成提供了理论和实践基础。

References

- [1] Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587.
- [2] Tian, J.-M.; Wang, A.-F.; Yang, J.-S.; Zhao, X.-J.; Tu, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Chen, Z.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 11023.
- [3] Zhang, S.; Liao, G.; Shi, B. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1522 (in Chinese). (张硕, 廖港, 史炳峰, 有机化学, **2019**, *39*, 1522.)
- [4] Chen, W.-W.; Zhao, Q.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1072.
- [5] Egami, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6082.
- [6] (a) Hammerich, O.; Speiser, B. *Organic Electrochemistry: Revised and Expanded*, 5th ed., CRC Press, Boca Raton, FL, USA, **2015**. (b) Yan, M.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 13230.
- [7] Jennings, P. W.; Pillsbury, D. G.; Hall, J. L.; Brice, V. T. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 719.
- [8] (a) Perkins, R. J.; Pedro, D. J.; Hansen, E. C. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3755. (b) Perkins, R. J.; Hughes, A. J.; Weix, D. J.; Hansen, E. C. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, *23*, 1746. (c) Truesdell, B. L.; Hamby, T. B.; Sevov, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5884. (d) Li, H.; Breen, C. P.; Seo, H.; Jamison, T. F.; Fang, Y.; Bio, M. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1338. (e) Koyanagi, T.; Herath, A.; Chong, A.; Ratnikov, M.; Valiere, A.; Chang, J.; Molteni, V.; Loren, J. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 816. (f) Jiao, K.-J.; Liu, D.; Ma, H.-X.; Qiu, H.; Fang, P.; Mei, T.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 6520.
- [9] DeLano, T. J.; Reisman, S. E. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6751.

(Li, L.)