

镍催化非活化烯烃的三组分不对称氟烷基芳基化反应

魏红 阴国印*

(武汉大学高等研究院 武汉 430072)

Nickel-Catalyzed Three-Component Asymmetric Fluoroalkylarylation of Unactivated Olefins

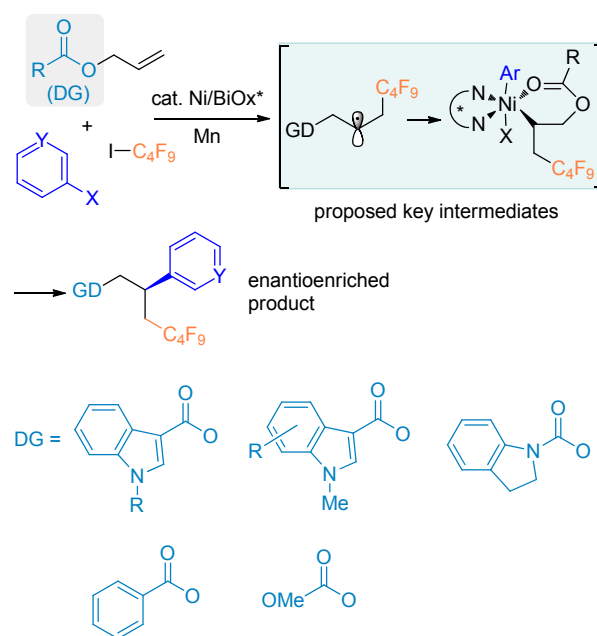
Wei, Hong Yin, Guoyin*

(Institute for Advanced Studies, Wuhan University, Wuhan 430072)

过渡金属催化的烯烃双官能团化可以一步形成两个化学键,是快速构建复杂结构单元的有效方法之一^[1].近年来,过渡金属催化烯烃的三组分双官能团化的研究在合成领域受到了较大关注^[2].由于非活化烯烃具有低反应性、低极化率和 β -H消除的趋势高等特点,目前其不对称转化主要局限于分子内双组分反应.三组分的烯烃双官能团化的反应主要是自由基参与的乙烯基芳烃的不对称官能团化,其中的关键是手性过渡金属催化剂捕获苄基自由基^[3].然而,该不对称自由基方案不适用于非活化烯烃,可能是由于从非活化烯烃产生的烷基自由基缺乏共振稳定作用而更加活泼.因此,实现分子间非活性烯烃的对映选择性的控制仍是该领域最重要的挑战之一.

还原体系下金属镍催化的三组分烯烃双官能团化反应的发展,极大地拓展了该领域的范围^[4].2018年,东华大学先进低维材料中心储玲玲课题组通过利用弱相互作用导向的策略,实现了镍催化的非活化烯烃的三组分碳酰化反应^[5].该方法先将自由基加成到烯烃形成烷基自由基,随后被酰基镍络合物捕获,一步高效构建两个相邻的C—C键.作者发现优异的区域选择性和化学选择性的关键是烯烃底物的弱螯合基团的存在,但尚无法控制其对映选择性.在此基础上,作者设想使用手性配体,同时利用导向基团与镍物种之间的弱配位效应,来调控自由基与镍结合的立体化学,从而实现分子间三组分非活化烯烃的催化对映选择性控制(Scheme 1)^[6].

通过尝试多种具有不同导向基团的非活化烯烃底物以及手性配体,作者最终确定烯丙基酯为非活化烯烃

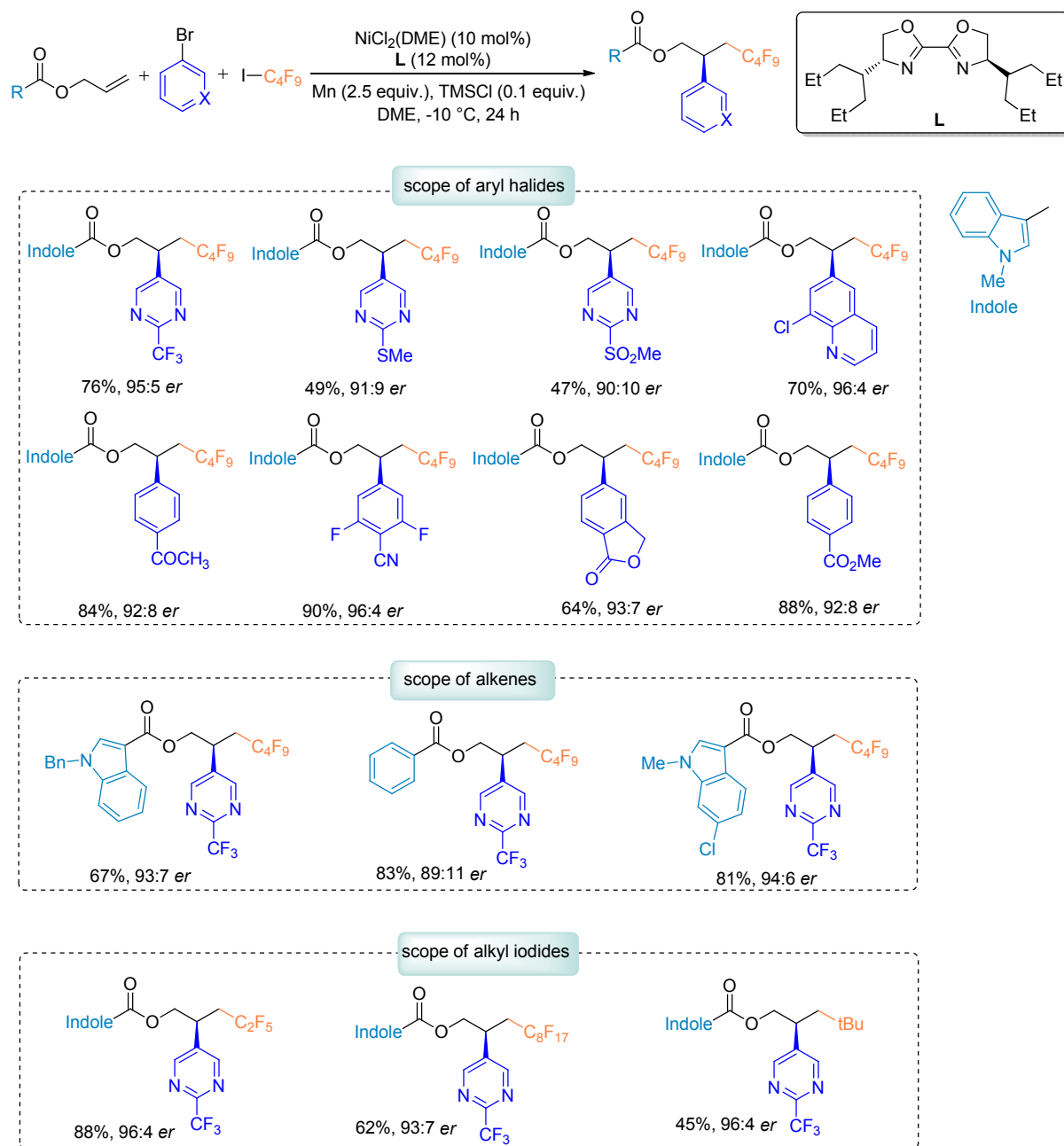


图式1 镍催化三组分非活化烯烃的不对称氟烷基芳基化
Scheme 1 Nickel-catalyzed three-component asymmetric fluoroalkylarylation of unactivated olefins

底物,因为其羰基上的氧原子可以与镍物种相互作用形成一个六元螯合环.碳酸酯、氨基甲酸酯和苯甲酸酯等几种侧链导向基团也可以略低的 er 值得到三组分偶联产物.手性噁唑啉(BiOx)为最优配体骨架,并进一步对配体的取代基进行了考察,发现含烷基链较长的BiOx配体,具有较高的产率和对映选择性.

作者对底物拓展的研究表明,该反应具有较好的底物普适性(Scheme 2).一系列杂芳基、芳基溴化物均能以较好的收率和对映选择性生成相应的手性产物.三氟

* Corresponding author. E-mail: yinguoyin@whu.edu.cn. Published online August 5, 2020.



图式 2 底物范围考察
Scheme 2 Representative substrates scope

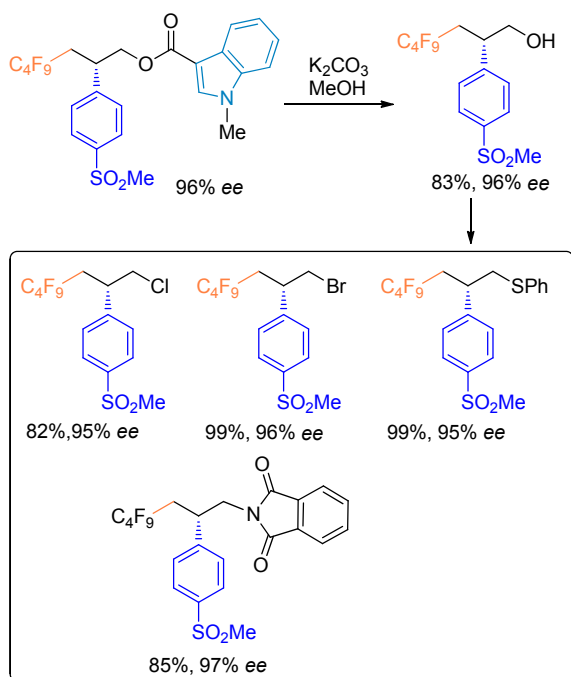
甲基、硫醚、砜基、氰基、酮和酯等重要官能团都能很好的兼容。值得注意的是，咪唑和吡啶中的邻位取代基对高对映选择性的控制至关重要，原因可能是邻位取代基阻止了镍和杂环氮原子之间的配位。此外，该体系还具有出色的化学选择性，当使用同时含有氯、溴原子的杂芳烃时，对碳溴键具有专一反应性。

多种全氟烷基碘化物均可作为碳自由基的前体，以中等至高产率和较高的对映选择性获得相应产物。随着氟烷基碳键的延长(从 C₂ 到 C₁₀)，反应效率小幅度下降，推测是由于较大的全氟烷基碘在体系中的溶解度较低。

此外，叔烷基碘也可以用作碳自由基前体。

另外，将该反应扩大到克级规模时仍然能够得到同等级的收率和对映选择性，充分证明了该反应的实用性。产物中的酯基容易裂解为没有外消旋化的 γ -氟代烷基醇，选择手性醇化合物进行转化，得到光学纯的几种相应的有机合成通用中间体(Scheme 3)，这些手性含氟烷基中间体可应用于药物和农用化学品领域。

综上所述，储玲玲课题组通过螯合作用辅助，首次实现了镍催化非活化烯烃的三组分的不对称 1,2-双官能团化反应。该方案提供了一种从简单易得的起始材料出



图式 3 产物的衍生化

Scheme 3 Derivatization of the product

发, 高效构建具有优异对映选择性的一系列手性 β -氟烷基芳基烷烃的方法. 这一导向基团辅助的自由基策略也为实现非活化烯烃的多组分不对称转化提供了新的思路, 必将产生重大影响.

References

- [1] (a) Dhungana, R. K.; KC, S.; Basnet, P.; Giri, R. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1.
(b) Li, Y.; Wu, D.; Cheng, H.-G.; Yin, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 7990.
- [2] (a) Tu, H.; Zhu, S.; Qing, F.; Chu, L. *Synthesis* **2020**, *52*, 1346.
(b) Joseph, D.; Apolinar, O.; Kang, T.; Tran, V. T.; Engle, K. M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4287.
- [3] (a) Wang, F.; Chen, P.; Liu, G. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 2036.
(b) Anthony, D.; Lin, Q.; Baudet, J.; Diao, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 3198.
- [4] García-Domínguez, A.; Li, Z.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6835.
- [5] Zhao, X.; Tu, H.; Guo, L.; Zhu, S.; Qing, F.; Chu, L. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1.
- [6] Tu, H.; Wang, F.; Huo, L.; Li, Y.; Zhu, S.; Zhao, X.; Li, H.; Qing, F.; Chu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9604.

(Li, L.)