

CO 氛围下烯烃的镍催化四组分羰基化反应

何斌卿 吴雪松*

(华中科技大学化学与化工学院 武汉 430074)

Nickel-Catalyzed Four-Component Carbocarbonylation of Alkenes under Atmospheric CO

He, Binqing Wu, Xuesong*

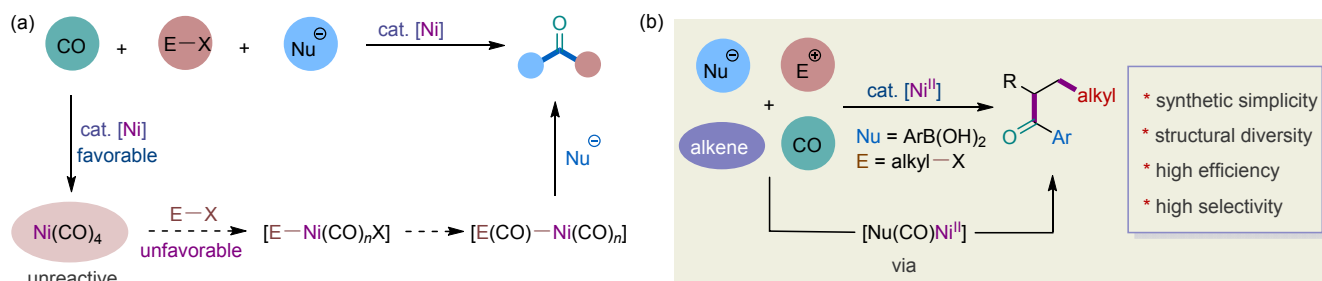
(School of Chemistry and Chemical Engineering, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074)

羰基化合物在天然产物、药物分子和高分子中广泛存在, 这类多功能的官能团为多样化的有机合成提供了重要的平台^[1]. 过渡金属催化的以 CO 为羰基源的插羰反应是最为直接的制备羰基化合物的方法^[2]. 相对于贵金属, 镍的催化活性独特, 成本低且储量丰富^[3], 发展镍催化插羰交叉偶联反应符合实际应用的需求. 与钯催化插羰反应相比, 目前镍催化的相关研究没有那么成熟, 这主要是由于金属镍容易与 CO 形成 $\text{Ni}(\text{CO})_4$, 中心金属配位点饱和后, 难以再发生 C—X 键的氧化加成或是 CO 对 Ni—C 键的迁移插入(Scheme 1, a)^[4]. 因此, 使用廉价易得 CO 气体的镍催化策略来实现插羰反应仍具有一定的挑战.

另一方面, 多组分反应(MCR)中, 利用 CO 作为反应物来快速构建结构多样的含羰基分子, 是一类高效且步骤经济的合成羰基化合物策略. 而与镍相关的四组分插羰反应中, 只有一例使用 2 equiv. 的 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 介导的四组分插羰反应被报道^[5]. 在该反应中得到的产物为一类不同结构的混合物, 限制了其合成应用.

最近, 中国科学院上海有机化学研究所张新刚课题组在他们前期发展的镍催化烯烃的导向双官能化反应策略的基础上^[6], 报道了首例镍催化烯烃的四组分插羰反应, 成功地在 101 kPa 的 CO 氛围中, 于室温下使 CO 插入芳基 C—Ni^{II} 键, 生成 $[\text{Ar}(\text{CO})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}_n)\text{X}]$ 中间体, 避免了非活性 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 物种的产生, 实现了烯烃、芳基硼酸、溴代多氟烷基化合物与 CO 的插羰偶联(Scheme 1, b)^[7]. 该反应使用 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{DME}$ 为催化剂, 4,4'-二甲氧基联吡啶为最优配体, K_2CO_3 作碱, 水作添加剂, 于 1,4-二氧六环溶剂中加热 50 °C 反应 18 h, 高产率地得到四组分插羰偶联产物(Scheme 2).

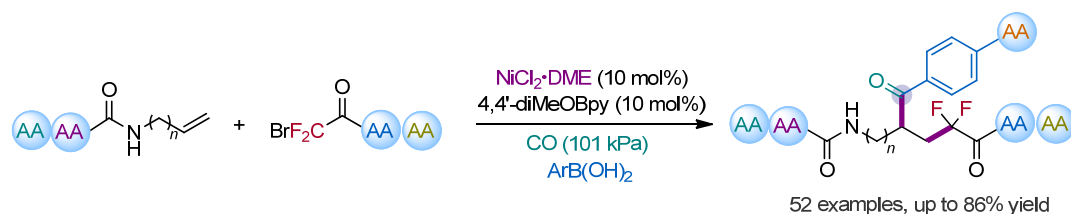
该反应策略化学选择性好, 除了产生少量 Suzuki 插羰偶联的副产物, 其他副反应如 Heck 反应、烯烃的氢二氟酯化反应以及芳基硼酸和溴代多氟乙酸乙酯的直接交叉偶联反应都被成功抑制. 同时反应具有广泛的底物适用范围和官能团兼容性, 能够适用于带有多种取代基的芳基硼酸、活化或非活化烯烃、氟代或非氟代的溴代烷烃等.



图式 1 (a) 101 kPa CO 下镍催化插羰反应的挑战和(b)镍催化四组分插羰偶联反应

Scheme 1 (a) Challenge in nickel-catalyzed carbonylation under 101 kPa CO and (b) nickel-catalyzed four-component carbonylative reaction

* Corresponding author. E-mail: xswu@hust.edu.cn. published online January 22, 2021.



图式 2 101 kPa CO 下烯烃的镍催化四组分羰基化反应

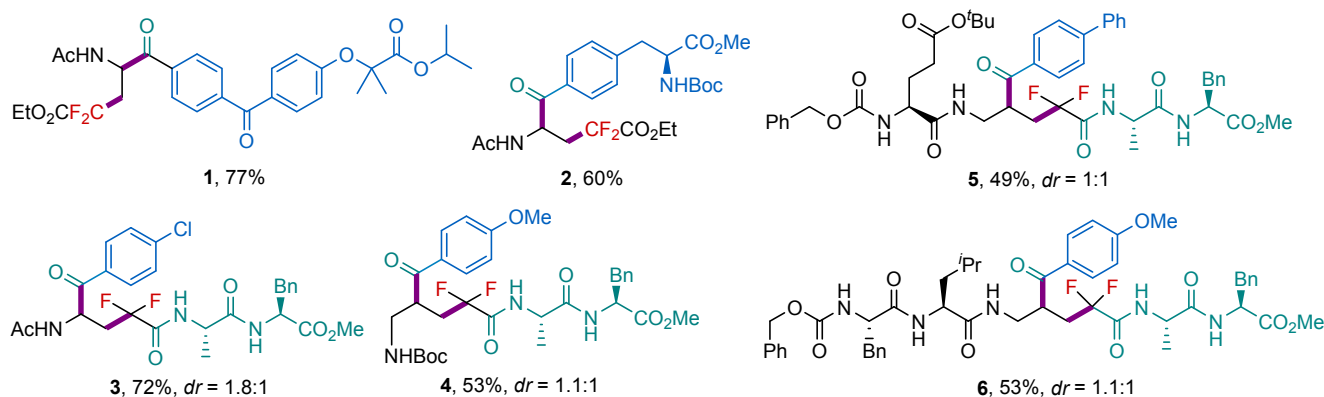
Scheme 2 Nickel-catalyzed four-component carbonylation of alkenes under 101 kPa CO

由于该反应的高效性和优秀的官能团耐受性, 作者进一步将其应用于更加复杂的分子结构, 以此来修饰生物活性分子或合成氟代多肽化合物(Scheme 3). 如治疗心血管疾病的药物 Fenofibrate, 能在该反应体系中被成功修饰, 以 77% 的收率得到含有氟代氨基酸侧链的产物 **1**. 络氨酸衍生的芳基硼酸也能在该反应中兼容, 并得到多官能化的产物 **2**. 此外, 该策略也为合成多样的氟代寡肽提供了便捷的途径. 如利用二肽衍生的溴代二氟乙酰胺, 成功地在该体系中反应得到三肽 **3** 与 **4**, 含有天门冬氨酸结构的四肽 **5**, 甚至五肽化合物 **6** 也能通过该方法被高效合成.

机理研究表明, 该反应以原位产生的二价镍配合物与芳基硼酸的转金属化开始, 随后芳基镍物种发生 CO 的插入, 产生芳酰基二价镍中间体 $[\text{Ar}(\text{CO})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}_n)\text{X}]$, 紧接着该中间体与二氟烷基溴代物经过单电子转移过

程(SET)产生二氟烷基自由基和三价镍物种 $[\text{Ar}(\text{CO})\text{Ni}^{\text{III}}(\text{L}_n)\text{X}]$, 二氟烷基自由基被烯烃捕获后, 所产生的烷基自由基再次与另一分子 $[\text{Ar}(\text{CO})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{L}_n)\text{X}]$ 结合, 进而产生关键的三价镍中间体 $[\text{Ar}(\text{CO})\text{Ni}^{\text{III}}(\text{L}_n)\text{X}(\text{alkyl})]$, 最后该中间体经还原消除得到四组分偶联产物, 生成的一价镍则被 $[\text{Ar}(\text{CO})\text{Ni}^{\text{III}}(\text{L}_n)\text{X}]$ 氧化为二价镍, 完成催化循环. 该催化循环为发展镍催化的多组分插羰反应奠定了理论基础.

综上所述, 张新刚课题组克服了镍催化 CO 插羰反应中产生非活性 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 的困难, 发展了利用常压 CO 气体进行镍催化四组分插羰交叉偶联反应的新方法. 该方法具有优异的化学选择性和优秀的底物兼容性, 可被用于高效合成一系列如氟代氨基酸和寡肽等在药物化学和化学生物学中有重要作用的复杂羰基化合物^[8], 并展现了潜在的应用价值.



图式 3 复杂分子和多氟代肽的合成

Scheme 3 Synthesis of complex molecules and fluorinated peptides

References

- [1] Otera, J. *Modern Carbonyl Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2000.
- [2] Beller, M.; Wu, X.-F. *Transition Metal Catalyzed Carbonylation Reactions: Carbonylative Activation of C—X Bonds*, Springer, Amsterdam, 2013.
- [3] Tamaru, Y. *Modern Organonickel Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- [4] Giannoccaro, P.; Pannacciulli, E. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 319, 119.
- [5] Camps, F.; Coll, J.; Moretó, J. M.; Torras, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1969.
- [6] Gu, J.-W.; Min, Q.-Q.; Yu, L.-C.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 12270.
- [7] Zhou, M.-Q.; Zhao, H.-Y.; Zhang, S.; Zhang, Y.-X.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 18191.
- [8] Zanda, M. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1401.

(Zhao, C.)