镍/氮-杂环卡宾配体催化的酮的不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应

孔维宇 阴国印*

(武汉大学高等研究院 武汉 430072)

Nickel/N-Heterocyclic Carbene Catalysis Catalyzed Enantioselective Suzuki-Miyaura Coupling of Ketones

Kong, Weiyu Yin, Guoyin*

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

由于有机硼试剂广泛易得,且具有良好的稳定性和出色的反应性,使得 Suzuki-Miyaura 偶联(SMC)反应具有极大的实用性和应用价值,广泛应用于制药、农药和材料科学研究中^[1].经典的 SMC 反应采用有机卤化物或类卤化物作为亲电试剂(Scheme 1A).鉴于这种反应的重要性日益增加,扩展 SMC 亲电试剂的范围也得到了很大的关注^[2].由于镍原子半径较小,电子云密度集中,因此在断裂惰性化学键方面具有一定的优势.使用金属镍催化剂,逐渐实现了惰性碳-氟键、碳-氧键、碳-氮键作为亲电试剂的 SMC^[3-5].而酮作为亲电试剂快速构建手性叔醇的 SMC 型反应之前未曾报道.近日中国科学院上海有机化学研究所施世良团队实现了金属镍催化酮羰基作为亲电试剂的不对称 SMC^[6],这一反应将原本近乎平面的酮类化合物高效迅速(一般为 10 min)转化为手性叔醇(Scheme 1B),具有非常广泛的底物范围

和优良的官能团耐受性(76 例,高达 98% *ee*).本研究使用酮作为亲电偶联试剂,通过镍催化活化 sp^2 -碳氧键的方式,构建手性叔醇,扩充了现有的镍催化 Suzuki-Miyaura 偶联反应.

手性叔醇是一类常见于医药、农药和活性天然产物中的重要结构单元.自格氏反应发现以来,有机金属试剂与酮的亲核加成被认为是合成非手性或手性叔醇最便捷的方法^[7],但是使用高度碱性和亲核性的有机金属试剂,会使反应对官能团的耐受性大打折扣,通常不适用于多官能团分子的直接转化以及大多生物活性分子的后期官能团化.此外,对水分和空气敏感的性质使其分离、纯化过程复杂,实际应用更加困难.

为了解决这样的困难,利用稳定且广泛易得的有机硼亲核试剂,对酮类化合物进行 SMC 型反应,可以极大扩充底物适用性.通过该团队先前发展的一系列大位阻的手性氮-杂环卡宾配体(NHC)^[8-10],再加以镍催化 η^2 -配位活化羰基的方式,可以很好地解决酮羰基较难进行对映选择性加成的困难.经过条件筛选,发现合适位阻的手性 NHC 配体在较低催化剂负载量下,反应只需 10 min 左右就可以高效得到手性叔醇(Scheme 2).

由于有机硼试剂对底物的优良耐受性,底物拓展较为广泛.研究表明,一系列的芳基烷基酮、杂芳基烷基酮、二烷基酮、环酮以及药物酮都以优良的收率和较高的 *ee* 值得到手性叔醇.进一步合成的一系列含杂原子的芳基硼试剂,同时实现了一系列复杂药物分子的芳基硼酸酯衍生物与简单酮的高对映选择性加成,为合成多种手性叔醇提供非常便利的途径.值得关注的是该方法可以耐受芳基氯化物、氟化物、醚、酯、酰胺、腈和烷

(A) Previous studies: sp^3 -bond-based electrophiles (B) This work: p -bond-based electrophile

图式 1 Suzuki-Miyaura 偶联反应的发展

Scheme 1 Development of Suzuki-Miyaura coupling (SMC) reactions

* Corresponding author. yinguoyin@whu.edu.cn. Published online March 20, 2021.

图式 2 镍/氮-杂环卡宾配体催化的酮的不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应
Scheme 2 Ni/NHC-catalyzed enantioselective Suzuki-Miyaura coupling of ketones

基氯化物, 可以应用于一系列高度官能团化的药物以及生物活性分子的修饰改造(Scheme 2).

作者也对反应机理进行了探究, 通过合成环 Ni 中间体(经 X-ray 单晶衍射和 ^{13}C NMR 证实), 以及对碱参与机制进行动力学研究, 推测该反应符合 SMC 型催化过程(Scheme 3): 首先 Ni^0 η^2 -配位活化羰基, 进一步氧化环化形成环 Ni^{II} 中间体, 接着芳基-硼转金属到 Ni^{II} ,

图式 3 机理推测
Scheme 3 Proposed mechanism

随后还原消除生成产物, 同时生成的 Ni^0 重新进入催化循环。

综上所述, 施世良团队报道了酮的碳氧双键作为亲电试剂的不对称 Suzuki-Miyaura 偶联反应, 这一反应成功的关键是该课题组发展的镍/氮-杂环卡宾配体催化剂的利用. 该反应不仅从概念上拓展了传统偶联反应中亲电试剂的类型, 也为酮高效转化为手性叔醇提供了有效的方法. 并且该反应具有底物范围宽, 官能团兼容性好的优点, 另外, 也为酮的手性转换提供了新的思路。

References

- [1] Brown, D. G.; Bostrom, J. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 4443.
- [2] Suzuki, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722.
- [3] Tobisu, M.; Xu, T.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19505.
- [4] Guan, B. T.; Wang, Y.; Li, B. J.; Yu, D. G.; Shi, Z. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14468.
- [5] Boit, T. B.; Mehta, M. M.; Kim, J.; Baker, E. L.; Garg, N. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 2472.
- [6] Cai, Y.; Ruan, L. X.; Rahman, A.; Shi, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 5262.
- [7] Shibasaki, M.; Kanai, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2853.
- [8] Zhang, W. B.; Yang, X. T.; Ma, J. B.; Su, Z. M.; Shi, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5628.
- [9] Cai, Y.; Ye, X.; Liu, S.; Shi, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13433.
- [10] Shen, D.; Xu, Y.; Shi, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14938.

(Lu, Y.)