配体调控镍催化烯烃区域发散性双碳官能团化反应

李晓芳 储玲玲*

(东华大学化学化工与生物工程学院 先进低维材料研究中心 上海 201620)

Ni-Catalyzed Ligand-Controlled Regiodivergent Reductive Dicarbofunctionalization of Alkenes

Li, Xiaofang Chu, Lingling*

(Center for Advanced Low-Dimension Materials, College of Chemistry, Chemical Engineering and Biotechnology, Donghua University, Shanghai 201620)

吲哚酮、喹啉酮等两类重要杂环骨架, 广泛存在于具有重要生物活性的天然产物和药物分子中^[1]. 开发其高效、高选择性的构建方法一直是合成化学领域中的研究热点^[2].

过渡金属催化含杂原子烯烃分子内环化/分子间交叉偶联反应是构建杂环骨架的重要策略之一^[3]. 在该类反应中, 金属物种与系链烯烃发生分子内迁移插入生成烷基金属物种, 再与另一偶联子发生交叉偶联. 尽管目前已取得了重要进展, 但是如何抑制烷基金属物种的 β -H 消除途径仍面临挑战. 为了解决该难题, 一种常用的策略就是采用 1,1-双取代的系链烯烃底物经由分子

内环化得到不含 β -H 的烷基金属物种, 来高效构建含季碳中心的杂环化合物.

近些年来, 国内外不少课题组都在该领域做出了重要贡献, 结合手性配体使用, 实现金属催化含季碳手性中心的高效构建^[4-5]. 然而, 该策略大多得到动力学上更有利的 5-*exo* 环化/交叉偶联产物, 而尚无 6-*endo* 环化/交叉偶联类型反应的报道. 这可能是由于在 6-*endo* 环化过程中, 烷基金属物种受空间位阻的影响难以进一步发生交叉偶联, 而更容易发生 β -H 消除或者质子化等过程^[6].

武汉大学高等研究院孔望清课题组^[7-9]致力于镍催

图 1 配体调控烯烃的区域发散性双碳官能团化反应

Figure 1 Ligand-control regiodivergent alkene dicarbofunctionalization

* Corresponding author. E-mail: lingling.chu1@dhu.edu.cn. Published online September 8, 2021.

图2 配体调控烯烃的分散性双官能团化反应底物拓展
Figure 2 Scope of ligand-controlled regiodivergent alkene dicarbofunctionalization

化烯烃、炔烃参与的环化偶联反应研究。最近,该课题组发现,利用配体调控活性镍物种镍中心周围的配位环境,可以实现系链烯烃参与的5-*exo*和6-*endo*分子内环化/交叉偶联反应。作者以含烯炔边链的芳基溴为模板底物,缺电子烯烃为偶联子,锰粉为还原剂,在镍催化剂存在下对不同配体进行了筛选。该作者发现,当使用手性双齿配体Pyrox (L1)或Phox (L2)时,能以优秀的区域选择性、对映选择性得到5-*exo*环化/偶联的产物,构建含季碳手性中心的五元吲哚-2-酮结构单元;而当使用三齿配体C6-羧基联吡啶(L3)时,能以优秀的区域选择性得到6-*endo*环化/偶联的产物,构建含季碳中心的3,4-二氢喹啉-2-酮结构单元。

他们进一步对该配体调控5-*exo*/6-*endo*选择性环化/交叉偶联体系的普适性进行了考察。在5-*exo*环化/偶联反应中,芳基取代三氟甲基烯烃以及系链烯烃的取代芳基溴均能高效参与反应,以中等到优良的产率和高对映选择性得到手性吲哚-2-酮产物。在6-*endo*环化/偶联反应中,除含烯基酰胺边链的芳基溴底物外,含烯基酯芳基溴也能顺利参与环化反应,构建六元色满酮结构单元。该发散性体系均可进一步拓展到其他类型缺电子性烯烃,如丙烯酸酯、丙烯腈和 α,β -不饱和酮等,构建相应的烷基取代吲哚酮和喹啉酮结构单元。为了进一步证明

该区域发散性体系的合成价值,他们基于5-*exo*和6-*endo*环化/烷基化偶联产物,进一步合成了各类具有潜在生物活性的含氮杂环、并环等结构单元。

综上所述,武汉大学孔望清课题组发展了配体调控的镍催化烯烃5-*exo*和6-*endo*分子内环化/交叉偶联反应。该方法为具有重要生物活性的含季碳中心五元、六元杂环骨架的快速构建提供了高效、高选择性和发散性的新合成方法。

References

- [1] Prasat, K.; Chulabhorn, M.; Somsak, R. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 239.
- [2] Pavithra, T.; Devi, E. S.; Maheswari, C. U. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1861.
- [3] Ping, Y.; Li, Y.; Zhu, J.; Kong, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1562.
- [4] Tian, Z.-X.; Qiao, J.-B.; Xu, G.-L.; Pang, X.; Qi, L.; Ma, W.-Y.; Zhao, Z.-Z.; Duan, J.; Du, Y.-F.; Su, P.; Liu, X.-Y.; Shu, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 7637.
- [5] Jin, Y.; Wang, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 6722.
- [6] Parasram, M.; Iaroshenko, V. O.; Gevorgyan, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17926.
- [7] Wang, K.; Ding, Z.; Zhou, Z.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12364.
- [8] Ding, Z.; Wang, Y.; Liu, W.; Chen, Y.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 53.
- [9] Chen, J.; Wang, Y.; Ding, Z.; Kong, W. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1882.

(Lu, Y.)