镍催化链取代 *N*-磺酰胺与末端烯烃的氢烷基化反应

叶盛青 吴 劼*

(台州学院医药化工与材料工程学院 台州 318000)

Nickel-Catalyzed Hydroalkylation of Terminal Olefins with Linear *N*-Sulfonyl Amines

Ye, Shengqing Wu, Jie*

(School of Pharmaceutical and Materials Engineering, Taizhou University, Taizhou 318000)

由于烯烃在过渡金属催化的官能团转化反应中的高效性以及实用性, 这类化合物被认为是构建复杂结构的饱和脂肪族化合物的重要合成前体. 近年来来通过过渡金属催化烯烃的氢芳基化、氢烯基化以及氢烷基化反应为烯烃的转化拓展了新的方向^[1]. 在这类转化中, 烯烃的氢烷基化反应相比于其他两类反应, 可以为合成多手性中心的饱和脂肪族化合物提供更多的机会. 在过去几年中, 基于镍催化的卤代烷烃与烯烃的氢烷基化反应已经有很多的报道. 但这些转化往往需要额外的氢源(如硅烷试剂)才能实现(Scheme 1a)^[2-4]. 近年来, 发展新的策略获得烯烃氢烷基化的氢源, 以提高这一反应的原子经济性在这一领域中引起了广泛关注.

最近, 西湖大学理学院的石航团队^[5]报道了一类镍催化的烯烃的氢烷基化反应来合成 α -取代胺类化合物的方法. 受到镍参与的亚胺与不饱和碳碳键的氧化环金属化历程构建亚胺的烯基化产物的启发^[6], 他们设想, 可以利用具有 α -碳氢的磺酰胺同时作为氢源和亚胺前体, 来实现烯烃对饱和脂肪胺的 α -碳氢插入, 这样就可以避免烯烃的氢烷基化反应过程中使用额外的氢源(Scheme 1b). 虽然南开大学叶萌春团队^[7]/北京大学余志祥团队^[7]和石航团队^[8]在早期工作中已经实现了镍催化的炔烃和胺的烯基化反应, 但与之相比, 这一氢烷基化反应的挑战在于反应的中间体 **b** 的 β -氢消除过程中的竞争反应(由 **b** 经 β -氢消除过程得到目标中间体 **c**, 或由 **b** 经 β -氢消除过程得到副产物 **d**). 例如南开大学周其林团队^[9]早期报道的镍催化的炔烃与亚胺的反应中, 得到的产物是副产物 **d** 类型的烯丙基胺.

在设计了镍催化的磺酰胺与烯烃的氢烷基化反应

(a) Ni-catalyzed hydroalkylation of olefins (previous works):

(b) Ni-catalyzed hydroalkylation of olefins with *N*-sulfonyl amines 图式 1 镍催化的 *N*-磺酰胺与烯烃的氢烷基化反应Scheme 1 Nickel-catalyzed hydroalkylation of olefins with *N*-sulfonyl amines

后, 作者对反应条件进行了优化. 结果表明强碱(如叔丁醇钾)可以有效地提高目标产物的收率, 并且可以很好地抑制竞争反应. 另外, 反应体系中加入芳基硼酸, 可以有效地提高反应收率, 但通过对其他类型的芳基硼酸酯进行筛选时发现, 芳基硼酸上的活泼氢质子不是必须的. 最终, 作者发现在 2.5 mol% Ni(cod)₂ 为催化剂, 5 mol% 三环己基膦为配体, 加入 25 mol% 叔丁醇钾和 25 mol% 苯硼酸, 以甲苯为溶剂, 120 °C 条件下以 *N*-对甲基苯磺酰基取代的苄胺和苯乙烯为模板反应, 可以以 93%

* Corresponding author. E-mail: jie_wu@fudan.edu.cn. Published online November 30, 2021.

的收率得到目标产物。

对底物的适用性考察结果表明(Scheme 2), 各种取代的苄胺(如甲氧基、氟、吗啉、三氟甲基等)和结构多样性的烷基胺均可很好地兼容并参与反应。同时不仅各种取代的活化芳基烯烃可以很好地参与反应, 而且非活

化的烷基烯烃在这一体系中同样可以顺利反应。鉴于这类产物中胺的 α -碳是一个新形成的手性中心, 作者还考察了这一反应的不对称选择性。当反应以 $\text{NiBr}_2 \cdot \text{dme}$ 为催化剂, 手性单膦试剂(*R*)-BI-DIME 为配体时, 这一镍催化的磺酰胺和烯烃的氢烷基化反应可以以高对映选

(1) Substrate scope of hydroalkylation

(2) Substrate scope of enantioselective hydroalkylation

图式 2 镍催化的 N-磺酰胺和烯烃的氢烷基化反应底物适用性
Scheme 2 Scope of the nickel-catalyzed hydroalkylation of olefins with N-sulfonyl amines

择性得到相应的手性胺类化合物。

在机理研究过程中, 石航团队^[5]首先通过控制实验和氘代实验, 验证了之前利用 *N*-磺酰胺作为氢烷基化中氢源的设计。随后对碱和硼试剂的作用进行了研究, 通过对反应试剂的不同组合后的样品进行 ¹¹B NMR 测试, 作者发现苯硼酸、叔丁醇钾和磺酰胺在反应体系中会形成磺酰胺的硼酸盐化合物 **e**, 该化合物也经核磁共振谱和硼元素分析鉴定。基于布朗斯特酸可以促进镍氧化环金属化的环状中间体开环的相关报道^[10], 以及与过渡金属相关的硼酸盐的文献研究, 提出该反应中生成的磺酰胺硼酸盐中间体 **e** 可以通过与镍配位的胺以配体交换的形式促进镍氧化环金属化的环状中间体的开环。基于对反应机理相关的研究工作, 提出了一种可能的反应机理(Scheme 3)。首先, 磺酰胺类底物在镍催化剂作用下发生脱氢反应得到催化量的亚胺和镍氢物种, 随后烯烃与镍氢物种发生加氢得到活化的零价镍催化剂。零价镍催化剂与烯烃和产生的亚胺发生氧化环金属化反应得到镍环状中间体 **Int 1**, 之后通过磺酰胺硼酸盐 **e** 促进的磺酰胺交换历程得到开环的镍中间体 **Int 2**。最后该中间体经过选择性 β -H 消除和还原消除得到相应产物, 并再生零价镍催化剂和磺酰亚胺, 从而完成催化循环。

此研究工作利用具有 α -碳氢的磺酰胺同时作为氢源和亚胺前体, 通过烯烃的氢烷基化反应实现了烷基磺

图式 3 可能的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

酰胺类化合物的高效合成。这一反应无需额外的氢源试剂, 具有很高的原子经济性。同时, 该反应中引入手性膦配体可以实现手性烷基磺酰胺类化合物的不对称催化合成。

References

- [1] Wang, X.-X.; Lu, X.; Li, Y.; Wang, J.-W.; Fu, Y. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 1586.
- [2] Lu, X.; Xiao, B.; Zhang, Z.; Gong, T.; Su, W.; Yi, J.; Liu, L. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11129.
- [3] Wang, Z.; Yin, H.; Fu, G. C. *Nature* **2018**, *563*, 379.
- [4] Shi, L.; Xing, L.-L.; Hu, W.-B.; Shu, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 1599.
- [5] Yan, X.-B.; Li, L.; Wu, W.-Q.; Xu, L.; Li, K.; Liu, Y.-C.; Shi, H. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 5881.
- [6] Jackson, E. P.; Malik, H. A.; Sormunen, G. J.; Baxter, R. D.; Liu, P.; Wang, H.; Shareef, A.-R.; Montgomery, J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1736.
- [7] Yao, W.-W.; Li, R.; Chen, H.; Chen, M.-K.; Luan, Y.-X.; Wang, Y.; Yu, Z.-X.; Ye, M. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3800.
- [8] Li, L.; Liu, Y.-C.; Shi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **20021**, *143*, 4154.
- [9] Xiao, L.-X.; Zhao, C.-Y.; Cheng, L.; Feng, B.-Y.; Feng, W.-M.; Xie, J.-H.; Xu, X.-F.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 3396.
- [10] Han, W.-W.; Zhuang, T.; Yao, W.-W.; Chen, H.; Ye, M. *CCS Chem.* **2020**, *2*, 955.

(Cheng, F.)