

镍催化环内烯烃的区域立体选择性烷硼基化反应

杨超 齐湘兵*

(北京生命科学研究所 北京 102206)

Nickel Catalyzed Regio- and Stereoselective Alkylboration of Endocyclic Olefins

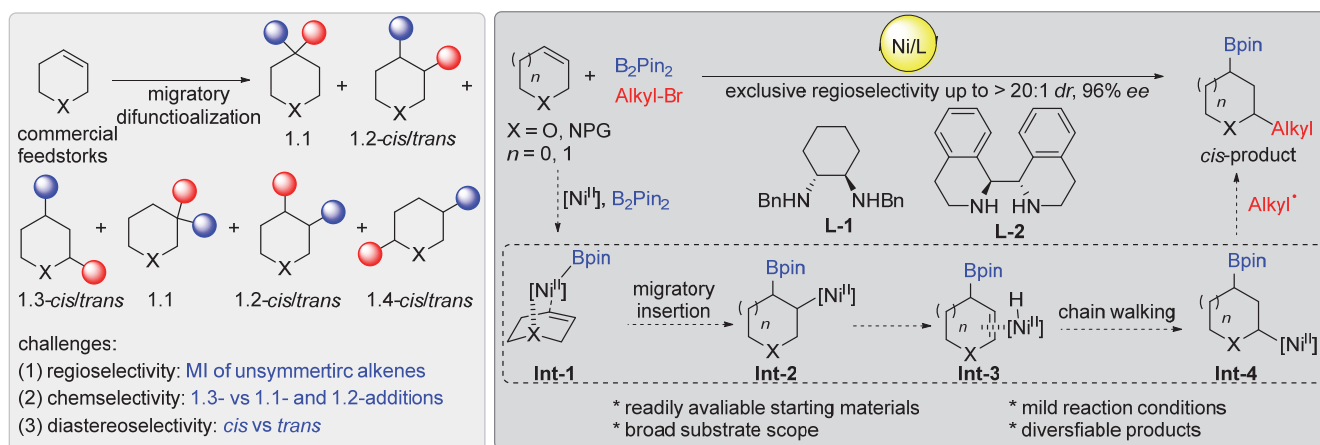
Yang, Chao Qi, Xiangbing*

(National Institute of Biological Science, Beijing 102206)

多取代杂环类结构单元广泛存在于药物和具有生物活性的分子中^[1], 在过去数十年间, 该类结构单元的高效合成特别是立体选择性衍生一直是合成化学家关注的焦点和面临的挑战。目前, 从廉价易得、结构简单的杂环化合物出发, 直接官能团化是合成该类结构最为高效的合成策略之一。基于这一合成理念, 合成化学家发展了一系列合成方法, 包括基于杂环化合物的交叉偶联反应^[2]、C—H 键活化反应^[3]、氢官能团化^[4]和双官能团化反应^[5]等。尽管这一策略直接高效, 然而目前已发展的方法也有其局限性, 如方法对底物普适性不足, 产物的立体选择性差等。

武汉大学高等研究院阴国印课题组^[6]致力于“金属迁移”的转化研究与高效的烯烃的迁移双官能团化反应的开发。近日, 该课题组^[7]从简单易得的内烯烃原料出发, 一步高效合成了高区域选择性、高非对映选择性及

高对映选择性的含硼 2,4-二取代杂环化合物, 为合成多取代杂环化合物提供了新的合成思路(Scheme 1)。该反应借助“金属镍迁移”的特性扩展了传统的“反应位点”, 扩大了过渡金属催化的合成能力, 从而获得了用传统方法无法直接合成的化合物。值得注意的是该策略也存在众多挑战与难点, 例如如何控制金属区域选择性迁移插入位点; 如何避免 1,1-, 1,2-反应的发生^[6]; 如何控制产物的非对映选择性及立体选择性, 在先前报道的双官能团化反应中, 由于碳-镍键较弱^[8], 镍迁移总是导致反应的非对映选择性很差(Scheme 1)。为了解决这些难题, 该课题组认为可以通过配体效应来调控催化剂的特性从而控制反应产物的选择性, 并发现在 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)溶剂与配体 **L1** 或者 1,4-二氧六环(1,4-dioxane)与配体 **L2** 的组合帮助下, 反应可以完美解决上述问题, 从而得到高非对映选择性(**L1**/NMP)及高对映选择性的



图式 1 杂环内烯烃的选择性迁移烷硼基化反应

Scheme 1 Selective migratory alkylboration of heterocyclic olefins

* Corresponding author. E-mail: qixiangbing@nibs.ac.cn. Published online January 31, 2022.

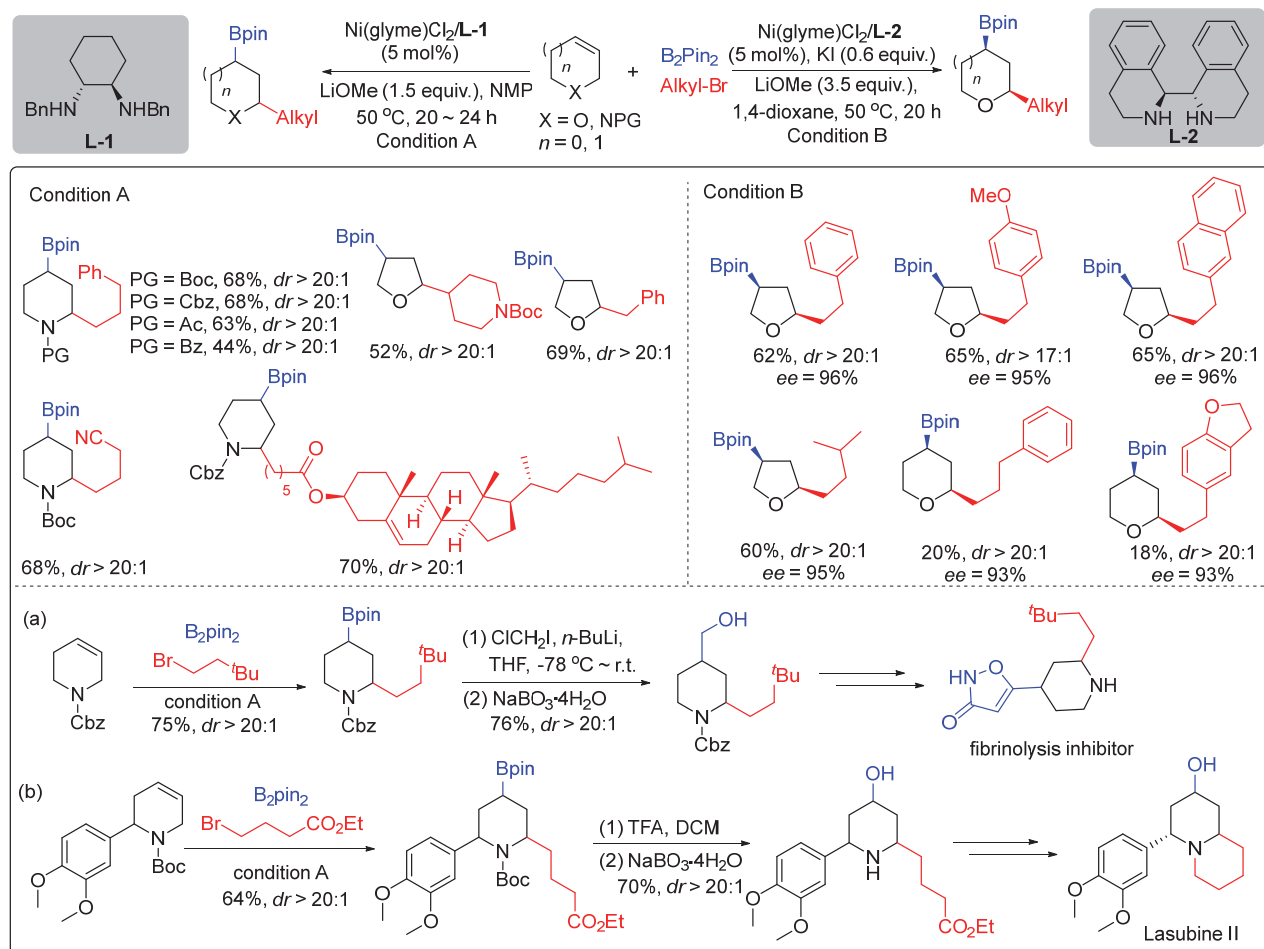
(L2/1,4-二氧六环)的多取代杂环类产物。

对底物适用范围研究表明, 含有不同取代基团的氧杂和氮杂内烯烃及烷基溴化物都能在该条件下有效转化, 高选择性地得到顺式产物(Scheme 2)。众多活性基团如酯基、氰基、芳基、酰胺等都能在反应条件下耐受。在手性配体 **L2** 的帮助下, 反应可以对氧杂内烯烃实现不对称迁移烷硼基化, 构建两个不连续的手性中心。与此同时, 作者通过发展的方法高效线性地合成了 Fibrinolysis 抑制剂和 Lasubine II 两种药物的前体, 进一步表明所发展方法具有高效性和应用前景。

基于大量的机理实验探索, 作者验证了反应过程中有烷基自由基的参与并提出了可能的反应历程: 与底物

结合的 Ni(II)-Bpin(int-1) 中间体通过区域选择性的烯炔插入反应形成中间体(int-2), 伴随着 β -H 消除, 再镍氢逆插入过程后, 生成的中间体(int-4), 高效的捕获烷基自由基, 随后还原消除生成顺式产物, 生成的一价镍物种则再次参与到反应循环之中(Scheme 1)。

综上所述, 武汉大学高等研究院阴国印课题组发展了镍催化杂环内烯烃的区域立体选择性烷硼基化反应, 从简单内烯烃原料出发, 高立体选择性地合成一系列多取代杂环化合物。该研究不仅为非连续手性中心的构建提供了新思路, 也为手性功能杂环化合物的不对称合成提供了新途径。



图式 2 杂环内烯烃的迁移烷硼基化反应底物拓展

Scheme 2 Substrate scope of migratory alkylboronation of heterocyclic olefins

References

- [1] Baliah, V.; Jeyaraman, R.; Chandrasekaran, L. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 379.
- [2] Johnston, C. P.; Smith, R. T.; Allmendinger, S.; MacMillan, D. W. *Nature* **2016**, 536, 322.
- [3] Verma, P.; Richter, J. M.; Chekshin, N.; Qiao, J. X.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5117.
- [4] Qian, D.; Hu, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 18519.
- [5] Borrajo-Calleja, G. M.; Bizet, V.; Mazet, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 4014.
- [6] a) Li, Y.; Wu, D.; Cheng, H.-G.; Yin, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 7990.
b) Wang, W.; Ding, C.; Yin, G. *Nat. Catal.* **2020**, 3, 951.
c) Xi, L.; Shi, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, 41, 1264 (in Chinese). (席龙龙, 史壮志, 有机化学, **2021**, 41, 1264.)
- [7] Ding, C.; Ren, Y.; Sun, C.; Long, J.; Yin, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 20027.
- [8] Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, 509, 299.

(Zhao, C.)