

镍氢催化炔酮的不对称反式环化反应构建环内杂环烯丙醇

何玉立 朱少林*

(南京大学化学化工学院 南京 210093)

Enantioselective NiH-Catalyzed *anti*-Hydrometalative Cyclization of Alkynones to *Endo*- and Heterocyclic Allylic Alcohols

He, Yuli Zhu, Shaolin*

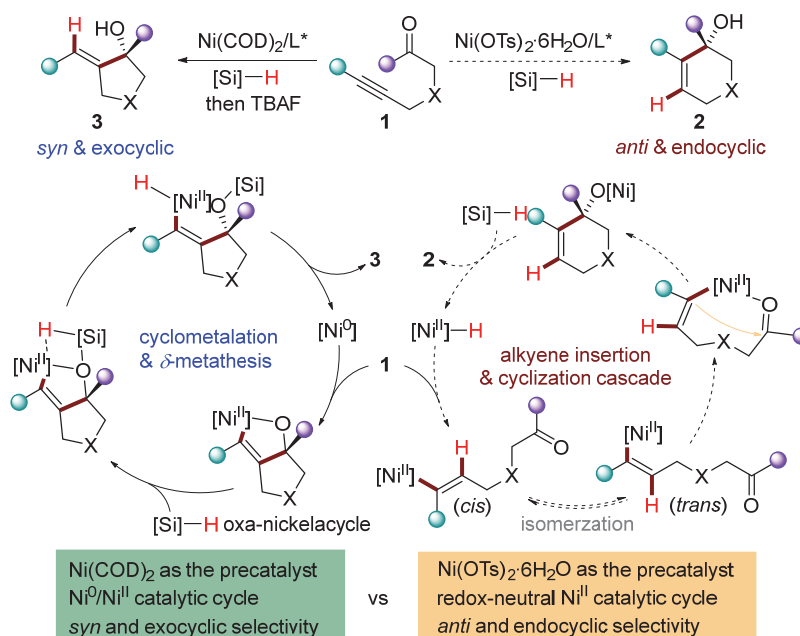
(School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210093)

烯丙醇类化合物是天然产物和药物分子中的重要骨架^[1-2]。过渡金属催化的炔烃和酮类化合物的还原偶联反应是构建烯丙醇类化合物直接的方法之一^[2]。镍催化炔酮的还原偶联反应可以成功构建环状烯丙醇,并作为核心步骤多次应用于天然产物的合成之中^[3-5]。

前期,中国科学院上海有机化学研究所汤文军课题组和内蒙古大学刘国都课题组^[6-7]都使用 Ni(COD)₂ 和手性膦配体,实现了分子内炔酮的不对称还原环化反应,成功地构建了一系列手性环外烯丙醇化合物。此类反应

的机理如 Scheme 1 所示:炔烃、羰基和 Ni(0) 发生氧化环金属化反应生成五元环镍中间体(oxa-nickelacycle),接着和硅烷通过 δ -键复分解得到硅基保护的烯丙醇并再生 Ni(0) 催化剂。零价镍的氧化环金属化过程决定了该反应的立体化学选择性——顺式氢官能团化(*syn*-selectivity)的环外双键产物(exocyclic product)。

近日,武汉大学化学与分子科学学院刘文博课题组^[8]发现,采用手性噁唑啉膦配体时,通过选择镍金属前体可以实现炔酮环化模式的选择性调控:当使用 Ni-



图式 1 镍催化炔烃和羰基的分子内不对称还原偶联反应

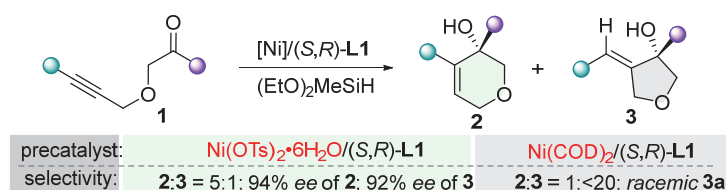
Scheme 1 Nickel-catalyzed intramolecular asymmetric reductive coupling of alkynes and carbonyls.

* Corresponding author. E-mail: shaolinzhu@nju.edu.cn. Published online January 31, 2022.

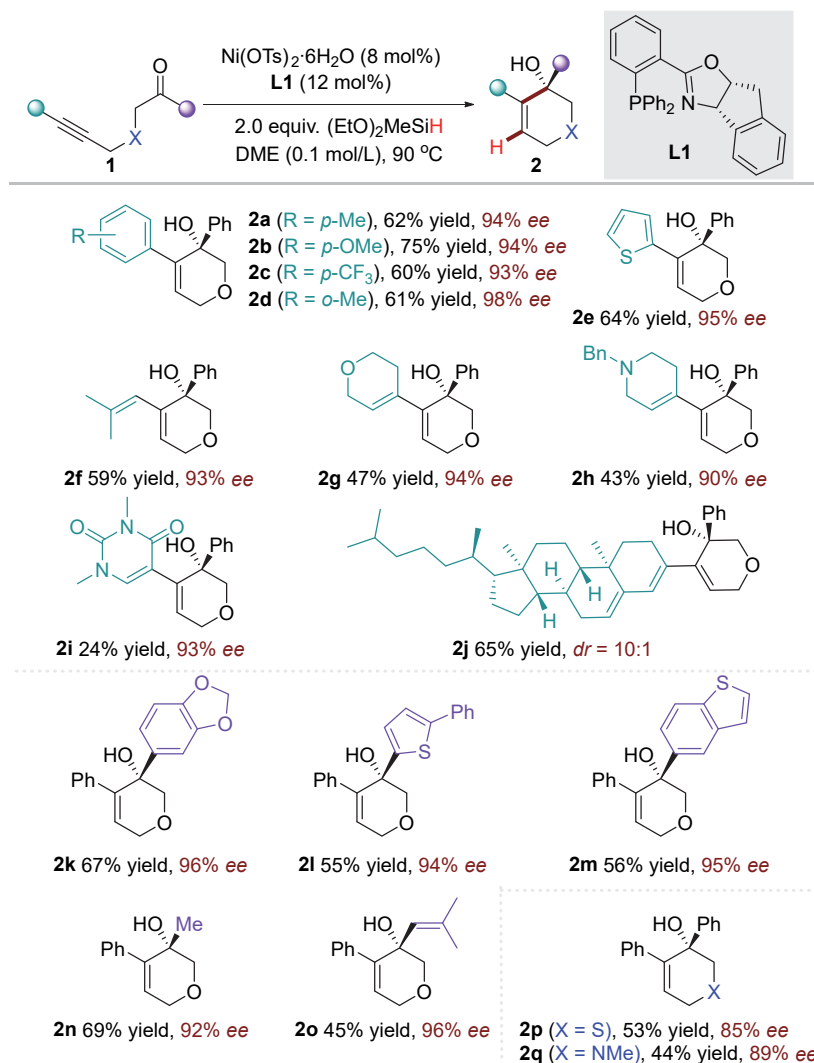
(COD)₂ 作为催化剂前体时, 反应经过氧化环金属化过程, 得到顺式的双键在环外的还原环化产物 **3**, 且为消旋体; 当使用 Ni(OTs)₂·6H₂O 作为催化剂前体时, 反应以优异的对映选择性和区域选择生成反式官能团化 (anti-selectivity) 的环内双键产物 (endocyclic product) (Scheme 2). 其反应机理如 Scheme 1 右所示: Ni(II)与硅烷反应生成 Ni(II)—H 活性催化物种, 接着炔烃插入镍氢, 得到顺式烯基镍中间体, 然后发生可逆的顺反异构

得到反式烯基镍中间体, 最后烯基镍对羰基加成得到的中间体在硅烷作用下生成目标产物并再生催化活性物种 Ni(II)—H.

通过系统的反应条件筛选, 作者发现以 Ni(OTs)₂·6H₂O 为催化剂, 手性噁唑啉膦配体 (Phox) 为配体, (EtO)₂MeSiH 作为氢源, 可以通过反式氢金属化环化过程高对映选择性地构建环内杂环烯丙醇. 该反应具有优秀的官能团兼容性和底物普适性 (Scheme 3). 其中炔酮



图式 2 催化剂前体调控反应选择性
Scheme 2 Selectivity tuned by precatalysts



图式 3 代表性底物范围
Scheme 3 Representative substrates scope

底物中带有(杂)芳基、烯基或者烷基取代基时,反应均能以高对映选择性得到二氢吡喃类化合物;反应对天然产物(胆甾酮等)衍生的炔酮、硫杂炔酮以及氮杂炔酮有较好的兼容性,能顺利地得到二氢吡喃、硫杂二氢吡喃和四氢吡喃类化合物。

随后,作者通过控制实验、核磁跟踪、配体非线性效应、溴添加实验以及氘代标记实验等初步探索了该反应的机理。最后作者也通过克级放大实验以及对产物中烯官能团的系列衍生化进一步说明了手性环内杂环烯丙醇的合成价值。

总之,刘文博课题组发展了镍氢催化炔酮的不对称炔炔氢金属化环化反应,通过烯基镍的顺反异构,实现了手性三级烯丙醇类化合物的高效合成。这一新型选择

性调控策略为炔酮化合物的转化和烯丙醇的对映选择性合成提供了新的途径。

References

- [1] Holmes, M.; Schwartz, L. A.; Krische, M. J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6026.
- [2] Corpas, J.; Mauleon, P.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 7513.
- [3] Oblinger, E.; Montgomery, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9065.
- [4] Huang, W.-S.; Chan, J.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4221.
- [5] Sato, Y.; Takimoto, M.; Hayashi, K.; Katsuhara, T.; Takagi, K.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9771.
- [6] Fu, W.; Nie, M.; Wang, A.; Cao, Z.; Tang, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 2520.
- [7] Chen, W.; Cheng, Y.; Zhang, T.; Mu, Y.; Jia, W.; Liu, G. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 5166.
- [8] Zhang, X.-W.; Zhu, M.-H.; Zeng, H.-X.; Li, Q.-Y.; Liu, W.-B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 27225.

(Zhao, C.)