

镍/氮杂卡宾催化醛、炔和烯酮的三组分对映选择性偶联

周志俊 孔望清*

(武汉大学高等研究院 武汉 430072)

Ni/N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Enantioselective Three-Component Couplings of Aldehydes, Alkynes and Enones

Zhou, Zhijun Kong, Wangqing*

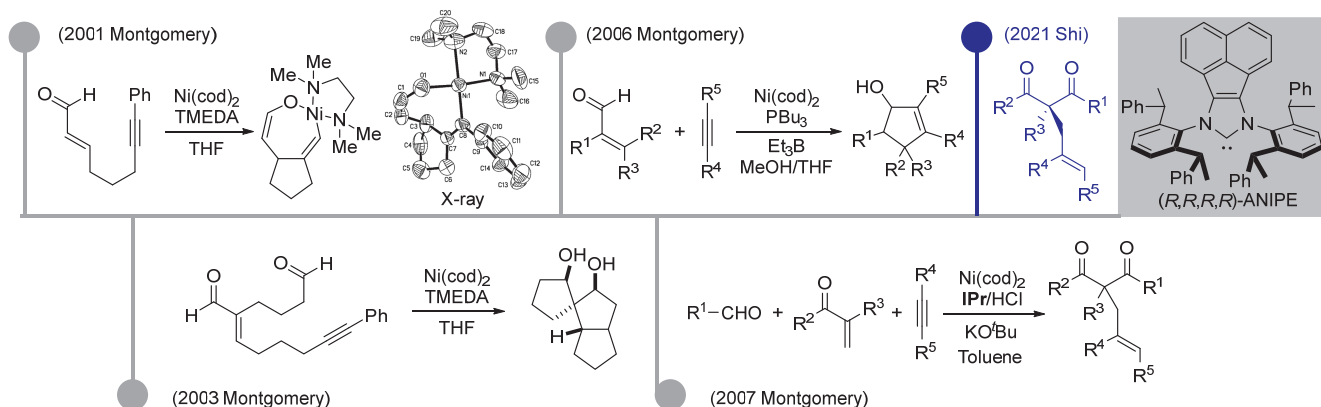
(Institute for Advanced Studies, Wuhan University, Wuhan 430072)

季碳手性中心广泛存在于天然产物、药物等生物活性分子中,但其对映选择性合成具有较大挑战性. 尽管近年来不对称催化在季碳手性中心构筑领域得到了快速发展,但其中很大部分局限于环状季碳手性中心. 而相应的非环状季碳手性中心的构建除了面临高度拥挤的化学反应环境之外,还面临着构象柔性的挑战,其不对称构建一直发展缓慢.

常用的构建非环季碳手性中心的策略是从构型确定的三取代烯烃出发,通过其烯丙基取代或共轭加成反应来构建季碳手性中心;另外一种策略是通过全取代非环烯醇化物的不对称 aldol 反应或烷基化反应^[1]. 这些策略都需要预先制备构型确定的三取代烯烃,但目前获得构型确定的非环三取代烯烃的方法仍十分有限. Marek 课题组^[2]开发了一种带有手性噁唑烷酮辅基的内炔胺的碳铜化和立体定向氧化,快速制备三取代烯醇类化合物;随后通过与其他亲电试剂的偶联,可以以优异的

非对映和对映选择性构建具有全碳季碳手性中心. 尽管该方法已经取得了巨大的进步,但较为复杂的步骤以及严苛的反应条件使得该反应的应用受到了制约.

为了避免合成具有挑战性的三取代非环烯醇类化合物,研究者们希望可以利用过渡金属催化原位生成立体可控的环金属烯醇中间体,并通过随后的反应去构建非环季碳手性中心. 该策略的关键在于如何原位形成烯醇环金属化合物,早在 2001 年, Montgomery 课题组^[3]就已经成功合成了环镍烯醇化合物,并进行了 X 射线单晶结构的表征,此外还利用化学计量的环镍中间体进行了多步串联环化反应,合成了多种并环和螺环化合物^[4]. 2006 年,该课题组^[5]报道了镍催化的分子间烯醛和炔的 [3+2] 环加成反应,这是首次利用环镍中间体这一策略实现的催化反应. 2007 年,该课题组^[6]在原有的基础上还发展了镍催化醛、炔和烯酮的三组分偶联反应,成功制备了含有非环季碳中心的化合物 (Scheme 1). 但令人



图式 1 环镍烯醇化合物的研究进展
Scheme 1 Research progress of cyclic nickel enolates

* Corresponding author. E-mail: wqkong@whu.edu.cn. Published online March 7, 2022.

遗憾的是,该三组分反应的立体选择性控制一直未见成功。

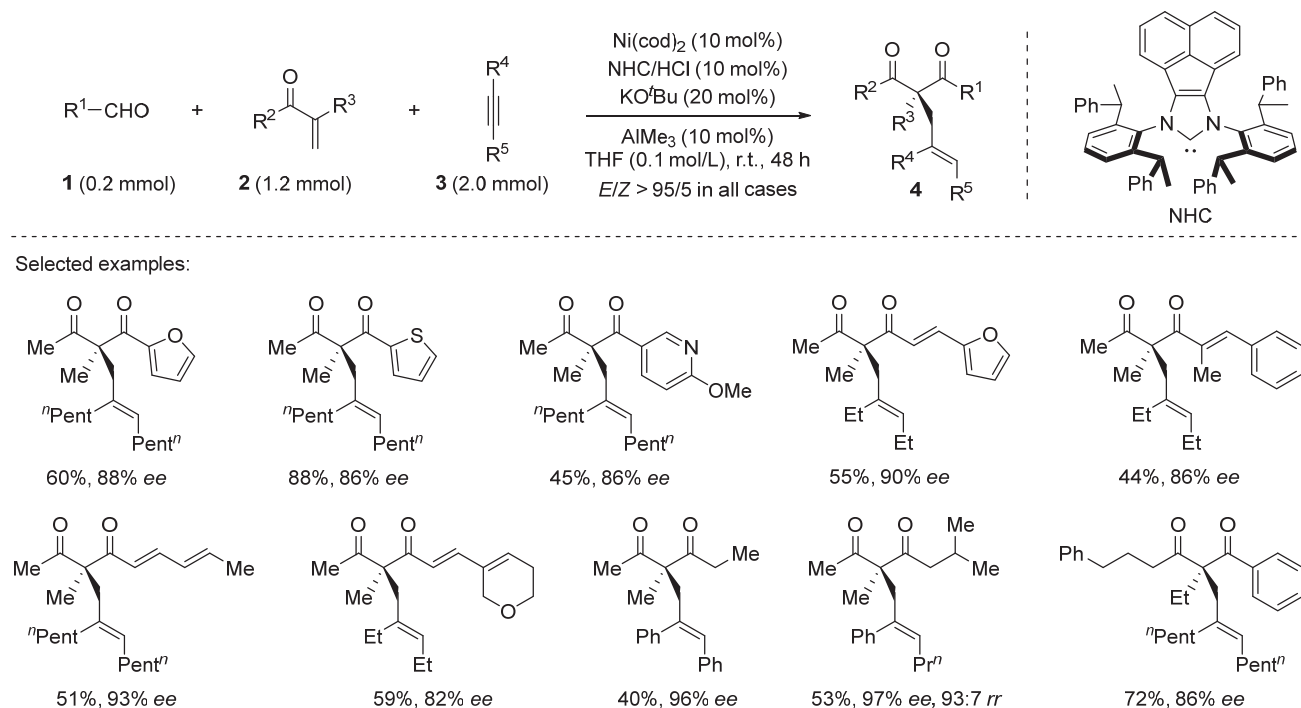
近日,中国科学院上海有机化学研究所施世良课题组^[7]实现了镍/氮杂卡宾催化醛、炔和烯酮的三组分对映选择性偶联反应,研究者认为在镍催化的条件下,通过炔炔和烯酮的氧化环化反应,可以形成具有手性诱导环境的烯醇环中间体,进而对醛进行不对称加成以及 β -H消除开环,最后还原消除,即以100%的原子利用率合成非环 α -季碳手性酮类化合物(Scheme 2)。

该方法反应条件温和,使用廉价的金属镍作为催化剂,具有优异的产率和 ee 值。值得一提的是,首先该反应测试了一系列常用的手性膦配体和氮杂卡宾配体,均是无效的,只有使用该课题组研发的大位阻的7,9-二芳基-7*H*-苕并[1,2-*d*]咪唑盐(ANIPE)和1,3-二芳基-4,5-二氢-1*H*-咪唑盐(SIPE)配体^[8-9],才能有明显的产率和 ee 值,研究者认为,该类型的配体具有较高的供电性以及极深的手性口袋,不仅控制了氧化环化的化学选择性,

而且对于关键的不对称aldol反应也能够完美地调控;其次在该反应中还添加了AlMe₃或Al(O^{*i*}Pr)₃等路易斯酸,为了活化醛和酮的底物,从而有效地提升了该反应的产率。

在最佳的反应条件下,该课题组还考察了各种类型的醛类底物,包括芳基醛、烯基醛和烷基醛等,均以40%~89%的产率和73%~96%的 ee 值得到相应的目标产物。令人惊喜的是,该反应也能够兼容各种对称的烷基炔以及非对称的芳基烷基炔,并且对于非对称炔炔,其区域选择性也能够得到优异地控制(93:7 *rr*);最后作者也对长链的烯酮进行了简单的拓展。

总之,施世良课题组发展了一种镍/氮杂卡宾催化醛、炔和烯酮三组分对映选择性的偶联反应,通过这种策略,可以以100%的原子利用率快速合成非环 α -季碳1,3-手性二酮化合物,该反应有望为合成其他非环季碳手性中心提供新思路。



图式2 醛、炔和烯酮的三组分对映选择性偶联

Scheme 2 Enantioselective three-component couplings of aldehydes, alkynes, and enones

References

- [1] Wright, T. B.; Evans, P. A. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9196.
- [2] Minko, Y.; Pasco, M.; Lercher, L.; Botoshansky, M.; Marek, I. *Nature* **2012**, *490*, 522.
- [3] Amarasinghe, K. K. D.; Chowdhury, S. K.; Heeg, M. J.; Montgomery, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 370.
- [4] Mahandru, G. M.; Skauge, A. R. L.; Chowdhury, S. K.; Amarasinghe, K. K. D.; Heeg, M. J.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13481.
- [5] Herath, A.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14030.
- [6] Herath, A.; Li, W.; Montgomery, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 469.
- [7] Zhang, W.-B.; Chen, G.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 130.
- [8] Cai, Y.; Yang, X.-T.; Zhang, S.-Q.; Li, F.; Li, Y.-Q.; Ruan, L.-X.; Hong, X.; Shi, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 1376.
- [9] Zhang, W.-B.; Yang, X.-T.; Ma, J.-B.; Su, Z.-M.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5628.

(Cheng, F.)