

光镍协同催化的不对称还原交叉偶联反应

崔 坤^a 李公强^{*,a} 夏纪宝^{*,b}^(a) 南京工业大学先进材料研究院 江苏省国家先进材料协同创新中心 柔性电子重点实验室 南京 211816^(b) 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室 兰州 730000

Photoredox Nickel-Catalyzed Asymmetric Reductive Cross Coupling

Cui, Kun^a Li, Gongqiang^{*,a} Xia, Ji-Bao^{*,b}^(a) Key Laboratory of Flexible Electronic (KLOFE), Jiangsu National Synergistic Innovation Center for Advanced Materials (SICAM), Institute of Advanced Materials (IAM), Nanjing Tech University, Nanjing 211816^(b) State Key Laboratory for Oxo Synthesis and Selective Oxidation, Lanzhou Institute of Chemical Physics (LICP), Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000

手性有机磷化合物在不对称金属和有机小分子催化以及手性医药材料研究等领域有着广泛的应用,尤其在不对称催化反应中,手性膦配体发挥着重要作用.传统制备手性有机磷化合物的方法经常从化学计量的手性助剂出发,或通过手性拆分外消旋有机磷化合物.近年来随着不对称催化的快速发展,通过一系列高效的不对称催化反应可以构建手性有机磷化合物,比如 α,β -不饱和酮、酯及酰胺等原料的不对称共轭氢膦化反应等^[1-2].但是,总体上缺乏合成高光学纯的手性有机磷化合物的方法,因此,发展简单方便模块化地制备手性膦化合物的方法是一个非常值得研究的课题.

金属催化的不对称交叉偶联反应,从卤代烃和金属有机试剂出发,可以高效地构建 sp^3 碳中心手性.相比之下,金属催化的不对称还原偶联反应,从更简单的卤代烃或 π 键分子(烯烃及羰基等)出发,在构建 sp^3 碳中心手性化合物上表现出相当大的优势^[3-5].但该方法一般需要使用过量的金属或硅氢试剂为还原剂.近期,在可见光氧化还原与过渡金属协同催化下,不对称还原偶联反应取得了新的发展,该策略可以避免等物质的量的金属还原剂的使用^[6-7].

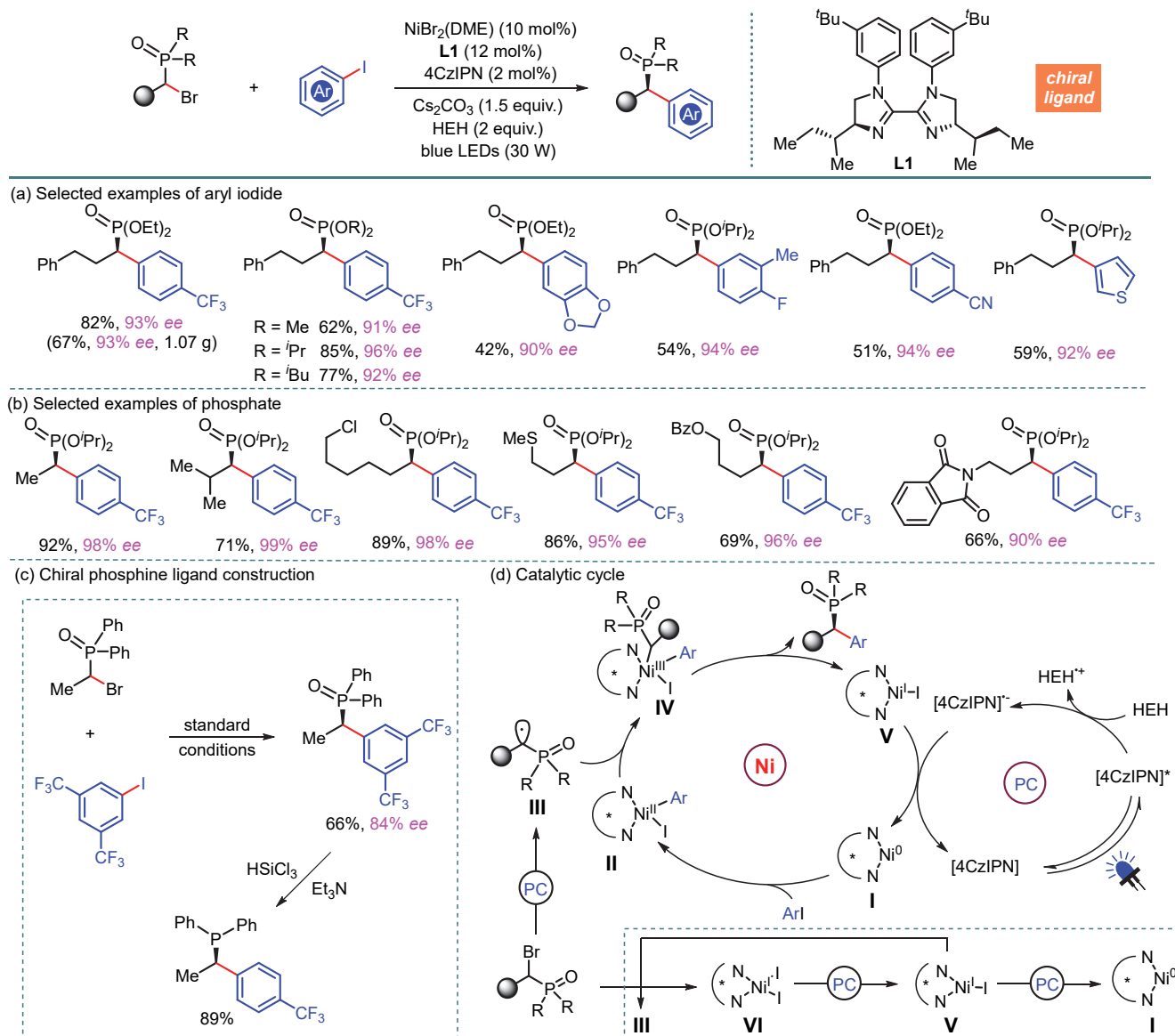
最近,同济大学化学科学与工程学院徐涛和中南大学能源科学与工程学院李玉强等在他们前期工作的基础上^[8-9],报道了一例光镍协同催化的高效不对称还原偶联反应,成功构建了一系列手性 α -芳基磷酸酯类化合物(Scheme 1)^[10].反应以 α -溴磷酸酯和芳基碘化物为原料,以 4CzIPN 为光催化剂, $NiBr_2$ 为金属催化剂,使用

手性双咪唑啉配体 **L1**、 Cs_2CO_3 和 Hantzsch ester 为碱,乙二醇二甲醚(DME)为溶剂,在 30 W 的蓝光照射下,以中等到良好的收率和优秀的对映选择性得到了一系列手性 α -芳基磷酸酯化合物.

在最优条件下,作者对底物普适性进行了考察,并取得了优秀的结果.作者首先发现空间位阻较大的磷酸酯(异丙酯)可以取得较高的对映选择性(Scheme 1, a).之后研究发现芳基碘化物的苯环间位和对位可以兼容供电子、吸电子和卤素等一系列官能团,绝大多数产物都取得了 >90% 的 *ee* 值.其中带有供电子取代基的芳基碘化物会取得较好的催化效果.杂环碘代物也可以顺利参与偶联反应.接着,研究发现 α -溴磷酸酯的烷基侧链上可以兼容一系列官能团,产物可以取得高达 99% 的 *ee* 值(Scheme 1, b).该方法也被应用于 α -手性膦配体的合成,并取得优秀的对映选择性(Scheme 1, c).此外,作者还以得到的手性磷酸酯为前体制备了一种内皮转化酶抑制剂,这些结果展示了该方法潜在的应用价值.

之后,作者通过详细的实验对反应机理进行了研究,并与理论计算相结合,提出了反应可能的机理(Scheme 1, d).反应经历可见光氧化还原与镍催化偶联两个催化循环.低价镍与芳基碘化物发生氧化加成得到芳基镍中间体 **II**,接着被可见光氧化还原中产生的烷基自由基捕获,得到烷基芳基镍中间体 **IV**,然后还原消除得到偶联产物,同时生成镍络合物 **V**,进入光催化循环,再生低价镍催化剂.另外,结合对该机理的研究,作者对传统还原偶联条件下无法实现该转化的原因进行

* Corresponding author. E-mail: iamgqli@njtech.edu.cn; jibaomia@licp.cas.cn. Published online May 16, 2022.



图式 1 光镍协同催化的不对称还原交叉偶联反应

Scheme 1 Photoredox nickel-catalyzed asymmetric reductive cross coupling reaction

了讨论, 提出了光镍还原偶联条件在实现不对称碳碳成键方面所具有的一些独特优势。

总之, 徐涛等开发了一种利用可见光镍协同催化芳基碘与 α -溴磷酸盐的不对称还原偶联反应来构建手性 α -芳基磷酸盐的方法。该方法条件温和, 具有模块化特点, 在手性膦配体及含磷手性分子的合成中具有较高的应用潜力。

References

- [1] Li, Y.-B.; Tian, H.; Yin, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20098.
- [2] Wang, C.; Huang, K.; Ye, J.; Duan, W.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5685.
- [3] Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587.
- [4] He, S.-J.; Wang, J.-W.; Li, Y.; Xu, Z.-Y.; Wang, X.-X.; Lu, X.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 214.
- [5] Qiao, J.-B.; Zhang, Y.-Q.; Yao, Q.-W.; Zhao, Z.-Z.; Peng, X.; Shu, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 12961.
- [6] Guan, H.; Zhang, Q.; Walsh, P. J.; Mao, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 5172.
- [7] Li, Y.-L.; Zhang, S.-Q.; Chen, J.; Xia, J.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 7306.
- [8] Zheng, P.; Zhou, P.; Wang, D.; Xu, W.; Wang, H.; Xu, T. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1646.
- [9] Zhou, P.; Li, X.; Wang, D.; Xu, T. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4683.
- [10] Wang, H.; Zheng, P.; Wang, H.; Li, Y.; Xu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *144*, 3989.

(Zhao, C.)