

经由 1,4-加成基元反应的镍催化不对称共轭还原芳基化和杂芳基化

焦腾超 姚团利*

(陕西科技大学化学与化工学院 西安 710021)

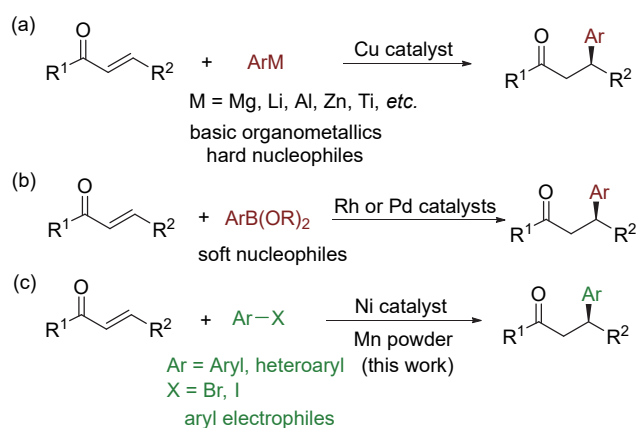
Nickel-Catalyzed Enantioselective Reductive Conjugate Arylation and Heteroarylation via an Elementary Mechanism of 1,4-Addition

Jiao, Tengchao Yao, Tuanli*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021)

金属催化 Michael 受体的不对称共轭芳基化是一类重要的 C—C 键构建反应, 在天然产物和药物合成中有着广泛应用. 近年来的主要进展包括: (1) 手性铜配合物催化的芳基锂、镁、铝、锌等金属试剂的不对称共轭加成 (Scheme 1a)^[1]; (2) 手性铑^[2]或钯^[3]配合物催化的非金属芳基试剂, 特别是芳基硼化物的不对称共轭加成 (Scheme 1b). 其中铑催化 Hayashi-Miyaura 反应具有优异的立体选择性和丰富的底物多样性, 已经成功应用在公斤级手性药物的合成^[4]. 尽管该领域已经取得了一定进展, 但这些方法仍然具有一定的局限性: 一方面有些金属有机试剂 (例如格氏试剂) 在室温以上条件下与相对酸性基团和极性基团 (例如醛和酮) 不兼容; 另一方面一些芳基硼化物在催化条件下转金属化需要强碱; 再者区域选择性制备芳基硼化物时需要用芳基金属试剂 (镁试剂或锂试剂) 或芳基卤化物作原料. 因此直接用商业易得的芳基卤化物进行不对称共轭加成有很高的实用价值, 不但可以缩短反应步骤, 提高合成效率, 同时可以提高官能团的兼容性和底物的多样性. 2013 年, Weix 等^[5]报道了在三烷基氯硅烷和锰存在下, 镍催化的芳基卤化物对烯酮的还原加成. 该反应机理通过 η^3 -1-硅氧基丙烯基镍物种与芳基卤化物偶联, 而不是芳基镍的 1,4-插入基元反应. 金属催化芳基卤化物对烯酮的直接不对称共轭加成仍然亟待开发.

北京大学深圳研究生院周建荣课题组^[6]致力于基元 C—C 键的不对称构建. 最近他们利用镍/异喹啉噻唑啉 (isoquinox) 配体, 成功实现了芳基和杂芳基卤化物对烯酮的不对称共轭加成 (Scheme 1c). 该反应条件温和、具有广泛的底物适用范围和官能团兼容性. 一系列含有

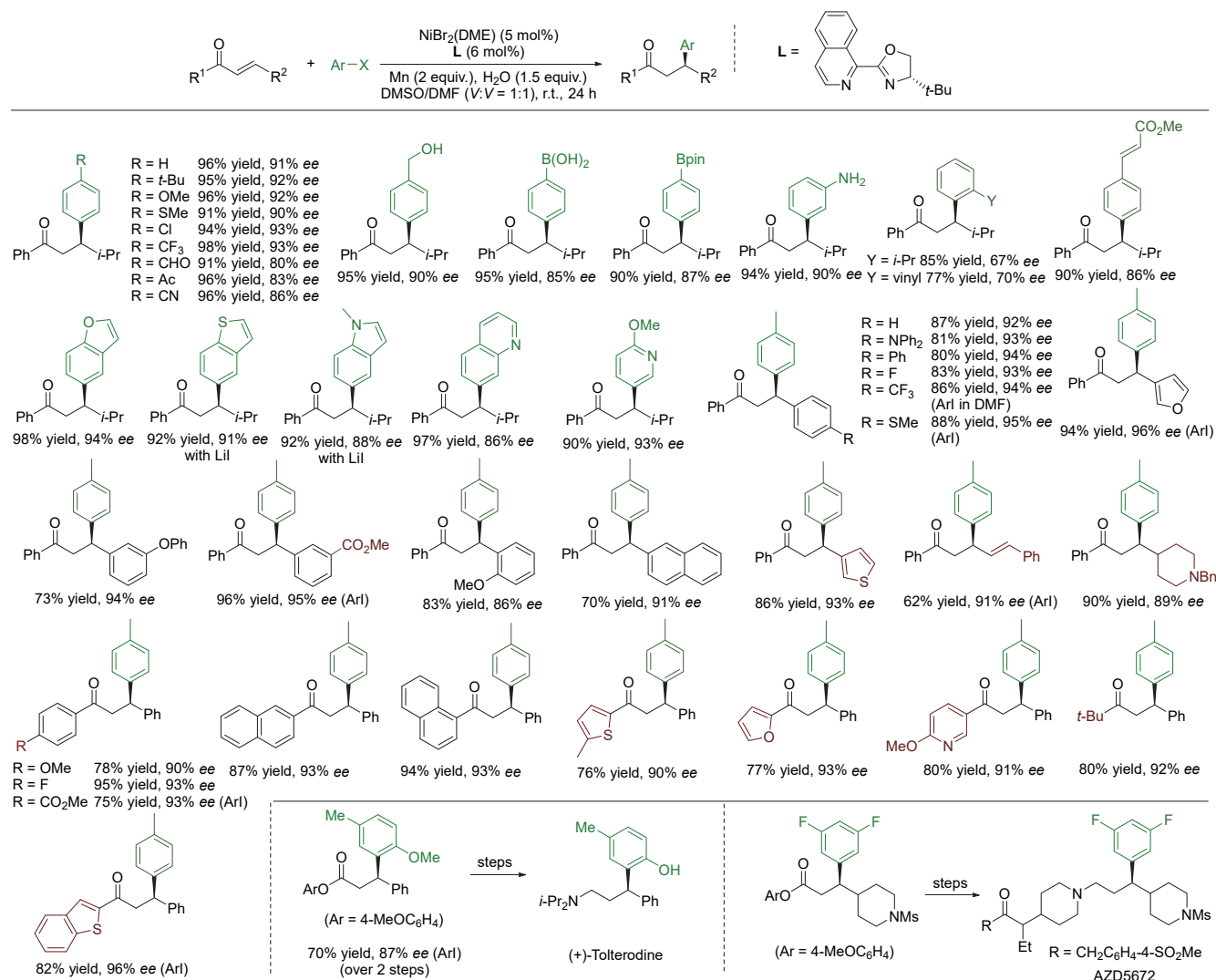


图式 1 金属催化不对称共轭加成

Scheme 1 Metal-catalyzed enantioselective conjugate addition

给电子基、吸电子基的芳基溴化物均可顺利进行反应 (Scheme 2), 以优异的收率和对映选择性获得相应产物. 反应对潜在的偶联官能团 (苄醇、苯胺、芳基硼酸酯和频哪醇硼酸酯) 可以很好兼容. 同时, 对格氏试剂敏感的基团 (如醛、酮和腈) 也可兼容, 但对映选择性有所降低. 位阻较大的邻位取代芳基溴化物则反应效果明显较差. 杂芳基溴化物 (苯并呋喃、苯并噻吩、吡啶、噻吩、喹啉、吡啶和吡啶酮) 都可以以较好的收率和 88%~96% 的 *ee* 值得到相应的目标产物. 作者还考察了 α,β -烯酮的适用范围, 结果显示 (*E*)-烯酮的 α' 和 β -位可以是不同电性取代的苯环、萘环、杂芳环、烯烃和烷烃. 为了展示该方法的合成价值, 作者形式合成了治疗尿失禁的重磅药物 (+)-tolterodine 和治疗类风湿性关节炎的候选药物 AZD5672.

* Corresponding author. E-mail: yaotuanli@sust.edu.cn. Published online December 8, 2022.



图式 2 底物范围
Scheme 2 Substrate scope

作者对机理进行了详细研究,并与理论计算相结合,提出了反应可能的机理:芳基卤化物和原位形成的零价镍配合物氧化加成生成 $(\mathbf{L1})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{Ar})\text{Br}$,该配合物被锰粉还原为 $(\mathbf{L1})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{Ar})$,后者快速与烯酮发生对映选择性 1,4-加成生成烯醇化镍中间体,水解后得到加成产物,最后锰还原 $(\mathbf{L1})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{OH})$ 或 $(\mathbf{L1})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{Br})$ 的单体或二聚体为零价镍催化剂,完成催化循环。

总之, 周建荣团队实现了镍催化 α,β -不饱和酮的不对称还原芳基化和杂芳基化. 该反应的条件温和, 官能团兼容性好, 底物范围广, 产率高, 对映选择性好. 特别值得指出的是, 机理研究表明, 一价芳基镍物种对烯酮进行加成时, 通过一种罕见的六元环状过渡态对进行 1,4-加成, 而非常见的 1,4-加成.

References

- [1] López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179.
- [2] Wang, Z.-Q.; Feng, C.-G.; Zhang, S.-S.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5780.
- [3] Miyaoura, N. *Synlett* **2009**, 2039.
- [4] Edwards, H. J.; Hargrave, J. D.; Penrose, S. D.; Frost, C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093.
- [5] Shrestha, R.; Dorn, S. C. M.; Weix, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 751.
- [6] Zhang, L.; Zhao, M.; Pu, M.; Ma, Z.; Zhou, J.; Chen, C.; Wu, Y.-D.; Chi, Y.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 20249.
- [7] (a) Wu, C.; Yue, G.; Nielsen, C. D.-T.; Xu, K.; Hirao, H.; Zhou, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 742.
(b) Wu, C.; Qin, X.; Moeljadi, A. M. P.; Hirao, H.; Zhou, J. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 2705.

(Cheng, F.)