

镍催化不对称酰基化反应研究进展

张妍妍 张珠珠 朱圣卿* 储玲玲*

(东华大学化学与化工学院 先进低维材料中心 上海 201620)

摘要 α -手性羰基化合物是天然产物和药物中的重要结构单元,也是反应性最为丰富的重要合成中间体.过渡金属催化不对称酰基化反应是构建该重要结构单元的高效方法之一,近些年来,具有独特催化活性的丰产金属镍催化剂也被广泛应用于不对称羰基化合物的合成.综述了近些年来镍催化不对称酰基化反应领域的新研究进展,主要包括镍催化不对称烷基-酰基偶联反应、烯烃不对称氢酰基化反应以及烯烃不对称酰基官能团化反应等.

关键词 镍催化; 不对称酰基化; 氢酰基化; 烯烃

Recent Advances in Nickel Catalyzed Asymmetric Acylation Reactions

Zhang, Yanyan Zhang, Zhuzhu Zhu, Shengqing* Chu, Lingling*

(Center for Advanced Low-Dimension Materials, College of Chemistry and Chemical Engineering, Donghua University, Shanghai 201620)

Abstract Chiral α -carbonyl compounds are important structural units in natural products and pharmaceuticals and versatile synthetic building blocks in organic synthesis. Transition metal-catalyzed asymmetric acylation reaction is one of the most straightforward methods for preparing these compounds. In particular, significant progress has been made in the area of nickel-catalyzed asymmetric acylation reaction, due to the unique properties of nickel catalysts. The latest progress of nickel-catalyzed asymmetric acylation reaction, including nickel-catalyzed asymmetric alkyl-acyl cross-coupling reaction, asymmetric hydroacylation of alkene and asymmetric acyl-functionalization of alkene, is summarized.

Keywords nickel catalysis; asymmetric acylation; hydroacylation; alkene

羰基化合物是一类广泛存在于天然产物及活性药物分子中的重要结构单元.诸多手性药物中都含有 α -手性羰基单元,如治疗抑郁症的安非拉酮,具有镇痛、麻醉作用的 S -氯胺酮,具有抗炎、镇痛作用的萘普生等(Scheme 1)^[1].羰基化合物也是反应性最为丰富的合成中间体之一^[2].因此,羰基化合物,特别是 α -手性羰基化合物的选择性构建一直是合成化学中的研究热点.目前,经典的合成方法包括催化酰基及其衍生物的 α -位不对称官能团化反应^[3]及过渡金属催化不对称酰基化反应等^[4].近些年来,过渡金属催化不对称酰基化反应受到化学家们越来越多的关注,从廉价易得的烯烃或卤代烃等出发可以高效构建结构多样的 α -手性羰基化合物,如烯烃不对称氢酰基化等^[5].尽管该领域取得了重要进展,但是大多数反应都依赖高活性的贵金属催化剂如钌、

铑、钯和钨等,因此,发展丰产金属催化的不对称酰基化反应是近些年来关注的研究重点.其中,廉价金属镍催化剂在不对称酰基化反应中展现出了良好的应用前景.相对贵金属催化剂,镍催化剂更为价格低廉且环境友好.同时,由于具有丰富的价态(Ni^0 , Ni^{I} , Ni^{II} , Ni^{III} 和 Ni^{IV})及较高的 β -氢消除能垒等特性,镍催化剂通常展现出独特的单电子属性及催化活性,在不对称交叉偶联反应中发挥着重要的作用^[6].

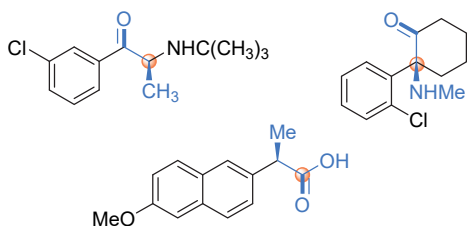
近些年来,镍催化不对称酰基化反应得到了较快的发展.除了经典的酰基化试剂如酰氯、酰氟和酸酐等,镍催化剂的独特性质使得一些活性较低的酰基化试剂如醛、腈及酸等也能参与不对称酰基化反应,为 α -手性羰基化合物的高选择性构建提供了温和、多样化的构建方法.本文将主要从镍催化不对称烷基-酰基偶联反

* Corresponding authors. E-mail: Lingling.chu1@dhu.edu.cn; zhushq@dhu.edu.cn

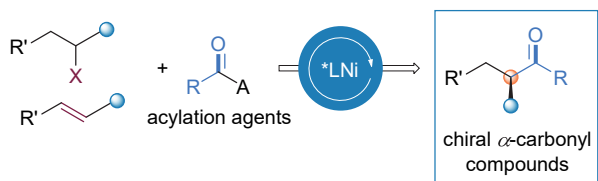
Received November 27, 2022; revised January 2, 2023; published online January 11, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21971036, 21901036).

国家自然科学基金(Nos. 21971036, 21901036)资助项目.

(a) Chiral α -substituted carbonyls in pharmaceuticals

(b) Nickel-catalyzed asymmetric carbonylation



图式 1 镍催化不对称酰基化反应

Scheme 1 Nickel-catalyzed asymmetric acylation reactions

应、烯烃不对称氢酰基化反应以及烯烃不对称酰基官能团化反应等方面阐述该领域的最新研究进展。镍催化其他类型底物参与的不对称酰基化反应不在此进行阐

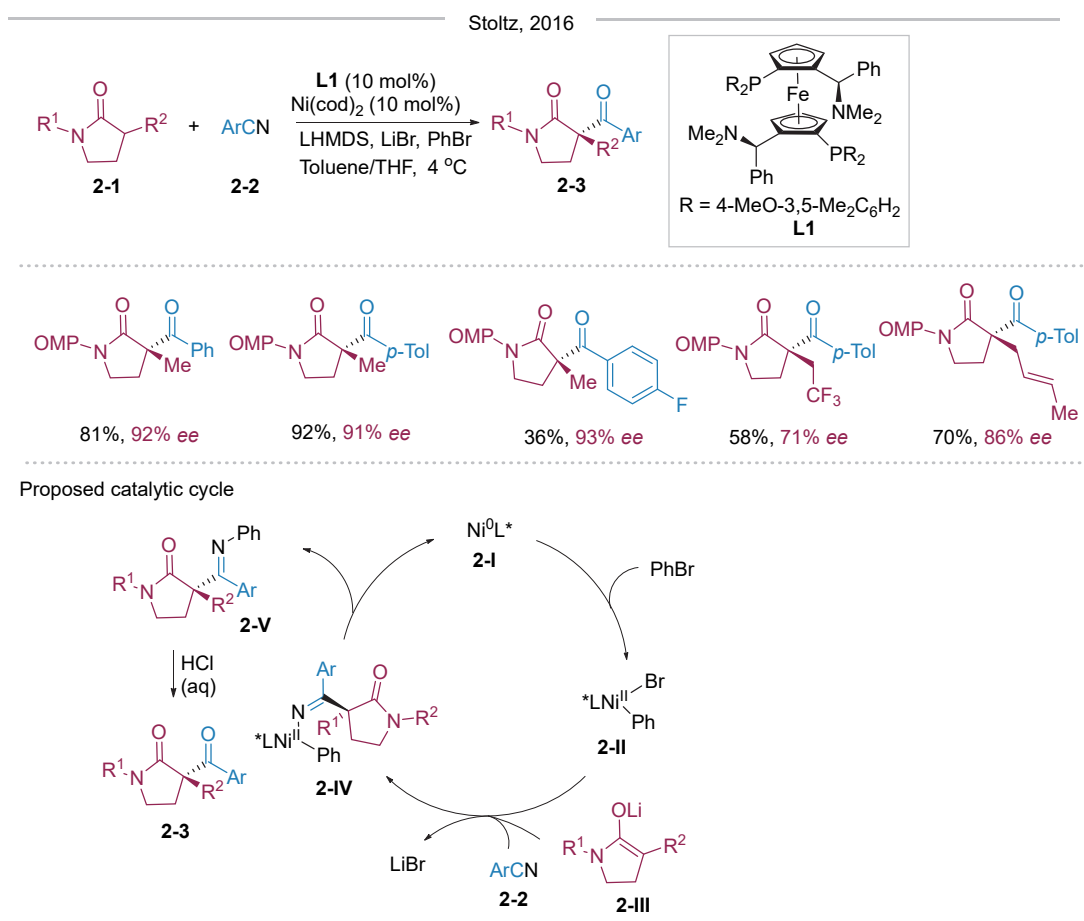
述^[7]。

1 镍催化不对称烷基-酰基偶联反应

镍催化不对称烷基-酰基偶联反应是高效构建手性酰基化合物的重要方法之一。该方法利用消旋的烷基偶联子,如烷基卤等,与酰基化试剂实现 α -手性酰基化合物的不对称合成,主要包括酰胺烯醇盐参与的不对称酰基偶联、烷基卤参与的不对称酰基还原偶联和可见光/镍协同催化不对称酰基偶联反应。

1.1 酰胺烯醇盐参与的不对称酰基偶联

2016 年, Stoltz 等^[8]报道了首例镍催化 α -取代内酰胺的不对称酰基化反应, 高对映选择性地构建了含季碳手性中心的 β -酰基取代内酰胺化合物(Scheme 2)。该反应利用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 为镍催化剂, Mandyphos **L1** 为手性配体, 以六甲基二硅基胺基锂(LHMDS)为碱, LiBr 和溴苯为添加剂, 实现了 α -烷基取代内酰胺与芳基甲腈的不对称偶联反应。LiBr 作为添加剂能明显提升反应活性以及对映选择性, 可能是由于其增加了反应介质的离子强度或改

图式 2 α -取代内酰胺的不对称酰基化反应Scheme 2 Asymmetric acylation of α -substituted lactams

变了内酰胺烯醇盐 **2-III** 的形态. 作者提出可能的反应路径: 手性 **L1** 配位的 Ni^0 **2-I** 与溴苯发生氧化加成形成二价芳基镍物种 **2-II**; 与此同时, 内酰胺底物在碱性条件下转化为内酰胺烯醇盐 **2-III**, 在手性二价芳基镍 **2-II** 作用下与芳基甲腈发生立体选择性加成得到二价镍中间体 **2-IV**, 作者认为该步骤可能是对映选择性决定步骤; 随后, 中间体 **2-IV** 发生还原消除得到手性 β -亚胺内酰胺 **2-V** 和 Ni^0 物种, 完成催化循环; 最后, 手性 β -亚胺内酰胺 **2-V** 发生水解得到相应的手性 β -酮取代内酰胺产物.

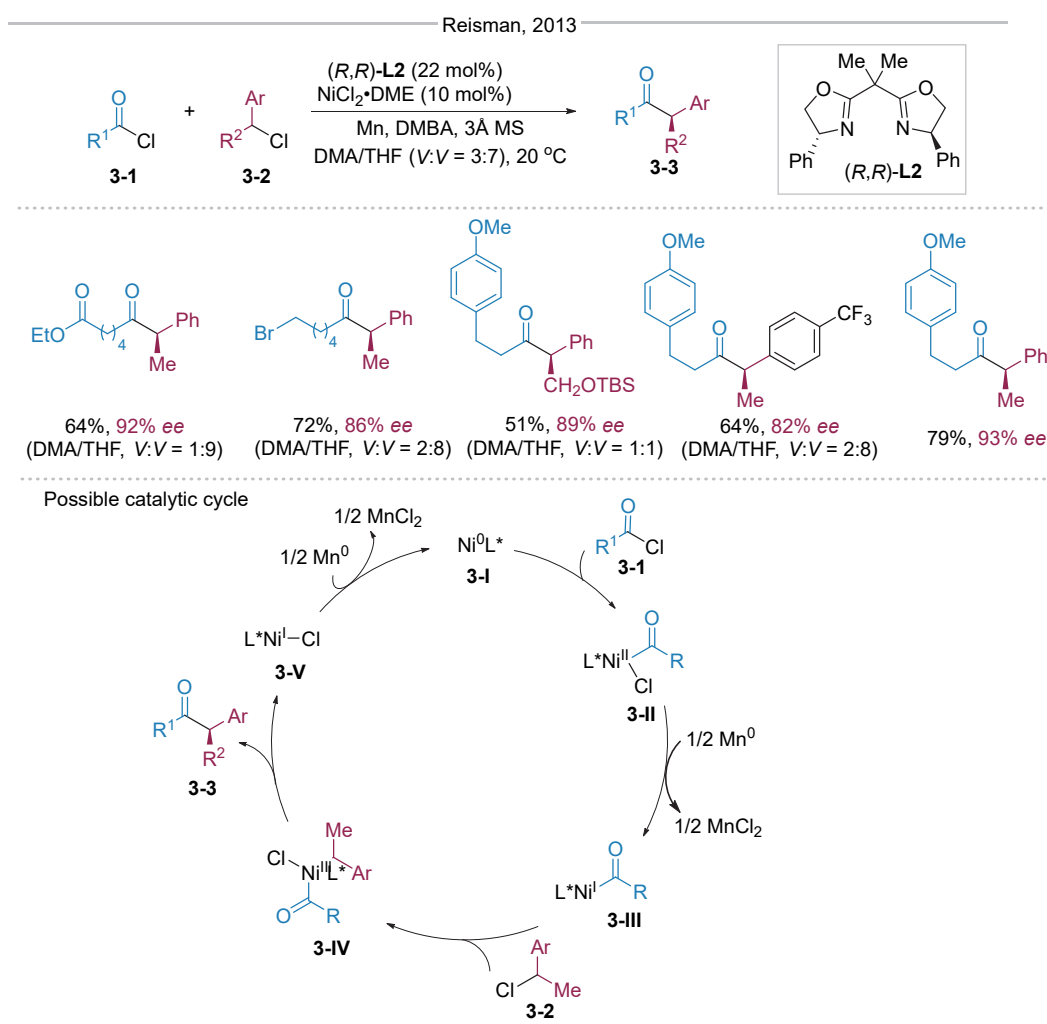
1.2 烷基卤参与的不对称酰基还原偶联

2013 年, Reisman 等^[9]报道了首例镍催化苄氯和酰氯的不对称还原偶联反应, 高效制备了手性 α -芳基酮结构单元(Scheme 3). 该反应以 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{DME}$ 为催化剂, (*R,R*)-diphenyl-Box **L2** 为手性配体, Mn 作为还原剂, 反应条件温和, 一系列酰氯及苄氯底物均能很好地兼容. 3Å 分子筛的加入可以抑制苄氯的自偶联, 提高酮的产率. 机理上, 作者认为从 Ni^0 与酰氯氧化加成生成 Ni^{II}

物种 **3-II**, 其被还原剂 Mn 还原为一价酰基镍物种 **3-III**. **3-III** 与烷基氯发生氧化加成得到 Ni^{IV} 物种 **3-IV**, 随后还原消除得到手性酮化合物与 $\text{Ni}^{\text{I}}\text{-Cl}$ 物种 **3-V**. **3-V** 被 Mn 还原为 Ni^0 , 完成整个催化循环.

2022 年, 王细胜课题组^[10]报道了镍催化 α -三氟甲基烷基溴和酰氯的不对称还原偶联反应, 高对映选择性地构建一系列 α -三氟甲基化酮化合物(Scheme 4). 该反应以 $\text{NiCl}_2 \cdot \text{DME}$ 为催化剂, 双噁唑啉 **L3** 为手性配体, 等物质的量的 Mn 作为还原剂, 反应条件温和, 官能团兼容性良好, 底物适用性广. 产物 α -三氟甲基化酮可以进一步通过 NaBH_4 还原, 高非对映选择性地转化为重要的手性 β -三氟甲基醇衍生物.

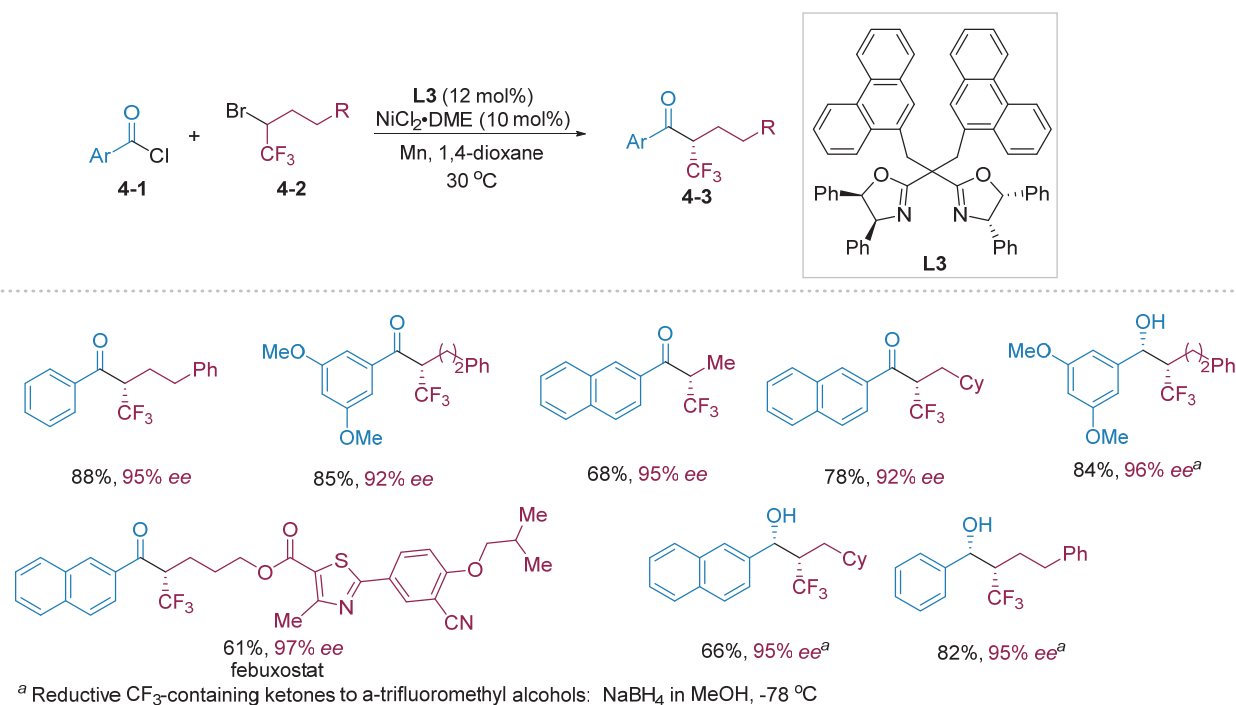
几乎同时, 张淳课题组^[11]也报道了一例镍催化酰氯和三氟甲基烷基溴的不对称还原偶联反应(Scheme 5). 该反应采用类似的催化体系, 展现了优秀的底物适用性和官能团兼容性. 作者发现, 添加剂酞菁钴(CoPc)的加入可以进一步提高反应产率. 控制实验表明, α -三



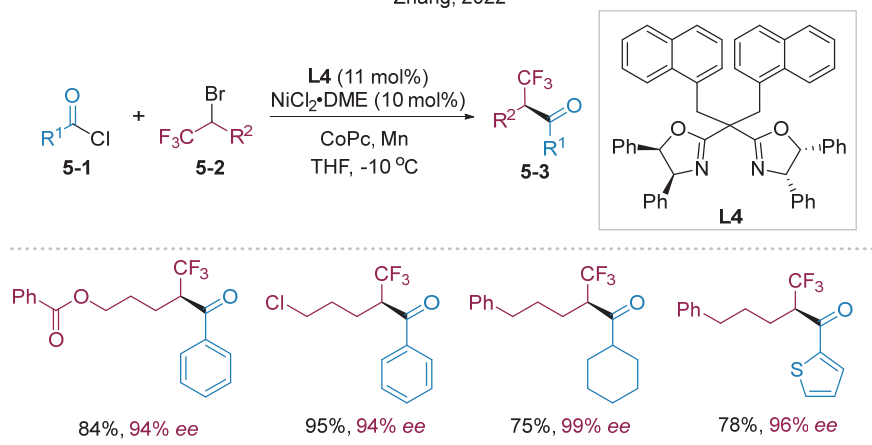
图式 3 烷基氯与酰氯的不对称还原偶联

Scheme 3 Asymmetric reductive coupling of acid chlorides and secondary alkyl chlorides

Wang, 2022

图式 4 α -三氟甲基烷基溴的不对称还原酰基反应Scheme 4 Asymmetric reductive acylation of α -trifluoromethyl bromides

Zhang, 2022

图式 5 α -三氟甲基烷基溴的不对称酰基化反应Scheme 5 Asymmetric acylation of α -trifluoromethyl bromides

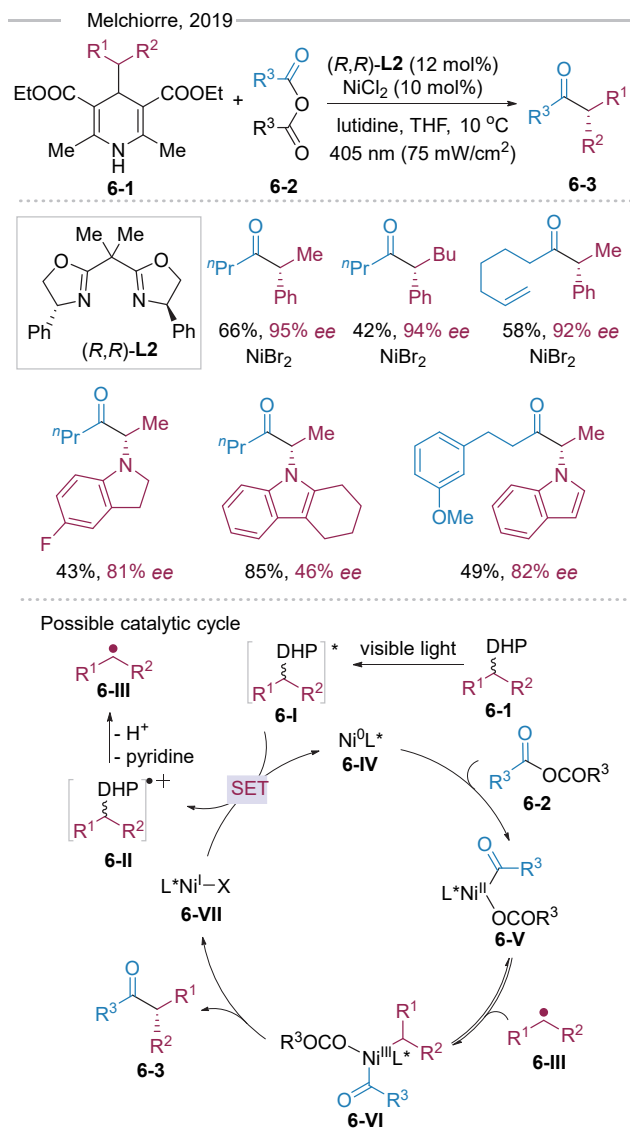
氟甲基基团的存在对该反应起到重要作用。密度泛函理论(DFT)计算进一步表明该反应中还原消除步骤可能是立体选择性决定步骤。

1.3 可见光/镍协同催化不对称酰基偶联反应

近些年来,可见光/镍协同催化的交叉偶联反应得到了快速发展^[12]。借助于光诱导产生的激发态物种特性,光/镍协同催化体系在温和条件下实现了诸多热力学条件下或单一金属催化剂难以实现的交叉偶联反应,包括不对称酰基化反应等。

2019年,Melchiorre等^[13]报道了光/镍协同催化的烷基 4-烷基二氢吡啶(DHPs)和酸酐的不对称交叉偶联反应,高效、高对映选择性地构建了手性酮类化合物(Scheme 6)。该反应以简单的 NiCl_2 为镍催化剂, (*R,R*)-diphenyl-Box L2 为手性配体, 405 nm LED 为可见光源,反应条件温和,官能团兼容性好。该反应无需外加光敏剂,烷基 DHP 酯作为光敏剂,也作为烷基自由基的给体参与反应。 α -苄基和 α -氨基取代烷基 DHP 酯均可参与反应,前者展现出更为优秀的对映选择性。作者认为,该反应由零价镍 6-IV 启动,其与酸酐发生氧化加成得到

二价酰基镍物种 **6-V**. **6-V** 进一步捕获烷基自由基 **6-III** 生成 Ni^{III} 物种 **6-VI**, 随后发生还原消除生成目标产物 **6-3** 和 Ni^{I} 物种 **6-VII**. 激发态烷基 DHP 酯 **6-I** 与 $\text{Ni}^{\text{I}}\text{-X}$ **6-VII** 发生单电子转移过程(SET)释放烷基自由基 **6-III**, 并再生 Ni^0 , 进而完成催化循环. 作者推测, 还原消除步骤可能是该反应的立体选择性决定步骤.

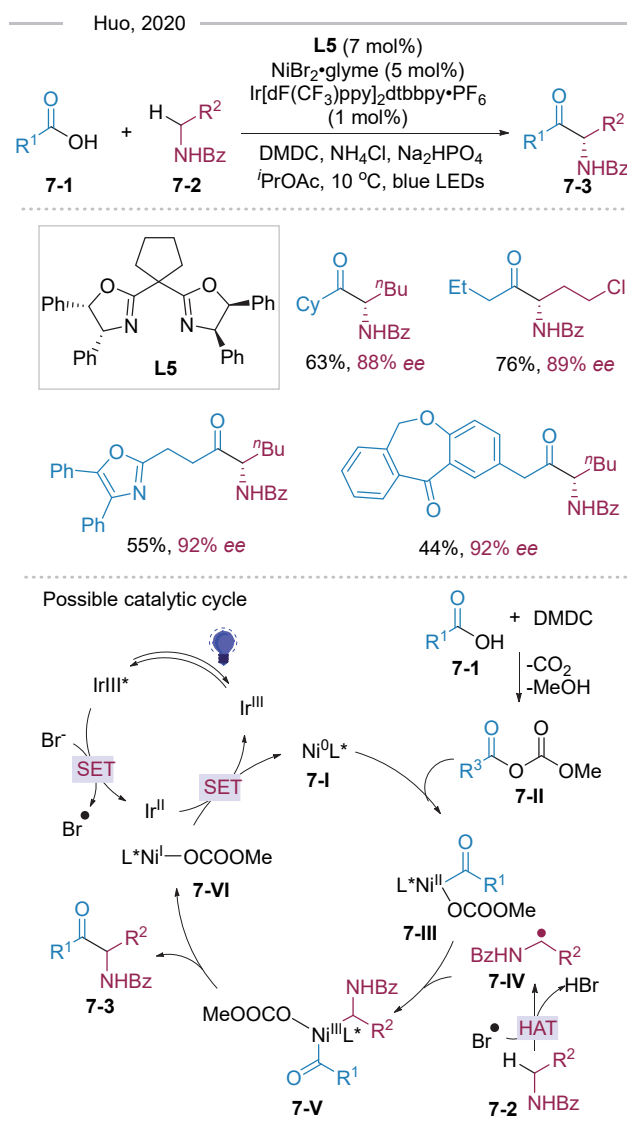


图式 6 可见光/镍协同催化 DHPs 与对称酸酐的不对称交叉偶联反应

Scheme 6 Nickel/photoredox-catalyzed asymmetric acyl cross-coupling with DHPs and symmetrical anhydrides

2020 年, 霍浩华课题组^[14]报道了可见光/镍协同催化烷基胺衍生物的 C—H 不对称酰基化反应, 高对映选择性地构建了重要的手性 α -氨基酮化合物(Scheme 7). 该反应基于廉价易得的羧酸, 以 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ 作为光催化剂, $\text{NiBr}_2\cdot\text{glyme}$ 为镍催化剂, 手性双噁唑啉 **L5** 为优势配体, 在温和条件下高效实现了烷

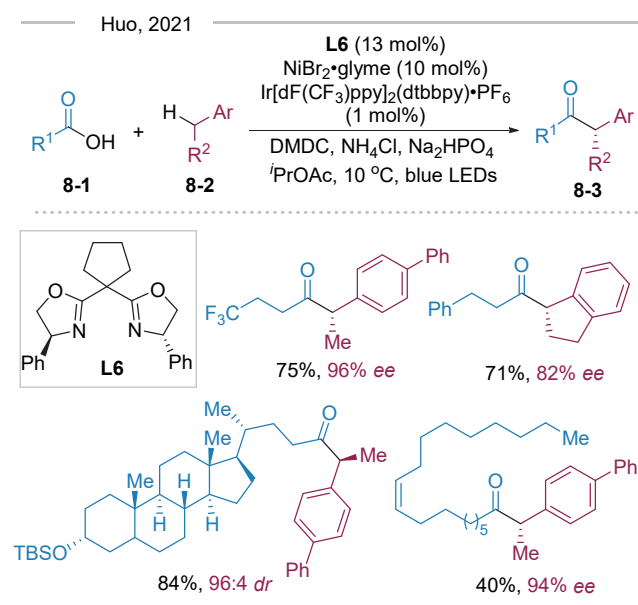
基胺 C—H 键与羧酸的不对称偶联反应. 在该反应体系中, 焦碳酸二甲酯(DMDC)活化羧酸原位生成高活性酸酐, 其与 Ni^0 物种发生氧化加成生成 Ni^{II} 酰基物种 **7-III**. 同时, 激发态光催化剂氧化溴负离子生成 $\text{Br}^\bullet$, $\text{Br}^\bullet$ 与 *N*-烷基苯甲酰亚胺底物发生氢原子转移(hydrogen atom transfer, HAT), 进而生成 α -胺基自由基中间体 **7-IV**. Ni^{II} 物种 **7-III** 捕获自由基 **7-IV** 形成三价镍物种 **7-V**, 随后发生还原消除得到手性 α -氨基酮与一价镍物种 **7-VI**. Ni^{I} 物种 **7-VI** 与还原态光催化剂 Ir^{I} 发生单电子转移重新生成 Ni^0 和基态光催化剂, 进而完成两个催化循环.



图式 7 光/镍协同催化烷基胺 C—H 键不对称酰基化反应
Scheme 7 Asymmetric C—H acylation of alkylamines catalyzed by nickel/photoredox

随后, 霍浩华课题组^[15]进一步报道了光/镍协同催化的苄基 C—H 键与羧酸的不对称酰基化反应, 构建了对映体富集的 α -芳基酮结构单元(Scheme 8). 该反应中,

光催化单电子氧化生成的 $\text{Br}^\bullet$ 与苄位 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 键发生 HAT 转移, 生成的苄基自由基被酰基镍物种捕获, 完成烷基-酰基键的立体选择性构建. 该反应条件温和, 底物适用范围广, 官能团兼容性优秀. 作者也进一步展示了其在复杂药物分子的后期修饰中的应用前景.



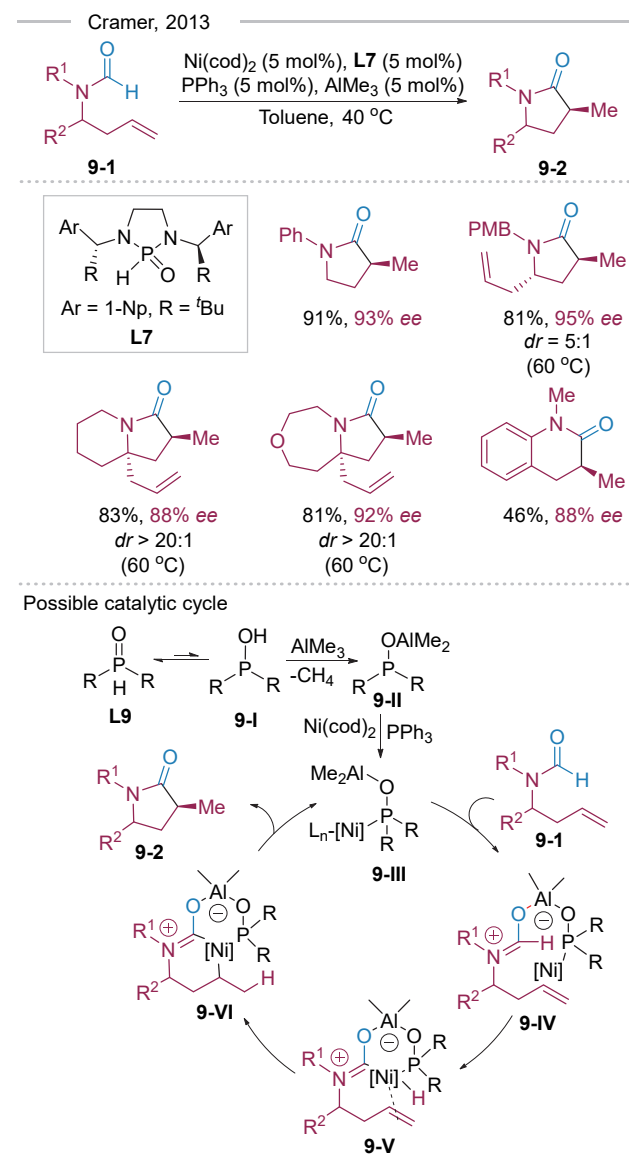
图式 8 光/镍协同催化苄基 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ 不对称酰基化反应
Scheme 8 Nickel/photoredox-catalyzed asymmetric benzylic $\text{C}(\text{sp}^3)\text{—H}$ acylation

2 镍催化烯烃不对称氢酰胺化反应

烯烃是一类广泛易得的基础化工原料. 过渡金属催化烯烃氢酰胺化反应取得了长足的进步, 烯烃氢酰胺化反应以发展为工业上生产醛、醇等精细化学品的重要方法. 相比而言, 过渡金属催化不对称氢酰胺化反应因存在诸多挑战而发展较为缓慢, 基于廉价金属镍催化的烯烃不对称氢酰胺化反应的报道更为稀少.

2013 年, Cramer 等^[16]报道了镍催化烯基甲酰胺的分子内不对称氢酰胺化反应, 高对映选择性地构建了手性 γ -内酰胺化合物(Scheme 9). 该反应以 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 为催化剂, 二级膦氧化物(SPO) **L7** 为手性配体, 三甲基铝为路易斯酸添加剂, 反应条件温和, 底物适用性广. 该反应利用 $\text{Ni}^0/\text{AlMe}_3$ 共活化甲酰胺 C—H 键, 为手性 γ -内酰胺的合成提供了一个新方法. 作者推断可能的机理是: 手性亚磷酸胺配体与 AlMe_3 作用形成复合物 **9-II**, 进一步与 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 反应得到活性镍物种 **9-III**; 镍物种 **9-III** 中的铝中心活化甲酰胺生成中间体 **9-IV**, 其与镍发生氧化加成得到中间体 **9-V**, 进一步与烯烃发生迁移插入形成金属六元环 **9-VI**; **9-VI** 中间体发生还原消除得到手性 γ -内酰胺产物, 并生成中间体 **9-III**, 完成催化循环. 作者认为, 共配体 PPh_3 的加入有助于将环辛二烯从镍

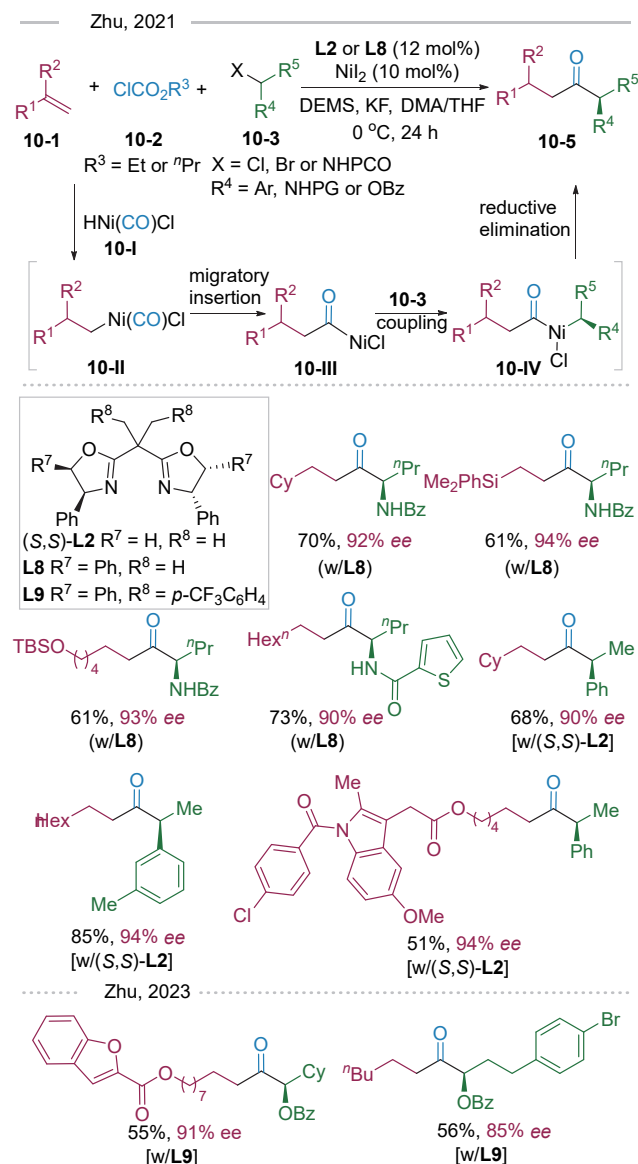
中心置换出来, 形成具有催化活性的镍物种, 从而提升反应产率以及对映选择性.



图式 9 烯烃不对称氢氨甲酰化反应
Scheme 9 Asymmetric hydrocarbamoylations of alkenes

2021 年, 朱少林课题组^[17a]报道了镍催化简单烯烃的三组分不对称还原氢酰胺化反应(Scheme 10). 该反应以氯甲酸乙酯为羰基源, NiI_2 为催化剂, 双噁唑啉 **L8**, **L9** 或 $(S,S)\text{-L2}$ 为手性配体, 硅烷为还原剂, 在温和条件下实现了烯烃与烷基氯的插碳不对称偶联反应, 高区域选择性、对映选择性地构建了 α -芳基酮化合物. 在该反应条件下, α -氨基 N -羟基邻苯二甲酰亚胺(NHP)酯也能作为高效的烷基偶联子参与反应. 反应展现了出色的底物适用性, 一系列烯烃、烷基氯以及 α -氨基 NHP 酯都能很好地兼容. 该反应可能的机理是: 镍氢与烯烃发生连续的氢金属化/链迁移, 生成位阻较小的伯烷基镍中

间体 **10-II**, 羰基迁移插入产生酰基镍物种 **10-III**, 其进一步与苄氯发生对映选择性偶联, 进而最终构建手性 α -芳基酮化合物. 最近, 该课题组^[17b]再次报道了镍催化简单烯烃、氯甲酸酯和烷基溴的三组分不对称还原氢酰基化反应, 以优秀的区域选择性及对映选择性构建了一系列 α -羟基酮化合物.

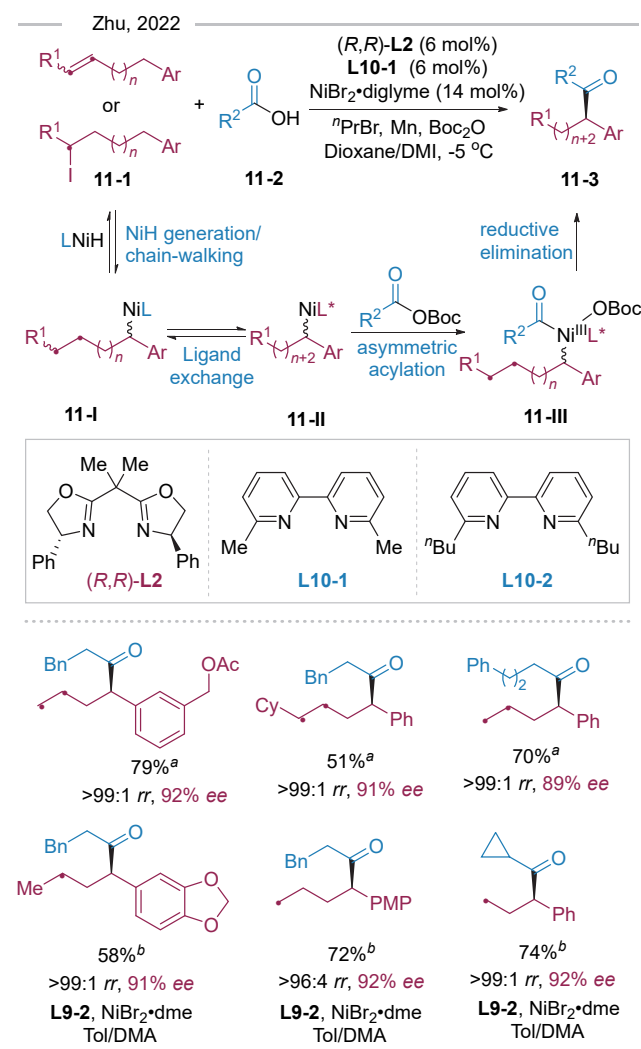


图式 10 烯烃三组分不对称还原氢酰基化反应

Scheme 10 Three-component asymmetric reductive hydroacylation of alkenes

最近, 朱少林课题组^[18]报道了通过双配体接力催化实现烯烃或卤代烃的不对称迁移还原酰基化, 高效、高对映选择性地构建了一系列手性 α -芳基酮类化合物 (Scheme 11). 该反应以 NiBr₂•diglyme 为催化剂, 手性双噁唑啉 (*R,R*)-L2 和消旋的联二吡啶类配体 L10-1/L10-2 为组合配体, ⁿPrBr 为氢源, Mn 为还原剂, 反应条

件温和, 底物适用性广, 一系列烯烃、烷基卤以及羧酸均能高效参与反应, 高区域选择性、对映选择性地得到 α -芳基酮产物. 特别值得指出的是, 两类不同骨架的配体在该反应的不同阶段发挥着各自的作用, 接力的同时也有效提高了反应产率与选择性. 作者提出可能的反应路径: 大位阻的联二吡啶络合的镍氢物种与烯烃或者烷基碘发生反应, 链迁移生成烷基镍中间体 **11-I**; 烷基镍中间体 **11-I** 与手性配体 (*R,R*)-L2 发生配体交换形成手性配体 (*R,R*)-L2 配位的烷基镍物种 **11-II**, 其与原位生成的酸酐发生氧化加成得到三价镍中间体 **11-III**, 进一步还原消除生成手性 α -芳基酮产物. 同位素标记实验表明 NiD 和苯乙烯的顺式氢镍化不是该反应的对映选择性决定步骤. 该双配体接力策略为发展新的不对称催化体系提供了新的解决思路.



^a alkene; ^b alkyl iodide.

图式 11 烯烃或卤代烃的不对称迁移还原酰基化

Scheme 11 Asymmetric migratory reductive acylation of olefins or alkyl halides

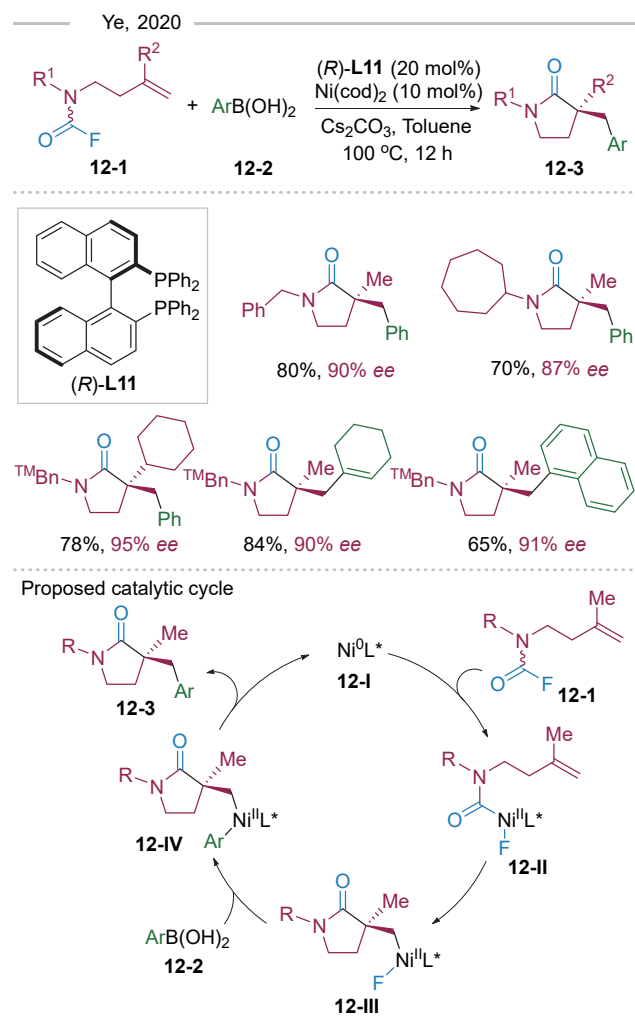
3 镍催化烯烃不对称酰基官能团化反应

过渡金属镍催化烯烃双官能团化反应可以一锅法同时构建两个化学键, 有利于复杂分子骨架的高效构建, 提高合成效率^[6,19]。近年来, 镍催化烯烃不对称酰基官能团化反应得到了快速发展, 其中, 基于分子内烯烃的不对称酰基化反应可以高效构建 α -手性环状酰基类化合物。

3.1 不对称碳酰基化反应

3.1.1 氧化还原中性体系

2020 年, 叶萌春课题组^[20]首次报道了基于氨基甲酰氟的镍催化非活化烯烃不对称碳氨基甲酰化反应 (Scheme 12)。该反应以 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作为镍催化剂, (*R*)-BINAP **L11** 为手性配体, 芳基硼酸为偶联子, 为手性 γ 内酰胺结构单元的快速构建提供高效的方法。三芳基取代手性双膦配体的使用对反应的效率和对映选择性都有着重要影响, 使用手性烷基取代膦配体或者单膦配体

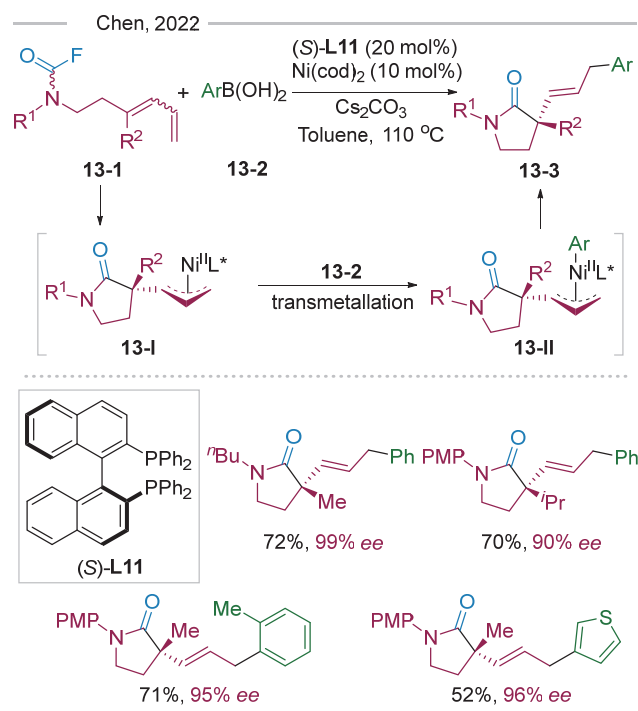


图式 12 非活化烯烃的不对称碳氨基甲酰化反应

Scheme 12 Asymmetric carbamoylation of unactivated alkenes

导致产率和对映选择性明显降低。该反应对一系列烷基取代的烯基甲酰氟和芳基硼酸均展现出很好的底物适用性和官能团兼容性。机理上, 作者认为该反应从 Ni^0 启动: Ni^0 与酰氟发生氧化加成生成二价酰基镍 **12-II**, 其与烯烃发生迁移插入形成二价烷基镍中间体 **12-III**; **12-III** 与芳基硼酸转金属化生成中间体 **12-IV**, 进一步发生还原消除得到目标产物及 Ni^0 , 完成催化循环。二价酰基镍 **12-II** 也可能先与芳基硼酸转金属化, 再与烯烃发生迁移插入得到中间体 **12-IV**。

2022 年, 陈宜峰课题组^[21]报道了镍催化氨基甲酰氟取代的 1,3-二烯和芳基硼酸的不对称 1,4-芳基氨基甲酰化反应, 高对映选择性地构建了 α -烯基- α -烷基双取代的手性内酰胺结构单元 (Scheme 13)。该反应选用 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 作催化剂, (*S*)-BINAP **L11** 为手性配体, 经酰氟氧化加成、烯烃迁移插入、芳基硼酸转金属及还原消除等过程, 一步得到手性 α -烯基吡咯烷酮化合物。反应具有良好的产率、优秀的对映选择性以及良好的官能团兼容性。



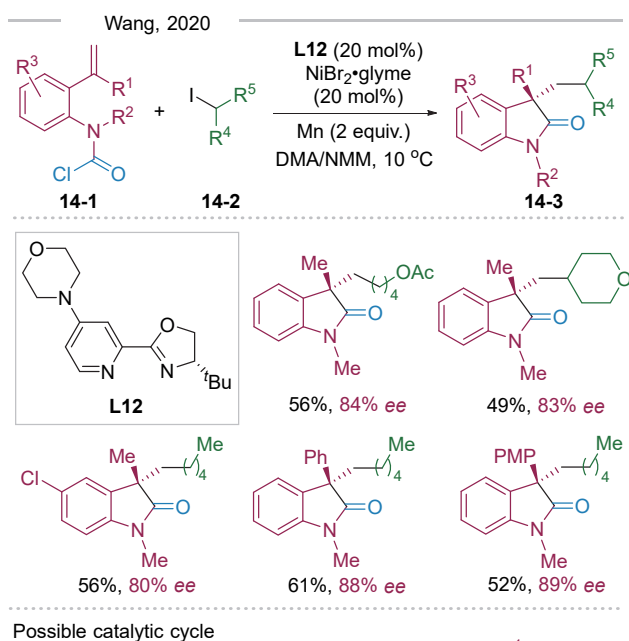
图式 13 烯烃的不对称还原碳氨基甲酰化反应

Scheme 13 Asymmetric reductive carbamoylation of alkenes

3.1.2 还原偶联体系

2020 年, 王川等^[22]报道了镍催化邻位氨基甲酰氟取代的芳基烯烃与烷基碘的不对称交叉偶联反应 (Scheme 14)。该反应使用 $\text{NiBr}_2 \cdot \text{glyme}$ 为催化剂, 4-吗啉取代的吡啶噻唑啉 **L12** 为手性配体, Mn 为还原剂, 反应条件温和, 底物适用性良好, 伯碳及仲碳的烷基碘均可参与反应, 以较高的对映选择性构建 3,3-双取代的手性

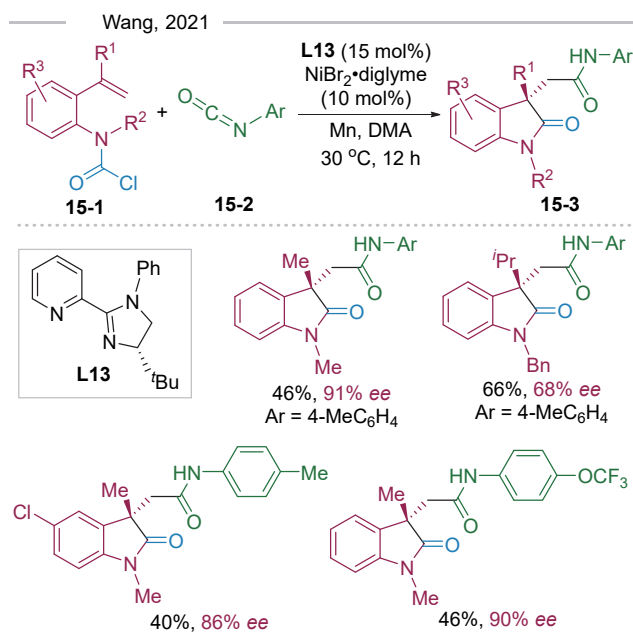
氧化吡啶化合物。可能的反应的机理如下: Ni^0 与酰氯发生氧化加成生成 Ni^{II} 酰基中间体 **14-II**, 其与分子内烯烃发生迁移插入得到 Ni^{II} 酰基中间体 **14-III**; **14-III** 被 Mn 还原为 Ni^{I} 物种 **14-IV**, 进一步与烷基碘氧化加成得到 Ni^{III} 物种 **14-VI**, 随后还原消除得到目标产物, 最后 Ni^{I} 物种被 Mn 还原得到 Ni^0 物种, 进入下一个催化循环。作者认为 Ni^{II} 介导的分子内迁移插入步骤是该类转化的对映选择性决定步骤。



图式 14 烯炔的还原不对称碳酰化反应

Scheme 14 Asymmetric reductive carbo-acylation of alkenes

随后, 利用该不对称还原策略, 王川课题组^[23]进一步利用异氰酸酯为亲电偶联子, 实现了镍催化甲酰胺氯烯烃与异氰酸酯的不对称还原偶联反应(Scheme 15). 该反应催化条件同上述烷基化较为类似, 为了进一步提升反应对映选择性, 采用吡啶咪唑类型手性配体. 反应对富电性及缺电性芳基取代的异氰酸酯底物都能很好地兼容, 但当烯烃底物上的取代基位阻增加时, 产物的对映选择性有所降低.

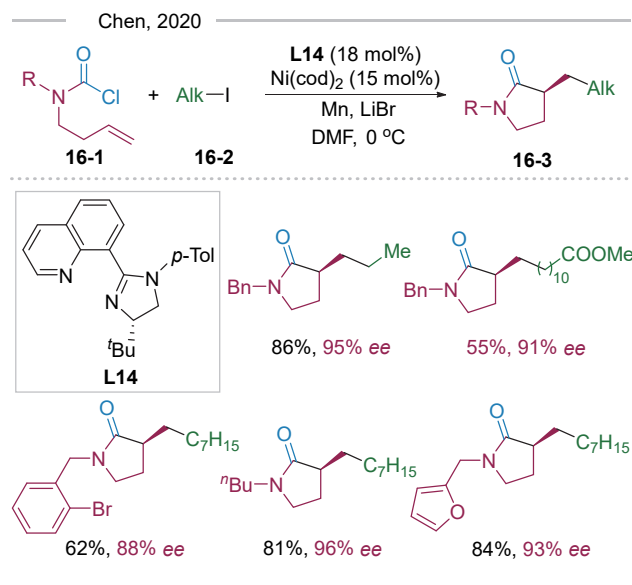


图式 15 烯烃的不对称还原双氨甲酰基化反应

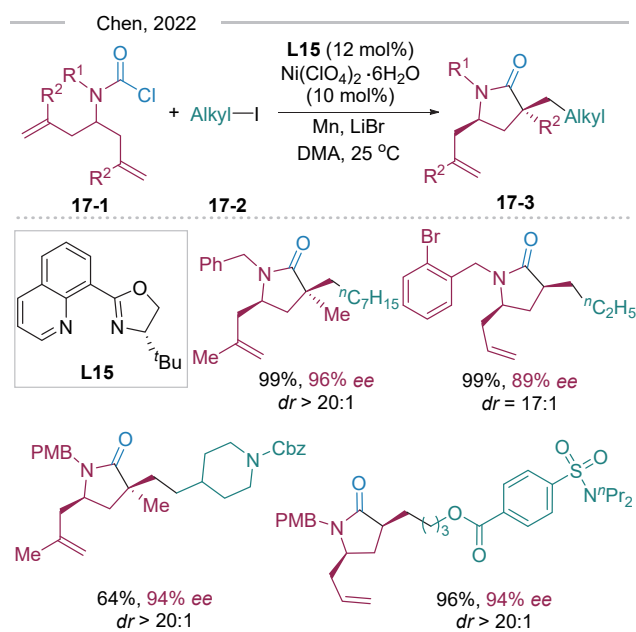
Scheme 15 Asymmetric reductive dicarbamoylation of alkenes

由于非活化烯烃的活性较低, 镍催化的非活化烯烃两组分不对称碳氨酰基化反应存在较大挑战。2020 年, 陈宜峰课题组^[24]报道了镍催化烯基氨基甲酰氯与烷基碘化物的不对称环化偶联反应, 高对映选择性地构建了手性 α -烷基吡咯烷酮(Scheme 16)。该反应以 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 为镍催化剂, 8-Quinim **L14** 为手性配体, Mn 为还原剂, 反应条件温和, 底物范围广, 一系列伯碳烷基碘和含末端烯烃的氨基甲酰氯都有着良好的官能团兼容性。

进一步, 陈宜峰课题组^[25]将烯基底物拓展到 1,6-二烯结构, 实现了镍催化氨甲酰氯取代的 1,6-二烯与烷基碘的去对称化氨甲酰基-烷基化反应(Scheme 17). 该反应以 $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为镍催化剂, 8-Quinox **L15** 为手性配体, Mn 为还原剂, 反应条件温和. 1,1-二取代烯烃或单取代烯烃类型的 1,6-二烯均能有效参与反应, 以优秀的对映选择性得到含烯烷基边链的 α -烷基取代手性内酰胺化合物, 为含多手性中心的 γ -内酰胺的合成提供了一种温和高效的方法.



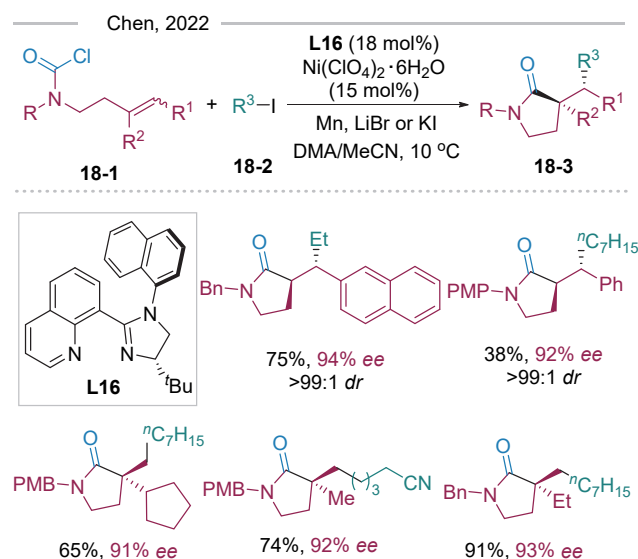
图式 16 非活化烯烃的还原不对称氨甲酰基烷基化反应
Scheme 16 Asymmetric reductive carbamoyl-alkylation of unactivated alkenes



图式 17 非活化 1,6-二烯的去对称化氨甲酰基-烷基化反应
Scheme 17 Desymmetric carbamoyl-alkylation of unactivated 1,6-dienes

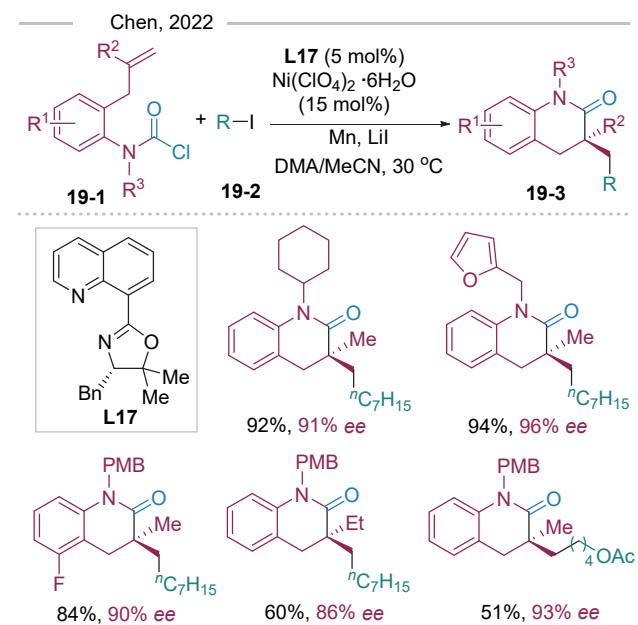
随后,他们利用该体系,以新的手性 1-NapQuinim **L16** 为配体,实现了氨甲酰氯取代的内烯烃与烷基碘化物的不对称烷基-氨甲酰化反应,高效构建了手性吡咯烷酮产物(Scheme 18)^[26]. 该反应一步构建两个连续的立体中心,表现出优秀的产率、对映选择性和非对映选择性. DFT 计算结果也进一步支持一价酰基镍与烯烃的迁移插入,是反应的对映选择性决定步骤. 该系列转化

为手性吡咯烷酮的合成提供了一种高效的方法.



图式 18 氨甲酰氯取代的内烯烃与烷基碘化物的不对称烷基-氨甲酰化反应
Scheme 18 Asymmetric alkyl-carbamoylation of internal alkenes with alkyl iodides

2022 年,陈宜峰课题组^[27]报道了镍催化邻位烯丙基取代的芳氨基甲酰氯和烷基碘的不对称环化偶联反应,高效构建了手性二氢化喹啉酮结构单元(Scheme 19). 该方法以 $\text{Ni(ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 为催化剂, 8-Quinox **L17** 为手性配体, Mn 为还原剂, 反应条件温和, 官能团兼容

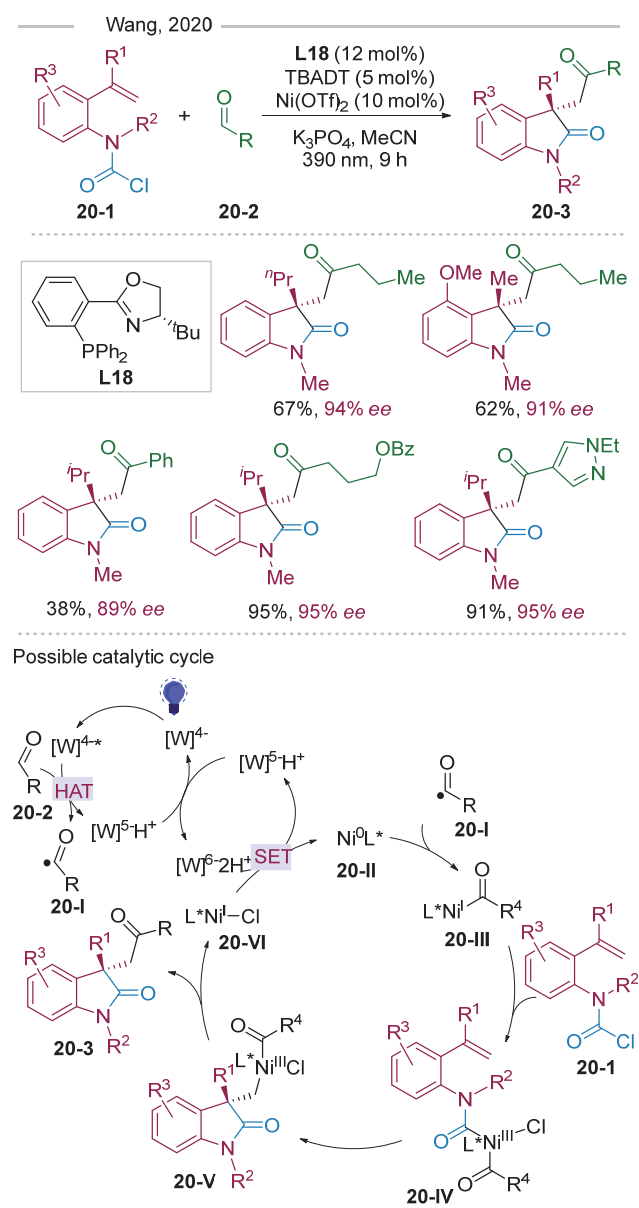


图式 19 邻位烯丙基取代的芳氨基甲酰氯和烷基碘的不对称环化偶联反应
Scheme 19 Asymmetric cyclization of *ortho*-allyl substituted arylcarbamyl chlorides with alkyl iodides

性好。烯烃底物中, 苯环上供电子或吸电子取代基都可以很好地兼容, 烯基 α -位取代基位阻增加会导致产率有所降低。

3.1.3 光镍协同催化体系

2020 年, 王川课题组^[28]报道了可见光/镍协同催化烯烃不对称酰基化-氨基甲酰化反应(Scheme 20)。该反应利用邻位氨基甲酰氯取代的芳基烯烃为底物, 醛为酰基偶联子, 以四丁基十钨酸铵(TBADT)为光催化剂, $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ 为镍催化剂, (*S*)-*t*-Bu-PHOX **L18** 为手性配体, 温和条件下高对映选择性地构建了手性 3,3-二取代氧化吲哚结构单元。在该反应中, 激发态的 TBADT 催化剂



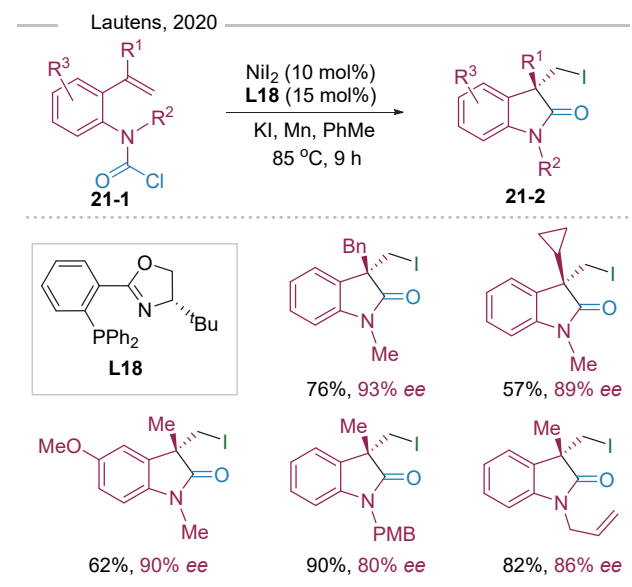
图式 20 光/镍协同催化烯烃不对称酰基-氨基甲酰化反应
Scheme 20 Nickel/photoredox-catalyzed asymmetric acylcarbamoylation of alkenes

与醛发生氢原子转移(HAT)生成酰基自由基 **20-I**, 其被 Ni^0 物种捕获后得到 Ni^{I} 酰基物种 **20-III**。酰基镍物种 **20-III** 与酰氯发生氧化加成得到 Ni^{III} 镍物种 **20-IV**, 其进一步与烯烃发生迁移插入生成中间体 **20-V**, 随后还原消除得到目标产物和一价镍物种 **20-VI**。最后, Ni^{I} 物种 **20-VI** 被 $[\text{W}]^{6-}2\text{H}^+$ 催化剂单电子还原, 生成 Ni^0 和基态 TBADT, 完成催化循环。与上述镍催化环化还原偶联类似, 作者认为, 手性镍与烯烃的迁移插入可能是该反应的对映体选择性决定步骤。

3.2 烯烃不对称酰基杂官能团化反应

过渡金属催化烯烃杂酰基化反应可以在构建环状酰基化合物的同时引入其他重要官能团, 如卤原子等, 在合成中有着重要的应用^[29]。但是, 该类型不对称反应鲜有报道。

2020 年, Lautens 等^[30]报道了镍催化邻位氨基甲酰氯取代芳基烯烃的不对称氨基甲酰碘化反应, 高对映选择性地构建了一系列 β -碘代手性氧化吲哚结构单元(Scheme 21)。该反应以 NiI_2 为镍催化剂, (*S*)-*t*-Bu-PHOX **L18** 为手性配体, Mn 为还原剂, 简单易得的 KI 为碘代试剂, 反应条件温和。为了进一步验证该方法在合成中的应用前景, 作者还利用该催化方法实现了(-)-escmethole 和(-)-phenserine 的全合成。



图式 21 邻位氨基甲酰氯取代芳基烯烃的不对称碘代氨基甲酰化反应

Scheme 21 Asymmetric carbamoyl iodination of 1,1-disubstituted styrenes

4 总结与展望

近些年来, 丰产金属镍催化不对称酰基化反应取得

了长足的进展,为 α -手性羰基类化合物的构建提供了高效的合成方法。镍催化剂的独特催化活性也为发展多类型的不对称酰基化反应提供可能,诸如镍催化不对称还原酰基化偶联和光镍协同不对称酰基化反应等。尽管如此,该领域仍存在诸多挑战:(1)不对称烷基-酰基偶联反应中,大多数烷基底物都是烷基卤底物。如何进一步拓展烷基底物的类型,发展更高效的烷基C—H键不对称酰基化偶联反应仍存在挑战。(2)目前发展的镍催化烯炔不对称酰基化反应基本都是两组分反应,利用分子内烯炔迁移插入步骤控制反应对映选择性,构建环状的手性羰基化合物。镍催化烯炔三组分不对称酰基化反应鲜有报道。(3)光镍协同催化不对称酰基化体系目前机理认知不深入,为设计发展新的不对称酰基化反应带来挑战。

References

- [1] (a) Harrington, P. J.; Lodewijk, E. *Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72.
(b) Foley, K. F.; Cozzi, N. V. *Drug Dev. Res.* **2003**, *60*, 252.
(c) Carroll, F. I.; Blough, B. E.; Abraham, P.; Mills, A. C.; Holleman, J. A.; Wolckenhauer, S. A.; Decker, A. M.; Landavazo, A.; McElroy, K. T.; Navarro, H. A.; Gatch, M. B.; Forster, M. J. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6768.
- [2] (a) Bellina, F.; Rossi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082.
(b) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 676.
(c) Pitts, C. R.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7930.
(d) Wang, P.; Yang, D.; Liu, H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3448 (in Chinese).
(王鹏, 杨旭, 刘欢, 有机化学, **2021**, *41*, 3448.)
- [3] (a) Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 234.
(b) MacMillan, D. W. C.; Watson, A. J. B. In *α -Functionalization of Carbonyl Compounds, Stereoselective Synthesis 3*, 1st ed., Vol. 3, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, **2011**, p. 675.
(c) Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748.
(d) Oliver, S.; Evans, P. A. *Synthesis* **2013**, *45*, 3179.
(e) Remeš, M.; Veselý, J. In *α -Alkylation of Carbonyl Compounds, Stereoselective Organocatalysis*, John Wiley & Sons, New York, **2013**, p. 267.
(f) Shibatomi, K.; Narayana, A. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 812.
(g) Hethcox, J. C.; Shockley, S. E.; Stoltz, B. M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6207.
(h) Cano, R.; Zakarian, A.; McGlacken, G. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 9278.
(i) Afewerki, S.; Córdova, A. *Top. Curr. Chem.* **2019**, *377*, 38.
(j) Hao, Y.-J.; Hu, X.-S.; Zhou, Y.; Zhou, J.; Yu, J.-S. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 955.
(k) Lee, H.-E.; Kim, D.; You, A.; Park, M. H.; Kim, M.; Kim, C. *Catalysis* **2020**, *10*, 861.
(l) Escudero-Casao, M.; Licini, G.; Orlandi, M. *Synlett* **2021**, *32*, 1473.
(m) Wright, T. B.; Evans, P. A. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 9196.
(n) Dong, S.; Liu, X.; Feng, X. *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55*, 415.
- [4] (a) Godard, C.; Perandones, B. F.; Gual, A.; Claver, C. In *Asymmetric Carbonylations, Comprehensive Inorganic Chemistry II*, 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, **2013**, p. 383.
(b) Davison, R. T.; Kuker, E. L.; Dong, V. M. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 1236.
(c) Bai, S.-T.; Wen, J.; Zhang, X. In *Asymmetric Carbonylation Reactions, The Chemical Transformations of C1 Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **2022**, p. 611.
- [5] (a) Agbossou, F.; Carpentier, J.-F.; Mortreux, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2485.
(b) Beller, M.; Cornils, B.; Frohning, C. D.; Kohlpaintner, C. W. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1995**, *104*, 17.
(c) Perandones, B. F.; Godard, C.; Claver, C. In *Hydroformylation for Organic Synthesis*, Springer, Berlin, **2013**, p. 79.
(d) Li, S.-L.; Li, Z.-X.; You, C.; Lv, H.; Zhang, X.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1568 (in Chinese).
(李帅龙, 李庄星, 由才, 吕辉, 张绪穆, 有机化学, **2019**, *39*, 1568.)
(e) Chakraborty, S.; Almasalma, A. A.; de Vries, J. G. *Catal. Sci. Technol.* **2021**, *11*, 5388.
(f) Shen, C.; Dong, K. *Synlett* **2022**, *33*, 815.
- [6] (a) Tasker, S. Z.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299.
(b) Ananikov, V. P. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964.
(c) Su, B.; Cao, Z.-C.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 886.
(d) Choi, J.; Fu, G. C. *Science* **2017**, *356*, eaaf7230.
(e) Dicciani, J. B.; Diao, T. *Trends Chem.* **2019**, *1*, 830.
(f) Ogoshi, S. *Nickel Catalysis in Organic Synthesis: Methods and Reactions*, John Wiley & Sons, New York, **2019**.
(g) Clevenger, A. L.; Stolley, R. M.; Aderibigbe, J.; Louie, J. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 6124.
(h) Poremba, K. E.; Dibrell, S. E.; Reisman, S. E. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8237.
(i) Zhou, Z.; Xu, S.; Zhang, J.; Kong, W. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3262.
(j) Zhu, S.; Zhao, X.; Li, H.; Chu, L. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 10836.
- [7] (a) Ding, Z.; Wang, Y.; Liu, W.; Chen, Y.; Kong, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 53.
(b) Chen, Z.-H.; Sun, R.-Z.; Yao, F.; Hu, X.-D.; Xiang, L.-X.; Cong, H.; Liu, W.-B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 4776.
- [8] Hayashi, M.; Bachman, S.; Hashimoto, S.; Eichman, C. C.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8997.
- [9] Cherney, A. H.; Kadunce, N. T.; Reisman, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7442.
- [10] Wu, B.-B.; Xu, J.; Bian, K.-J.; Gao, Q.; Wang, X.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6543.
- [11] Wu, J.; Wu, H.; Liu, X.; Zhang, Y.; Huang, G.; Zhang, C. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4322.
- [12] (a) Gui, Y.-Y.; Sun, L.; Lu, Z.-P.; Yu, D.-G. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 522.
(b) Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052.
(c) Badir, S. O.; Molander, G. A. *Chem* **2020**, *6*, 1327.
(d) Zhang, H.-H.; Chen, H.; Zhu, C.; Yu, S. *Sci. China: Chem.* **2020**, *63*, 637.
(e) Zhu, C.; Yue, H.; Chu, L.; Rueping, M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4051.
(f) Lu, F.-D.; He, G.-F.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Green Chem.* **2021**, *23*, 5379.
(g) Lu, F.-D.; Chen, J.; Jiang, X.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 12808.
(h) Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485.
(i) Zhu, S.; Li, H.; Li, Y.; Huang, Z.; Chu, L. *Org. Chem. Front.* **2022**.
- [13] Gandolfo, E.; Tang, X.; Raha Roy, S.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16854.
- [14] Shu, X.; Huan, L.; Huang, Q.; Huo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19058.
- [15] Huan, L.; Shu, X.; Zu, W.; Zhong, D.; Huo, H. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 3536.
- [16] Donets, P. A.; Cramer, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11772.

- [17] (a) Chen, J.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 14089.
(b) Chen, J.; Deng, G.; Wang, Y.; Zhu, S. *Chin. J. Chem.* **2023**, *41*, 294.
- [18] Jiang, X.; Sheng, F.-T.; Zhang, Y.; Deng, G.; Zhu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 21448.
- [19] (a) Derosa, J.; Apolinar, O.; Kang, T.; Tran, V. T.; Engle, K. M. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4287.
(b) Luo, Y.-C.; Xu, C.; Zhang, X. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38*, 1371.
(c) Qi, X.; Diao, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8542.
(d) Tu, H.-Y.; Zhu, S.; Qing, F.-L.; Chu, L. *Synthesis* **2020**, *52*, 1346.
(e) Xu, L.; Wang, F.; Chen, F.; Zhu, S.-Q.; Chu, L.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2022**, *42*, 1 (in Chinese).
(徐磊, 王方, 陈凡, 朱圣卿, 储玲玲, 有机化学, **2022**, *42*, 1.)
- [20] Li, Y.; Zhang, F.-P.; Wang, R.-H.; Qi, S.-L.; Luan, Y.-X.; Ye, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19844.
- [21] He, F.; Hou, L.; Wu, X.; Ding, H.; Qu, J.; Chen, Y. *CCS Chem.* **2023**, *5*, 341.
- [22] Lan, Y.; Wang, C. *Commun. Chem.* **2020**, *3*, 45.
- [23] Wu, J.; Wang, C. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 6407.
- [24] Wu, X.; Qu, J.; Chen, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 15654.
- [25] Wu, X.; Luan, B.; Zhao, W.; He, F.; X.-Y. Wu, J. Qu, Y. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202111598.
- [26] Wu, X.; Turlik, A.; Luan, B.; He, F.; Qu, J.; Houk, K. N.; Chen, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202207536.
- [27] Zhang, C.; Wu, X.; Xia, T.; Qu, J.; Chen, Y. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 5964.
- [28] Fan, P.; Lan, Y.; Zhang, C.; Wang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2180.
- [29] Marchese, A. D.; Larin, E. M.; Mirabi, B.; Lautens, M. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1605.
- [30] Marchese, A. D.; Wollenburg, M.; Mirabi, B.; Abel-Snape, X.; Whyte, A.; Glorius, F.; Lautens, M. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4780.

(Zhao, C.)