

镍催化 1,3-二烯的不对称氢烷氧化化反应

杨帆 谢建华*

(南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

Nickel-Catalyzed Asymmetric Hydroalkoxylation of 1,3-Dienes

Yang, Fan Xie, Jianhua*

(State Key Laboratory and Institute of Elemento-Organic Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

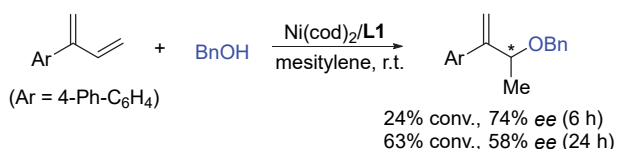
手性醚类化合物广泛存在于具有重要生物活性的天然产物^[1]和药物分子中^[2], 发展高效高选择性不对称构建碳-氧键的方法吸引了化学家们极大的兴趣. 过渡金属催化不饱和烃的不对称氢烷氧化化反应是最具吸引力的原子经济性方法, 但成功的例子仅限于铑、钌、钯及金等贵金属催化炔烃和联烯的不对称氢烷氧化化反应^[3]. 近年来, 利用镍等丰产金属来实现不饱和烃的不对称氢烷氧化化反应受到了关注, 但实现区域和对映选择性的精准控制仍然存在巨大的挑战. Mazet 等^[4]发现二茂铁骨架膦-噁唑啉配体的镍催化剂可实现 2-芳基 1,3-丁二烯与醇的不对称氢烷氧化化, 但对映选择性中等, 且随着反应的进行而明显降低(Scheme 1). 随后, Sauthier 等^[5]用联苯骨架手性双膦配体 SegPhos 的镍催

化剂可获得高达 77% *ee* 的对映选择性, 但反应的区域和对映选择性同样随反应的进行也逐渐降低.

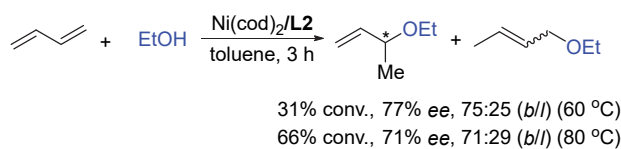
最近, 北京理工大学前沿交叉科学研究院&化学与化工学院杨小会课题组和美国加州大学欧文分校 Dong 课题组^[6]合作, 在镍催化 1,3-二烯与脂肪醇的不对称氢烷氧化化反应方面取得了重要进展. 她们采用手性双膦配体 Me-Duphos 的镍催化剂实现了系列单取代 1,3-二烯与脂肪醇的高区域和对映选择性不对称氢烷氧化化反应, 从而为光学活性手性烯丙基醚的不对称合成提供了原子经济性新方法(Scheme 1).

近年来, 她们一直致力于不饱和烃的不对称氢官能化反应研究, 发展了包括钯和铑催化的取代 1,3-二烯的不对称氢胺基化、氢硫化等不对称氢官能化反应^[7-8].

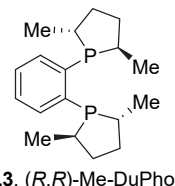
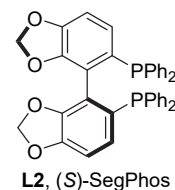
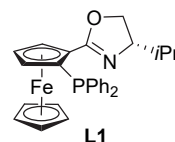
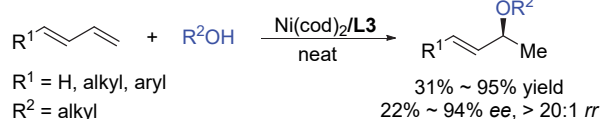
Mazet (2019):



Sauthier (2021):



Yang & Dong (2023): this work



图式 1 镍催化 1,3-二烯的不对称氢烷氧化化反应

Scheme 1 Ni-catalyzed asymmetric hydroalkoxylation of 1,3-dienes

* Corresponding author. E-mail: jhxie@nankai.edu.cn. Published online May 12, 2023.

受这些工作的启发,她们进一步合作研究了 1,3-二烯与脂肪醇的不对称氢烷氧基化反应,发现 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 与手性双膦配体(*R,R*)-Me-Duphos 现场形成的镍催化体系在无溶剂条件下对系列单取代 1,3-二烯与甲醇等脂肪醇的不对称氢烷氧基化给出了高收率(高达 95%)、优秀的区域选择性(>20:1)和对映选择性(高达 92% ee) (Scheme 2). 这也是首例丰产金属催化 1,3-二烯的高区域选择性和对映选择性不对称氢烷氧基化反应。

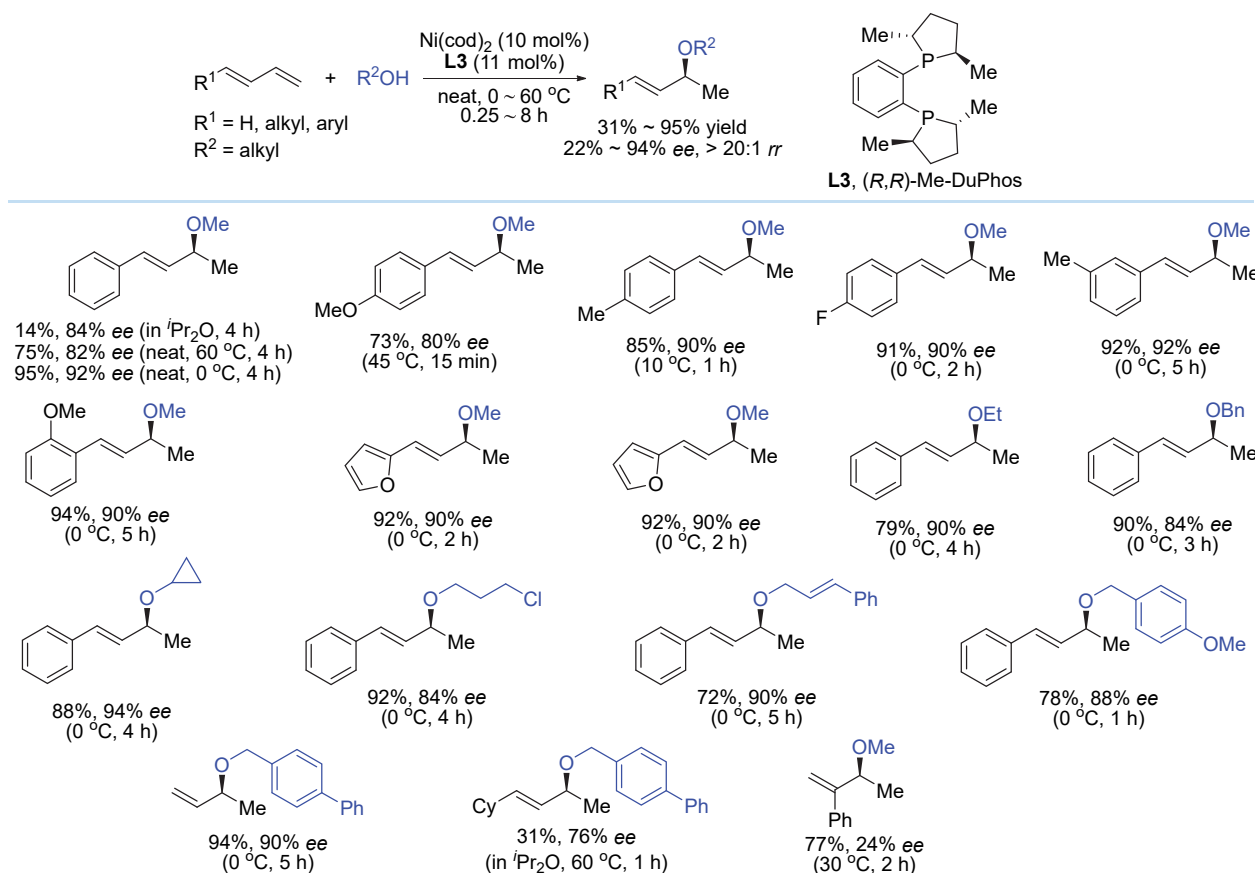
在该镍催化 1,3-二烯与脂肪醇的不对称氢烷氧基化反应中,是否添加溶剂是实现高对映选择性的关键因素.如添加异丙醚等溶剂,反应活性和对映选择性低,且随着反应时间延长,对映选择性也会显著降低.无溶剂条件很好地克服了反应活性低以及对映选择性随反应时间延长而降低的不足.此外,在无溶剂条件下将反应温度降低到 0 °C 后,对映选择性显著提高.在优化条件下,一系列 1-芳基/杂芳基取代 1,3-丁二烯与甲醇等脂肪醇反应都获得了高收率和高对映选择性,对 1-烷基和 2-芳基取代 1,3-丁二烯只取得较低的对映选择性。

基于实验结果及文献报道,她们提出了经配体到配体的氢转移(LLHT)机理^[9-10](Scheme 3).首先是镍前体 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 与配体进行配体交换生成活性镍中间体 **I**,接着

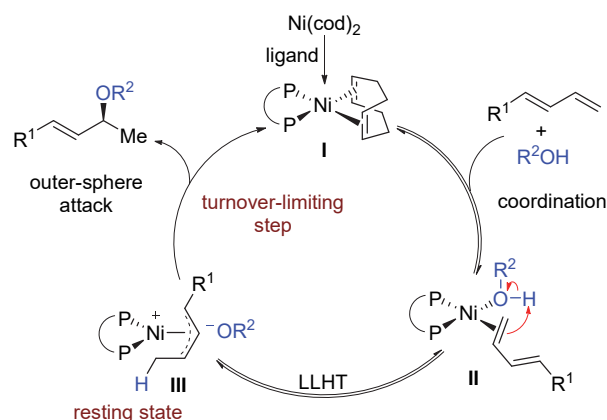
1,3-二烯和脂肪醇通过配体交换,与中心金属镍配位生成活性镍中间体 **II**.随后,活性镍中间体 **II** 中配位的脂肪醇与 1,3-二烯经氢转移形成烯丙基镍阳离子中间体 **III**.最后,烷氧负离子通过外球模式亲核进攻中间体 **III** 的 C(3),完成碳-氧成键,并与镍金属解离生成手性烯丙醚,同时再生活性镍中间体 **I**,完成催化循环。

为验证上述机理,她们分别向反应体系中加入酸性和碱性添加物,发现添加酸反应不能发生,而添加碱反应仍可进行.低温 ^1H NMR 未观测到 Ni-H 物种的信号,说明反应中不涉及 Ni-H 插入过程.氘代实验显示该反应具有二级动力学同位素效应(KIE=1.1),且氘原子仅出现在产物的末端碳原子上,而回收的 1,3-二烯末端碳原子也被氘代,表明配体到配体的氢转移是可逆的.据此,她们推测烷氧负离子的外球模式亲核进攻是反应的决速步骤.反应的动力学研究表明,醇的浓度升高会抑制烷氧负离子的亲核进攻速率,表明烷氧负离子可以被其与醇形成的氢键所稳定.此外, ^{31}P NMR 和 ESI-MS 验证了反应过程中存在烯丙基镍中间体 **III**,但并不能排除其他 Ni-OMe 中间体存在的可能。

此外,为探究手性烯丙醚产物消旋化的原因,她们还发现烯丙基甲基醚与苄醇在无溶剂条件下反应不发



图式 2 镍催化 1,3-二烯与脂肪醇的不对称氢烷氧基化反应
Scheme 2 Ni-catalyzed asymmetric hydroalkoxylation of 1,3-dienes with aliphatic alcohols



图式 3 涉及配体到配体的氢转移可能反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism via ligand-to-ligand hydrogen transfer (LLHT)

生醇的交换生成烯丙基苄基醚; 当添加异丙醚作溶剂后则会有少量烯丙基苄基醚生成, 表明发生了醇的可逆交换反应. 在无溶剂下重复 Mazet 发展的镍催化体系^[4], 发现反应的对映选择性也不随反应时间延长而降低, 这表明无溶剂可抑制反应的可逆, 从而避免了烯丙醚产物随反应的进行而消旋化.

综上所述, 杨小会和 Dong 团队实现了具有挑战性的镍催化 1,3-二烯与醇的高区域和对映选择性氢烷基化反应, 为碳-氧键的不对称构建提供了原子经济性新方法, 并发现采用无溶剂可抑制镍催化碳-氧键因可逆断裂而引起手性烯丙醚产物消旋化的问题. 这为不饱和烃的不对称氢官能化反应研究提供了借鉴和指导.

References

- [1] Domínguez de Maria, P.; van Gemert, R. W.; Straathof, A. J. J.; Hanefeld, U. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 370.
- [2] Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3451.
- [3] Kennemur, J. L.; Maji, R.; Scharf, M. J.; List, B. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14649.
- [4] Tran, G.; Mazet, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9124.
- [5] Miffler, A.; Suisse, I.; Mortreux, A.; Sauthier, M. *Catal. Lett.* **2021**, *151*, 27.
- [6] Li, Q.; Wang, Z.; Dong, V. M.; Yang, X.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 3909.
- [7] Jiu, A. Y.; Slocumb, H. S.; Yeung, C. S.; Yang, X.-H.; Dong, V. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 19660.
- [8] Yang, X.-H.; Davison, R. T.; Nie, S.-Z.; Cruz, F. A.; McGinnis, T. M.; Dong, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3006.
- [9] Cheng, L.; Li, M.-M.; Li, M.-L.; Xiao, L.-J.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *CCS Chem.* **2022**, *4*, 2612.
- [10] Li, J.-F.; Pan, D.; Wang, H.-R.; Zhang, T.; Li, Y.; Huang, G.; Ye, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 18810.

(Zhao, C.)