

光镍双催化实现 C(sp)—C(sp³)对映收敛还原交叉偶联反应

王璐锦 阴国印*

(武汉大学高等研究院 武汉 430072)

Enantioconvergent C(sp)—C(sp³) Reductive Cross-Coupling Enabled by Dual Nickel/Photoredox Catalysis

Wang, Lujin Yin, Guoyin*

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

镍催化的不对称交叉偶联反应是构建碳碳(C—C)键最有效的方法之一,在有机合成中获得了广泛的应用^[1]。目前主要发展了两种体系类型(图 1A),一是传统的亲电试剂和亲核试剂的直接偶联反应,但是该体系中,由于金属有机试剂往往需要预制备,对空气、水等比较敏感,同时官能团兼容性差,因此受到一定的限制。为了克服这些问题,之后又发展了镍催化的不对称还原偶联反应,在外加还原剂的条件下,实现了两个亲电试剂的不对称交叉偶联反应,然而这方面的研究工作反应类型比较有限,还主要集中于手性 C(sp²)—C(sp³)键的构建^[2]。为了突破上述两个体系的限制,近年来,同济大学化学科学与工程学院徐涛课题组^[3-4]发展了光镍双催化不对称还原偶联体系,实现了一系列之前难以实现的还原偶联新类型,进一步突破了镍催化不对称偶联瓶颈,大大促进了镍催化手性成键的应用范围。在此研究基础之上,最近该课题组报道了 α -溴磷酸酯与炔基溴在光镍双催化下实现的对映收敛 C(sp)—C(sp³)还原交叉偶联反应,为手性 α -炔基磷酸酯的模式化制备提供了简单、高效的方法(图 1C)^[5]。

具有光学活性的有机磷化合物在过去的几十年里受到了广泛的关注,其手性衍生物在农药、医药中有很大的应用价值,还能作为不对称催化的特殊配体。尽管通过 α,β -不饱和酯、酮、酰胺等的不对称氢磷化反应取得了许多进展,但过渡金属催化的对映收敛交叉偶联反应仍然是模块化合成手性含磷分子的最重要策略之一^[6]。在之前的工作中,利用镍催化偶联反应已经实现了磷酸酯 α 不对称烷基化反应^[7]和 α 不对称芳基化反应^[8](图 1B)。但是,对于 α 炔基的手性磷酸酯类化合物

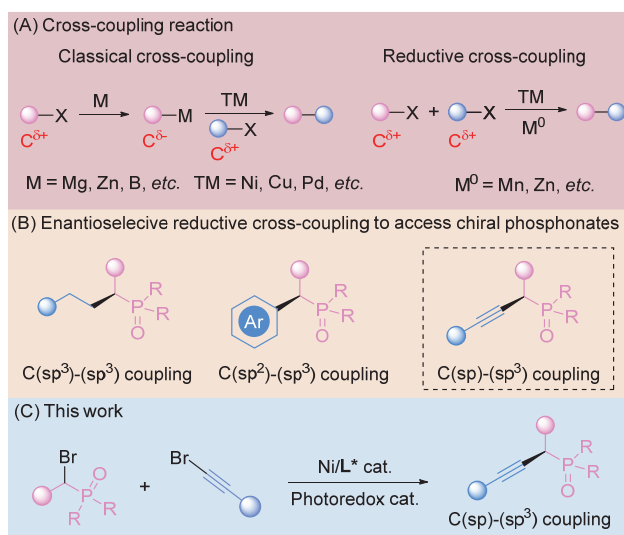


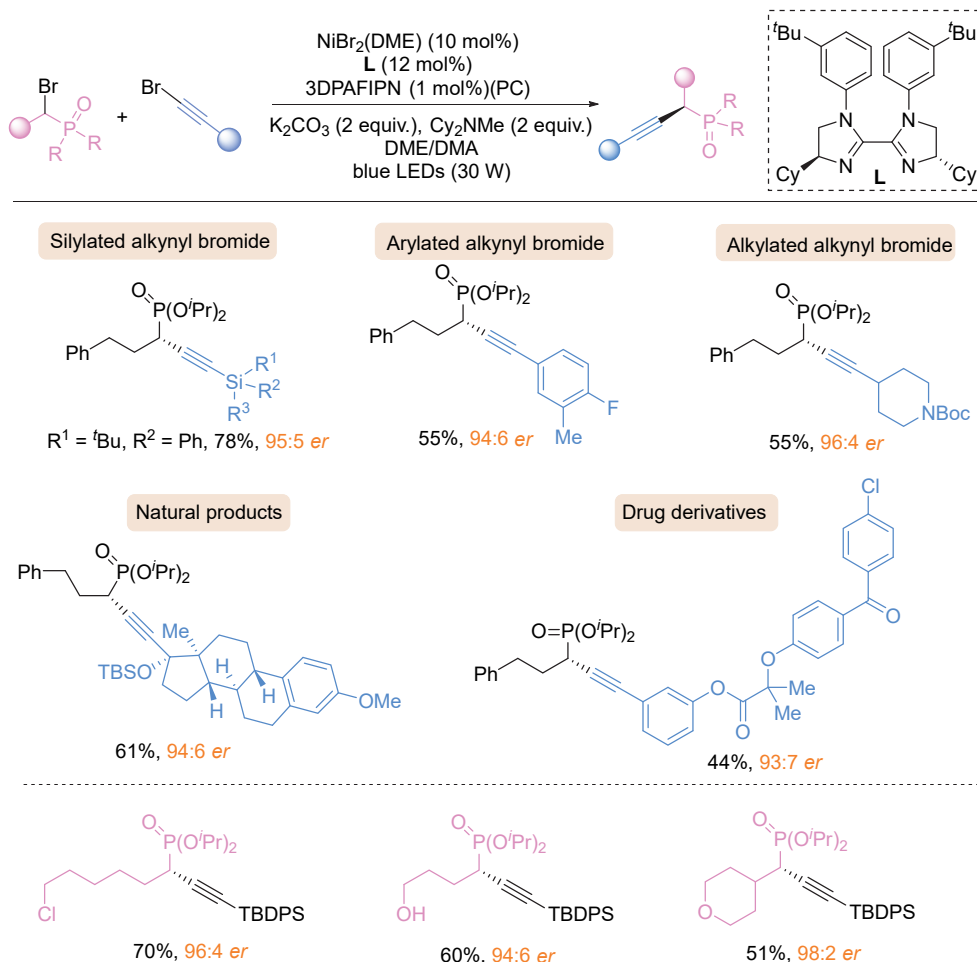
图 1 还原交叉偶联反应的进展

Figure 1 Development of reductive cross-coupling reaction

的合成还没有非常便利的方法。传统的方法通常依赖于多步转化或亲核加成,且底物受限,因此该工作为手性 α -炔基磷酸酯提供了一种非常理想的模块化合成方法,并且有效地避免上述局限性。

作者经过条件筛选,在 NiBr₂(DME)和 3DPAFIPN 双重催化的条件下,确定了用双齿氮配体为手性配体, K₂CO₃ 为碱, Cy₂NMe 为还原剂, 乙二醇二甲醚(DME)/ N,N-二甲基乙酰胺(DMA)为混合溶剂作为最佳的反应条件(图 2)。镍/光氧化还原催化对映收敛交叉偶联反应对底物具有优良的耐受性。一系列芳香化的炔基溴以及带有并环或杂芳骨架的炔基溴化物都适合进行 C(sp)—C(sp³)交叉偶联,产物都具有优异的对映选择性。该方案

* Corresponding author. E-mail: yinguoyin@whu.edu.cn. Published online June 2, 2023.

图2 镍/光协同催化实现 $C(sp)-C(sp^3)$ 对映收敛还原交叉偶联反应Figure 2 Enantioconvergent $C(sp)-C(sp^3)$ reductive cross-coupling enabled by dual nickel/photoredox catalysis

还可用于将含磷结构引入药物衍生物或天然产物中. 各种各样在 β 位置单取代或双取代的磷酸酯几乎都表现出较高的对映选择性和良好的转化. 一系列官能团, 如烷基氯、醚、硫醚、酰胺、酯以及受保护或未受保护的醇, 都可以很好地兼容并以此获得目标交叉偶联产物, 这为进一步转化提供了机会.

作者还对 $C(sp)-C(sp^3)$ 还原交叉偶联的反应机理进行了研究, 分别采用两种单一还原体系进行自由基加成反应, 探究烷基自由基形成的机理. 实验结果表明, 这种双催化的条件下, 烷基自由基很可能是由光催化循环而不是镍催化形成的. 然后根据现有的数据提出可能的催化循环机理(图3). 炔基溴与催化剂物种 **I** 氧化加成形成镍中间体 **II**. 该物种 **II** 捕获由光氧化还原催化循环产生的笼外烷基自由基 **III**, 从而形成 Ni^{III} 中间体 **IV**. 它经过还原消除生成目标偶联产物和 Ni^I 物种 **V**, Ni^I 物种 **V** 被另一个光氧化还原催化循环还原, 再生成 Ni^0 催化剂 **I**, 从而继续催化循环.

综上, 徐涛课题组报道了在光镍双催化体系下, 炔

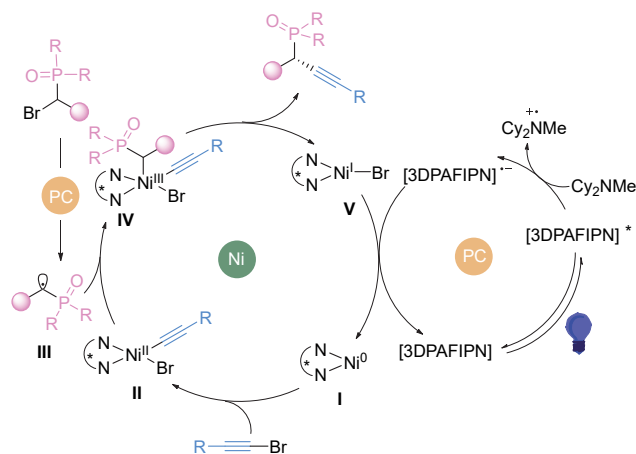


图3 催化循环机理推测

Figure 3 Proposed catalytic cycle mechanism

基溴化物和 α -溴磷酸酯的 $C(sp)-C(sp^3)$ 还原交叉偶联反应. 温和的反应条件使其具有良好的底物普适性、较高的对映选择性和优异的官能团兼容性. 值得一提的是, 该方法为合成手性 α -炔基磷酸酯提供了一种直接的

模块化策略, 进一步体现了该双催化体系在当前还原偶联反应中的优势.

References

- [1] Choi, J. C.; Fu, G. C. *Science* **2017**, 365, 152.
- [2] Poremba, K. E.; Dibrell, S. E.; Reisman, S. E. *ACS Catal.* **2020**, 10, 8237.
- [3] Zhou, P.; Li, X. X.; Wang, D.; Xu, T. *Org. Lett.* **2021**, 23, 4683.
- [4] Zhou, J.; Wang, D.; Xu, W. H.; Xu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 2081.
- [5] Wang, H.; Wu, X.; Xu, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202218299.
- [6] Yue, W. J.; Xiao, J. Z.; Zhang, S.; Yin, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 7057.
- [7] 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.
- [8] Wang, H.; Zheng, P.; Wu, X.; Li, Y.; Xu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 3989.

(Cheng, F.)