

镍催化末端烯烃与烷基卤代物的区域和对映选择性硼化偶联反应

王贺盼 徐涛*

(同济大学化学科学与工程学院 上海 200092)

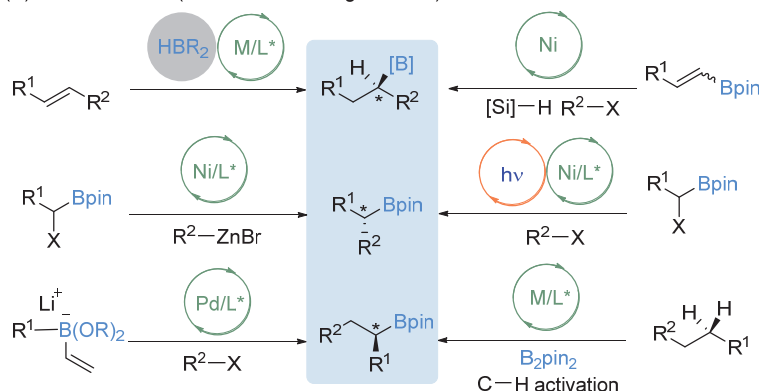
Nickel-Catalyzed Regio- and Enantioselective Borylative Coupling of Terminal Alkenes with Alkyl Halides

Wang, Hepan XU, Tao*

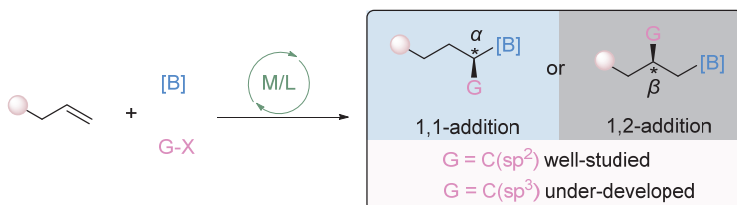
(School of Chemical Science and Engineering, Tongji University, Shanghai 200092)

手性硼酸酯化合物在合成化学中是一类十分重要的结构单元, 可以进行多种后续官能团的转化, 尤其在C(sp³)-B键的立体定向转化方面引起了广泛的关注^[1]. 近几年, 化学家们在金属催化烯烃与前手性碳亲电试剂的不对称硼化以及前手性含硼化合物的不对称催化方面取得了重大进展^[2-4]. 科学家们基于四配位硼中心的

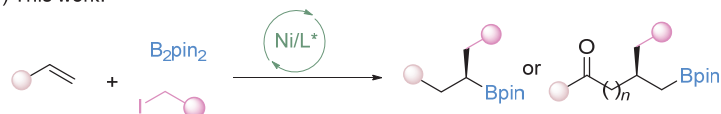
1,2-金属盐重排策略, 亦可实现手性硼酸酯化合物的合成^[5], 此外, C(sp³)-H键的不对称硼化作为一个重要的新兴领域, 在不对称过渡金属催化方面得到了突破^[6]. 然而, 这些合成策略中往往存在底物需预先制备以及导向基团的引入等问题, 在应用中仍然受到一定的限制 (Scheme 1, A).

(A) Previous works (limited to α -stereogenic BEs):

(B) Regio- and enantioselective borylative difunctionalization of alkenes



(C) This work:



图式1 金属催化烯烃的不对称硼化双官能团化反应

Scheme 1 Metal-catalyzed enantioselective borylative difunctionalization of alkenes

* Corresponding author. E-mail: taoxu@tongji.edu.cn. Published online August 31, 2023.

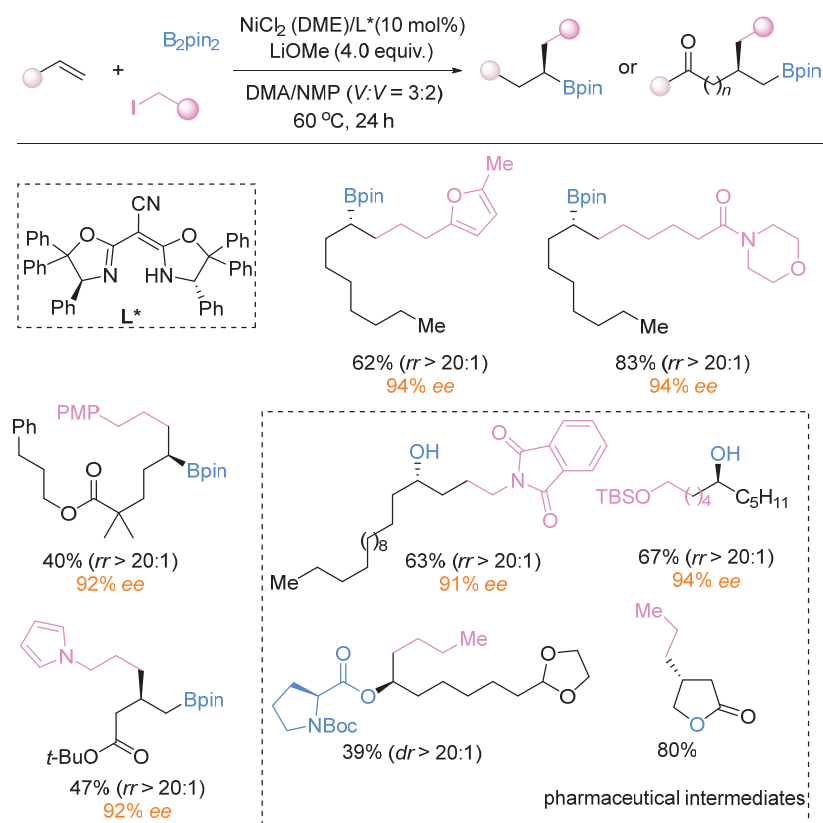
金属催化烯烃的不对称双官能团化是另一个有吸引力的手性硼酸酯合成策略,该方法起始原料丰富且易得,同时具有高效的合成效率.此外,末端烯烃的硼化偶联可以构建1位或2位具有立体中心的分子(Scheme 1, B)^[7].因此,该策略不仅为获得手性 α -立体中心的硼酸酯化合物提供了机会,而且为合成手性 β -立体中心硼酸酯化合物提供了途径.尽管人们开发了不同金属和配体的催化体系,但该策略的合成潜力仍有局限性.例如,构建硼酸酯 α -立体中心局限于苄基和烯丙基位置^[8],另外,合成手性 β -硼酸酯的反应仅限于苯乙烯类化合物^[9].未活化的烷基亲电试剂与烯烃的对映选择性硼化偶联反应还有待开发(Scheme 1, B).

近期武汉大学高等研究院阴国印课题组^[10]在之前工作的基础上,与上海人工智能实验室李玉强合作,报道了末端烯烃与 sp^3 碳亲电试剂的不对称硼化偶联反应,成功合成了一系列手性 α -立体中心硼酸酯化合物和 β -立体中心硼酸酯化合物(Scheme 1, C).然而实现该反应有诸多挑战,首先, sp^3 碳亲电试剂的氧化加成更困难,可能需要新的配体来调节多组分反应的化学选择性.此外,链行走不仅发生在烯烃部分,也可以发生在烷基亲电试剂上.

作者通过条件筛选发现,阴离子双噁唑啉作为手性

配体, $\text{NiCl}_2(\text{DME})$ 为催化剂, LiOMe 为碱, N,N -二甲基乙酰胺(DMA)/ N -甲基吡咯烷酮(NMP)为混合溶剂,反应温度为 $60\text{ }^\circ\text{C}$,为最佳的反应条件(Scheme 2).镍催化烯烃不对称硼化双官能团化反应具有优良的官能团耐受性,带有芳基和杂芳基以及可转化的烯烃、醚、酯、酰亚胺和酰胺伯烷基亲电试剂,都可以很好地兼容并得到硼化偶联产物.值得注意的是,对于没有强配位官能团的未活化末端烯烃得到了1,1-加成产物,相反,带有螯合基团的烯烃可以生成稳定的环状镍物种中间体,抑制 β -氢化物的消除,从而获得具有 β -立体中心的伯烷基硼酸酯化合物.该方法还可用于复杂结构手性硼化合物的合成.有趣的是,迁移碳硼化产物可以从与烯基芳烃的反应中分离出来,但在更富电子的苄基位置具有位点选择性.此外,该方案简化了四种药物分子关键中间体的合成路线,这些结果展示了该反应潜在的应用价值.

随后,作者对镍催化的不对称反应进行了机理实验,并与理论计算相结合,提出了可能的反应机理.首先,镍催化剂与手性配体产生的手性镍催化剂 **I**,通过与 B_2pin_2 转金属化启动反应,生成硼基镍物种 **II**.当使用缺乏强螯合基团的烯烃时,发生烯烃迁移插入,获得烷基 $\text{Ni}(\text{II})$ 物种 **III**,随后快速的 β -氢消除和迁移插入,产生硼稳定镍物种 **V-A**和**V-B**,再与卤化物的单电子氧



图式 2 镍不对称催化烯烃的硼化双官能团化反应

Scheme 2 Nickel-catalyzed enantioselective borylative difunctionalization of alkenes

