

双核镍催化 1,3-二烯的 Z 式选择性 1,4-氢芳基化

门泊儒 陆 熹*

(中国科学技术大学应用化学系 合肥 230026)

Dinuclear Nickel-Catalyzed Z-Selective 1,4-Hydroarylation of 1,3-Dienes

Men, Boru Lu, Xi*

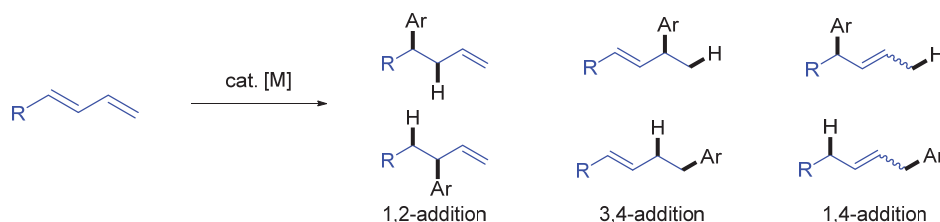
(Department of Applied Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

精准控制反应选择性是有机合成化学的一项难题,特别是将一些已知的产物选择性转换为以前无法获得的新异构体^[1]. 烯烃的氢芳基化反应为构建 C(sp³)-C(sp²)键提供了有效的途径. 其中, 1,3-二烯的选择性氢芳基化反应是合成官能化烯丙基芳烃的重要方法. 然而, 选择性地生成特定的产物是一项长期的挑战, 因为反应至少存在三种竞争途径, 即 1,2-、3,4-和 1,4-加成, 以及每种产物中双键的 Z 式和 E 式选择性(Scheme 1,

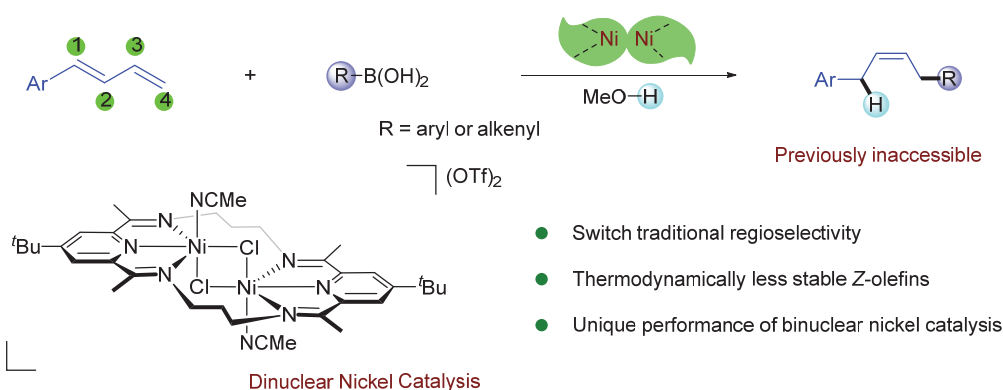
a)^[2]. 长期以来, 1,3-二烯的氢芳基化反应往往局限于获得 4,3-选择性的氢芳基化产物^[3]. 因此, 发展新的策略突破 1,3-二烯氢芳基化反应的现有选择性是一个挑战性难题.

中国科学院上海有机化学研究所王晓明课题组^[4]长期致力于多金属物种反应体系研究, 特别是在开发仿酶双(多)核金属催化剂和金属物种的现场簇集和催化等研究方向取得了系列进展. 前期, 王晓明课题组报道了

(a) General selectivity in transition-metal-catalyzed hydroarylation of 1,3-dienes



(b) Unprecedented (Z)-1,4-hydroarylation of 1,3-dienes (this work)



图式 1 过渡金属催化 1,3-二烯的选择性氢芳基化

Scheme 1 Transition-metal-catalyzed selective hydroarylation of 1,3-dienes

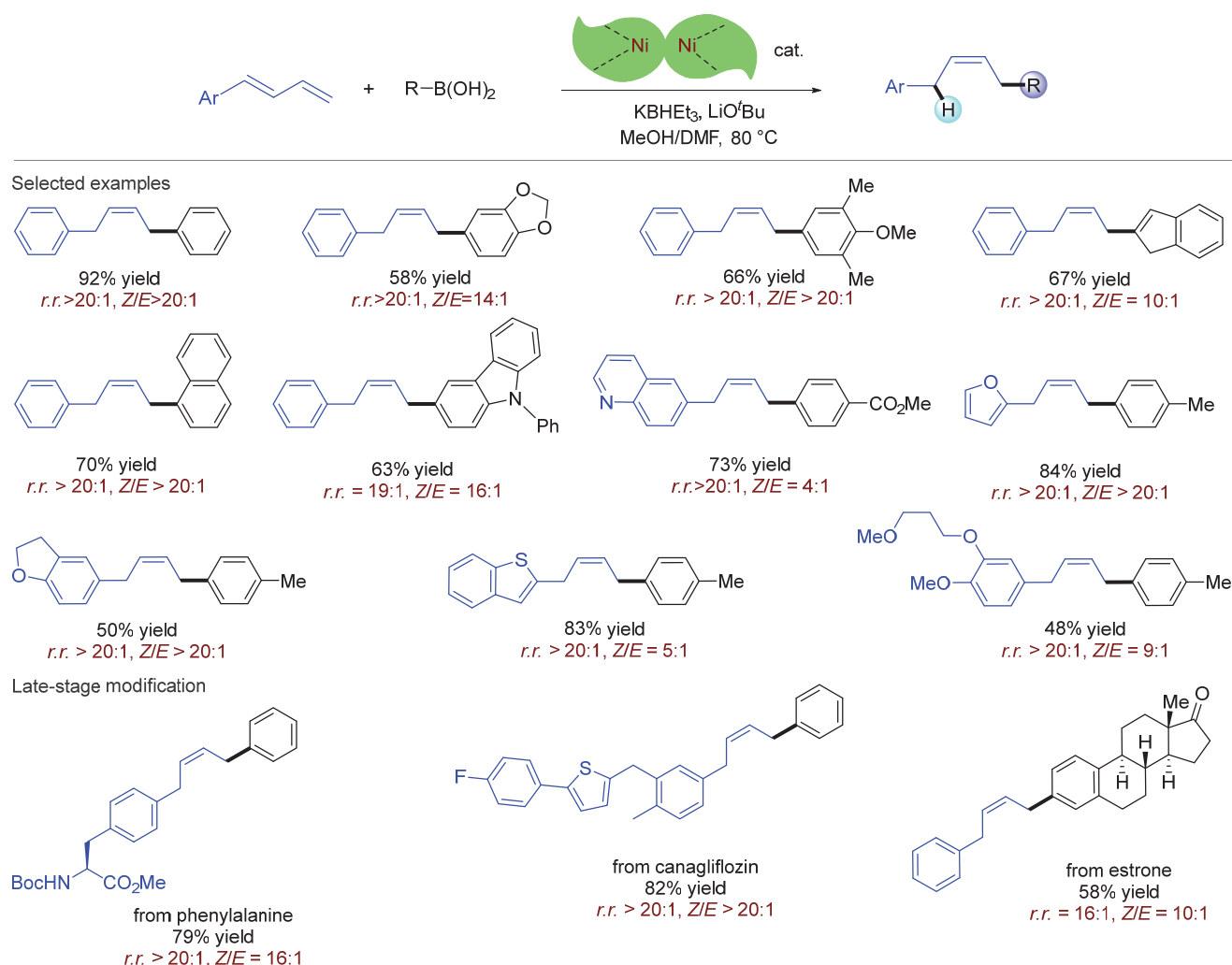
* Corresponding author. E-mail: luxl@mail.ustc.edu.cn. Published online December 17, 2023.

大环双核钴催化内炔烃的立体发散性半还原反应, 只需调节水的用量就可以良好的化学和立体选择性获得 *Z* 式和 *E* 式烯烃^[5]. 最近, 他们与合作者^[6]在双核镍催化 1,3-二烯的选择性氢芳基化反应方面取得了重要进展 (Scheme 1, b). 研究团队以大环双(吡啶双亚胺)配体搭载的双核镍络合物为催化剂, 高效实现了 1,3-二烯与芳基硼酸的 *Z* 式选择性 1,4-氢芳基化反应. 通过机理实验以及南开大学化学学院彭谦课题组合作进行理论计算, 他们初步揭示了反应可能的双核金属催化机制.

近年来, 具有氧化还原活性的吡啶双亚胺配体搭载的金属络合物在丰产金属催化领域受到了化学工作者的广泛关注^[7]. 王晓明课题组首先合成了大环双(吡啶双亚胺)配体搭载的双核镍络合物, 单晶 X 射线衍射表明该络合物中每个镍金属中心呈扭曲的八面体配位构象, 每个镍金属中心与吡啶双亚胺配体三齿配位和一分子乙腈单配位结合, 两个镍金属核之间还形成两个氯桥键.

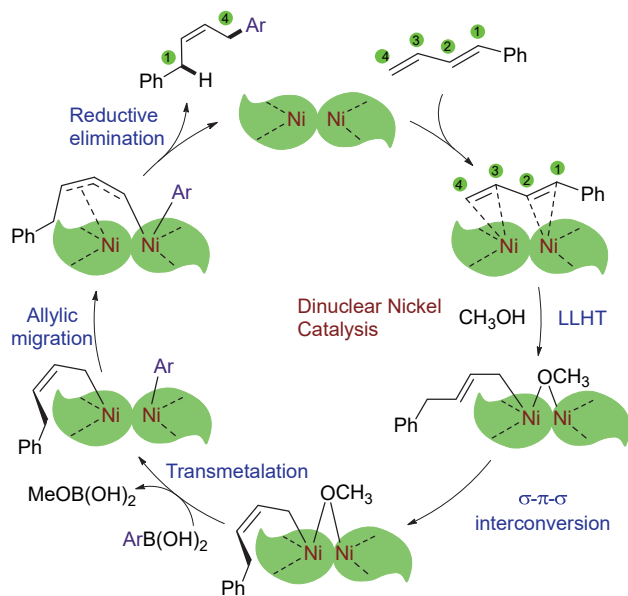
经过细致的条件筛选, 研究团队确定双核镍络合物作为催化剂, 在 KBHET_3 和 LiO^tBu 存在下, 使用甲醇和 *N,N*-二甲基甲酰胺混合物为溶剂, 以 93% 的产率获得了具有高度 *Z* 式选择性的 1,4-氢芳基化产物, 而使用单核吡啶双亚胺镍络合物以及双噁唑啉、吡啶双噁唑啉等氮配体与镍盐的组合主要得到已知的 4,3-氢芳基化产物. 随后, 在最优条件下, 作者对底物普适性进行了详细考察 (Scheme 2). 该反应具有丰富的底物适用范围和优异的官能团兼容性, 适用于各种单取代、多取代、杂环硼酸和烯基硼酸以及多种取代的 1,3-二烯. 值得一提的是, 该反应可以应用于药物分子的后期功能化修饰, 便捷高效地合成了相应的 *Z* 式烯烃产物.

研究团队开展了一系列机理实验研究, 包括控制实验、氘代实验、动力学同位素效应实验及 Hammett 方程等, 并与彭谦课题组开展理论计算合作. 通过机理实验和理论计算, 提出了反应可能的机理 (Scheme 3). 首先,



图式 2 代表性底物
Scheme 2 Representative substrates

反应通过金属-烯烃的反式双配位模式活化 1,3-二烯, 经双核协同的配体到配体氢转移(LLHT)过程形成 *E* 式烯丙基中间体, 随后发生 σ - π - σ 异构, 生成 *Z* 式烯丙基中间体. 再与芳基硼酸发生转金属化, 通过烯丙基迁移继而还原消除得到 *Z* 式选择性 1,4-氢芳基化产物. 产物的区域选择性取决于双核金属结构与二烯的双金属配位模式, σ - π - σ 异构化步骤中烯丙基中间体的芳基单元与配体间的 π - π 相互作用被认为是导致反应的 *Z* 式选择性的的重要因素.



图式 3 推测的反应机理

Scheme 3 Proposed reaction mechanism

综上所述, 王晓明课题组、彭谦课题组及其合作者等通过大环双(吡啶双亚胺)配体搭载的双核镍络合物实现了 1,3-二烯的 1,4-区域选择性氢芳基化, 高效合成了一系列官能化的 *Z* 式烯烃产物. 反应具有优秀的区域和立体选择性, 适用于药物分子的后期功能化修饰, 具有广阔的合成化学应用前景. 双核镍金属配合物独特的催化活性有望实现单核镍催化剂难以获得的反应活性和选择性.

References

- [1] Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 5352.
- [2] Holmes, M.; Schwartz, L. A.; Krische, M. J. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 6026.
- [3] Xiao, L.-J.; Cheng, L.; Feng, W.-M.; Li, M.-L.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 461.
- [4] (a) Jiao, J.; Wang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 17088.
(b) Li, C.; Song, S.; Li, Y.; Xu, C.; Luo, Q.; Guo, Y.; Wang, X. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 3813.
(c) Lu, B.; Liang, X.; Zhang, J.; Wang, Z.; Peng, Q.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 11799.
(d) Li, Z.; Zhao, F.; Ou, W.; Huang, P.-Q.; Wang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 26604.
(e) He, Y.; Wang, Y.; Li, S.-J.; Lan, Y.; Wang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202115497.
(f) Yang, Y.; Lu, B.; Xu, G.; Wang, X. *ACS Cent. Sci.* **2022**, 8, 581.
(g) Wang, G.-Y.; Ge, Z.; Ding, K.; Wang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202307973.
(h) Cai, Q.; Rao, H.; Li, S.-J.; Lan, Y.; Ding, K.; Wang, X. *Chem* **2023**, DOI: 10.1016/j.chempr.2023.09.006.
- [5] Chen, K.; Zhu, H.; Li, Y.; Peng, Q.; Guo, Y.; Wang, X. *ACS Catal.* **2021**, 11, 13696.
- [6] Chen, K.; Zhu, H.; Liu, S.; Bai, J.; Guo, Y.; Ding, K.; Peng, Q.; Wang, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 24877.
- [7] (a) Gibson, V. C.; Redshaw, C.; Solan, G. A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1745.
(b) Chirik, P. J.; Wieghardt, K. *Science* **2010**, 327, 794.

(Zhao, C.)